
СОДЕРЖАНИЕ

Том 61, номер 1, 2021

Общая радиобиология

Изменение иммуномодулирующих и аттрактивных свойств летучих выделений мышей после радиационного воздействия или индукции “эффекта свидетеля”

Б. П. Суринов, В. Г. Исаева, Н. Н. Духова, А. Н. Шарецкий

5

Радиационная эпидемиология

Риск заболеваемости немеланомным раком кожи в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению

М. В. Банникова, Т. В. Азизова, Е. С. Григорьева, В. Л. Рыбкина

14

Комбинированные воздействия

Влияние на гемостаз малых доз ионизирующей радиации с индукторами окислительного стресса нелучевой природы

А. Н. Старосельская

25

Радиационная физиология

Нарушение когнитивных функций и развитие нейровоспаления в отдаленный период после однократного γ -облучения головы мышей

*А. С. Жирник, О. Д. Смирнова, Ю. П. Сёмочкина,
К. Д. Шibaева, А. В. Родина, М. Г. Ратушняк, Е. Ю. Москалёва*

32

История науки

Становление и развитие радиобиологии и радиационной медицины в России в конце XIX и первой половине XX века

А. Н. Гребенюк, Л. А. Кушнир, А. А. Тимошевский

44

Неионизирующие излучения

Современные представления о механизмах действия ультрафиолетового излучения на клетки и субклеточные системы

В. Г. Артюхов, О. В. Башарина

54

К вопросу об эффективности ЭМП, модулированных частотами в диапазоне ритмов ЭЭГ

С. Н. Лукьянова, Ю. Г. Григорьев, В. С. Степанов

69

Радионуклиды

Накопление долгоживущих радионуклидов озерной лягушкой в водоеме-охладителе Белоярской АЭС

М. Я. Чеботина, В. П. Гусева, Д. Л. Берзин

79

Радиоэкология

Анализ закономерностей всасывания радионуклидов
в желудочно-кишечном тракте сельскохозяйственных животных

Н. Н. Исамов, С. В. Фесенко

87

Оценка эколого-экономического ущерба от радиоактивного
загрязнения окружающей среды

И. И. Крышев, А. А. Бурякова, Т. Г. Сазыкина

105

Contents

Vol. 61, No. 1, 2021

General Radiobiology

The Changes in Immunomodulatory and Attractive Properties
of Mice Secretions after Radiation Exposure or Induction of the “Bystander Effect”

B. P. Surinov, A. N. Sharetsky, N. N. Dukhova

5

Radiation Epidemiology

Non-Melanoma Skin Cancer Incidence Risks in a Cohort of Workers
Chronically Exposed to Ionizing Radiation

M. V. Bannikova, T. V. Azizova, E. S. Grigoryeva, V. L. Rybkina

14

Combined Effects

Effects of Combined Action of Low Doses Ionizing Radiation
and Oxidative Stress Inducers on Hemostasis

A. N. Staroselskaya

25

Radiation Physiology

Cognitive Impairment and Induction of Neuroinflammation
in the Late Period after Single Whole Brain γ -Irradiation of Mice

*A. S. Zhirnik, O. D. Smirnova, Ju. P. Semochkina,
K. D. Shibaeva, A. V. Rodina, M. G. Ratushnyak, E. Ju. Moskaleva*

32

History of Science

The Formation and Development of Radiobiology and Radiation
Medicine in Russia in the Late XIX and First Half of XX Century

A. N. Grebenyuk, L. A. Kushnir, A. A. Timoshevskii

44

Non-Ionizing Radiation

Modern Ideas about the Mechanisms of Action of Ultraviolet Radiation
on Cells and Subcellular Systems

V. G. Artyukhov, O. V. Basharina

54

To the Question of Efficiency of EMF Modulated by Frequencies
in the Range of EEG Rhythms

S. N. Lukyanova, Yu. G. Grigoryev, V. S. Stepanov

69

Radionuclides

Accumulation of Long-Lived Radionuclides by the Marsh Frog
in the Cooling Pond of the Beloyarsky NPP

M. Ya. Chebotina, V. P. Guseva, D. L. Berzin

79

Radioecology

Analysis of Data on the Radionuclide Adsorption in the Gastrointestinal Tract of Farm Animals

N. N. Isamov, S. V. Fesenko

87

Assessment of Environmental and Economic Damage from Radioactive Contamination of the Environment

I. I. Kryshev, A. A. Buryakova, T. G. Sazykina

105

УДК 577.1:591.149: 57.084.1:599.323.4:539.1.047

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ И АТТРАКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЛЕТУЧИХ ВЫДЕЛЕНИЙ МЫШЕЙ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИЛИ ИНДУКЦИИ “ЭФФЕКТА СВИДЕТЕЛЯ”

© 2021 г. Б. П. Суринов^{1,*}, В. Г. Исаева¹, Н. Н. Духова¹, А. Н. Шарецкий¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

*E-mail: surinovboris@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.12.2019 г.

После доработки 03.09.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Проанализирована роль хемосигнализации в межорганизменном эффекте свидетеля в группах животных. Исследована иммунная реактивность лабораторных мышей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в дозах 1 или 4 Гр, а также мышей-свидетелей, т.е. животных, экспонированных с летучими компонентами мочи облученных в указанных дозах особей. Показано, что способность к антителогенезу у мышей-свидетелей снижена в меньшей степени, чем у особей, подвергшихся радиационному воздействию. Продуцируемые мышами-свидетелями летучие компоненты обладают меньшей аттрактивностью для интактных реципиентов и меньшим иммуносупрессивным эффектом, чем летучие компоненты облученных мышей. Иммуностимулирующее действие летучих компонентов интактных особей на мышей, подвергшихся воздействию радиации, проявляется только при дозе 1 Гр и отсутствует при дозе 4 Гр. У мышей-свидетелей (результат экспонирования животных с летучими компонентами мочи облученных особей) под влиянием естественных летучих компонентов интактных мышей, независимо от исходного состояния иммунной реактивности, способность к иммунному ответу примерно в 1.5–1.6 раза выше, чем у интактных мышей. Обнаружено, что летучие компоненты мышей-свидетелей проявляют, в зависимости от состояния реципиентов, разнонаправленные иммуномодулирующие свойства. Они угнетают иммунную реактивность у интактных особей, но стимулируют ее у облученных в дозе 1 Гр мышей. Обсуждается многообразие и роль механизмов хемосигнализации в развитии эффекта свидетеля при взаимодействии облученных и интактных животных. Обосновывается представление о “санитарном эффекте” механизмов хемосигнализации у животных.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, мыши, естественные и пострadiационные летучие выделения, иммуномодулирующие свойства, межорганизменная хемосигнализация, эффект свидетеля, иммунная реактивность, поведенческие реакции

DOI: 10.31857/S0869803121010100

Среди немишеных эффектов ионизирующей радиации особое внимание привлекает так называемый “эффект свидетеля (bystander effect)”, который проявляется в виде тех или иных нарушений в интактных клетках, опосредованных влиянием облученных клеток или культуральной их среды [1–4]. Позднее было обнаружено, что аналогичное явление имеет место и на межорганизменном уровне *in vivo* у лабораторных животных [5–7] или у рыб [8–10] в виде влияния облученных особей на интактных. Считается, что на клеточном уровне он обусловлен индуцированными радиацией межклеточными метаболитами [1–4], а у животных – феромоноподобными летучими компонентами (ЛК) мочи [6, 7].

У пострadiационных ЛК, содержащихся в образцах мочи облученных мышей, или у естественных ЛК интактных животных были установлены перекрестные аттрактивные и иммуномодулирующие свойства [11–14]. Аналогичные сведения в отношении мышей-свидетелей, полученных воздействием пострadiационных ЛК, отсутствовали.

В представленной работе изложены результаты сравнительного исследования аттрактивных свойств ЛК, продуцируемых интактными, облученными или мышами-свидетелями, а также иммуномодулирующее влияние на этих животных ЛК интактных особей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Работа выполнена с помощью методик, применяемых в предыдущих работах [11–14], на мышах-самцах СВА массой тела 25–30 г, содержащихся на стандартном пищевом рационе при естественном световом режиме. Тотальное облучение мышей в дозах 1 и 4 Гр (мощность дозы 33.26 сГр/мин) проводили на установке “Луч-1” (γ -излучение ^{60}Co). Источником изучаемых ЛК служили образцы мочи перечисленных ниже групп мышей, которые получали на фильтровальной бумаге, помещаемой на сутки под дополнительное сетчатое дно боксов, где находились животные соответствующих групп.

Обследованы следующие группы мышей (по 7 особей в группе): интактные (контроль); облученные в дозах 1 или 4 Гр; мыши-свидетели, обозначенные как ЛК 1 Гр или ЛК 4 Гр, полученные экспонированием интактных особей в течение суток с летучими выделениями 3-х суток мышей, подвергшихся радиационному воздействию в указанных дозах; облученные в дозах 1 или 4 Гр и через 3 сут экспонированные в течение суток с ЛК интактных особей или с ЛК мышей-свидетелей ЛК 4 Гр; мыши-свидетели ЛК 1 Гр или ЛК 4 Гр, экспонированные в течение суток с ЛК интактных особей.

Для получения мышей-свидетелей ЛК 1 Гр и ЛК 4 Гр в бокс с интактными особями под дополнительное сетчатое дно на сутки помещали лист фильтровальной бумаги, который до этого находился под сетчатым дном бокса с мышами в течение 3-х сут после их облучения в дозах 1 или 4 Гр. Аналогичным образом получали на фильтровальной бумаге образцы мочи, содержащие исследуемые ЛК от разных групп мышей.

Иммунную реактивность мышей оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) селезенки, индуцированных внутрибрюшинной иммунизацией эритроцитами барана в дозе 1×10^8 . Облученных (1 или 4 Гр) мышей иммунизировали через 3 сут после воздействия радиации. Облученных или интактных мышей, экспонированных с исследуемыми ЛК, иммунизировали через сутки после завершения необходимых для каждой группы воздействий. Через 4 сут после иммунизации мышей декапитировали под эфирным наркозом, выделяли селезенку, гомогенизировали в 1 мл среды 199 в стеклянном гомогенизаторе с тefлоновым пестиком. Гомогенат профильтровывали через капроновое сито, отделяя лимфоциты от стромы. Количество клеток в 1 мл среды 199 подсчитывали общепринятым методом под микроскопом в камере Горяева, содержание АОК оценивали методом Каннингема.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета программ “Statistica 6.0”. Статистически значимыми счита-

ли различия иммунологических показателей при $p \leq 0.05$ по критерию Стьюдента.

Для исследования аттрактивных свойств выделяемых с мочой ЛК применяли модификацию Т-образного лабиринта [13, 15], в нем имелось “поле выбора”, с противоположных внешних сторон которого находилось два “укрытия”, содержащие образцы мочи на бумажных подстилках. Мыши-тестеры (10 интактных самцов СВА) могли свободно проникать в “укрытия” через отверстия в стенках “поля”. Тестеров индивидуально по 6 раз помещали в центральную часть “поля” и наблюдали, какое из «укрытий» выберет данная особь. Задержка в одном из них более 0.5 мин фиксировалась как предпочтение ЛК, содержащихся в данном образце мочи. Величину относительной аттрактивности сравниваемых образцов вычисляли по формуле $P = (Y:60) \times 100\%$, где “Y” – количество предпочтений определенного “укрытия” из 60 возможных тестирований (10 тестеров по шесть наблюдений). Оценку статистической значимости частоты встречаемости предпочтений тестерами ЛК той или иной группы определяли посредством расчета доверительных интервалов [16].

Следует отметить, что “сдвиг” предпочтений в группах тестеров был относительно равномерным и проявлялся у абсолютного большинства из них. Результаты воспроизводились в двух независимых сериях экспериментов и были практически идентичными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения показателей клеточности и содержания АОК в селезенке лабораторных мышей-самцов СВА после тотального воздействия ионизирующей радиации, наблюдаемые в данной работе, соответствуют полученным в ранее проведенных исследованиях [5–7]. Так, воздействие на мышей радиации в дозе 1 Гр через 3 сут статистически значимо ($p \leq 0.01$) снижало относительно контроля (табл. 1) клеточность и количество АОК в селезенке до $72.1 \pm 7.6\%$ и $51.5 \pm 3.4\%$ соответственно.

В группе мышей-свидетелей ЛК 1 Гр (экспонирование в течение суток с содержащими пострадиационные ЛК образцами мочи животных, облученных в дозе 1 Гр) не обнаружено существенных отличий от интактных мышей (контроль) по иммунологическим показателям (табл. 1).

К 3-м суткам после облучения мышей в дозе 4 Гр (табл. 2), как и следовало ожидать, развилась более глубокая иммуносупрессия, чем после радиационного воздействия в дозе 1 Гр. Клеточность и содержание АОК в селезенке снижались ($p \leq 0.01$) до $42.2 \pm 3.6\%$ и $20.4 \pm 2.2\%$ соответственно. У мышей-свидетелей ЛК 4 Гр (экспони-

Таблица 1. Влияние летучих компонентов (ЛК) интактных мышей на иммунологические показатели ($M \pm m$) селезенки мышей, облученных в дозе 1 Гр, и мышей-свидетелей ЛК 1 Гр**Table 1.** Effect of volatile components (VC) of intact mice on immunological parameters ($M \pm m$) of spleen from irradiated mice with dose 1 Gy, and bystander mice VC 1 Gy

Группа животных	Клеточность селезенки					Количество АОК в селезенке				
	клеточность, 1×10^6	min и max значения	p 1	p 2	p 3	количество АОК, 1×10^3	min и max значения	p 1	p 2	p 3
Контроль	160.0 ± 6.2 (100.0 ± 3.9)	153.8 166.2	—	—	—	178.0 ± 4.2 (100.0 ± 2.4)	173.8 182.2	—	—	—
1 Гр	115.4 ± 12.2 (72.1 ± 7.6)	108.2 122.6	0.01	—	—	91.7 ± 6.1 (51.5 ± 3.4)	85.6 97.8	0.01	—	—
Мыши-свидетели ЛК 1 Гр	158.8 ± 6.7 (99.3 ± 4.2)	152.1 165.5	—	0.01	—	181.6 ± 11.9 (102.0 ± 6.7)	169.7 193.5	—	0.01	—
1 Гр + ЛК интактных особей	184.0 ± 26.1 (115.0 ± 16.3)	167.9 200.1	—	0.01	—	174.6 ± 21.4 (98.1 ± 12.0)	153.2 196.0	—	0.01	—
Мыши-свидетели ЛК 1 Гр + ЛК интактных особей	166.4 ± 20.5 (104.0 ± 12.8)	145.9 186.9	—	0.04	—	290.1 ± 15.1 (163.0 ± 8.5)	275.0 305.2	0.01	0.01	0.01

Примечание. В группе по семь мышей; в скобках результаты в процентах относительно контрольной группы, %.
Приведены только статистически значимые отличия: p 1 — при сравнении с контролем, p 2 — при сравнении с мышами, облученными в дозе 1 Гр, p 3 — при сравнении с мышами-свидетелями ЛК 1 Гр.

Таблица 2. Влияние летучих компонентов (ЛК) интактных мышей на иммунологические показатели ($M \pm m$) селезенки мышей, облученных в дозе 4 Гр, и мышей-свидетелей ЛК 4 Гр**Table 2.** Effect of volatile components (VC) of intact mice on immunological parameters ($M \pm m$) of spleen from irradiated mice with dose 4 Gy, and bystander mice VC 4 Gy

Группа животных	Клеточность селезенки					Количество АОК в селезенке				
	клеточность, 1×10^6	min и max значения	p 1	p 2	p 3	количество АОК, 1×10^3	min и max значения	p 1	p 2	p 3
Контроль	128.0 ± 5.0 (100.0 ± 3.9)	123.0 133.0	—	—	—	146.0 ± 5.3 (100.0 ± 3.9)	140.7 151.3	—	—	—
4 Гр	54.0 ± 4.6 (42.2 ± 3.6)	49.4 58.6	0.01	—	—	29.8 ± 3.2 (20.4 ± 2.2)	26.6 33.3	0.01	—	—
Мыши-свидетели ЛК 4 Гр	135.2 ± 8.1 (105.6 ± 6.3)	127.1 143.3	—	0.01	—	106.0 ± 4.1 (72.6 ± 2.8)	101.9 110.1	0.01	0.01	—
4 Гр + ЛК интактных особей	58.0 ± 7.6 (45.3 ± 5.9)	50.4 65.6	0.01	—	0.01	33.4 ± 3.4 (22.9 ± 2.3)	30.0 36.8	0.01	—	0.01
Мыши-свидетели ЛК 4 Гр + ЛК интактных особей	122.8 ± 5.6 (95.9 ± 4.4)	117.2 128.4	—	0.01	—	221.9 ± 7.7 (152.0 ± 5.3)	214.2 229.6	0.01	0.01	0.01

Примечание. В группе по семь мышей; в скобках результаты в процентах относительно контрольной группы.
Приведены только статистически значимые отличия: p 1 — при сравнении с контролем, p 2 — при сравнении с мышами, облученными в дозе 4 Гр, p 3 — при сравнении с мышами-свидетелями ЛК 4 Гр.

рование мышей в течение суток с образцами мочи животных, облученных в дозе 4 Гр) обнаружено статистически значимое ($p \leq 0.01$) понижение содержания АОК до $72.6 \pm 2.8\%$ относительно контроля. При этом изменений клеточности селезенки не наблюдалось.

Наблюдаемые нарушения иммунной реактивности у мышей после воздействия радиации в дозах 1 и 4 Гр воспроизводят известную закономерность — с повышением дозы радиации увеличиваются и иммунные нарушения в виде снижения клеточности и количества АОК в селезенке. Воз-

растает и иммуносупрессирующая активность выделяемых этими животными пострadiационных ЛК. Так, у мышей-свидетелей (ЛК 1 Гр), которые представляют собой интактных особей, экспонированных с ЛК облученных в дозе 1 Гр мышей, нарушения иммунной реактивности не наблюдаются. Они обнаруживаются только у мышей-свидетелей ЛК 4 Гр, которых получали экспонированием с ЛК мышей, облученных в дозе 4 Гр (табл. 2).

Следовательно, иммуносупрессивная активность летучих веществ, выделяемых в разгар пострadiационных нарушений, ниже, чем непосредственный иммуносупрессивный эффект радиации. Так, после воздействия радиации в дозах 1 и 4 Гр снижается не только количество АОК в селезенке, но и ее клеточность, тогда как у мышей-свидетелей иммунологические нарушения наблюдаются только в группе животных ЛК 4 Гр, в виде пониженного количества АОК в селезенке.

Несомненно, что структура и механизмы развития нарушений у тотально облученных мышей и у мышей-свидетелей, опосредованных пострadiационными ЛК, различаются. Воздействие ионизирующей радиации, как известно, сопровождается повреждением лимфоидных клеток, тогда как влияние пострadiационных ЛК на мышей реализуется с участием системы обоняния, за счет физиологической регуляции функционального показателя — способности к иммунному ответу на тимусзависимый антиген (эритроциты барана).

Предположение о качественном различии между нарушениями у облученных мышей и у мышей-свидетелей более отчетливо подтверждается при сравнительной оценке влияния естественных ЛК интактных животных на облученных в дозах 1 или 4 Гр мышей и на мышей-свидетелей. Так, у мышей, облученных в дозе 1 Гр, после экспонирования в течение 3-х суток пострadiационного периода с естественными ЛК интактных особей восстанавливается практически до уровня контроля клеточность и количество АОК в селезенке (табл. 1). Воздействие естественных ЛК на мышей-свидетелей ЛК 1 Гр увеличивает количество АОК в селезенке значительно выше (до $163.0 \pm 8.5\%$, $p \leq 0.01$) интактного контроля. При этом клеточность селезенки не изменяется (табл. 1).

Экспонирование мышей в 3-и сутки после облучения в дозе 4 Гр с естественными ЛК интактных особей не привело к изменениям показателей иммунной реактивности (табл. 2). Это, вероятно, связано с радиационным повреждением иммунокомпетентных клеток. Напротив, у мышей-свидетелей ЛК 4 Гр эти же ЛК интактных особей вызвали выраженную стимуляцию иммунной реактивности — количество АОК в селезенке превышало уровень контроля (до $152.0 \pm 5.3\%$,

$p \leq 0.01$). Показатель клеточности органа не отличался от контроля или от группы мышей-свидетелей ЛК 4 Гр.

Примечательно, что влияние естественных ЛК на мышей-свидетелей сопровождается возрастанием иммунной реактивности до показателей, превышающих таковые в интактном контроле, независимо от того, с помощью каких ЛК был достигнут статус мышей-свидетелей (ЛК 1 Гр или ЛК 4 Гр). Это при том, что способность к иммунному ответу у этих мышей-свидетелей изначально существенно различалась. У мышей-свидетелей ЛК 1 Гр она соответствовала уровню контроля, а у мышей-свидетелей ЛК 4 Гр была снижена на 30%, но при этом естественные ЛК примерно в равной степени повышали (в 1.6 и в 1.5 раза соответственно) иммунную реактивность той и другой групп мышей-свидетелей (табл. 1 и 2). Вероятно, что у мышей-свидетелей, которые получены экспонированием с пострadiационными ЛК, имеют место неспецифические адаптационные реакции, тогда как у облученных особей, особенно после воздействия радиации в дозе 4 Гр, иммунная реактивность понижена в результате непосредственного повреждения иммунокомпетентных клеток.

Межорганизменные иммуномодулирующие эффекты ЛК зависят не только от состояния продуцентов ЛК, но и от состояния реципиентов. Такое суждение вытекает из рассматриваемых выше данных, но более наглядно демонстрируется результатами следующего эксперимента (табл. 3). Сравнительно оценивали влияние ЛК мышей-свидетелей на интактных и облученных особей. Оказалось, что ольфакторное воздействие ЛК мышей-свидетелей ЛК 4 Гр на интактных мышей сопровождается снижением почти на 20% ($p \leq 0.05$) количества АОК в селезенке. Такое же воздействие ЛК мышей-свидетелей ЛК 4 Гр на облученных в дозе 1 Гр мышей сопровождается повышением на 24% ($p \leq 0.05$) количества АОК в селезенке относительно такового показателя у мышей, подвергшихся только радиационному воздействию в дозе 1 Гр. Следовательно, мыши, имеющие пониженную иммунную реактивность, обусловленную ольфакторным эффектом пострadiационных ЛК 4 Гр, сами продуцируют ЛК, иммуносупрессивные в отношении интактных мышей, но иммуностимулирующие в отношении облученных в дозе 1 Гр особей. Полученные данные фактически воспроизводят ранее описанные [12, 14] разнонаправленные эффекты пострadiационных ЛК мочи облученных в дозе 4 Гр мышей, что может рассматриваться как определенное сходство свойств ЛК мышей-свидетелей и пострadiационных ЛК, продуцируемых облученными в дозе 4 Гр мышами.

Таблица 3. Влияние летучих компонентов (ЛК) мышей-свидетелей ЛК 4 Гр на иммунологические показатели ($M \pm m$) селезенки интактных или облученных в дозе 1 Гр мышей**Table 3.** Effect of volatile components (VC) of bystander mice VC 4 Gy on the immunological parameters ($M \pm m$) of the spleen of intact or irradiated mice at a dose of 1 Gy

Группа животных	Клеточность селезенки				Количество АОК в селезенки			
	клеточность, 1×10^6	min и max значения	p 1	p 2	количество АОК, 1×10^3	min и max значения	p 1	p 2
Контроль	128 ± 3.8 (100 ± 2.9)	124.2 131.8	—	—	102 ± 6.1 (100 ± 6.0)	95.9 108.1	—	—
Интактные + ЛК мышей-свидетелей ЛК 4 Гр	116 ± 12.1 (90.6 ± 9.5)	103.9 128.1	—	—	$84.1 \pm 5.4^*$ (82.5 ± 5.2)	78.7 89.5	0.05	—
1 Гр	$88.0 \pm 9.7^*$ (68.8 ± 7.6)	78.3 97.7	0.01	—	$34.5 \pm 3.8^*$ (33.8 ± 3.7)	30.7 38.3	0.01	—
1 Гр + ЛК мышей-свидетелей ЛК 4 Гр	$126 \pm 11.2^{**}$ (98.4 ± 8.7)	114.8 137.2	—	0.05	$58.7 \pm 7.6^{***}$ (57.5 ± 7.5)	51.1 66.3	0.01	0.05

Примечание. В группе по семь мышей; в скобках результаты в процентах относительно контрольной группы.

Приведены только статистически значимые отличия: p 1 — при сравнении с контролем, p 2 — при сравнении с мышами, облученными в дозе 1 Гр.

Наряду с влиянием исследуемых ЛК на иммунную реактивность мышей рассматриваемых здесь подопытных групп были оценены и аттрактивные их свойства, т.е. способность ольфакторно привлекать или отталкивать других особей. Воспроизведены ранее полученные данные [13, 15], свидетельствующие о том, что мыши на протяжении 7 сут после радиационного воздействия в дозе 4 Гр выделяют с мочой ЛК с повышенной относительно контроля привлекательностью для интактных особей (табл. 4). В настоящем исследовании показано, что мыши-свидетели ЛК 4 Гр также продуцируют привлекающие ЛК, но только в 5-е, 10-е и 12-е сутки наблюдения. При непосредственном сравнении аттрактивности ЛК мочи облученных в дозе 4 Гр мышей и мышей-свидетелей ЛК 4 Гр было установлено, что интактные мыши-тестеры предпочитают (статистически значимо в 3–5-е и 10-е сутки) исключительно образцы мочи особей, подвергшихся радиационному воздействию в дозе 4 Гр. Следовательно, после тотального действия на мышей ионизирующей радиации в дозе 4 Гр выделяемые с мочой ЛК обладают более высокой привлекательностью, чем ЛК мышей-свидетелей ЛК 4 Гр, опосредованных экспонированием с пострadiационными (4 Гр) ЛК.

Можно предполагать, что наблюдаемые в этом случае особенности сравнительной аттрактивности рассматриваемых ЛК обусловлены качественным различием состава летучих веществ, продуцируемых с мочой мышами в разные сроки после облучения в дозе 4 Гр и мышами-свидетелями ЛК 4 Гр. По нашим данным [15], в разгар пострadiационных нарушений в 3-и сутки после

воздействия радиации в дозе 4 Гр спектр определяемых газомасс-хроматографией летучих химических веществ мочи мышей количественно, а в определенной степени и качественно, отличается от интактных мышей. Многообразие таких отличий не позволяет достоверно идентифицировать пострadiационные летучие вещества, специфически влияющие на других особей. Проблематичность такой задачи обусловлена еще и тем, что специфичность реакции реципиентов может определяться не только составом, но и соотношением концентраций хемосигналов, как, например, при обонятельной демонстрации генотипа мышей [17, 18].

Изложенные данные подтверждают представление о биологической целесообразности эффектов хемосигнализации в группах животных в условиях воздействия ионизирующей радиации [12, 14]. Это суждение сформулировано на основе ряда фактов. Первые наблюдения повышенной аттрактивности интактных животных к ЛК облученных не находили рационального объяснения, так как пострadiационные ЛК снижали у первых иммунную реактивность. В дальнейшем оказалось, что и облученные особи имеют высокую аттрактивность к ЛК интактных животных [19]. Предположение об участии хемокоммуникаций в повышении жизнеспособности особей в группе нашло подтверждение в стимулирующем воздействии естественных ЛК, выделяемых интактными особями, на иммунную реактивность облученных. При определенных условиях такое воздействие сопровождается не только нормализацией, но и значительным повышением их иммунной реактивности [12, 14].

Таблица 4. Относительная частота предпочтений интактными самцами-тестерами летучих компонентов (ЛК) мочи интактных мышей, облученных в дозе 4 Гр мышей и мышей-свидетелей (ЛК 4 Гр)

Table 4. Relative frequency of preference of intact male testers for urine volatile components (VC) from intact mice, 4 Gy irradiated mice, and bystander mice (VC 4 Gy)

Срок после облучения в дозе 4 Гр	Интактные/ 4 Гр	Интактные/ свидетели	Свидетели/ 4 Гр
3-е сутки	26.0/34.0* (43.3/56.7)	29.0/31.0 (48.3/51.7)	25.0/35.0* (41.7/58.3)
4-е сутки	25.0/45.0* (41.7/58.3)	29.0/31.0 (48.3/51.7)	26.0/34.0* (43.3/56.7)
5-е сутки	25.0/35.0* (41.7/58.3)	25.0/35.0* (41.7/58.3)	23.0/37.0* (38.3/61.7)
6-е сутки	24.0/36.0* (40.0/60.0)	29.0/31.0 (48.3/51.7)	28.0/32.0 (46.7/53.3)
7-е сутки	27.0/33.0** (45.0/55.0)	29.0/31.0 (48.3/51.7)	30.0/30.0 (50.0/50.0)
10-е сутки	29.0/31.0 (48.3/51.7)	27.0/33.0** (45.0/55.0)	26.0/34.0* (43.3/56.7)
12-е сутки	28.0/32.0 (46.7/53.3)	27.0/33.0** (45.0/55.0)	30.0/30.0 (50.0/50.0)
14-е сутки	27.0/33.0** (45.0/55.0)	29.0/31.0 (48.3/51.7)	32.0/28.0 (53.3/46.7)

Примечания. 10 тестерам предъявляли по шесть попыток выбора из двух укрытий с разными образцами мочи; в скобках результаты представлены в процентах.

* Статистически значимые ($p \leq 0.05$) различия; ** — тенденция ($0.1 > p > 0.05$).

Следовательно, перекрестная аттрактивность ЛК облученных, интактных особей и мышей-свидетелей обеспечивает повышение их обонятельных коммуникаций, которое восстанавливает иммунную реактивность облученных мышей воздействием естественных ЛК интактных особей или ЛК мышей-свидетелей. Снижение иммунной реактивности интактных животных под влиянием пострадиационных ЛК, т.е. при ольфакторных коммуникациях с облученными особями в разгар пострадиационных нарушений, объясняется адаптивной реакцией ольфакторной и иммунной систем.

Смена статуса мышей от интактных к мышам-свидетелям сопровождается выделением аттрактивных ЛК и повышением чувствительности к влиянию на них естественных ЛК интактных особей, что и проявляется в значительной стимуляции иммунной реактивности. Именно такая последовательность развития поведенческих и иммунных реакций в группах животных, содержащих как ин-

тактных, так и облученных особей, логически вытекает из рассматриваемых здесь данных.

Ранее наблюдали способность облученных мышей или продуцируемых ими ЛК вызывать цепную реакцию, когда даже отдельные облученные особи, особи-свидетели или ЛК образцов мочи, помещаемые в бокс к интактным мышам, снижают иммунную реактивность всех особей группы, распространяя таким образом эффект свидетеля [20]. Представленные здесь данные предполагают более сложную картину, наличие своего рода сетевых взаимодействий, когда вовлекаемые в пострадиационный процесс интактные мыши за счет повышенной аттрактивности их ЛК восстанавливают иммунную реактивность не только у облученных особей, но и у мышей-свидетелей. Ольфакторное взаимодействие интактных и облученных особей изменяет их состояние — под влиянием пострадиационных ЛК интактные особи переходят в статус мышей-свидетелей. Это проявляется в снижении иммунной реактивности и появлению в моче ЛК с аттрактивными для интактных особей свойствами. Соответственно изменяется и ольфакторная коммуникативная роль — доноры ЛК (интактные особи) после перехода в статус мышей-свидетелей становятся реципиентами естественных ЛК. В свою очередь, ЛК мышей-свидетелей, обладая привлекательностью для интактных особей, ольфакторно снижают у них иммунную реактивность. Такое же воздействие ЛК мышей-свидетелей на привлекаемых для них облученных в дозе 1 Гр особей, повышает их иммунную реактивность.

Необходимо отметить, что представленные выше взаимодействия облученных и интактных особей наблюдались только при воздействии радиации в сублетальных дозах. После облучения в летальных дозах, особенно в терминальный период, в моче появляются пострадиационные ЛК с аверсивными свойствами, отталкивающими интактных мышей [21]. Этот факт наиболее убедителен в обосновании биологической целесообразности ольфакторных поведенческих и иммунных реакций в условиях воздействия радиации. Дело в том, что относительно давно описано значение ольфакторных коммуникаций животных при инфекциях [22]. Зараженные инфекционными агентами животные продуцируют аверсивные (отталкивающие) хемосигналы, что объясняется социально значимой необходимостью ограничения коммуникаций здоровых особей с больными для предупреждения распространения инфекций. Мы предполагаем, что такая способность неспецифична, т.е. независима от особенностей патогена или повреждающего фактора, включая ионизирующую радиацию и токсические вещества.

Совокупность обусловленных хемосигнализацией поведенческих и иммуномодулирующих

межорганизменных реакций была обозначена как “госпитальный эффект” [12, 14]. Возможно, будет точнее — “санитарный эффект” хемосигнализации, направленный на повышение выживаемости особей группы, так как в нем присутствуют и ольфакторная диагностика патологического состояния, и ольфакторная стимуляция иммунитета. Представляется, что в группах животных механизмы хемосигнализации выполняют, по крайней мере, две задачи — снижение коммуникаций с особями, имеющими необратимые нарушения и авersive ЛК, и привлечение (аттрактивность) интактных животных к особям с умеренными нарушениями. В результате снижается вероятность распространения инфекций и повышается иммунная реактивность особей, имеющих резервы репарации.

Эффект свидетеля, описанный на клеточном уровне, вероятно, обеспечивает задачу репарации облученных клеток с помощью специальных метаболитов, факторов спасения (rescue factors), выделяемых клетками-свидетелями. Гипотеза о таком механизме, обозначенном как rescue effects (эффекты спасения) [23], предполагает, что клетки, находящиеся вне зоны облучения, оказывают с помощью межклеточных метаболитов репарирующее влияние на облученные клетки. Моделирование эффекта спасения в культуре фибробластов человека добавлением интактных клеток к облученным демонстрировало снижение показателей пострадикационных нарушений [23]. Эти модели подобны описанным здесь экспериментам по восстановлению иммунной реактивности облученных мышей под влиянием ЛК интактных особей или ЛК мышей-свидетелей. Существенным отличием межорганизменного эффекта свидетеля от наблюдаемого на клеточном уровне является важная роль хемосигнализации [24], которая повышает коммуникации интактных и облученных особей, обеспечивая, таким образом, стимуляцию иммунитета у облученных.

Несомненно, что и в межклеточных, и в межорганизменных эффектах спасения участвуют совершенно разные молекулярные механизмы, но их объединяет важная общебиологическая задача — репарация нарушений за счет ресурсов естественно окружающих объектов. Они привлекают внимание и тем, что выраженные последствия воздействия предполагаемых факторов спасения обеспечиваются очень низкими их концентрациями, как, например, летучих хемосигналов при межорганизменных коммуникациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что облученные в диапазоне сублетальных доз ионизирующей радиации мыши и мыши-свидетели существенно различаются не

только тем, что у последних менее выражены нарушения иммунной реактивности и ниже аттрактивность выделяемых с мочой ЛК. Наиболее значимое отличие состоит в высокой чувствительности к стимулирующему эффекту естественных ЛК на мышей-свидетелей, который не зависит от величины исходного снижения их иммунной реактивности. Наряду с этим имеется и сходство: ЛК, выделяемые как облученными в дозе 4 Гр животными, так и мышами-свидетелями, обладают способностью угнетать иммунную реактивность интактных особей, но стимулировать ее у облученных (1 Гр) грызунов. Данный факт может свидетельствовать о полипотентности свойств межорганизменного эффекта свидетеля у животных.

Рассматриваемые здесь результаты исследований в совокупности с ранее полученными данными указывают на то, что механизмы хемосигнализации в условиях воздействия ионизирующей радиации обеспечивают у животных биологически целесообразное адаптирующее взаимодействие облученных, интактных особей и особей-свидетелей, направленное на распознавание и восстановление иммунной реактивности членов группы, имеющих резервы репарации. Существенную роль в этих процессах играют и перекрестные коммуникации животных, регулируемые летучими хемосигналами интактных, облученных мышей и мышей-свидетелей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nagasawa H., Little J.B. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of α -particles. A defining paper of radiation-induced bystander responses in cellular models // *Cancer Res.* 1992. V. 52. P. 6394–6396.
2. Mothersill C., Seymour C. Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V. 71. № 4. P. 421–427.
3. Mothersill C., Seymour C. Genomic instability, bystander effects and radiation risk: implication for the environment // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2000. Т. 40. № 5. С. 615–620. [Mothersill C., Seymour C. Genomic instability, bystander effects and radiation risk: implication for the environment // *Radiation biology. Radioecology.* 2000. V. 40. № 5. P. 615–620. (In Russian)]
4. Mothersill C., Seymour C. Radiation-induced bystander effect past history and future directions // *Radiat. Res.* 2001. V. 155. № 6. P. 756–757.
5. Суринов Б.П., Карпова Н.А., Исаева В.Г., Кулиш Ю.С. Естественные выделения пострадикационного периода и контактная индукция иммунодефицитов // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1998. Т. 38. № 1. С. 9–13. [Surinov B.P., Karpova N.A., Isaeva V.G., Kulish Yu.S. The mice natural secrets of postradiation period and contact induction of immunodeficits // *Radiation biology. Radioecology.* 1998. V. 38. № 1. P. 9–13. (In Russian)]

6. Суринов Б.П., Карпова Н.А., Исаева В.Г. Пострадиационная коммуникативная индукция нарушений крови и иммунитета // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1998. № 3. С. 7–10. [Surinov B.P., Karpova N.A., Isaeva V.G. Postradiacionnaya kommunikativnaya indukcija narusheniy krovi i immuniteta // Patol. fiziol. i eksp. terapiya. 1998. № 3. P. 7–10. (In Russian)]
7. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Токарев О.Ю. Аллелопатическая активность летучих выделений облученных животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 6. С. 645–649. [Surinov B.P., Isaeva V.G., Tokarev O.Yu. Allelopathic activity of volatile secretion in irradiated animals // Radiation biology. Radioecology. 2001. V. 41. № 6. P. 645–649. (In Russian)]
8. Mothersill C., Bucking C., Smith R.W. et al. Communication of radiation-induced stress or bystander signals between fish in vivo // Environ. Sci. Technol. 2006. V. 40. № 21. P. 6859–6864.
9. Mothersill C., Smith R.W., Hinton T.G. et al. Characterization of a radiation-induced stress response communicated in vivo between zebrafish // Environ. Sci. Technol. 2007. V. 41. № 9. P. 3382–3387.
10. Mothersill C., Seymour C. Changing paradigms in radiobiology // Mutat. Res. 2012. V. 750. № 2. P. 85–95.
11. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Духова Н.Н. Пострадиационные иммуносупрессирующие и аттрактивные летучие выделения: “Эффект соседа (bystander effect)” или аллелопатия в группах животных // Докл. РАН. 2005. Т. 400. № 5. С. 711–713. [Surinov B.P., Isaeva V.G., Duhova N.N. Postradiation immunosuppressive and attractive volatile secretions: The “Bystander Effect” or Allelopathy in Groups of Animals // Doklady Biological Sciences. 2005. V. 400. P. 28–30. In Russian)]
12. Суринов Б.П., Исаева В.Г. Иммуномодулирующие эффекты летучих выделений животных при пострадиационных иммунодефицитных состояниях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 6. С. 665–670. [Surinov B.P., Isaeva V.G. Immunomodulation Effects Volatile Secretion of Animals at Postradiation Immunodeficiency Conditions // Radiation biology. Radioecology. 2008. V. 48. № 6. P. 665–670. (In Russian)]
13. Суринов Б.П., Духова Н.Н. Аттрактивные для интактных особей пострадиационные летучие выделения мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 6. С. 662–665. [Surinov B.P., Duhova N.N. Postradiation volatile secretion of mice attractive for intact individuals // Radiation biology. Radioecology. 2004. V. 44. № 6. P. 662–665. (In Russian)]
14. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Карпова Н.А. Иммуностимулирующая хемосигнализация у животных при вторичных иммунодефицитных состояниях // Докл. РАН. 2008. Т. 418. № 2. С. 282–285. [Surinov B.P., Isaeva V.G., Karpova N.A. Immunostimulating chemosignaling in animals with secondary immunodeficiency // Doklady Biological Sciences. 2008. V. 418. P. 41–43. (In Russian)]
15. Суринов Б.П., Духова Н.Н., Исаева В.Г. Свойства летучих соединений, выделяемых облученными ионизирующей радиацией животными, и дистанционный “эффект свидетеля (bystander effect)” // Радиация и риск. 2015. Т. 24. № 3. С. 105–111. [Surinov B.P., Duhova N.N., Isaeva V.G. Properties of volatile compounds excreted by animals previously exposed to ionizing radiation and distant bystander effect // Radiaciya i risk. 2015. V. 24. № 3. P. 105–111. (In Russian)]
16. Жаворонков Л.П. Основы прикладной медико-биологической статистики. Обнинск: “ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России”, 2012. 60 с. [Zhavoronkov L.P. Foundations of Applied Biomedical Statistics. Obninsk: “FSBI MRRC of the Ministry of Health and Social Development of Russia”, 2012. 60 p. (In Russian)]
17. Beauchamp G.K., Yamazaki K. Chemical signals in Mice // Biochem. Soc. Trans. 2003. V. 31. P. 47–151.
18. Novotny M.V., Soini H.A. Analysis of volatile mouse pheromones by gas chromatography mass spectrometry // Meth. Mol. Biol. 2013. V. 1068. P. 29–45.
19. Шпагин Д.В., Суринов Б.П. Влияние ионизирующей радиации на привлечение мышей-самцов к хемосигналам интактных особей // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2007. Т. 57. № 1. С. 97–104. [Shpagin D.V., Surinov B.P. Influence of ionizing radiation on the attractiveness of male mice to chemosignals of intact individuals // Zhurn. vyssh. nervn. deyat. im. I.P. Pavlova. 2007. V. 57. № 1. P. 97–104. (In Russian)]
20. Суринов Б.П., Исаева В.Г., Духова Н.Н. Коммуникативное умножение вторичных нарушений показателей крови и иммунитета в группах интактных мышей, опосредованное летучими выделениями облученных особей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 4. С. 387–391. [Surinov B.P., Isaeva V.G., Duhova N.N. Communicative multiplication of secondary disorders in blood formula and immunity in groups of intact mice caused by volatile compounds excreted by irradiated animals // Radiation biology. Radioecology. 2004. V. 44. № 4. P. 387–391. (In Russian)]
21. Жовтун Л.П., Суринов Б.П., Карпова Н.А. Пострадиационные летучие выделения мышей, облученных в летальной и сверхлетальной дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 1. С. 29–33. [Zhovtun L.P., Surinov B.P., Karpova N.A. Postirradiated mice volatile secretion, irradiated in the lethal and superlethal dose // Radiation biology. Radioecology. 2009. V. 49. № 1. P. 29–33. (In Russian)]
22. Мошкин М.П., Герлинская Л.А., Евсиков В.И. Иммунная система и реализация поведенческих стратегий размножения при паразитарных прессах // Журн. общей биологии. 2003. Т. 64. № 1. С. 23–44. [Moshkin M.P., Gerlinskaya L.A., Evisikov V.I. The role of the immune system in behavioural strategies of reproduction under parasitic pressure // Zhurnal obshchey biologii. 2003. V. 64. № 1. P. 23–44. (In Russian)]
23. Chen S., Zhao Y., Han W. et al. Rescue effects in radiobiology: Unirradiated bystander cells assist irradiated cells through intercellular signal feedback // Mutat. Res. 2011. V. 706. P. 59–64.
24. Шарецкий А.Н., Суринов Б.П., Абрамова М.Р. Влияние летучих хемосигналов интактных мышей на развитие иммунного ответа у облученных реципиентов. Роль хемосигнализации в “эффекте спасе-

ния (rescue effect)” // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. V. 56. № 6. С. 583–589. [Shareckiy A.N., Surinov B.P., Abramova M.R. Effects of volatile chemical signals of intact mice on the development of an im-

mune response in irradiated recipients. the contribution of chemo signaling to “rescue effect” // Radiation biology. Radioecology. 2016. V. 56. № 6. V. 583–589. (In Russian)]

The Changes in Immunomodulatory and Attractive Properties of Mice Secretions after Radiation Exposure or Induction of the “Bystander Effect”

B. P. Surinov^{a, #}, A. N. Sharetsky^a, and N. N. Dukhova^a

^a A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Centre Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

[#]E-mail: surinovboris@rambler.ru

The article analyzes the participation of chemosignaling in between the organisms in the “bystander effect” in groups of animals. The immune reactivity of laboratory mice after exposure to ionizing radiation at doses of 1 or 4 Gy and bystander mice exposed with the volatile components of urine irradiated mice at these doses was studied. It is shown that the ability to antibody forming in bystander mice decreases to a lesser extent than in mice exposed to radiation. The volatile components produced by bystander mice are less attractive for intact recipients and are less immunosuppressives than the volatile components of irradiated mice. The immunostimulatory effect of natural volatile components of intact individuals on mice exposed to direct radiation occurs only at a dose of 1 Gy and is absent at a dose of 4 Gy. In bystander mice, under the influence of natural volatile components of intact mice, regardless of the initial state of immune reactivity, the ability to immune response is about 1.5–1.6 times higher than in intact mice. It was found that the bat components of bystander mice exhibit multidirectional immunomodulatory properties depending on the state of the recipients. They inhibit immune reactivity in intact individuals, but stimulate it in mice irradiated at a dose of 1 Gy. The diversity and role of chemosignaling mechanisms in the development of the bystander effect in the interaction of irradiated and intact animals is discussed. Substantiates the idea of “health effect” mechanisms of chemosignaling in animals.

Keywords: ionizing radiation, mice, natural and postirradiation volatile emissions, immunomodulatory properties, chemosignaling in between the organisms, bystander effect, immune reactivity, behavioral responses

РИСК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕМЕЛАНОМНЫМ РАКОМ КОЖИ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

© 2021 г. М. В. Банникова¹, Т. В. Азизова^{1,*}, Е. С. Григорьева¹, В. Л. Рыбкина¹

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

*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 16.04.2020 г.

После доработки 02.11.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту рака кожи, в том числе в когортах лиц, подвергшихся различным видам облучения. Однако до сих пор остаются неясными оценка риска и характер зависимости доза–эффект при хроническом облучении с низкой мощностью дозы. Цель настоящего исследования – оценка риска заболеваемости немеланомными раками кожи (НМРК) в когорте работников, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному воздействию радиации. Рассчитаны относительный риск (ОР) и избыточный относительный риск на единицу дозы облучения (ИОР/Зв), используя модуль “AMFIT” программы “EPICURE”. В изучаемой когорте работников зарегистрированы 294 случая НМРК. Установлено, что заболеваемость НМРК в изучаемой когорте работников зависела от таких нерадикационных факторов, как пол, возраст, тип производства, уровень образования. Выявлен статистически значимый повышенный риск заболеваемости НМРК у работников, подвергшихся хроническому внешнему воздействию γ -излучения в суммарной дозе более 2.0 Зв, (ОР = 2.52; 95%-ный ДИ 1.60–3.97). Обнаружена значимая линейная зависимость заболеваемости НМРК от суммарной дозы облучения; ИОР/Зв составил 0.49 (95%-ный ДИ 0.22–0.90) и 0.51 (95%-ный ДИ 0.22–0.93) без включения и с включением поправки на дозу нейтронного облучения соответственно.

Ключевые слова: немеланомный рак кожи, хроническое облучение, профессиональная деятельность, когорта работников ПО “Маяк”

DOI: 10.31857/S0869803121010033

Злокачественные новообразования (ЗНО) кожи, включающие меланому (МК) и немеланомные раки (НМРК), являются наиболее распространенными ЗНО, с устойчивой тенденцией к росту в последние десятилетия [1–3]. Основными факторами, способствующими развитию этих патологий, являются пол, возраст, генетическая предрасположенность, особенности фенотипа кожи, воздействие ультрафиолетового излучения (УФИ) и др. [3–7]. Показан повышенный риск ЗНО кожи в когортах лиц, подвергшихся различным видам облучения [3, 7–13]. В обзоре [3] подробно представлены, систематизированы и критически оценены все исследования по изучению заболеваемости ЗНО кожи при различных сценариях радиационного воздействия. Авторы пришли к заключению о том, что исследования зависимости доза–эффект для этих заболеваний весьма ограничены в связи с тем, что отсутствует информация о дозах облучения. До сих пор остаются неясными оценка риска и характер зависимости доза–эффект при хроническом низкоин-

тенсивном воздействии радиации. Поэтому целью настоящего исследования была оценка риска заболеваемости НМРК в когорте работников производственного объединения (ПО) “Маяк”, подвергшихся хроническому облучению с низкой мощностью дозы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Изучаемая когорта

Это исследование является ретроспективным когортным исследованием. Изучаемая когорта включала всех работников ПО “Маяк” (первого в России крупного предприятия атомной промышленности, расположенного на Южном Урале, вблизи города Озёрск), впервые нанятых на один из основных заводов (реакторы, радиохимический, плутониевый) в период с 1 января 1948 г. по 31 декабря 1982 г., независимо от пола, возраста, национальной принадлежности, профессии, про-

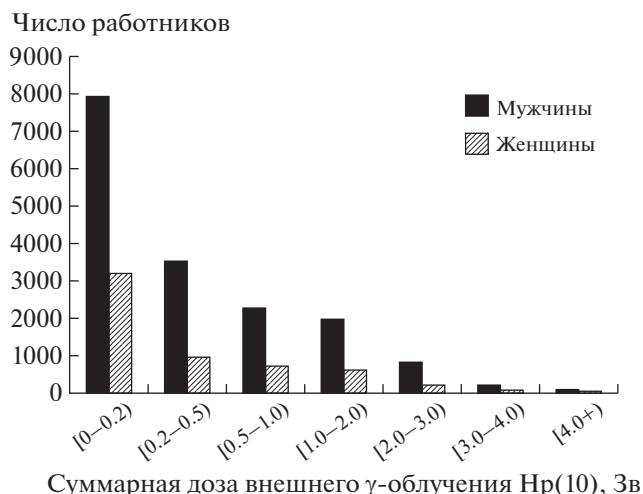


Рис. 1. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего воздействия γ -излучения Hr(10).

Fig. 1. The distribution of the study cohort workers by the cumulative dose of external γ -ray exposure Hr(10).

должительности работы и других характеристик, — 22377 человек (25.4% — женщины).

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий: даты установления диагноза НМРК; даты смерти; 31 декабря 2013 г. для живых работников, проживающих в г. Озёрск (резиденты); даты “последней медицинской информации” для работников-резидентов с неизвестным жизненным статусом и для работников, выехавших из г. Озёрск на другое постоянное место жительства (мигранты).

Подробная характеристика изучаемой когорты представлена ранее [14]. Кратко, средний возраст на момент найма на ПО “Маяк” у мужчин составил 24.11 ± 7.13 года ($\pm$ стандартное отклонение, СОт) и у женщин — 27.32 ± 7.97 года. Продолжительность работы варьировала от 1 мес до 60 лет и, в среднем, составила 18.04 ± 14.28 года; и только 4.7% работников проработали на ПО “Маяк” менее 1 года.

Жизненный статус к концу периода наблюдения известен для 95% членов изучаемой когорты; 53.5% из них умерли и 46.5% живы. Средний возраст на момент смерти у мужчин составил 61.52 ± 13.63 года, у женщин — 70.4 ± 12.44 года, а средний возраст тех, кто жив — 68.50 ± 10.40 и 76.59 ± 9.75 соответственно.

В исследовании использованы поглощенные дозы внешнего воздействия γ - и нейтронного излучений из дозиметрической системы работников ПО “Маяк” — 2008 (“ДСРМ-2008”), разработанной в рамках российско-американского сотрудничества [15]. В ДРСМ-2008 доступны погло-

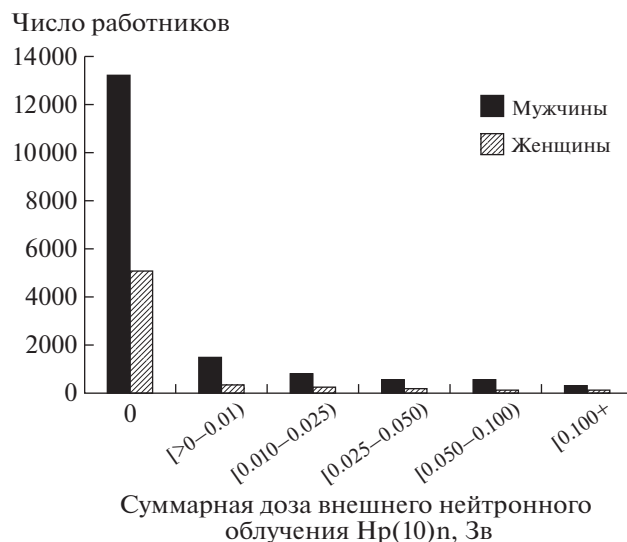


Рис. 2. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной поглощенной дозы внешнего воздействия нейтронного излучения Hr(10)n.

Fig. 2. The distribution of the study cohort workers by the cumulative dose of external neutron exposure Hr(10)n.

щенные дозы на 18 органов, за исключением кожи, поэтому в настоящем исследовании была использована индивидуальная поглощенная доза равномерного γ -излучения на глубине 10 мм в точке ношения дозиметра — Hr(10) эквивалент (далее обозначен как “ γ -доза”) и индивидуальная поглощенная доза нейтронного излучения на глубине 10 мм в месте ношения дозиметра — Hr(10)n эквивалент (далее обозначен как “нейтронная доза”) [16]. Средняя суммарная γ -доза за исключением кожи у мужчин составила 0.54 ± 0.76 Зв и у женщин — 0.44 ± 0.65 Зв; средняя годовая γ -доза — 0.06 ± 0.13 и 0.06 ± 0.11 Зв соответственно. Диапазон суммарных доз облучения был широким; 17% работников подверглись воздействию γ -излучения при уровнях выше 1.0 Зв и 35% — менее 0.1 Зв. (рис. 1).

Средняя суммарная нейтронная доза составила 0.034 ± 0.080 Зв у мужчин и 0.033 ± 0.092 Зв у женщин (рис. 2).

В настоящем исследовании был оценен риск НМРК, включающего базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи и др. (С 44.0—С 44.9 коды МКБ-10) [17]. На основе медико-дозиметрической базы данных “Клиника” [18] были идентифицированы все верифицированные случаи НМРК в изучаемой когорте работников: 294 случая (187 случаев (63.6%) у мужчин и 107 случаев (36.4%) у женщин). Следует отметить, что НМРК в 100% случаев были подтверждены гистологическим исследованием. Из 294 случаев НМРК базальноклеточные раки кожи зарегистри-

стрированы у 294 работников (84.69%), плоско-клеточные раки кожи — у 40 работников (13.61%), и раки придатков кожи — у 5 работников (1.70%).

Статистический анализ

Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО кожи на 100000 работников и 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны с использованием стандартного пакета Statistica 10.0. Стандартизация проводилась косвенным методом с использованием внутреннего стандарта. Кусочная лог-линейная модель использовалась для построения временных трендов и для оценки годовых процентных изменений (АРС) показателей заболеваемости. Использовались двусторонние критерии статистической значимости, при уровне значимости 0.10 (без поправки на автокорреляцию).

Анализ включал оценку относительного риска (ОР) для категорий из одной или нескольких переменных с поправкой на другие переменные. ОР рассчитывался по методу максимального правдоподобия с помощью модуля “AMFIT” программы “EPICURE” [19]. 95%-ные доверительные интервалы для оценок ОР и p -значения для проверки статистической значимости были получены с помощью методов максимального правдоподобия, используя модуль “AMFIT”.

На первом этапе было изучено влияние нерадиационных факторов на заболеваемость ЗНО кожи, а затем — влияние внешнего воздействия γ -излучения с учетом нерадиационных факторов (пол, возраст, календарный период) и нейтронного излучения (с помощью стратификации).

Были также построены тренды заболеваемости в зависимости от дозы облучения с помощью метода Пуассоновской регрессии, с использованием модуля “AMFIT” программы “EPICURE”. В частности, избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Зв) описывался с помощью линейного тренда (зависимость от дозы внешнего облучения) с поправкой (с помощью стратификации) на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст (<20, 20–25, ..., 80–85, >85 лет) и календарный период (1946–1950, 1951–1955, 1956–1960, 1961–1965, ..., 2011+)). То есть используемая модель Пуассоновской регрессии имела вид:

$$\lambda = \lambda_0(s, aa, cc)(1 + \beta D),$$

где λ — показатель заболеваемости ЗНО кожи; λ_0 — фоновый показатель заболеваемости ЗНО кожи; s — пол; aa — достигнутый возраст; cc — календарный период; β — ИОР/Зв; D — суммарная доза внешнего воздействия γ -облучения в Зв.

Для изучения влияния нейтронного излучения на полученную оценку риска был проведен анализ чувствительности, в котором доза рассматри-

валась как категориальная переменная и имела следующие категории: <0.01, 0.01–0.025, 0.025–0.05, 0.05–0.10, >0.10, неизмеренный 0.00. Поправку на нейтронную дозу делали с помощью стратификации, и модель Пуассоновской регрессии имела следующий вид:

$$\lambda = \lambda_0(s, aa, cc, dn)(1 + \beta D),$$

где dn — суммарная доза воздействия нейтронного излучения в Зв. При этом работники, которые предположительно не подвергались такому облучению, не исключались из анализа, а относились к категории “неизмеренный 0.00”. Примененный способ анализа (поправка на нейтронную дозу с помощью стратификации) выбран потому, что лишь у 18.6% работников изучаемой когорты были измерены дозы нейтронного излучения, и исключение из анализа работников с неизвестными данными привело бы к значительному снижению статистической мощности.

Кроме того, были проведены анализы чувствительности: исключение из анализа работников, проработавших менее года; использование различных периодов лагирования (0, 5, 10, 15 и 20) для доз облучения (γ и нейтронное). При лагировании доз чел.-годы считались от начала работы, а первые x лет после начала работы были отнесены к категории “нулевой дозы” при лагировании поглощенной дозы.

Также была изучена модификация радиогенного риска заболеваемости ЗНО кожи в зависимости от пола, достигнутого возраста и возраста на момент найма на ПО “Маяк” и типа производства (с оценкой гетерогенности и лог-линейного тренда ИОР/Зв с достигнутым возрастом). Все критерии значимости являлись двусторонними. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В изучаемой когорте работников ПО “Маяк” за весь период наблюдения были зарегистрированы 294 случая НМРК в течение 565019 чел.-лет наблюдения. Распределение НМРК в зависимости от достигнутого возраста на дату установления диагноза представлено в табл. 1. Показано, что преобладающее большинство случаев НМРК впервые установлены у работников в возрасте старше 50 лет (86.4%). Известно, что возраст является одним из основных факторов риска развития ЗНО [3, 5]. Преобладающее большинство случаев НМРК зарегистрированы в 1986–2013 гг. (80.3%), что обусловлено, прежде всего, достигнутым возрастом работников в этот период. Стандартизованные показатели заболеваемости НМРК у мужчин составили 46.04 ± 3.40 и у женщин — 37.40 ± 4.72 на 100000 работников. Рис. 3 демонстрирует существенное увеличение показате-

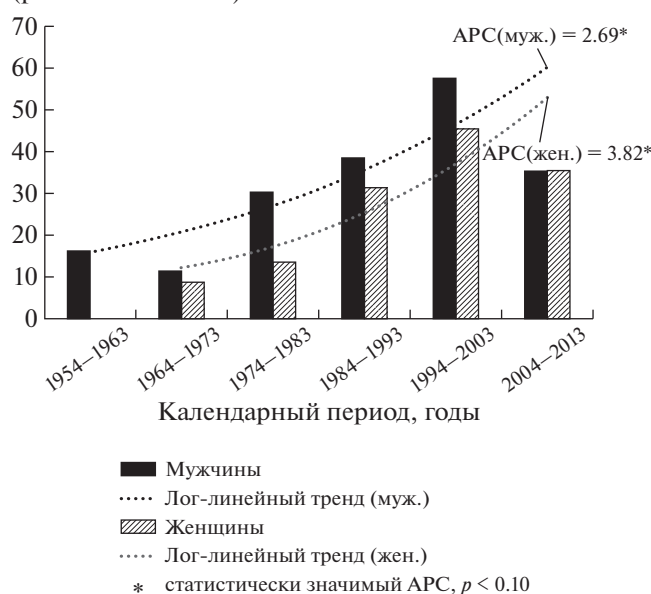
Таблица 1. Распределение случаев НМРК в зависимости от достигнутого возраста на дату установления диагноза**Table 1.** The distribution of workers by age as of the date of MNMC diagnosis

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	число	%	число	%	число	%
<50	30	16.04	10	9.35	40	13.61
[50–60)	48	25.67	14	13.08	62	21.09
[60–70)	56	29.95	24	22.43	80	27.21
[70+]	53	28.34	59	55.14	112	38.1
Всего	187	100	107	100	294	100.01
Средний возраст $\pm$ $\pm$ СОт	62.23 $\pm$ 11.51		68.43 $\pm$ 10.75		64.49 $\pm$ 11.61	
Медиана (минимум; максимум)	64 (30; 84)		71 (41; 87)		67 (30; 87)	

Примечание. СОт – стандартное отклонение.

лей заболеваемости НМРК в изучаемой когорте работников к концу периода наблюдения. Выявлен статистически значимый лог-линейный тренд увеличения показателей заболеваемости НМРК как у мужчин, так и у женщин ($APC = 2.69$ и 3.82 соответственно, $p < 0.10$) (рис. 3).

Standardized incidence rates of NMSC
(per 100000 workers)

**Рис. 3.** Стандартизованные показатели заболеваемости НМРК в изучаемой когорте работников.**Fig. 3.** Standardized MNMC incidence rates for the study worker cohort.

Анализ заболеваемости НМРК в изучаемой когорте работников в зависимости от нерадиационных факторов представлен в табл. 2. Выявлено, что заболеваемость НМРК у женщин была статистически значимо ниже при сравнении с мужчинами ($OR = 0.77$; 95%-ный ДИ 0.60–0.98). Заболеваемость НМРК возрастала с увеличением достигнутого возраста как у мужчин, так и у женщин. Так, например, OR заболеваемости НМРК у мужчин в возрасте старше 70 лет составил 17.70 (95%-ный ДИ 10.43–30.67) при сравнении с референс-категорией (мужчины в возрасте <50 лет). OR заболеваемости НМРК был статистически значимо ниже у мужчин, впервые нанятых на предприятие в возрасте старше 30 лет, при сравнении с работниками, нанятыми в возрасте моложе 20 лет (табл. 2). Обнаружено, что заболеваемость НМРК ниже у работников реакторов при сравнении с работницами радиохимического завода ($OR = 0.54$; 95%-ный ДИ 0.26–0.99, $p < 0.05$). Риск НМРК был выше у лиц с высшим образованием, но статистически значимые оценки риска наблюдались только у мужчин (табл. 2). Не выявлено значимого влияния календарного периода найма на предприятие, продолжительности работы, календарного периода установления диагноза, статуса курения и употребления алкоголя на заболеваемость НМРК (как у мужчин, так и у женщин).

Результаты анализа заболеваемости НМРК в изучаемой когорте работников, подвергшихся облучению в различных дозовых диапазонах (категориях), представлены в табл. 3. Обнаружен статистически значимый повышенный риск заболеваемости НМРК у работников, подвергшихся хроническому воздействию γ -излучения в суммарной дозе более 2.0 Зв, ($OR = 2.52$; 95%-ный ДИ 1.60–3.97), при сравнении с референс-категорией (суммарная доза 0–0.05 Зв).

Избыточный относительный риск на единицу γ -дозы подвергшихся облучению (ИОР/1.0 Зв) для заболеваемости НМРК на основе линейной модели с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст и календарный период) представлен в табл. 4 и рис. 4.

Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости НМРК от суммарной поглощенной дозы γ -излучения; ИОР/Зв составил 0.49 (95%-ный ДИ 0.22–0.90) и 0.51 (95%-ный ДИ 0.22–0.93) без включения и с включением поправки на нейтронную дозу соответственно.

Риск увеличивался с возрастанием периода лагирования, и при 20-летнем лаге ИОР/Зв составил 0.60 (95%-ный ДИ 0.28–1.05). Избыточный относительный риск на единицу поглощенной дозы γ -излучения обнаружен у мужчин (ИОР/Зв = 0.70; 95%-ный ДИ 0.28–1.41); однако статистически значимых различий между инди-

Таблица 2. Результаты анализа заболеваемости НМРК в зависимости от нерадикационных факторов
Table 2. Analysis results for NMSC incidence association with non-radiation factors

Факторы		ОР (95%-ный ДИ)	Число случаев
Пол			
Мужчины		1	187
Женщины		0.77 (0.60; 0.98)	107
Достигнутый возраст, лет			
Мужчины	<50	1	30
	[50–60)	4.49 (2.76; 7.46)	48
	[60–70)	8.35 (5.07; 14.05)	56
	[70+	17.70 (10.43; 30.67)	53
Женщины	<50	1	10
	[50–60)	2.07 (0.86; 5.20)	14
	[60–70)	3.42 (1.43; 8.84)	24
	[70+	9.59 (4.04; 25.10)	59
Возраст первого найма, лет			
Мужчины	<20	1	50
	[20–30)	0.82 (0.56; 1.20)	101
	[30+	0.53 (0.30; 0.92)	36
Женщины	<20	1	20
	[20–30)	0.68 (0.40; 1.21)	48
	[30+	0.81 (0.45; 1.47)	39
Период первого найма, годы			
Мужчины	1948–1958	1	114
	1959–1982	0.86 (0.56; 1.15)	73
Женщины	1948–1958	1	67
	1959–1982	0.90 (0.56; 1.42)	40
Календарный период установления диагноза, годы			
Мужчины	1946–1955	1.20 (0.19; 4.08)	2
	1956–1965	0.33 (0.05; 1.12)	2
	1966–1975	0.84 (0.42; 1.58)	12
	1976–1985	0.94 (0.58; 1.50)	28
	1986–1995	0.93 (0.62; 1.37)	44
	1996–2005	1	59
	2006–2013	0.90 (0.59; 1.35)	40
Женщины	1946–1955	—	0
	1956–1965	—	0
	1966–1975	0.87 (0.29; 2.37)	7
	1976–1985	0.45 (0.17; 1.05)	7
	1986–1995	0.74 (0.41; 1.29)	20
	1996–2005	1	44
	2006–2013	0.89 (0.54; 1.45)	29
Тип производства			
Мужчины	Реакторы	1.02 (0.71; 1.45)	49
	Радиохимический завод	1	79
	Плутониевый завод	1.02 (0.72; 1.43)	59

Таблица 2. Окончание

Факторы		ОР (95%-ный ДИ)	Число случаев
Женщины	Реакторы	0.54 (0.26; 0.99)	11
	Радиохимический завод	1	50
	Плутониевый завод	1.19 (0.79; 1.79)	46
Продолжительность работы, лет			
Мужчины	<1	1.29 (0.49; 2.82)	6
	[1–10)	1	39
	[10+	0.93 (0.65; 1.37)	142
Женщины	<1	1.04 (0.25; 2.94)	3
	[1–10)	1	29
	[10+	1.14 (0.74; 1.81)	75
Употребление алкоголя			
Мужчины	Не употребляет	1	4
	Умеренно	1.12 (0.47; 3.65)	126
	Злоупотребляет	0.87 (0.36; 2.90)	50
	Неизвестно	1.04 (n/a; n/a)	7
Женщины	Не употребляет	1	58
	Умеренно	1.07 (0.71; 1.58)	47
	Злоупотребляет	0.37 (0.02; 1.67)	1
	Неизвестно	0.27 (0.02; 1.24)	1
Курение			
Мужчины	Не курит	1	45
	Курит	0.92 (0.66; 1.31)	142
	Неизвестно	—	0
Женщины	Не курит	1	102
	Курит	0.88 (0.27; 2.13)	4
	Неизвестно	0.56 (0.03; 2.54)	1
Образование			
Мужчины	Не высшее	1	108
	Высшее	1.51 (1.10; 2.06)	63
	Неизвестно	1.02 (0.57; 1.72)	16
Женщины	Не высшее	1	84
	Высшее	1.29 (0.67; 2.29)	12
	Неизвестно	1.65 (0.81; 3.05)	11

Таблица 3. ОР заболеваемости НМРК в зависимости от суммарной γ -дозыTable 3. RR of NMSC incidence for various categories of cumulative dose of external γ -ray exposure

Суммарная доза облучения (Зв), диапазон	Средняя суммарная доза облучения, Зв	Чел.-годы наблюдения	Случаи рака кожи	ОР (95%-ный ДИ)
[0–0.05)	0.019	127188.0	42	1
[0.05–0.10)	0.074	67356.0	30	1.16 (0.72; 1.85)
[0.10–0.50)	0.233	187887.0	79	0.84 (0.57; 1.24)
[0.50–1.00)	0.699	72262.6	49	1.17 (0.76; 1.81)
[1.00–2.00)	1.370	62600.3	45	1.21 (0.78; 1.89)
≥ 2.00	2.582	29648.2	44	2.52 (1.60; 3.97)

Таблица 4. Результаты анализа зависимости заболеваемости НМРК от суммарной γ -дозы
Table 4. Results of the analysis of NMSC incidence association with cumulative dose of γ -ray exposure

Анализ	ИОР/Зв (95%-ный ДИ)
Основной анализ, 0 лет лаг	0.49 (0.22; 0.90)
Основной анализ, 5 лет лаг	0.49 (0.21; 0.89)
Основной анализ, 10 лет лаг	0.50 (0.22; 0.91)
Основной анализ, 15 лет лаг	0.52 (0.23; 0.93)
Основной анализ, 20 лет лаг	0.60 (0.28; 1.05)
Анализ чувствительности — добавление в стратификацию нейтронной дозы	0.51 (0.22; 0.93)
Анализ чувствительности — исключение из анализа работников, проработавших менее года	0.51 (0.23; 0.94)
Анализ, ограниченный работниками	
Мужчины	0.70 (0.28; 1.41)
Женщины	0.22 (–0.09; 0.77)
Тест на гетерогенность между мужчинами и женщинами	$p_1 = 0.16$
Достигнутый возраст, лет	
<50	0.99 (0.06; 3.45)
[50–59)	2.17 (0.51; 8.63)
[60–69)	1.32 (0.45; 3.36)
[70+	0.16 (–0.10; 0.60)
Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста	$p_2 = 0.02$
Тест на лог-линейный тренд ИОР/Зв по достигнутому возрасту	$p_3 = 0.25$
Возраст на момент найма, лет	
<20	0.61 (0.03; 2.12)
[20–29)	0.39 (0.06; 0.98)
[30+	0.91 (0.09; 2.95)
Тест на гетерогенность между группами работников различного возраста найма	$p_4 > 0.5$
Тип производства	
Реакторы	0.35 (–0.21; 1.78)
Радиохимический завод	0.93 (0.32; 2.29)
Плутониевый завод	0.72 (0.10; 1.86)
Тест на гетерогенность между группами работников различных типов производства	$p_5 > 0.5$

видами разного пола не выявлено ($p = 0.16$). Риск заболеваемости НМРК был статистически значимым во всех возрастных группах, за исключением работников старше 70 лет; и различия между возрастными группами были значимые ($p = 0.02$). Риск заболеваемости НМРК снижался с увеличением достигнутого возраста работников, но этот тренд был статистически незначимым ($p = 0.25$). Не выявлено модификации радиогенного риска заболеваемости НМРК в изучаемой когорте работников в зависимости от возраста найма на

предприятие ($p > 0.5$) и типа производства ($p > 0.5$). Исключение из анализа индивидов, работавших на предприятии менее 1 года, не изменило полученные результаты.

ОБСУЖДЕНИЕ

В изучаемой когорте работников выявлен статистически значимый тренд увеличения показателей заболеваемости НМРК к концу периода наблюдения (1948–2013 гг.). Полученные результа-

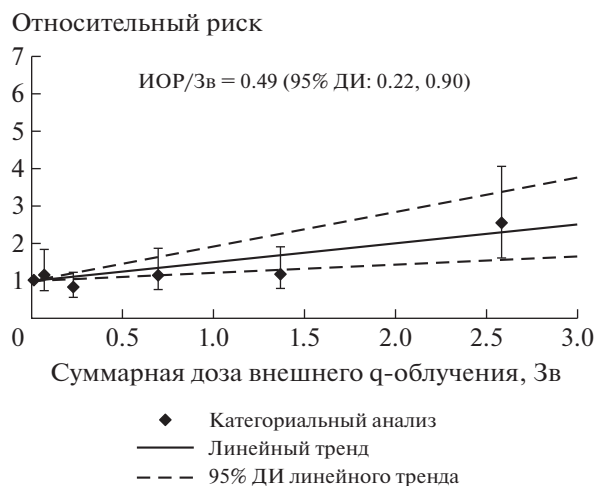


Рис. 4. Зависимость заболеваемости НМРК от суммарной поглощенной γ -дозы.

Fig. 4. The NMSC incidence association with the cumulative dose of γ -ray exposure.

ты хорошо согласуются с результатами других исследований и подтверждают общую закономерность — рост заболеваемости ЗНО кожи [1–3]. В РФ тенденция к росту ЗНО кожи в последние десятилетия обусловлена, с одной стороны, увеличением продолжительности жизни, а с другой — выявлением заболеваний в период профилактических осмотров.

Увеличение заболеваемости ЗНО кожи с повышением достигнутого возраста было ожидаемо и обусловлено возрастной природой этого заболевания. Возраст — один из основных факторов риска развития рака кожи [3, 20].

В результате эпидемиологических и клинических исследований доказано, что главным внешним фактором, повышающим риск развития ЗНО кожи, является воздействие УФ-излучения [3, 6, 7]. В настоящем ретроспективном исследовании мы не имели возможности это исследовать более подробно. Но проведенный анализ риска для различных локализаций ЗНО кожи в изучаемой когорте работников показал, что заболеваемость НМРК, локализованных в области лица и шеи (постоянно открытых участках кожи), была статистически значимо ниже по сравнению с туловищем, в то время как в других исследованиях показано, что при высоком индексе УФ-излучения повышался риск ЗНО кожи, локализованных на лице и шее [21]. Следует отметить, что все работники изучаемой когорты в течение всего периода наблюдения проживали в г. Озёрск на Южном Урале в одних и тех же климатических условиях с низким индексом ультрафиолетового

излучения. Также следует отметить, что все работники работали только в закрытых помещениях. В то же время было установлено, что риск НМРК был выше у мужчин с высшим образованием, что может быть обусловлено частыми и продолжительными отпусками на южных курортах, где индекс УФ-излучения был в несколько раз выше, чем в г. Озёрск, с одной стороны, и более внимательным отношением к своему здоровью — с другой стороны.

Данные о влиянии других нерадиационных факторов (например, курение, употребление алкоголя) на развитие ЗНО кожи в различных исследованиях противоречивы [22–24]. В изучаемой когорте работников не выявлено влияния курения и употребления алкоголя на заболеваемость НМРК. Однако в других исследованиях показано, что риск ЗНО кожи повышен среди лиц, злоупотребляющих алкоголем [22] и чаще имеющих “солнечные” ожоги, которые, в свою очередь, являются фактором, способствующим развитию ЗНО кожи [23, 24].

Хорошо известно, что предраковые поражения кожи и актинические кератозы увеличивают риски рака кожи [25, 26], но, поскольку эти заболевания встречались у членов изучаемой когорты очень редко, они не были включены в анализ из-за слабой статистической мощности.

В результате исследования обнаружен статистически значимый повышенный риск заболеваемости НМРК у работников, подвергшихся хроническому облучению в суммарной дозе более 2.0 Зв. Анализ доза—эффект на основе линейной модели с учетом нерадиационных факторов (пол, достигнутый возраст и календарный период) и поглощенной дозы нейтронного излучения выявил статистически значимую зависимость заболеваемости НМРК с суммарной γ -дозой (как без включения поправки, так и с включением поправки на нейтронную дозу). Причем анализ чувствительности показал, что величина риска заболеваемости НМРК увеличивалась при включении поправки на нейтронную дозу. Не выявлено модификации избыточного относительного риска на единицу дозы в зависимости от пола ($p = 0.16$), возраста найма на предприятие ($p > 0.5$), типа производства ($p > 0.5$). Но обнаружена модификация риска в зависимости от достигнутого возраста ($p = 0.02$). ИОР/Зв γ -излучения для заболеваемости НМРК в группе лиц моложе 50 лет составил 0.99 (95%-ный ДИ 0.06–3.45), в возрастной группе 50–59 лет — 2.17 (95%-ный ДИ 0.51–8.63), возрастной группе 60–69 лет — 1.32 (95%-ный ДИ 0.45–3.36).

Оценка риска заболеваемости НМРК в изучаемой когорте работников (ИОР/Зв = 0.49; 95%-ный ДИ 0.22–0.90) была ниже при сравнении с оценкой риска в японской когорте лиц, выжив-

ших после атомной бомбардировки (ИОР/Зв = 0.72; 95%-ный ДИ 0.36–1.2) [9]. В то же время риск заболеваемости НМРК в когорте работников ПО “Маяк” был существенно выше риска заболеваемости НМРК, в частности базальноклеточной карциномой, в когорте радиологов-технологов США (ИОР/Гр = 0.03; 95%-ный ДИ – 0.39–0.56) [11].

Преимуществами настоящего исследования является большая численность изучаемой когорты, длительный период наблюдения (около 70 лет), наличие информации об индивидуальных измеренных дозах внешнего облучения и достаточная статистическая мощность исследования. Одним из главных преимуществ изучаемой когорты является то, что осмотр врача-дерматолога и обследование кожи были обязательными мероприятиями во время ежегодных профилактических осмотров всех работников. Между тем мы приносим, что для исследований заболеваемости данного контингента характерен эффект скрининга. Последний подтверждается тем, что в изучаемой когорте работников наблюдаются более высокие уровни заболеваемости МК и НМРК по сравнению с соответствующими показателями для населения Российской Федерации и Уральского Федерального округа (регион, где расположены город Озёрск и ПО “Маяк”) [27, 28]. Следует подчеркнуть, что все работники изучаемой когорты, независимо от пола, возраста, места работы, типа и дозы облучения и т.д., в обязательном порядке проходили медицинские обследования в соответствии со стандартным протоколом, что исключает возможность систематических ошибок самоотбора (например, из-за плохого самочувствия) и отбора, обусловленного дозами облучения. Кроме того, следует подчеркнуть, что врачи, которые проводили эти обязательные медицинские осмотры, не имели доступа к информации о дозах облучения работников.

Одним из недостатков настоящего ретроспективного исследования является отсутствие информации об особенностях фенотипа кожи у работников изучаемой когорты. Кроме того, в дозиметрической системе работников ПО “Маяк” ДРСМ-2008 [15] отсутствуют сведения о поглощенных кожными покровами дозах радиационного воздействия в результате профессиональной деятельности. Но подробные истории облучения, индивидуальные измеренные дозиметром дозы излучения, подробные характеристики сценариев облучения и информация о профессиональных маршрутах позволят в будущем реконструировать поглощенные кожными покровами дозы внешнего γ - и нейтронного излучений и провести повторный анализ риска в изучаемой когорте работников с учетом гистологических типов ЗНО кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что заболеваемость НМРК в изучаемой когорте работников зависела как от нерадиационных (пол, возраст, тип производства, уровень образования), так и радиационных факторов (внешнее гамма-излучение). Выявлен статистически значимый повышенный риск заболеваемости НМРК у работников, подвергшихся хроническому облучению в суммарной дозе более 2.0 Зв (ОР = 2.52; 95%-ный ДИ 1.60–3.97). Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости НМРК от суммарной дозы внешнего воздействия γ -излучения; ИОР/Зв составил 0.49 (95%-ный ДИ 0.22–0.90) и 0.51 (95%-ный ДИ 0.22–0.93) без включения и с включением поправки на нейтронную дозу соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer*. 2010. V. 127. № 12. P. 2893–2917.
2. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи). Атлас / Под ред. Н.В. Кунгурова. Екатеринбург: Макс-Инфо, 2016. 168 с. [Dermatoonkologiya (zlokachestvennye novoobrazovaniya kozhi, pervichnye limfomy kozhi). Atlas / Pod red. N.V. Kungurova. Ekaterinburg: Maks-Info; 2016. 168 p. (In Russian)]
3. Risk of solid cancers following radiation exposure: Estimates for the UK population. Report of the Independent Advisory Group on Ionising Radiation. Chilton, UK: Health Protection Agency, 2011. 270 p.
4. *Rastrelli M., Tropea S., Rossi C.R., Alaiabac M.* Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification // *In Vivo*. 2014. V. 28. № 6. P. 1005–1011.
5. *Bauer A., Diepgen T.L., Schmitt J.* Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature // *Br. J. Dermatol.* 2011. V. 165. № 3. P. 612–625.
6. *Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure // *Eur. J. Cancer*. 2005. V. 41. № 1. P. 45–60.
7. *Shore R.E.* Radiation induced skin cancer in humans // *Med. Pediatr. Oncol.* 2001. V. 36. № 5. P. 549–554.
8. *Yoshinaga S., Hauptmann M., Sigurdson A.J. et al.* Non-melanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists // *Int. J. Cancer*. 2005. V. 115. № 5. P. 828–834.
9. *Sugiyama H., Misumi M., Kishikawa M., et al.* Skin cancer incidence among atomic bomb survivors from 1958 to 1996 // *Radiat. Res.* 2014. V. 181. № 5. P. 531–539.
10. *Karagas M.R., McDonald J.A., Greenberg E.R. et al.* Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after

- ionizing radiation therapy // J. Natl. Cancer. Inst. 1996. V. 88. № 24. P. 1848–1853.
11. Lee T., Sigurdson A.J., Preston D.L. et al. Occupational ionizing radiation and risk of basal cell carcinoma in US radiologic technologists (1983–2005) // Occup. Environ. Med. 2015. V. 72. № 12. P. 862–869.
 12. Sanlorenzo M., Wehner M.R., Linos E. et al. The risk of melanoma in airline pilots and cabin crew a meta-analysis // JAMA Dermatol. 2015. V. 151. № 1. P. 51–58.
 13. Rajaraman P., Doody M.M., Yu C.L. et al. Cancer risks in U.S. Radiologic Technologists working with fluoroscopically guided interventional procedures, 1994–2008 // AJR Am. J. Roentgenol. 2016. V. 206. № 5. P. 1101–1108.
 14. Azizova T.V., Briks K.V., Bannikova M.V., Grigorieva E.S. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods // Hypertension. 2019. V. 73. № 6. P. 1174–1184.
 15. Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V. et al. External Dosimetry Reconstruction for Mayak Workers. AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting, 2010. http://www.hps1.org/aahp/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf (дата обращения 01.11.2016).
 16. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // Ann. ICRP. 2007. V. 37. № 2–4. P. 1–332.
 17. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. Женева: ВОЗ, 1992. 697 с. [МКБ-10. Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em, 10-go peresmotra. Zheneva: VOZ, 1992. 697 p. (In Russian)]
 18. Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The “clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: Structure, characteristics and prospects of utilization // Health Phys. 2008. V. 94. № 5. P. 449–458.
 19. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. Epicure Users Guide. Seattle, WA: Hirosoft International Corporation, 1993. 335 p.
 20. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Адамова Г.В. Факторы риска развития злокачественных новообразований кожи // Клин. дерматология и венерология. 2019. Т. 18. № 5. С. 548–555. [Rybkina V.L., Azizova T.V., Adamova G.V. Risk factors of malignant neoplasms of the skin // Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology. 2019. V. 18. № 5. P. 548–555. (In Russian)]
 21. Ouyang Y.H. Skin Cancer of the Head and Neck // Semin. Plast. Surg. 2010. V. 24. № 2. P. 117–126.
 22. Rota M., Pasquali E., Bellocchio R. et al. Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: a systematic review and dose-risk meta-analysis // Br. J. Dermatol. 2014. V. 170. № 5. P. 1021–1028.
 23. Song F., Qureshi A.A., Gao X. et al. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis // Int. J. Epidemiol. 2012. V. 41. № 6. P. 1694–1705.
 24. Yen H., Dhana A., Okhovat J.P. et al. Alcohol intake and risk of nonmelanoma skin cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis // Br. J. Dermatol. 2017. V. 177. № 3. P. 696–707.
 25. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. et al. Meta-Analysis of Risk Factors for Cutaneous Melanoma: III. Family History, Actinic Damage and Phenotypic Factors // Eur. J. Cancer. 2005. V. 41. № 14. P. 2040–2059.
 26. Khaledi M., Whiteman D.C., Doi S.A. et al. Cutaneous Markers of Photo-Damage and Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin: a Meta-Analysis // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013. V. 22. № 9. P. 1483–1489.
 27. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2015. 511 с. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Grechova O.P., Starinskij V.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii obzor statisticheskoy informacii za 1993–2013 / Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo. M.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2015. 511 p. (In Russian)]
 28. Злокачественные новообразования России в 2014 году. Заболеваемость и смертность / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2016. 189 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya Rossii v 2014 godu. Zabolevaemost' i smertnost' / Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii, 2016. 189 p. (In Russian)]

Non-Melanoma Skin Cancer Incidence Risks in a Cohort of Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation

M. V. Bannikova^a, T. V. Azizova^{a, #}, E. S. Grigoryeva^a, and V. L. Rybkina^a

^a Southern Urals Biophysics Institute, Chelyabinsk region, Ozyorsk, Russia

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

A strong increasing trend in skin cancer rates in individuals exposed to different types of radiation among other populations has been observed during recent decades. However, risk and dose-response for chronic

low-dose-rate exposures are still unclear. This study was aimed to assess the incidence risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) in a cohort of workers chronically exposed to ionizing radiation at low dose rates. Using AMFIT module of EPICURE software, relative risk and excess relative risk per unit dose (RR and ERR/Sv) were calculated. 294 NMSC cases were registered in members of the study cohort. NMSC incidence was found to be associated with non-radiation factors: sex, attained age, type of facility, education level. The risk of NMSC incidence was found to be significantly increased in workers chronically externally exposed to γ -rays at cumulative doses above 2.0 Sv (RR = 2.52; 95% CI 1.60–3.97) compared to a reference dose category (0 ± 0.05 Sv). NMSC incidence was found to be significantly associated with cumulative γ -dose of external exposure with ERR/Sv of 0.49 (95% CI; 0.22–0.90) without an adjustment for neutron dose and 0.51 (95% CI; 0.22–0.93) while adjusted for neutron dose.

Keywords: non-melanoma skin cancer, chronic occupational radiation exposure, professional activity, Mayak PA worker cohort

КОМБИНИРОВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

УДК 591.111:577.121.7:539.1.047: 57.042

ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОСТАЗ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ С ИНДУКТОРАМИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НЕЛУЧЕВОЙ ПРИРОДЫ

© 2021 г. А. Н. Старосельская*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

*E-mail: labmr@mrrc.obninsk.ru

Поступила в редакцию 06.11.2019 г.

После доработки 03.08.2020 г.

Принята к публикации 28.08.2020 г.

Ответная реакция организма на любое неблагоприятное воздействие обусловлена адаптационным синдромом, в развитии которого большая роль отводится системе гемостаза. Целью исследования было изучение системы гемостаза у крыс Вистар при воздействии малых доз радиации: 4,8, 40 (радиационный гормезис) и 200 мГр с индукторами окислительного стресса: гипероксия и антиортостатическое вывешивание (АНОВ). Животных подвергали воздействию пролонгированного γ -облучения на установке панорамного типа с источником ^{137}Cs . АНОВ от 3 ч до 3 сут моделировали путем вывешивания крыс под отрицательным углом (45°) к горизонту в специально сконструированных клетках. Гипербарическую оксигенацию проводили однократно в течение 3 ч, создавая избыточное давление до 1.15 атм. Контролем служили клинически здоровые животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария. При комбинации γ -облучения в дозе 4.8 мГр, гипероксии и АНОВ, а также облучения в дозе 200 мГр, гипероксии и АНОВ не происходит эффективной адаптации в течение 3-суточного периода последствий. В системе гемостаза наблюдалось формирование гиперкоагуляционного синдрома, что указывает на поражение организма. Сочетание γ -облучения в дозе 40 мГр, гипероксии и АНОВ приводило к уровню нормы все изученные показатели системы гемостаза к 3-м суткам после воздействия вышеуказанных факторов. Под влиянием такого радиационного гормезиса сдвиги в системе гемостаза отражают ответ регуляторных систем организма, направленный на поддержание гомеостаза.

Ключевые слова: малые дозы радиации, радиационный гормезис, гипероксия, антиортостатическое вывешивание, гемостаз, гиперкоагуляционный синдром, агрегация тромбоцитов, фибринолитическая активность

DOI: 10.31857/S0869803120060211

Одним из индукторов оксидативного стресса является ионизирующее излучение, при воздействии которого генерируются свободные радикалы. Усиление стрессорного эффекта возможно и при нахождении организма в среде с повышенным содержанием кислорода, особенно при гипербарической оксигенации. Создание таких условий возможно при проведении некоторых медицинских процедур (оксигенотерапия, длительные операции с дыханием кислородом, иногда на фоне гиподинамии и нарушения ортостаза). Подобные условия возникают и при работе космонавтов, поэтому экспериментальные работы, в которых моделируются такие “космобиологические” факторы и анализируются их механизмы, являются актуальными [1]. Большая роль в развитии стресс-реакций и адаптации организма принадлежит системе гемостаза, функциониру-

вание которой может нарушаться при изменении оксидантного статуса [2–5]. В настоящее время в результате техногенной деятельности человека все большие когорты людей подвергаются воздействию малым и ультрамалым дозам радиации. Большинство эффектов не прямо индуцировано облучением, а опосредованно через систему регуляции, через изменение иммунного и антиоксидантного статусов организма, и выявляется некоторое оптимальное значение интенсивности излучения, при котором регистрируется радиационный гормезис [6, 7].

В последние годы опубликованы результаты исследований, посвященных оценке влияния малых доз ионизирующего излучения на систему гемостаза, где был сделан вывод, что они обладают существенным потенцирующим эффектом [8, 9]. Поэтому в области выяснения влияния малых доз

ионизирующей радиации интересен эффект взаимодействия их с другими факторами риска, такими как гипероксия и антиортостатическое вывешивание (АНОВ), при которых, по мнению ряда авторов [10–12], наблюдается оксидативный стресс.

Целью данного исследования было изучение состояния системы гемостаза у крыс Вистар при воздействии малых доз ионизирующего излучения с индукторами окислительного стресса нелучевой природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В работе использовали крыс-самцов Вистар массой 220–250 г. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы и гуманном отношении к животным [13]. Подопытных животных подвергали пролонгированному γ -облучению на установке панорамного типа с источником ^{137}Cs в дозах:

– 0.0048 Гр – при мощности дозы 4.4 мкГр/мин в течение 4 сут по 4.5 ч в день;

– 0.04 Гр – при мощности дозы 27.7 мкГр/мин в течение 1 сут;

– 0.2 Гр – при мощности дозы 138.8 мкГр/мин в течение 1 сут.

АНОВ от 3 ч до 3 сут моделировали путем вывешивания крыс в жилетах под отрицательным углом (45°) к горизонту (животные не доставали задними конечностями пола клетки) к подвижной каретке специально сконструированных клеток с обеспечением доступа к воде и пище. АНОВ, как модель невесомости, обычно используется в экспериментальной космобиологии [14]. Гипербарическую оксигенацию проводили однократно в течение 3 ч при помощи баллонов с кислородом, создавая в камере, в которой находились крысы, избыточное давление до 1.15 атм. Контролем служили клинически здоровые животные, содержащиеся в стандартных условиях вивария. По окончании воздействия забирали кровь из брюшного отдела аорты крыс после наркотизации тиопенталом натрия (35 мг/кг), стабилизируя ее 3.8%-ным раствором лимонно-кислого натрия в отношении 9 : 1, после чего крыс умерщвляли путем передозировки эфирного наркоза.

Тесты на протромбиновое, тромбиновое и активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ) выполняли на турбидиметрическом гемокоагулометре CGL-2110 “Solar” (Беларусь) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя наборов реагентов (НПО “Ренам”). Концентрацию фибриногена, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), фибринолитическую активность крови эуглобулино-

вым методом и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов определяли общепринятыми методами, согласно описанию [15]. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью t -критерия Стьюдента и критерия χ^2 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предыдущей статье [17] нами выявлен дисбаланс свертывающих механизмов крови, который был выражен рядом признаков тромбинемии при облучении в разных диапазонах малых доз (пролонгированное – 4.8 мГр и однократное в дозе 200 мГр). При однократном (в течение 1 сут) γ -облучении животных в дозе 40 мГр наблюдался радиационный гормезис и установлена гипокоагуляционная направленность в системе гемостаза. Представлял интерес анализ влияния этих доз облучения на параметры, характеризующие окислительный стресс.

Сочетанное воздействие гипероксии и гипокинезии вызывало формирование гиперкоагуляционного синдрома, в основном за счет активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и торможения фибринолитической активности [18].

Как видно из данных табл. 1, сочетание γ -облучения в дозе 4.8 мГр, гипероксии и АНОВ вызывало достоверное удлинение протромбинового времени после 3-часового воздействия, что обусловлено снижением образования протромбиназы.

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов повысилась в 1.3 раза по сравнению с контролем, остальные показатели находились в пределах нормы. Через 1 ч после воздействия в плазменном звене системы гемостаза наблюдалась активация образования протромбиназы, о чем говорит существенное укорочение протромбинового времени. Известно, что это состояние инициируется в результате действия тканевого фактора, представляющего собой богатые фосфолипидами мембранные липопротеиды клеток. Роль мембран в повреждении клеток и тканей возрастает при низкоинтенсивных воздействиях. Увеличение микровязкости мембран наблюдается при возникновении в них повреждений за счет индукции активных форм кислорода облучением в малых дозах, такие повреждения накапливаются и не репарируются [19].

Встраивание свободных радикалов в процесс фибринообразования осуществляется по двум путям: через активацию тканевого фактора в эндотелиальных клетках и посредством прямой блокады ингибитора внешнего пути свертывания [20].

Вместе с тем в наших опытах отмечались укорочение тромбинового времени, повышение концентрации фибриногена и уровня РФМК, а также одновременное снижение фибринолитической активности эуглобулиновой фракции плазмы. Аг-

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у крыс Вистар после сочетания γ -облучения в дозе 4.8 мГр, АНОВ и 3-часовой гипероксии ($M \pm m$)**Table 1.** Indicators of the hemostasis system in Wistar rats after a combination of γ -irradiation at a dose of 4.8 mGy, ANOH, and 3-hour hyperoxia ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контроль	Вид воздействия		
		облучение + гипероксия +		
		АНОВ (3 ч)	АНОВ (1 сут)	АНОВ (3 сут)
Протромбиновое время, с	16.8 $\pm$ 0.1	19.0 $\pm$ 0.2*	14.2 $\pm$ 0.3*	15.6 $\pm$ 0.4*
АЧТВ, с	31.9 $\pm$ 0.6	33.9 $\pm$ 1.0	32.2 $\pm$ 0.5	37.7 $\pm$ 1.1*
Тромбиновое время, с	14.9 $\pm$ 0.1	14.7 $\pm$ 0.3	12.6 $\pm$ 0.2*	12.1 $\pm$ 0.5*
Концентрация фибриногена, г/л	1.38 $\pm$ 0.01	1.3 $\pm$ 0.04	1.48 $\pm$ 0.05*	1.88 $\pm$ 0.05*
Фибринолитическая активность, мин	207 $\pm$ 7.0	204 $\pm$ 5.3	231 $\pm$ 4.5*	234 $\pm$ 5.3*
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	36.9 $\pm$ 0.5	46.7 $\pm$ 2.6*	41.1 $\pm$ 1.5*	43.7 $\pm$ 1.2*
Фибрин-мономерные комплексы (степень)	1/7 (I)	5/7 (I)**	4/7 (II)** 3/7 (III)**	3/7 (II)** 4/7 (III)**

* Статистически значимое различие с интактным контролем ($p < 0.05$), ** то же по РФМК ($p < 0.01$), в скобках – концентрация фибрин-мономерных комплексов в баллах. В группах от 7 до 20 животных.

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у крыс Вистар после γ -облучения в дозе 200 мГр, АНОВ и 3-часовой гипероксии ($M \pm m$)**Table 2.** Indicators of the hemostasis system in Wistar rats after γ -irradiation in the dose 200 mGy, ANOH and 3-hour hyperoxia ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контроль	Вид воздействия		
		облучение + гипероксия +		
		АНОВ (3 ч)	АНОВ (1 сут)	АНОВ (3 сут)
Протромбиновое время, с	17.3 $\pm$ 0.1	16.4 $\pm$ 0.5	15.7 $\pm$ 0.4*	16.8 $\pm$ 0.3
АЧТВ, с	21.9 $\pm$ 0.2	21.4 $\pm$ 0.5	27.3 $\pm$ 0.7*	23.8 $\pm$ 0.5*
Тромбиновое время, с	16.3 $\pm$ 0.1	16.1 $\pm$ 0.2	17.0 $\pm$ 0.3*	15.3 $\pm$ 0.3*
Концентрация фибриногена, г/л	1.31 $\pm$ 0.01	1.33 $\pm$ 0.01	1.5 $\pm$ 0.03*	1.58 $\pm$ 0.01*
Фибринолитическая активность, мин	288 $\pm$ 3.4	249 $\pm$ 9.1*	298 $\pm$ 5.3	357 $\pm$ 8.0*
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	37.0 $\pm$ 0.6	33.0 $\pm$ 1.1*	40.0 $\pm$ 0.9*	41.0 $\pm$ 1.5*
Фибрин-мономерные комплексы (степень)	1/7 (I)	4/7 (I) ** 3/7 (II)	3/6 (I) 3/6 (II)	2/8 (0) 6/8 (I) **

регационная активность тромбоцитов оставалась повышенной, что говорит об отягощающем влиянии вышеуказанных факторов на тромбоцитарный гемостаз.

Аналогичным образом изменялись показатели системы гемостаза и на 3-и сутки после сочетанного воздействия указанных факторов. Отличительными особенностями были еще большее статистически значимое повышение концентрации фибриногена и удлинение АЧТВ.

Изменение гемостазиологических показателей крыс при комбинации γ -облучения в дозе

4.8 мГр, гипероксии и АНОВ не позволяет говорить о наличии эффективной адаптации в течение 3-суточного периода последствий.

Как видно из данных табл. 2, облучение в дозе 200 мГр, гипероксии и АНОВ через 3 ч после воздействия сопровождалось активацией фибринолитической активности крови и повышением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Изменений в коагуляционном звене системы гемостаза не наблюдалось. Через 1 сут протромбиновое время было укорочено, что говорит об активации внешнего механизма свертывания.

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у крыс Вистар после γ -облучения в дозе 40 мГр, АНОВ и 3-часовой гипероксии ($M \pm m$)**Table 3.** Indicators of the hemostasis system in Wistar rats after γ -irradiation at a dose of 40 mGy, ANOH, and 3-hour hyperoxia ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контроль	Вид воздействия		
		облучение + гипероксия +		
		АНОВ (3 ч)	АНОВ (1 сут)	АНОВ (3 сут)
Протромбиновое время, с	17.2 $\pm$ 0.3	17.9 $\pm$ 0.5	16.5 $\pm$ 0.4	16.9 $\pm$ 0.6
АЧТВ, с	27.9 $\pm$ 0.3	30.7 $\pm$ 0.6*	27.6 $\pm$ 0.8	27.1 $\pm$ 0.3
Тромбиновое время, с	16.4 $\pm$ 0.1	15.8 $\pm$ 0.4	15.8 $\pm$ 0.1*	16.6 $\pm$ 0.3
Концентрация фибриногена, г/л	1.3 $\pm$ 0.01	1.34 $\pm$ 0.01	1.2 $\pm$ 0.03*	1.29 $\pm$ 0.05
Фибринолитическая активность, мин	254 $\pm$ 5.0	268 $\pm$ 4.5	241 $\pm$ 4.5	261 $\pm$ 3.8
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	37.8 $\pm$ 0.7	37.0 $\pm$ 3.4	31.9 $\pm$ 2.1*	39.9 $\pm$ 1.8
Фибрин-мономерные комплексы (степень)	1/6 (I)	3/7 (I) 4/7 (II) **	5/7 (I) ** 2/7 (II)	4/7 (I) * 3/7 (II)

АЧТВ статистически достоверно удлинялось. Тромбиновое время оценивает фибринообразование и оно было ускорено. Концентрация фибриногена и агрегационная активность тромбоцитов повысились. Эти изменения проходили на фоне начинающейся депрессии фибринолиза. На 3-и сутки после воздействия протромбиновое время приходило к нормальным значениям, АЧТВ продолжало быть удлиненным. Одновременно наблюдалась активация третьей фазы гемостаза — тромбиновое время плазмы было укорочено. Вместе с тем отмечались значительное увеличение концентрации фибриногена, повышение агрегации тромбоцитов на фоне угнетения фибринолиза и появление фибрин-мономерных комплексов.

Как видно из данных табл. 3, через 3 ч после γ -облучения в дозе 40 мГр, гипероксии и АНОВ в системе гемостаза не зарегистрировано существенных изменений, за исключением удлинения АЧТВ, что говорит о коагулопатии и появлении фибрин-мономерных комплексов. Через 1 сут после воздействия наблюдалось статистически значимое снижение концентрации фибриногена и фибрин-мономерных комплексов на фоне снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. На 3-и сутки после воздействия вышеуказанных факторов все показатели системы гемостаза возвращались к норме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние системы гемостаза в значительной степени определяет компенсаторные возможности организма. Нами установлено, что комбинация γ -облучения в дозах 4.8 и 200 мГр с гипероксией и

АНОВ приводит к повышению гемостатического потенциала. Известно, что гиперкоагуляционный синдром наблюдается при повреждении сосудистой стенки эндотелия [21], а радиационные эффекты, возникающие в сосудистой стенке при облучении малыми дозами, приводят к развитию эндотелиальной дисфункции [22]. Поэтому можно предположить, что вышеуказанное воздействие приводит к потере тромборезистентности сосудистой стенки, при которой не запускаются компенсаторные механизмы. Известно, что эндотелий сосудов оказывает влияние на функциональную активность тромбоцитов. Эндотелиальные клетки выделяют в кровоток простагландин и эндотелиальный релаксирующий фактор, который идентифицируют с оксидом азота (NO). Эти вещества препятствуют агрегации тромбоцитов, а свободные радикалы блокируют синтез его как антиагреганта и вазодилатора в эндотелиоцитах [23]. По-видимому, при этих дозах снижается его уровень, так как известно, что снижение оксида азота в тканях вызывает снижение адаптивных возможностей организма. Доказано, что без нормального метаболизма NO невозможно протекание процесса адаптации [24], а его низкий уровень приводит к повышению тонуса сосудов, свертываемости крови и снижению иммунитета [25].

Как видно из результатов исследования, оксидативный стресс сопровождается усилением агрегационной способности тромбоцитов. Повышенная индуцированная агрегация тромбоцитов, так же, как и их спонтанная агрегация, является одним из независимых прогностических факторов в плане развития тромбозов [26], может провоцировать сердечно-сосудистые заболевания. Известно, что на облученных территориях на-

блюдалось больше не только лейкозов, но и инфарктов, инсультов [27], в развитии которых может играть патология системы гемостаза. У животных в состоянии оксидативного стресса зарегистрировано нарушение коагуляционных, антикоагулянтных свойств крови, а также снижение фибринолитической активности. Обнаружение коагуляционных сдвигов при малых дозах облучения (4.8 и 200 мГр) в сочетании с гипероксией и АНОВ можно расценивать как негативные эффекты, потенциально опасные для нормального функционирования этой важной физиологической системы, особенно в экстремальных условиях.

Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная секреция NO. Оксид азота обладает антиоксидативным действием, проявляющимся в ингибировании оксидативных реакций, может замедлять перекисное окисление липидов [28]. Он препятствует экспрессии тканевого фактора моноцитами и тем самым замедляет коагуляцию крови. При этом в крови уменьшается содержание фибриногена, влияющего как на агрегацию тромбоцитов, так и на реологические свойства крови [29].

Под влиянием радиационного гормезиса (40 мГр) сдвиги в системе гемостаза быстро нормализуются. Возможно, облучение в дозе 40 мГр не вызывает повреждения эндотелия, и он выполняет свои физиологические функции. Это уникальная возможность использовать действие лучевого гормезиса и открыть новые подходы к терапии заболеваний человека. Полученная информация о реакциях системы гемостаза на АНОВ может быть использована в космобиологии при оценке возможностей таких феноменов в условиях длительных космических полетов.

ВЫВОДЫ

1. Изменения гемостазиологических показателей крыс при комбинации γ -облучения в дозе 4.8 мГр (в течение 4 сут), гипероксии и АНОВ, а также γ -облучения в дозе 200 мГр (1 сут), гипероксии и АНОВ не сопровождается проявлениями эффективной адаптации в течение 3 сут последействия. Сочетанное воздействие стрессорных агентов приводит к потере тромборезистентности сосудистой стенки, в результате чего не запускаются защитные механизмы. Создаются условия формирования гиперкоагуляционного синдрома, что указывает на поражение организма.

2. При воздействии γ -облучения на крыс в дозе 40 мГр, гипероксии и АНОВ все показатели системы гемостаза возвращались к норме к 3-м суткам после воздействия вышеуказанных факторов. Под влиянием такого радиационного гормезиса сдвиги в системе гемостаза отражают ответ регу-

ляторных систем организма, направленный на поддержание гомеостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Штемберг А.С., Лебедева-Георгиевская К.Б., Матвеева М.И. и др. Влияние факторов космического полета моделируемых в наземном эксперименте на поведение, дискриминантное обучение и обмен моноаминов в различных структурах мозга крыс // Изв. РАН. Сер. биологическая. 2014. № 2. С. 168–175. [Shtemberg A.S., Lebedeva-Georgievskaja K.B., Matveeva M.I. i dr. Vliyanie faktorov kosmicheskogo poleta modeliruemyh v nazemnom jeksperimente na povedenie, diskriminantnoe obuchenie i obmen monoaminov v razlichnyh strukturah mozga krys // Izvestija RAN. Serija biologicheskaja. 2014. № 2. S. 168–175. (In Russian)]
2. Шишкина Л.Н., Кудяшева А.Г., Беспалько О.Ф., Полякова Н.В. Роль антиоксидантного статуса в формировании последствий биологического действия низкоинтенсивного излучения в малой дозе // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40. № 2. С. 162–167. [Shishkina L.N., Kudyasheva A.G., Besspal'ko O.F., Polyakova N.V. Rol' antioksidantnogo statusa v frmirovanii posledstvij biologicheskogo dejstviya nizkointensivnogo izlucheniya v maloj doze // Radiats. biologiya. Radioehkologiya. 2000. T. 40. № 2. S. 162–167. (In Russian)]
3. Клименко О.В. Влияние оксида азота на иммунитет и гемостаз в норме и при некоторых патологических состояниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002, 18 с. [Klimenko O.V. Vliyanie oksida azota na immunitet i gemostaz v norme i pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002, 18 s. (In Russian)]
4. Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Вдовин М.В. и др. Влияние элеутерококка на систему гемостаза у иммобилизованных крыс // Эксперим. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 2. С. 45–47. [Shakhmatov I.I., Bondarchuk Yu.A., Vdovin M.V. i dr. Vliyanie ehleutero-kokka na sistemu gemostaza u immobilizirovannykh krys // Ehksperim. i klin. farmakol. 2007. T. 70. № 2. S. 45–47. (In Russian)]
5. Lee J., Eh., Ma S.K., Kim S.W. Altered Nitric Oxide System in Cardiovascular and Renal Diseases // Chonnam. Med. J. 2016. V. 52. № 2. P. 81–90.
6. Luckey T.D. Radiation hormesis. Tokyo: Boca Raton Publisher, CRC Press, 1991.
7. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 157 с. [Kuzin A.M. Idei radiatsionnogo gormezisa v atomnom veke. M.: Nauka, 1995. 157 s. (In Russian)]
8. Лютых В.П., Долгих А.П. Клинические аспекты действия “малых” доз ионизирующего излучения на человека (общесоматические заболевания) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1998. Т. 43. № 2. С. 28–34. [Lyutykh V.P., Dolgikh A.P. Klinicheskie aspekty deystviya “malykh” doz ioniziruyushchego izlucheniya na cheloveka (obshchesomaticheskie zabolevaniya) // Med. radiol. i radiats. bezopasnost'. 1998. V. 43. № 2. S. 28–34. (In Russian)]

9. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Мехеечев А.В. Некоторые вопросы действия “малых” доз ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2003. Т. 48. № 1. С. 30–39. [Stavitskiy R.V., Lebedev L.A., Mekheechev A.V. Nekotorye voprosy deystviya “malykh” doz ioniziruyushchego izlucheniya // Med. radiol. i radiats. bezopasnost'. 2003. T. 48. № 1. S. 30–39. (In Russian)]
10. Шепелева Я.В. Влияние гипербарической оксигенации в клинических режимах на перекисное окисление липидов и антиоксидантную защиту головного мозга здорового организма: Автореф. дис... канд. мед. наук. Курск: Воронежская гос. мед. академия им. Н.Н. Бурденко, 2004. [Shepeleva Ya.V. Vliyanie giperbaricheskoy oksigenatsii v klinicheskikh rezhimakh na perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnuyu zashchitu golovnogogo mozga zdorovogo organizma: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kursk: Voronezhskaya gos. med. akademiya im. N.N. Burdenko, 2004. (In Russian)]
11. Козочкин Д.А., Синицкий А.И., Тимофеева Т.Г. и др. Соотношение между гипероксидацией и окислением белков в крови и головном мозге в динамике 30-суточной гипокинезии // Омский научн. вестн. 2011. № 1 (104). С. 102–104. [Kozochkin D.A., Sinickij A.I., Timofeeva T.G. i dr. Sootnoshenie mezhdu giperoksidaciej i okisleniem belkov v krvi i golovnom mozge v dinamike 30-sutochnoj gipokinezii // Omskij nauchnyj vestnik. 2011. № 1 (104). S. 102–104. (In Russian)]
12. Журавлева О.А., Маркин А.А., Кузичкин Д.С. и др. Динамика маркеров окислительного стресса при длительной антиортостатической гипокинезии // Физиол. человека. 2016. Т. 42. № 1. С. 94–99. [Zhuravleva O.A., Markin A.A., Kuzichkin D.S. i dr. Dinamika markerov okislitel'nogo stressa pri dlitel'noj antiorostaticheskoy gipokinezii // Fiziologiya cheloveka. 2016. T. 42. № 1. S. 94–99. (In Russian)]
13. Euroguide on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes. London: FELASA, 2007.
14. Morey-Holton E.R. Hindlimb unloading rodent model: technical aspects // J. Appl. Physiol. 2002. V. 92. P. 1367–1377.
15. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Б.И. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980. 304 с. [Baluda V.P., Barkagan Z.S., Gol'dberg B.I. i dr. Laboratornye metody issledovaniya sistemy gemostaza. Tomsk, 1980. 304 s. (In Russian)]
16. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М., 1963. [Urbakh V.Yu. Matematicheskaya statistika dlya biologov i medikov. M., 1963. (In Russian)]
17. Старосельская А.Н., Романовская В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Влияние оксидантного стресса на состояние системы гемостаза у крыс Вистар // Междунар. исслед. журн. 2014. Ч. 1. № 3 (22). С. 62–65. [Starosel'skaya A.N., Romanovskaya V.N., Zhavoronkov L.P. i dr. Vliyanie oksidantnogo stressa na sostoyanie sistemy gemostaza u krysv Vistar // Mezhdunarodnyy issled. Zhurnal. 2014. Chast' 1. № 3 (22). S. 62–65. (In Russian)]
18. Романовская В.Н., Старосельская А.Н., Жаворонков Л.П. Состояние системы гемостаза у крыс Вистар при оксидативном стрессе различной природы // Бюлл. эксперим. биологии и мед. 2012. Т. 153. № 3. С. 286–289. [Romanovskaya V.N., Starosel'skaya A.N., Zhavoronkov L.P. Sostoyanie sistemy gemostaza u krysv Vistar pri oksidativnom stresse razlichnoy prirody // Byull. eksperim. biologii i med. 2012. T. 153. № 3. S. 286–289. (In Russian)]
19. Бурлакова Е.Б., Голощанов А.Н., Жижина Г.П., Конрадов А.А. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 1. С. 26–34. [Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Zhizhina G.P., Konradov A.A. Novye aspekty zakonomernostey deystviya nizkointensivnogo oblucheniya v malykh dozakh // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 1999. T. 39. № 1. P. 26–34. (In Russian)]
20. Muller G., Gottss C., Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction // Haemostaseologie. 2007 Feb. V. 27. № 1. P. 5–12.
21. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение // Терап. архив. 2002. № 7. С. 73–76. [Vorob'ev A.I., Vasil'ev S.A., Gorodetskiy V.M. Giperkoagulyatsionnyy sindrom: patogeneiz, diagnostika, lechenie // Terap. arkhiv. 2002. № 7. S. 73–76. (In Russian)]
22. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Оценка структурно-функциональных изменений сосудистой системы у лиц, подвергшихся профессиональному облучению низкой интенсивности // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016. № 1. С. 34–41. [Semenova Yu.V., Karpov A.B., Takhauov R.M. et al. Otsenka strukturno-funktsional'nykh izmeneniy sosudistoy sistemy u lits, podvergnshikhsya professional'nomu oblucheniyu nizkoj intensivnosti // Med. radiologiya. i radiats. bezopasnost'. 2016. № 1. S. 34–41. (In Russian)]
23. Mattila J.T., Thomas A.C. Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns // Front Immunol. 2014. V. 9. № 5. P. 478.
24. Кузнецова В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Совр. проблемы науки и образования. 2015. № 4. С. 24–29. [Kuznetsova V.L. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deystviya // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. № 4. S. 24–29. (In Russian)]
25. Серая И.П. Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи совр. биологии. 2002. Т. 122. № 3. С. 249–258. [Seraya I.P. Sovremennyye predstavleniya o biologicheskoy roli oksida azota // Uspekhi sovremennoy biologii. 2002. T. 122. № 3. S. 249–258. (In Russian)]
26. Козловский В.И., Ковтун О.М., Сероухова О.П. и др. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию // Вестн. ВГМУ. 2013. Т. 12. № 4. С. 79–91. [Kozlovskiy V.I., Kovtun O.M., Seroukhova O.P. i dr. Metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie agregatsii trombositov. Fokus na spontannuyu agregatsiyu // Vestnik VGMU. 2013. T. 12. № 4. S. 79–91. (In Russian)]

27. Коваленко А.Н. Чернобыльские очерки клинициста. Николаев: Изд-во ЧГУ им. Петра Могилы, 2012. С. 85–103. [Kovalenko A.N. Chernobyl'skie ocherki klinitsista. Nikolaev: Izd-vo ChGU im. Petra Mogily, 2012. S. 85–103. (In Russian)]
28. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П. и др. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2016. № 1 (53). С. 228–232. [Solov'eva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P. i dr. Rol' oksida azota v protsessakh svobodnoradikal'nogo okisleniya // Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2016. № 1 (53). S. 228–232. (In Russian)]
29. Алексахина Е.Л., Голубева Е.К., Пахрова О.А., Томилова И.К. Влияние оксида азота на морфофункциональные характеристики тромбоцитов *in vitro* у крыс // Совр. проблемы науки и образования. 2018. № 6 (электронный ресурс). [Aleksakhina E.L., Golubeva E.K., Pakhrova O.A., Tomilova I.K. Vliyanie oksida azota na morfofunktsional'nye kharakteristiki trombotsitov in vitro u kryс // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2018. № 6. (elektronnyy resurs) (In Russian)]

Effects of Combined Action of Low Doses Ionizing Radiation and Oxidative Stress Inducers on Hemostasis

A. N. Staroselskaya[#]

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

[#]E-mail: labmr@mrrc.obninsk.ru

The response of the body to any adverse effects is induced by the adaptation syndrome. The hemostasis system plays important role in the development of the syndrome. The paper presents results of the study of combined effects of low dose radiation, oxidative stress inducers - hyperoxia and antiorthostatic hanging (ANO) — on the hemostatic system in Wistar rats. The animals underwent prolonged exposure to low dose γ -radiation: 4.8, 40 (radiation hormesis) and 200 mGy. The irradiation was carried out on ^{137}Cs panoramic irradiator. For anti-orthostatic hypokinesia the rats were suspended at the negative angle of 45° to the horizon in specially designed cages. The immobility lasted from 3 hours to 3 days. For single 3-hour hyperbaric oxygenation, the air pressure was increased to 1.15 atm. The control group consisted of clinically healthy animals kept under standard vivarium conditions. With a combination of gamma irradiation at a dose of 4.8 mGy, hyperoxia and ANO, as well as irradiation at a dose of 200 mGy, hyperoxia and ANO, there is no effective adaptation during the three-day period of aftereffect. In the hemostatic system, the formation of a hypercoagulable syndrome was observed, which indicates damage to the body. The combination of γ -irradiation at a dose of 40 mGy, hyperoxia and ANO led to a normal level all the studied parameters of the hemostatic system by the third day after exposure to the above factors. Under the influence of such radiation hormesis, shifts in the hemostasis system reflect the response of the body's regulatory systems aimed at maintaining homeostasis.

Keywords: radiobiological effects, low dose radiation, radiation hormesis, hyperoxia, antiorthostatic hanging, hemostasis, hypercoagulation syndrome, platelet aggregation, fibrinolytic activity

УДК 591.18:591.51:57.084.1:599.323.4:539.1.047

НАРУШЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И РАЗВИТИЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВЫ МЫШЕЙ

© 2021 г. А. С. Жирник^{1,*}, О. Д. Смирнова¹, Ю. П. Сёмочкина¹, К. Д. Шibaева¹,
А. В. Родина¹, М. Г. Ратушняк¹, Е. Ю. Москалёва¹

¹ Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

*E-mail: Zhirnik_AS@nrcki.ru

Поступила в редакцию 07.07.2020 г.

После доработки 03.11.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Исследовано влияние однократного γ -облучения головы в дозах 2 и 8 Гр на когнитивные функции и состояние микроглии в головном мозге мышей линии C57BL/6 в отдаленный период после облучения. При использовании теста “Открытое поле” обнаружено возрастание двигательной активности мышей через 2 мес., но не через 1 мес., после облучения в дозах 2 и 8 Гр, выраженное в увеличении средней скорости и пройденного пути. Различий в ориентировочно-исследовательской активности контрольных и облученных мышей, оцениваемой по количеству стоек и времени до первой стойки, в указанные сроки не обнаружено. При использовании теста “Условно-рефлекторное замирание” через 1 и 2 мес. после облучения обнаружен схожий уровень замираний контрольных и облученных мышей как в день обучения, так и в день тестирования (через 24 ч после обучения), что указывает на отсутствие нарушений ассоциативной памяти в данные периоды после облучения. Анализ данных, полученных при использовании теста “Водный лабиринт Морриса”, позволил выявить нарушения пространственной памяти у мышей, облученных в дозе 8 Гр, через 1 и 2 мес. после воздействия. Тем не менее, через 6 мес. различий с контрольной группой в параметрах теста не было обнаружено. Важно отметить, что облучение головы мышей в меньшей дозе, равной 2 Гр, не приводило к возникновению нарушений пространственной памяти в исследуемые периоды. Обнаружено длительное снижение количества клеток покоящейся и активированной микроглии в мозге, при этом через 1 и 2 мес. после облучения в дозе 8 Гр обнаружено увеличение доли клеток активированной микроглии в головном мозге мышей, что согласуется с результатами когнитивных тестов. Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что возникновение пострadiационных когнитивных нарушений может быть обусловлено развитием нейровоспаления, в котором ведущую роль играют активация клеток микроглии и увеличение доли этих клеток в головном мозге.

Ключевые слова: γ -излучение, когнитивные функции, пространственная память, микроглия, активированная микроглия, нейровоспаление, облучение головы, головной мозг, мыши

DOI: 10.31857/S0869803121010112

Современное лечение пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга предполагает проведение локальной лучевой терапии. Данный вид терапии показан пациентам как с первичными опухолями головного мозга (глиомами низкой и высокой степени злокачественности), так и с метастазами в головном мозге, образовавшимися при прогрессировании первичных опухолей легкого и молочной железы, меланомы, почечно-клеточного и колоректального рака. Стандартным методом лечения метастатических поражений головного мозга, несмотря на развитие стереотаксической радиотерапии (радиохирургии, гипотракционирования), остается облучение всего органа [1]. При этом повреждаю-

щее действие ионизирующего излучения на нормальные ткани приводит к развитию осложнений, наиболее тяжелыми из которых являются когнитивные нарушения — снижение способности к обучению, ухудшение долговременной памяти, внимания и зрительно-пространственного восприятия, быстрая утомляемость при эмоциональных и умственных нагрузках и др. [2, 3]. По данным [4], такие нарушения развиваются и прогрессируют у 20–50% пациентов в отдаленный период после облучения, значительно снижая качество жизни. Этим обусловлена важность разработки способов и средств профилактики и лечения пострadiационных нейрокогнитивных расстройств, что делает актуальным проведение

экспериментальных исследований с использованием лабораторных животных, направленных на изучение характера когнитивных нарушений, вызываемых действием ионизирующего излучения на головной мозг, и лежащих в их основе клеточных и молекулярных механизмов.

В настоящее время известно, что повреждение головного мозга при облучении заключается в развитии ряда патофизиологических процессов, среди которых важное место занимает подавление нейрогенеза в гиппокампе [5]. При этом в ранний период после радиационного воздействия наблюдается гибель значительного количества нейральных стволовых и/или прогениторных клеток, расположенных в зоне зубчатой извилины, в то время как в отдаленный период — снижение их пролиферативной активности и изменение способности к дифференцировке [6, 7]. Полагают, что последнее является одной из причин возникновения отдаленных последствий в виде когнитивных нарушений и может быть связано с развитием хронического нейровоспаления, в котором определяющую роль играет активация иммунных клеток ЦНС — клеток микроглии [8]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что увеличение количества клеток активированной микроглии в разных областях гиппокампа, выявляемое через 1 нед. после воздействия рентгеновского и γ -излучения на область головы мышей [9–12], может сохраняться до 2 мес. после облучения [13] и сопровождаться нарушением гиппокамп-зависимых когнитивных функций. Стоит отметить, что эти данные получены при использовании дозы излучения, равной 10 Гр. В то же время, для более глубокого понимания механизмов развития радиационно-индуцированных когнитивных нарушений необходимы исследование когнитивных функций и определение доли клеток активированной микроглии в головном мозге как при высоких, так и при меньших дозах облучения — разовых очаговых дозах, используемых при фракционированной лучевой терапии, — и в более отдаленный срок после облучения.

В связи с этим целью данной работы было исследование когнитивных функций и состояния микроглии через 1, 2 и 6 мес. после однократного γ -облучения головы мышей в дозах 2 и 8 Гр. Состояние микроглии, кроме того, оценивали и через 3 сут, чтобы оценить чувствительность этих клеток мозга к облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Лабораторные животные. В экспериментах использовали самцов мышей инбредной линии C57BL/6 в возрасте 7–8 нед., полученных из питомника “Столбовая”, массой 18–21 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, со

свободным доступом к воде и пище (*ad libitum*). Все эксперименты с животными проводили в соответствии с требованиями этического комитета НИЦ “Курчатовский институт”.

Облучение. Мышей подвергали воздействию γ -излучения на область головы на установке “ГУТ-200М” (источник — ^{60}Co , мощность дозы — 2.35 Гр/мин) при комнатной температуре в дозах 2 и 8 Гр. На время облучения животных помещали в специальные прозрачные пластмассовые фиксаторы. Для предотвращения воздействия γ -излучения на другие ткани использовали свинцовую защиту. При обращении с контрольными и облученными животными выполнен одинаковый набор экспериментальных процедур.

Подсчет количества лейкоцитов. Количество лейкоцитов определяли в периферической крови мышей через 3 сут и 1 мес. после облучения по общепринятой методике. Кровь собирали из хвостовой вены после подрезания кончика хвоста и 5 мкл крови добавляли в микропробирку, содержащую 95 мкл 3%-ной уксусной кислоты. Количество лейкоцитов подсчитывали с помощью камеры Горяева.

Анализ поведения мышей в тесте “Открытое поле” (“ОП”). Для проведения теста использовали круглую арену диаметром 120 см, окруженную стенками высотой 45 см. Пол арены и стенки изготовлены из серого поливинилхлорида. Перед помещением в арену каждого следующего животного стенки и пол протирали 70%-ным раствором этанола. Для тестирования каждое животное помещали в центр открытого поля и давали 5 мин для свободного обследования арены. Во время тестирования проводили видеорегистрацию поведения животного при помощи цветной аналоговой видеокамеры “WV-CP500G” (“Panasonic Corporation”, Япония), установленной над центром арены на высоте 2.5 м, и системы видеорегистрации поведения “EthoVision XT 8.5” (“Noldus Information Technology”, Нидерланды) при частоте сбора данных 25 кадров в секунду и разрешении видео 768 × 576 пикселей. Полученные видеозаписи поведения анализировали в программе “EthoVision XT 8.5”. Для каждого кадра автоматически находили точку центра масс проекции тела животного. В арене выделяли следующие зоны: пристеночная зона (кольцо шириной 10 см от стенки арены), промежуточная зона (кольцо в области от 10 до 30 см от стенки арены), центральная зона (непосредственный центр арены, диаметр 60 см). Проводили автоматический анализ следующих параметров поведения животного: общий пройденный путь в открытом поле (см); средняя скорость (см/с); время, проведенное в пристеночной зоне (с); время, проведенное в промежуточной зоне (с); время, проведенное в центральной зоне (с). Кроме того, подсчитывали об-

щее количество стоек (без опоры и с опорой) и фиксировали время до первой стойки при анализе видеозаписи поведения мышей.

Анализ обстановочной ассоциативной памяти мышей в тесте “Условно-рефлекторное замирание” (“УРЗ”). Для проведения теста использовали установку “NIR Video Fear Conditioning Package for Mouse” (“Med Associates Inc.”, США), укомплектованную шумоизоляционной камерой размером $20 \times 30 \times 20$ см с тремя непрозрачными и двумя прозрачными пластиковыми стенками, электропроводящим полом из стальных стержней, источником диффузного белого света и источником ближнего инфракрасного света. Перед помещением в камеру каждого следующего животного стенки и пол протирали 70%-ным раствором этанола. При обучении условно-рефлекторному замиранию мышей помещали в камеру, давали 3 мин для свободного обследования обстановки, далее 3 раза с интервалом 1 мин наносили электрокожное раздражение (ток силой 1 мА в течение 2 с), после чего сразу же возвращали в домашнюю клетку (общее время сеанса составляло 6 мин). Тестирование обстановочной ассоциативной памяти проводили через 24 ч после обучения при повторном предъявлении обстановки в течение 3 мин без электрокожного раздражения. Во время обучения и тестирования проводили видеорегистрацию поведения животного при помощи чувствительной к свету ближнего инфракрасного диапазона монохромной видеокамеры и системы видеорегистрации поведения “Video Freeze” (“Med Associates Inc.”, США) при частоте сбора данных 30 кадров в секунду и разрешении видео 320×240 пикселей. С помощью программы “Video Freeze 2.6.5.81” получали видеозаписи и проводили автоматический анализ поведения мышей по продолжительности актов замирания (отсутствия любых движений животного, кроме дыхательных), определяя долю времени (уровень) замираний от общей продолжительности экспериментальной процедуры (%). Для регистрации уровня спонтанных замираний животных в каждой экспериментальной группе использовали “активный контроль” (мыши, не подвергавшиеся действию электрокожного раздражения при обучении).

Анализ пространственного обучения и памяти мышей в тесте “Водный лабиринт Морриса” (“ВЛМ”). Для проведения теста использовали круглый бассейн диаметром 120 см с высотой стенок 60 см, заполненный водой до 40 см; температуру воды поддерживали на уровне $24\text{--}25^\circ\text{C}$. Бассейн находился в комнате с большим количеством пространственных ориентиров — цветных пластмассовых предметов, настенных плакатов и др. Бассейн был условно разделен на четыре квадранта, в центре одного из которых (“целевой” квадрант) на 1 см ниже поверхности воды распо-

лагалась “скрытая” круглая платформа диаметром 9 см; местоположение платформы оставалось неизменным на протяжении всего эксперимента. Животных обучали находить платформу в течение пяти дней (5 попыток в день, длительность попытки — 60 с, интервал между попытками — 1 ч), опуская в бассейн в одном из трех квадрантов, не содержащих платформу; места запуска чередовали случайным образом. Если мышь не находила платформу за отведенное время (60 с), ее аккуратно направляли на платформу, оставляли на 30 с, после чего снимали, вытирали насухо и возвращали в домашнюю клетку до следующей попытки. Тестирование выполняли на 6-й день — через 24 ч после последней попытки, предварительно убрав платформу из бассейна. Во время обучения и тестирования проводили видеорегистрацию траектории животного с использованием автоматизированной системы видеосъемки, состоящей из цветной видеокамеры “DCR-SR21E” (“Sony Corporation”, Япония), расположенной на 2.5 м выше бассейна, и модуля захвата кадров “Picolo U4 H.264” (“Euresys”, Бельгия) при частоте сбора данных 12.5 кадров в секунду и разрешении видео 1024×576 пикселей. Для каждого кадра автоматически находили точку центра масс проекции тела животного; для повышения точности детекции животного в воду добавляли белую водоземulsionную краску. С помощью программы “EthoVision XT 8.5” рассчитывали следующие параметры: средняя скорость (см/с); время достижения платформы (с); число пересечений зоны платформы (ед.); доля времени, проведенного в «целевом» квадранте (%).

При исследовании когнитивных функций в каждой экспериментальной группе было по 12–15 животных. Все использованные тесты проводили на оборудовании ресурсного центра нейрокогнитивных исследований “Нейрон” НИЦ “Курчатовский институт”.

Выделение клеток из головного мозга мыши. Выделение клеток из головного мозга контрольных и облученных мышей проводили в соответствии с методом [14], как описано ранее [15]. Для каждого срока исследования одновременно анализировали мозг контрольных и облученных животных. Транскардиальную перфузию для удаления клеток крови проводили после анестезии мышей с использованием смеси золетила (0.04 мг на 1 г массы мыши в фосфатно-солевом буфере, ФСБ) и рометара (25 мкл на 100 г массы мышей), которую вводили в/м из расчета 0.1 мл на 10 г веса мыши. Мозг извлекали, удаляли мозжечок и обонятельные доли, помещали в чашку Петри и промывали холодным ФСБ с сахарозой (20 г/л) и глюкозой (0.9 г/л). Добавляли 2 мл аккумуля, тщательно измельчали мозг, переносили в пробирку, добавляли еще 1 мл аккумуля и инкубировали в течение 15 мин при 37°C в водяной бане

Таблица 1. Количество лейкоцитов в периферической крови контрольных и облученных в дозах 2 и 8 Гр мышей линии C57BL/6 через 3 сут и 1 мес. после облучения головы

Table 1. White blood cell count in the peripheral blood of control and irradiated C57BL/6 mice 3 days and 1 month after head-only irradiation at doses of 2 and 8 Gy

Группа	Количество лейкоцитов, 10^9 /л	
	3 сут	1 мес.
Контроль	13.4 ± 0.5	12.9 ± 0.8
2 Гр	12.1 ± 0.4	13.3 ± 0.9
8 Гр	11.5 ± 0.9	14.1 ± 0.9

Таблица 2. Средний вес контрольных и облученных в дозах 2 и 8 Гр мышей линии C57BL/6 через 1, 2 и 6 мес. после облучения головы

Table 2. Body weight of control and irradiated C57BL/6 mice 1, 2 and 6 months after head-only irradiation at doses of 2 and 8 Gy

Группа	Средний вес, г		
	1 мес.	2 мес.	6 мес.
Контроль	25.6 ± 0.5	27.8 ± 0.8	31.7 ± 0.9
2 Гр	25.6 ± 0.4	27.6 ± 0.6	31.7 ± 1.0
8 Гр	24.1 ± 0.6	25.9 ± 0.7	30.7 ± 0.4

при помешивании. 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), затем 1 раз через сито с диаметром пор 70 мкм, переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали при 4°C 7 мин при 500 g. Супернатант 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, добавляли трипановый синий и подсчитывали в камере Горяева.

Фенотипирование клеток мозга мыши. Для идентификации микроглии суспензию клеток головного мозга окрашивали антителами к антигену мыши CD11b, конъюгированными с фикоэритрином, и к CD45, конъюгированными с красителем Alexa Fluor 488. Клетки покоящейся мик-

роглии идентифицировали как субпопуляцию CD11b⁺/CD45^{low} после двойного окрашивания антителами к CD11b и к CD45 (“BioLegend”, США). Популяция клеток с фенотипом CD11b⁺/CD45^{high} соответствует клеткам активированной микроглии и макрофагам. Разведение антител использовали в соответствии с указаниями фирмы-изготовителя. 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 молекулярной и клеточной биологии). В каждом образце анализировали 10 тыс. клеток.

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента с использованием компьютерной программы “OriginPro”. Данные представляли в виде средних значений и стандартной ошибки среднего. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для контроля отсутствия повреждения других органов при облучении головы мышей анализировали количество лейкоцитов в периферической крови через 3 сут и 1 мес. после облучения. Полученные данные приведены в табл. 1. Статистически значимых различий в уровне лейкоцитов у контрольных и облученных в дозах 2 и 8 Гр мышей в указанные сроки не обнаружено.

Вес мышей во всех экспериментальных группах через 1, 2 и 6 мес. после воздействия γ -излучения не отличался от контроля (табл. 2). У мышей, облученных в дозе 8 Гр, но не у облученных в дозе 2 Гр и контрольных мышей, отмечено появление седины в области головы. Также важно отметить, что облучение головы в дозе 8 Гр приводило к развитию односторонней или двусторонней катаракты у 33% мышей через 6 мес. после воздействия, что было обнаружено при тщательном визуальном осмотре животных. Поскольку это могло повлиять на остроту зрения и из-за этого на поведение животных в когнитивных тестах, данные по этим животным были исключены из статистического анализа. Эффекты, наблюдаемые нами после γ -облучения головы мышей, были отмечены и другими авторами [13, 16–19].

Поведение мышей исследовали в тесте “ОП” через 1 и 2 мес. после облучения. Однократное γ -облучение головы в дозах 2 и 8 Гр не влияло на двигательную активность и уровень тревожности мышей через 1 мес. после облучения: различий в таких показателях, как общий пройденный путь, средняя скорость и длительность пребывания в пристеночной, промежуточной и центральной

Таблица 3. Анализ параметров поведения мышей в тесте “ОП” через 1 мес. после облучения в дозах 2 и 8 Гр
Table 3. Open field activity patterns of control and irradiated mice analyzed 1 month after irradiation at doses of 2 and 8 Gy

Группа		Контроль	2 Гр	8 Гр
Пройденный путь, см		2110 ± 197	2387 ± 202	2561 ± 128
Длительность пребывания, с	в пристеночной зоне	218 ± 12	219 ± 17	208 ± 15
	в промежуточной зоне	66 ± 10	54 ± 13	72 ± 13
	в центральной зоне	16 ± 3	26 ± 10	19 ± 3
Средняя скорость, см/с		7.0 ± 0.7	8.0 ± 0.7	8.5 ± 0.5
Количество стоек, ед.		28 ± 3	27 ± 3	22 ± 1
Время до первой стойки, с		21 ± 4	23 ± 4	20 ± 5

Таблица 4. Анализ параметров поведения мышей в тесте “ОП” через 2 мес. после облучения в дозах 2 и 8 Гр
Table 4. Open field activity patterns of control and irradiated mice analyzed 2 months after irradiation at doses of 2 and 8 Gy

Группа		Контроль	2 Гр	8 Гр
Пройденный путь, см		2107 ± 218	2809 ± 235*	3589 ± 300*
Длительность пребывания, с	в пристеночной зоне	218 ± 19	203 ± 19	170 ± 16
	в промежуточной зоне	58 ± 15	71 ± 11	89 ± 9
	в центральной зоне	22 ± 6	28 ± 10	39 ± 9
Средняя скорость, см/с		7.0 ± 0.7	9.4 ± 0.8*	12.0 ± 1.0*
Количество стоек, ед.		18 ± 4	24 ± 2	28 ± 3
Время до первой стойки, с		22 ± 6	22 ± 6	17 ± 2

* Отличия статистически значимы в сравнении с контролем, $p < 0.05$.

зонах, между контрольными и облученными мышами не обнаружено (табл. 3). Через 2 мес. после облучения длительность пребывания в пристеночной, промежуточной и центральной зонах не отличалась между группами, однако были отмечены большие в сравнении с контролем общий пройденный путь и средняя скорость мышей, облученных в дозах 2 и 8 Гр (табл. 4). Контрольные и облученные в дозах 2 и 8 Гр мыши характеризовались схожей ориентировочно-исследовательской активностью, оцениваемой по общему количеству стоек и времени до первой стойки, через 1 и 2 мес. после облучения (табл. 3, табл. 4).

В качестве модели ассоциативной памяти у контрольных и облученных мышей использовали выработку реакции условно-рефлекторного замирания на «контекст». Тест выполняли через 1 и 2 мес. после облучения. Согласно полученным данным, представленным на рис. 1, у контрольных мышей и мышей, подвергнутых γ -облучению головы в дозах 2 и 8 Гр, через 1 мес. после воздействия уровень замираний составлял менее 3% до обучения (спонтанные замирания, группы “активного контроля”) и значительно увеличивался непосредственно после обучения (рис. 1, а), не

снижаясь при повторном попадании в известную обстановку во время тестирования через 24 ч после обучения (рис. 1, б). Статистически значимые различия по этому показателю между контрольными и облученными мышами отсутствовали. Схожие результаты получены через 2 мес. после облучения (рис. 1, в, г).

Для исследования пространственного обучения и памяти мышей через 1, 2 и 6 мес. после облучения использовали тест “ВЛМ”. Полученные данные представлены на рис. 2 и в табл. 5. Важно отметить, что физическое состояние (двигательная активность) мышей во всех экспериментальных группах, оцениваемое по средней скорости их перемещения, в данном тесте было схожим (данные не представлены). Обнаружено, что однократное γ -облучение головы в дозе 2 Гр не приводит к развитию нарушений пространственного обучения и памяти мышей в исследуемые сроки. В то же время, у мышей, облученных в дозе 8 Гр, через 1 мес. после воздействия обнаружены статистически значимые отличия от контроля во времени достижения платформы при тестировании (6-й день; рис. 2, б) и числе пересечений зоны платформы. Через 2 мес. после облучения, в до-

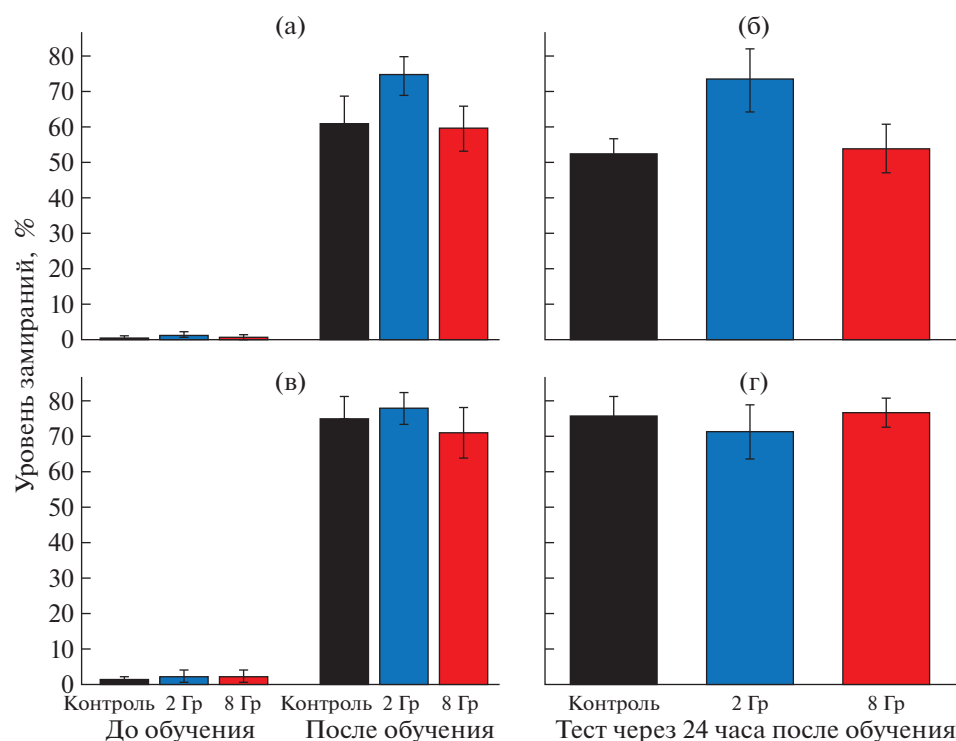


Рис. 1. Уровень замираний мышей в день обучения (а, в) и в день тестирования (б, г), оцениваемый через 1 мес. (а, б) и 2 мес. (в, г) после γ -облучения головы в дозах 2 и 8 Гр.

Fig. 1. Freezing behavior of mice on the training day (a, c) and on the testing day (b, d), assessed 1 month (a, b) and 2 months (c, d) after whole brain γ -irradiation at doses of 2 and 8 Gy.

полнение к указанным изменениям, были зарегистрированы статистически значимые отличия от контроля во времени достижения платформы при обучении (рис. 2, в) и длительности пребывания в “целевом” квадранте. Однако в более отдаленный период — через 6 мес. — после облучения в дозе 8 Гр изменения показателей пространственного обучения и памяти мышей не обнаружено

(рис. 2, д, е). Так, большее в сравнении с контролем время достижения платформы было отмечено только в 5-й день обучения при отсутствии различий в других исследованных параметрах (табл. 5).

Наблюдаемые в отдаленный период пострadiационные нарушения пространственного обуче-

Таблица 5. Анализ параметров пространственного обучения и памяти мышей при тестировании в “ВЛМ” в разные сроки после γ -облучения головы в дозах 2 и 8 Гр

Table 5. Parameters of spatial learning and memory analyzed during probe trial in Morris water maze 1, 2 and 6 months after head-only γ -irradiation of mice at doses of 2 and 8 Gy

Параметр	Период после облучения, мес.	Группа		
		Контроль	2 Гр	8 Гр
Длительность пребывания в “целевом” квадранте, %	1	36.2 ± 4.0	34.2 ± 4.3	28.4 ± 3.2
	2	34.4 ± 2.0	28.7 ± 3.0	23.2 ± 2.8*
	6	30.2 ± 5.2	25.7 ± 5.5	26.5 ± 3.8
Количество пересечений зоны платформы, ед.	1	3.0 ± 0.6	2.0 ± 0.4	1.3 ± 0.4*
	2	2.8 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.1 ± 0.3*
	6	2.3 ± 0.7	1.6 ± 0.5	1.1 ± 0.4

* Отличия статистически значимы в сравнении с контролем, $p < 0.05$.

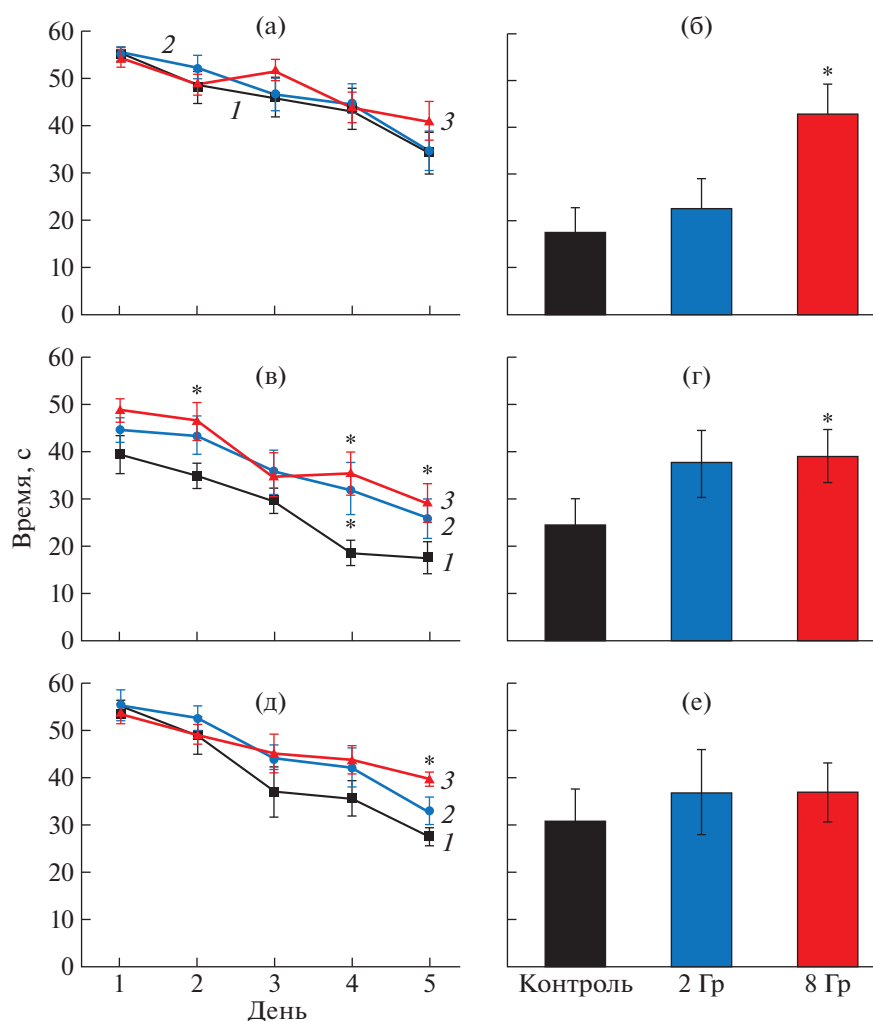


Рис. 2. Время достижения платформы при обучении (а, в, д) и при тестировании через 24 ч после последней попытки в 5-й день обучения (б, г, е), оцениваемое через 1 мес. (а, б), 2 мес. (в, г) и 6 мес. (д, е) после γ -облучения мышей в дозах 2 и 8 Гр. 1 – контрольные мыши, 2 – мыши, облученные в дозе 2 Гр, 3 – мыши, облученные в дозе 8 Гр.

* Отличия статистически значимы в сравнении с контролем, $p < 0.05$.

Fig. 2. Latency during learning period (a, c, e) and on the testing day 24 hours after the last trial on the fifth day of learning (b, d, f), assessed 1 month (a, b), 2 months (c, d), and 6 months (e, f) after γ -irradiation of mice at doses of 2 and 8 Gy. 1 – control group, 2 – 2 Gy irradiated mice, 3 – 8 Gy irradiated mice.

* Significantly different from control, $p < 0.05$.

ния и памяти мышей могут быть обусловлены развитием нейровоспаления в головном мозге. Развитие нейровоспаления в отдаленный период после облучения связывают с возрастанием количества клеток активированной микроглии. При анализе системы микроглии количество клеток покоящейся и активированной микроглии оценивали с помощью проточной цитофлуориметрии после иммуноцитохимического окрашивания. На рис. 3, а показан выбор анализируемой популяции клеток мозга по данным светорассеяния, а на рис. 3, б – идентификация клеток покоящейся и активированной микроглии после окрашивания антителами.

Данные о количественном изменении клеток покоящейся и активированной микроглии и доли активированной микроглии в общей популяции микроглии представлены на рис. 4. Из представленных данных следует, что облучение головы мышей и в дозе 2 Гр, и в дозе 8 Гр приводит к глубокому снижению количества клеток как покоящейся (рис. 4, а), так и активированной микроглии (рис. 4, б) через 3 сут – в ранний период после воздействия. Далее во все исследованные сроки – через 1, 2 и 6 мес. после облучения – и при дозе 2 Гр, и при дозе 8 Гр обнаружено пропорциональное дозе уменьшение количества клеток покоящейся микроглии (рис. 4, а). Следует

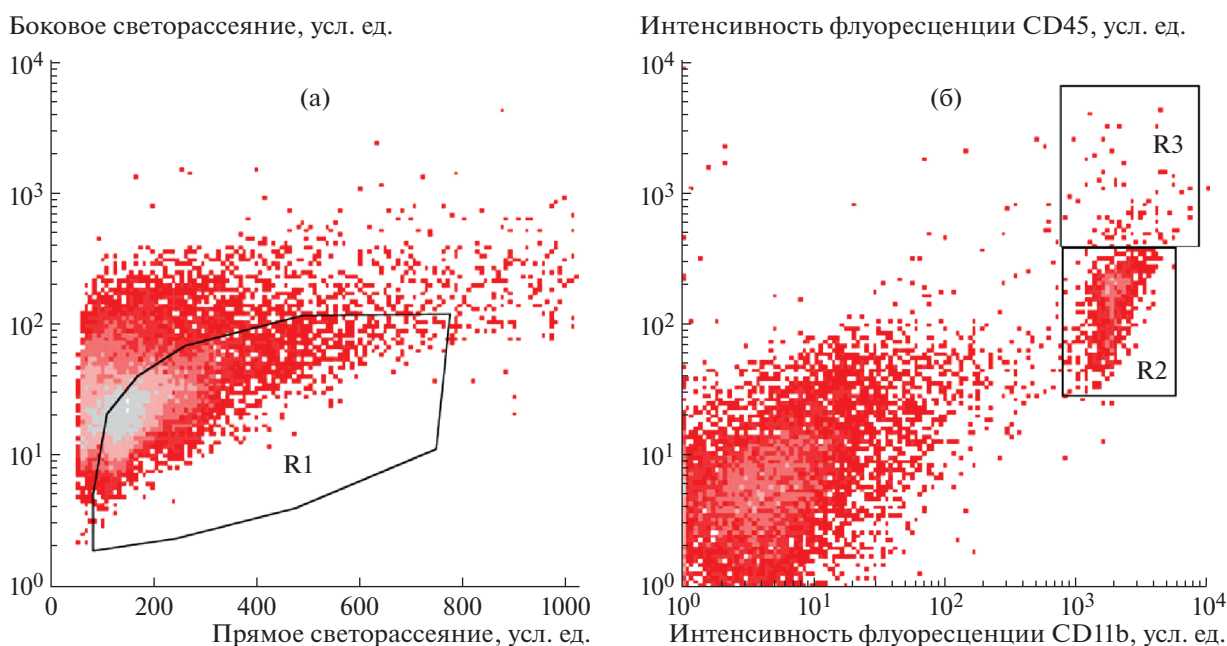


Рис. 3. Идентификация клеток микроглии с помощью проточной цитофлуориметрии: а — прямое/боковое светорассеяние типичного препарата клеток мозга мыши; б — dot-plot гистограмма клеток, окрашенных антителами к CD11b, конъюгированными с фикоэритрином, и к CD45, конъюгированными с красителем Alexa Fluor 488. R1 — область анализа клеток, R2 — популяция клеток с фенотипом CD11b⁺/CD45^{low} — соответствует покоей микроглии, R3 — CD11b⁺/CD45^{high} — активированной микроглии.

Fig. 3. Microglia identification by flow cytometry: а — typical forward/side scatter dot-plot of the mouse brain cells sample; б — cells stained with antibodies to CD11b labeled with PE and to CD45 labeled with Alexa Fluor 488. R1 — gating of the population of interest, R2 — CD11b⁺/CD45^{low} subpopulation, representing quiescent microglia, R3 — CD11b⁺/CD45^{high} subpopulation, representing activated microglia.

подчеркнуть, что через 6 мес. наблюдения, т.е. в возрасте 8 мес., у контрольных мышей обнаружены уменьшение количества клеток покоей микроглии (рис. 4, а) и тенденция к увеличению количества клеток активированной микроглии (рис. 4, б). Количество клеток активированной микроглии через 1 и 2 мес. после облучения в дозе 2 Гр было снижено незначительно, но через 6 мес. снижение было статистически значимым (рис. 4, б). После облучения в дозе 8 Гр снижение количества клеток активированной микроглии обнаружено через 2 и 6 мес. (рис. 4, б).

Доля клеток активированной микроглии в головном мозге в отдаленный период после облучения в дозе 2 Гр не отличалась от контроля, а после облучения в дозе 8 Гр она была увеличена через 1 и 2 мес. после воздействия, но возвращалась к уровню контроля через 6 мес. (рис. 4, в). Полученные результаты свидетельствуют о повышенном уровне активации микроглии через 1 и 2 мес. после облучения в дозе 8 Гр, что свидетельствует о развитии нейровоспаления в этот период.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки средств профилактики и лечения отдаленных пострадиационных когнитивных расстройств необходимо исследовать клеточные механизмы, лежащие в их основе. Считается, что возникновение и прогрессирование когнитивных нарушений после облучения головного мозга могут быть связаны с развитием хронического нейровоспаления, ведущую роль в котором играет устойчивое нарушение соотношения покоей и активированной микроглии с увеличением доли последней. Целью данной работы было исследование когнитивных функций и состояния системы микроглии через 3 сут и 1, 2 и 6 мес. после однократного γ -облучения головы мышей. Для проведения исследования были выбраны две дозы облучения: 2 Гр — разовая очаговая доза, широко используемая при фракционированном облучении в процессе лучевой терапии, и более высокая доза — 8 Гр, которая по повреждающему действию соответствует дозе 18 Гр, «набранной» в режиме фракционированного облучения за 9 фракций по 2 Гр [20, 21].

Условия облучения головы позволили обеспечить локальное действие γ -излучения на головной мозг мышей без существенного воздействия на другие ткани, что подтверждается отсутствием снижения количества лейкоцитов в периферической крови облученных мышей через 3 сут и 1 мес. после воздействия (табл. 1) и отсутствием снижения веса в динамике после воздействия (табл. 2).

Анализ различных параметров при проведении теста “ОП” показывает, что облучение головы в дозах 2 и 8 Гр практически не влияет на двигательную активность и ориентировочно-исследовательское поведение мышей через 1 и 2 мес. после воздействия (табл. 3, табл. 4). В обеих группах облученных мышей отмечено лишь увеличение средней скорости и пройденного пути через 2 мес. после облучения, что отражает повышение двигательной активности. Обнаруженные различия, возможно, связаны с ослаблением отрицательной реакции у облученных мышей на мягкие аверсивные раздражители теста (рассеянный свет, новое пространство). Более активное поведение мышей в тесте “ОП” было также показано Kalm M. и соавт. (через 1 год после облучения головы в дозе 8 Гр) [21]. В то же время в ряде исследований воздействие γ -излучения в диапазоне доз 5–10 Гр на область головы мышей не приводило к изменению исследуемых параметров в тесте “ОП” в сравнении с контролем в период от 6 до 19 нед. после облучения [16, 20, 22, 23]. В работе [18] двигательная активность облученных мышей соответствовала уровню контроля через 2 и 6 мес., но была достоверно снижена через 3 и 4 мес. после облучения головы в более высокой дозе 10 Гр. Обобщая полученные нами данные и данные перечисленных выше работ, можно заключить, что облучение головы в использованных в настоящей работе умеренных дозах 2 и 8 Гр в отдаленный период после воздействия, по-видимому, не приводит к нарушению поведения животных.

В экспериментальных исследованиях когнитивные функции лабораторных животных, в том числе после повреждающих воздействий разной природы, оценивают с помощью различных моделей и тестов. В настоящей работе для изучения влияния облучения головного мозга на ассоциативную память мышей был использован тест “УРЗ”, при котором условным сигналом была остановка обучения (“контекст”). Согласно полученным данным (рис. 1), воздействие γ -излучения в дозе 2 Гр на область головы животных не приводит к изменению длительности замираний ни при обучении, ни при тестировании через 1 и 2 мес. после воздействия. У мышей, облученных в дозе 8 Гр, различия с контрольной группой также отсутствовали. Таким образом, нарушений в формировании и воспроизведении ассоциативной памяти у облученных животных нами не обнару-

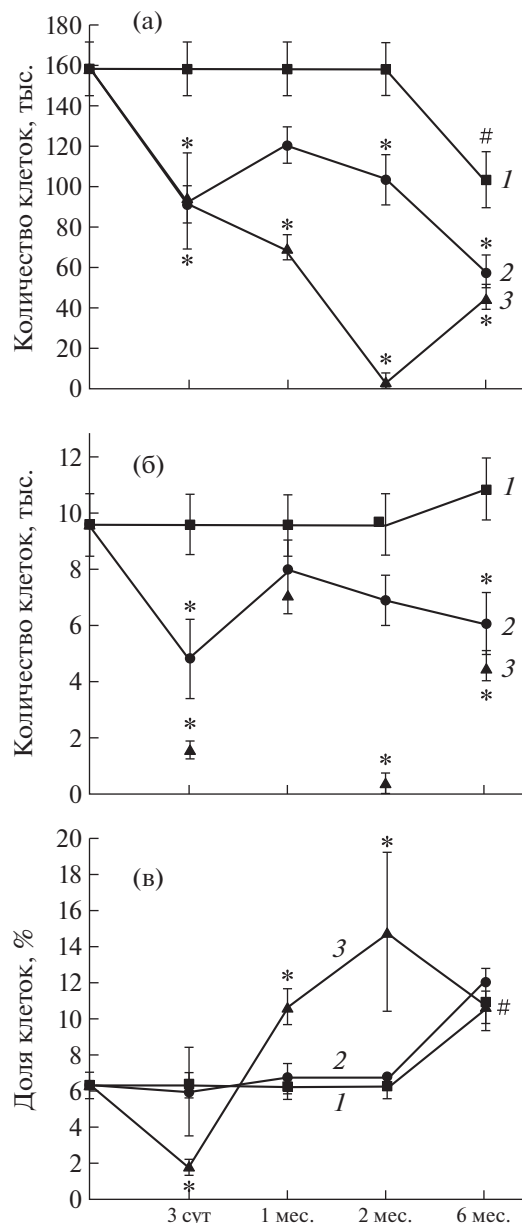


Рис. 4. Динамика изменения количества клеток покоящейся (а) и активированной (б) микроглии и доли клеток активированной микроглии (в) в мозге мышей линии C57BL/6: 1 – контрольные мыши, 2 – мыши, облученные в дозе 2 Гр, 3 – мыши, облученные в дозе 8 Гр.

* Отличия статистически значимы в сравнении с уровнем соответствующего контроля, $p < 0.05$; # – отличия статистически значимы в сравнении с уровнем исходного контроля, $p < 0.05$.

Fig. 4. Quiescent (a) and activated (b) microglia cell number dynamics and changes in the share of activated microglia (c) in brain of C57BL/6 mice after γ -irradiation at doses of 2 and 8 Gy: 1 – control group, 2 – 2 Gy irradiated mice, 3 – 8 Gy irradiated mice.

* Significantly different from the corresponding control, $p < 0.05$; # – significantly different from initial control, $p < 0.05$.

жено. Это согласуется с результатами исследований, полученными в более ранние сроки после облучения [24, 25].

Принимая во внимание важную, если не ведущую, роль повреждения гиппокампа в развитии отдаленных когнитивных нарушений, было проведено исследование пространственного обучения и памяти мышей с использованием теста “ВЛМ” (рис. 2, табл. 5). Данный тест очень чувствителен к повреждению гиппокампа и, по-видимому, в большей мере зависит от нормального функционирования данной структуры мозга, чем выработка условно-рефлекторного замирания на “контекст” [26, 27]. Действительно, у мышей через 1 мес. после облучения головы в дозе 8 Гр были обнаружены нарушения пространственной памяти, выраженные в большем времени достижения платформы и меньшем количестве пересечений зоны платформы при тестировании в сравнении с контрольной группой. Через 2 мес. после облучения в этой дозе статистически значимые различия в параметрах теста обнаружены не только при тестировании, но и при обучении: облученные в дозе 8 Гр мыши показывали большее время достижения платформы во 2-, 4-й и 5-й дни обучения. В то же время через 6 мес. у данной группы облученных мышей наблюдалась только тенденция к снижению обучаемости в сравнении с контролем. Облучение головы в дозе 2 Гр не оказывало негативного влияния на пространственную память мышей во все исследуемые периоды после воздействия.

Результаты исследования когнитивных функций мышей согласуются с данными по изменению соотношения клеток покоящейся и активированной микроглии в головном мозге в аналогичные периоды после облучения (рис. 4). Так, доля клеток активированной микроглии в мозге не отличалась от контроля после γ -облучения в дозе 2 Гр, но значительно возрастала через 1 и 2 мес. после γ -облучения в дозе 8 Гр, что свидетельствует о развитии нейровоспаления в данных условиях. В более отдаленный период — через 6 мес. после облучения — доля клеток активированной микроглии у контрольной и обеих групп облученных мышей не различалась, что, возможно, указывает на отсутствие нейровоспаления. В то же время, анализируя состояние клеток покоящейся и активированной микроглии после облучения, следует отметить, что и через 6 мес. количество клеток покоящейся и активированной микроглии остается сниженным после облучения головы мышей и в дозе 2 Гр, и в дозе 8 Гр (рис. 4). Это может быть отражением длительного нарушения гомеостаза в системе микроглии как в ранний (3 сут. после воздействия), так и в отдаленный период после облучения. Полученные данные об уменьшении количества клеток обоих типов микроглии через 3 сут после облучения

(рис. 4, а, б) свидетельствуют о высокой радиочувствительности этих клеток при облучении головы и, как было показано нами ранее, при общем облучении мышей [15]. Длительное пострadiaционное снижение клеток микроглии в мозге может приводить к снижению устойчивости мозга к развитию нейроинфекции.

Таким образом, показано возникновение нарушений в пространственной памяти мышей в отдаленный период — через 1 и 2 мес. — после однократного γ -облучения головы в дозе 8 Гр, которые восстанавливались к 6 мес. после воздействия. При этом показано отсутствие таких нарушений при меньшей дозе, равной 2 Гр, что может указывать на “подпороговое” повреждение структур головного мозга и/или их более быстрое восстановление при этой дозе. Нарушений ассоциативной памяти в изученных условиях в отдаленный период не обнаружено. Наблюдаемые эффекты воздействия ионизирующего излучения на когнитивные функции коррелируют с обнаруженным увеличением доли клеток активированной микроглии в мозге, отражающем развитие нейровоспаления. Предотвращение или подавление этого процесса с помощью экспериментальных и одобренных к медицинскому применению препаратов является перспективной стратегией профилактики и лечения отдаленных пострadiaционных когнитивных расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // *Вопр. онкологии*. 2015. Т. 61. № 4. С. 530–545. [Golanov A.V., Banov S.M., Vellova E.R. Metastatic brain lesion paradigm shift in radiation therapy // *Voprosy onkologii*. 2015. V. 61. № 4. P. 530–545. (In Russian)]
2. Щербенко О.И., Говорина Е.В. Радиационные повреждения головного мозга после лучевой терапии опухолей ЦНС (обзор литературы) // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2003. Т. 2. № 3. С. 40–43. [Shcherbenko O.I., Govorina E.V. Radiation-induced cerebral lesions following radiotherapy of CNS tumours (review of literature) // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2003. V. 2. № 3. P. 40–43. (In Russian)]
3. Behin A., Delattre J.Y. Complications of radiation therapy on the brain and spinal cord // *Semin Neurol*. 2004. V. 24. № 4. P. 405–417. <https://doi.org/10.1055/s-2004-861535>
4. Johannesen T.B., Lien H.H., Hole K.H. et al. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy // *Radiother. Oncol*. 2003. V. 69. № 2. P. 169–176. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(03\)00192-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(03)00192-0)
5. Yang L., Yang J., Li G. et al. Pathophysiological Responses in Rat and Mouse Models of Radiation-Induced Brain Injury // *Mol. Neurobiol*. 2017. V. 54.

- № 2. P. 1022–1032.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9628-x>
6. *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>
 7. *Pazzaglia S., Briganti G., Mancuso M. et al.* Neurocognitive Decline Following Radiotherapy: Mechanisms and Therapeutic Implications // *Cancers (Basel)*. 2020. V. 12. № 1.
<https://doi.org/10.3390/cancers12010146>
 8. *DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P.* Neuroinflammation: the devil is in the details // *J. Neurochem.* 2016. V. 139 Suppl. 2. P. 136–153.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
 9. *Ramanan S., Kooshki M., Zhao W. et al.* The PPAR α agonist fenofibrate preserves hippocampal neurogenesis and inhibits microglial activation after whole-brain irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. V. 75. № 3. P. 870–877.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.059>
 10. *Schnegg C.I., Greene-Schloesser D., Kooshki M. et al.* The PPAR δ agonist GW0742 inhibits neuroinflammation, but does not restore neurogenesis or prevent early delayed hippocampal-dependent cognitive impairment after whole-brain irradiation // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 61. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.002>
 11. *Dong X., Luo M., Huang G. et al.* Relationship between irradiation-induced neuro-inflammatory environments and impaired cognitive function in the developing brain of mice // *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. V. 91. № 3. P. 224–239.
<https://doi.org/10.3109/09553002.2014.988895>
 12. *Tong F., Zhang J., Liu L. et al.* Corilagin Attenuates Radiation-Induced Brain Injury in Mice // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 10. P. 6982–6996.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9591-6>
 13. *Rosi S., Andres-Mach M., Fishman K.M. et al.* Cranial irradiation alters the behaviorally induced immediate-early gene arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein) // *Cancer Res.* 2008. V. 68. № 23. P. 9763–9770.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1861>
 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. *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 // *Radiation biology. Radioecology*. 2019. V. 59. № 6. P. 575–584. (In Russian)].
<https://doi.org/10.1134/S0869803119060092>
 16. *Raber J., Rola R., LeFeuvre A. et al.* Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. № 1. P. 39–47.
<https://doi.org/10.1667/rr3206>
 17. *Wolf N., Pendergrass W., Singh N. et al.* Radiation cataracts: mechanisms involved in their long delayed occurrence but then rapid progression // *Mol. Vis.* 2008. V. 14. P. 274–285.
 18. *Wu K.L., Tu B., Li Y.Q. et al.* Role of intercellular adhesion molecule-1 in radiation-induced brain injury // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. V. 76. № 1. P. 220–228.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.017>
 19. *Zhang J., Tong F., Cai Q. et al.* Shenqi fuzheng injection attenuates irradiation-induced brain injury in mice via inhibition of the NF- κ B signaling pathway and microglial activation // *Acta Pharmacol. Sin.* 2015. V. 36. № 11. P. 1288–1299.
<https://doi.org/10.1038/aps.2015.69>
 20. *Karlsson N., Kalm M., Nilsson M.K. et al.* Learning and activity after irradiation of the young mouse brain analyzed in adulthood using unbiased monitoring in a home cage environment // *Radiat. Res.* 2011. V. 175. № 3. P. 336–346.
<https://doi.org/10.1667/RR2231.1>
 21. *Kalm M., Karlsson N., Nilsson M.K. et al.* Loss of hippocampal neurogenesis, increased novelty-induced activity, decreased home cage activity, and impaired reversal learning one year after irradiation of the young mouse brain // *Exp. Neurol.* 2013. V. 247. P. 402–409.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.01.006>
 22. *Rola R., Raber J., Rizk A. et al.* Radiation-induced impairment of hippocampal neurogenesis is associated with cognitive deficits in young mice // *Exp. Neurol.* 2004. V. 188. № 2. P. 316–330.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.05.005>
 23. *Ben Abdallah N.M., Filipkowski R.K., Pruschy M. et al.* Impaired long-term memory retention: common denominator for acutely or genetically reduced hippocampal neurogenesis in adult mice // *Behav. Brain Res.* 2013. V. 252. P. 275–286.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.034>
 24. *Dayger C., Villasana L., Pfankuch T. et al.* Effects of the SARM ACP-105 on rotorod performance and cued fear conditioning in sham-irradiated and irradiated female mice // *Brain Res.* 2011. V. 1381. P. 134–140.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.088>
 25. *Stessin A.M., Banu M.A., Clausi M.G. et al.* FTY720/fingolimod, an oral S1PR modulator, mitigates radiation induced cognitive deficits // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 658. P. 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.025>
 26. *Sharma S., Rakoczy S., Brown-Borg H.* Assessment of spatial memory in mice // *Life Sci.* 2010. V. 87. № 17–18. P. 521–536.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.09.004>
 27. *Maren S., Phan K.L., Liberzon I.* The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. № 6. P. 417–428.
<https://doi.org/10.1038/nrn3492>

Cognitive Impairment and Induction of Neuroinflammation in the Late Period after Single Whole Brain γ -Irradiation of Mice

A. S. Zhirnik^{a, #}, O. D. Smirnova^a, Ju. P. Semochkina^a, K. D. Shibaeva^a, A. V. Rodina^a,
M. G. Ratushnjak^a, and E. Ju. Moskaleva^a

^a National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

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

Late effects of single head-only γ -irradiation (2 and 8 Gy) on cognitive function and brain microglia in C57BL/6 mice were studied. Two months, but not one month, after irradiation at doses of 2 and 8 Gy mice demonstrated increased motor activity (distance traveled and velocity) in the open field test, while there were no changes in exploratory behavior (number of rearings and latency for first rearing) compared to controls at these time points. Contextual fear conditioning data suggested unimpaired associative learning and memory in mice 1 and 2 months after exposure to radiation, as judged by the similar duration of freezing among groups on the training day and 24 hours later (on the testing day). Using the Morris water maze, we revealed the spatial memory deficit in mice irradiated at a dose of 8 Gy at 1 and 2 months post irradiation. Nevertheless, no differences in spatial parameters analyzed for control and irradiated mice were detected 6 months post irradiation. It is important to note that head-only irradiation at a lower dose – 2 Gy – did not result in spatial memory deterioration at all time points studied. We observed the sustained decrease in the number of resting and activated microglia in irradiated mouse brain, and the proportion of activated microglia increased after 8 Gy head irradiation, corresponding to the results from cognitive testing. Data obtained in this study suggest that radiation-induced cognitive impairment may be due to neuroinflammation, in which activation of microglia and increase in the proportion of these cells play a key role.

Keywords: γ -radiation, cognitive functions, spatial memory, microglia, activated microglia, neuroinflammation, whole brain irradiation, brain, mice

ИСТОРИЯ НАУКИ

УДК 612.014.482:614.876

СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ РАДИОБИОЛОГИИ И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В РОССИИ В КОНЦЕ XIX И ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ XX ВЕКА

© 2021 г. А. Н. Гребенюк^{1,*}, Л. А. Кушнир², А. А. Тимошевский³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

*E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Поступила в редакцию 14.09.2020 г.

После доработки 24.09.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Спустя более 120 лет своего развития радиобиология охватывает большое количество научно-практических направлений современной медицины — лучевая диагностика, лучевая терапия, радиационная гигиена, военная радиология и др. Датой рождения радиобиологии можно считать 8 ноября 1895 г., когда Вильгельм Конрад Рентген открыл X-лучи. Первые экспериментальные работы по изучению X-лучей в России были выполнены уже в начале 1896 г. В 1897 г. при клиническом госпитале Императорской военно-медицинской академии был организован первый в России рентгеновский кабинет. С 1915 г. в России начинается преподавание основ медицинской радиологии, в 1929 г. в Военно-медицинской академии организована первая в стране кафедра клинической рентгенологии. Пионеров радиобиологии интересовали не только вопросы диагностического применения ионизирующих излучений, но и изучение их биологических свойств и возможности их применения с лечебными целями. Первая публикация по биологическому действию ионизирующих излучений принадлежит И.Р. Тарханову и датируется 1896 г. В 1918 г. был создан Государственный рентгенологический и радиологический институт — первое в стране учреждение, специализирующееся на проблемах радиобиологии и радиационной медицины. После появления ядерного оружия в СССР были созданы специальные кафедры и лаборатории для изучения поражающего действия ядерного оружия и решения проблем радиационной защиты. Появление и развитие атомной промышленности инициировало разработку санитарных норм и правил безопасного проведения работ с источниками радиации, а также создание специализированных научно-исследовательских институтов и кафедр радиационной гигиены в медицинских институтах.

Ключевые слова: ионизирующие излучения, радиобиология, радиационная медицина, радиационная гигиена, история развития в России

DOI: 10.31857/S0869803121010057

Спустя более 120 лет своего развития радиационная медицина охватывает большое количество научно-практических направлений современной медицинской науки, среди которых радиобиология, лучевая диагностика, лучевая терапия, радиационная гигиена, военная радиология и др. Датой рождения радиационной медицины можно считать 8 ноября 1895 г., когда немецкий физик Вильгельм Конрад Рентген открыл X-лучи. Уже 28 декабря того же года В.К. Рентген вручил председателю физико-математического общества Вюрцбургского университета тезисы доклада об удивительных свойствах открытых им X-лучей (Sitzungsberichte der Wurzburger Physik-med. Gesellschaft, 1895), а в 14 февраля 1896 г. была опубликована его первая статья об этих лучах [1].

В 1896 г. в России по инициативе ученика В.К. Рентгена — Абрама Федоровича Иоффе впервые было употреблено название “рентгеновские лучи”, в других странах до настоящего времени используется предпочитаемое Рентгеном наименование — X-лучи. За это открытие В.К. Рентгену в 1901 г. была присуждена первая Нобелевская премия по физике, причем нобелевский комитет подчеркивал практическую важность его открытия [2].

В марте 1896 г. профессор Национального музея естественной истории (Париж, Франция) Антуан Анри Беккерель открыл явление радиоак-

тивности — спонтанное испускание ядерного излучения от солей урана [3]. В 1897 г., пропуская излучения радиоактивных веществ через электромагнитное поле, Эрнест Резерфорд обнаружил, что при этом выделяется два потока частиц, которые были им названы по первым буквам греческого алфавита: α и β . Чуть позже французские естествоиспытатели Пьер Кюри и Мария Склодовская-Кюри, работая с природными минералами, открыли два новых химических элемента — полоний (в июле 1898 г.) и радий (в декабре 1898 г.) [4].

Эти великие открытия инициировали лавину исследований в разных областях науки, как физических и химических научных специальностей, так и в медицине. Конечно же, это событие нашло живой отклик и у российских ученых.

Так, уже 16 января 1896 г. в лаборатории кафедры физики Императорской военно-медицинской академии (ИВМА) профессор Н.Г. Егоров вместе со своими ассистентами выполнил первые рентгенограммы верхней конечности человека, а несколько позже А.Н. Георгиевский повторил опыты А. Беккереля по изучению радиоактивных свойств солей урана [5]. Через 3 месяца, 11 марта 1896 г., недавний выпускник ИВМА, а впоследствии академик АМН СССР, Владимир Николаевич Тонков выступил на заседании Антропологического общества с докладом “О применении X-лучей Рентгена к изучению роста скелета” и продемонстрировал рентгенограммы, показывающие ход окостенения у детей с первых дней жизни [6]. Еще через 2 месяца, 21 мая 1896 г. на заседании Российского физико-химического общества Н.Г. Егоров и А.Л. Гершун демонстрировали рентгеновские снимки, полученные с помощью солей урана. Профессор Николай Григорьевич Егоров на всю жизнь сохранил интерес к исследованиям в области радиоактивности и впоследствии, будучи на посту Управляющего Главной палатой мер и весов (ныне — ВНИИМ им. Д.М. Менделеева), лично участвовал в создании в Главной палате радиологической лаборатории [7].

Большой интерес к исследованию возможности применения рентгеновских лучей и радиоактивных веществ для диагностики и лечения различных заболеваний в конце XIX—начале XX века был проявлен многими известными учеными и врачами, работавшими в ИВМА: И.А. Лебедевым, В.М. Бехтеревым, Ф.И. Пастернацким, Г.И. Турнером и др. [8]. Уже в начале 1897 г. при клиническом госпитале ИВМА был организован первый в России рентгеновский кабинет, широко использовавшийся с диагностическими и исследовательскими целями [9]. 10 января 1915 г. Конференция ИВМА (в настоящее время Ученый совет академии) приняла постановление о преподавании рентгенологии в академии. В 1923 г. приказом начальника Главного Военно-санитар-

ного Управления № 96 от 10 марта введен самостоятельный курс по рентгенологии, руководителем которого назначен доцент Николай Алексеевич Орлов. 16 декабря 1929 г. начальником Главного Военно-Санитарного Управления РККА был подписан приказ № 292 о создании в Военно-медицинской академии (ВМедА) самостоятельной кафедры рентгенологии — первой в нашей стране. Первым начальником этой кафедры стал Заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Михаил Исаевич Неменов, который руководил ею до 1950 г. [10].

Первые, организованные на основе системы, занятия по рентгенологии в рамках курсов факультетских дисциплин — терапии и хирургии в Первом Московском медицинском институте (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) начались в январе 1934 г. Первым заведующим кафедрой рентгенологии был профессор Семен Романович Френкель — известный ученый и организатор здравоохранения, один из основоположников клинической радиологии. С.Р. Френкель изучал клинические аспекты общего воздействия ионизирующих излучений при локальном облучении опухолей, сформулировал основные онкологические принципы лучевой терапии злокачественных опухолей, им был поставлен вопрос о необходимости концентрировать дозу излучения в патологическом очаге и щадить окружающие опухоль ткани [11]. Он был пропагандистом экспериментально-клинического направления в рентгенологии, активно использовал в диагностической практике первые контрастные препараты, что было для того времени весьма прогрессивно.

В нашей стране было создано и первое в мире специализированное учреждение рентгенорадиологического профиля [12, 13]. По инициативе профессоров М.И. Неменова и А.Ф. Иоффе при непосредственном участии Наркома просвещения А.В. Луначарского в 1918 г. был создан Государственный рентгенологический и радиологический институт (решение об организации института отражено в выписке из протокола 38-го заседания малой областной комиссии по просвещению от 23 сентября 1918 г.). Правительство выделило 50 тыс. рублей золотом для закупки за рубежом рентгеновской аппаратуры, книг, необходимого оборудования. Первым выборным президентом института в 1919 г. стал профессор А.Ф. Иоффе, вице-президентом и руководителем медико-биологического отдела — профессор М.И. Немёнов. В 1920 г. директором института был назначен М.И. Неменов, который возглавлял это учреждение в течение 30 лет [14]. Этот институт изначально создавался как мультидисциплинарное научное и клиническое учреждение для решения теоретических и практических проблем действия ионизирующих излучений на биологические объекты и их применения в медицине для диагности-

ки и лечения различных заболеваний. Именно здесь были заложены основы отечественной рентгенологии и радиологии, лучевой диагностики, лучевой терапии, медицинской радиационной физики и др. [13].

Следует отметить, что пионеров радиобиологии интересовали не только вопросы диагностического применения ионизирующих излучений, но и изучение их биологических свойств и возможности их применения с лечебными целями. Уже через 4 месяца после открытия рентгеновских лучей профессор Иван Романович Тарханов (Иван Рамазович Тархан-Моурави, И.Р. Тарханишвили), работавший до 1895 г. на кафедре физиологии ИВМА, в академическом журнале “Известия Санкт-Петербургской биологической лаборатории” опубликовал сообщение о действии этих лучей на центральную нервную систему животных. Облучая лягушек рентгеновскими лучами, он наблюдал удлинение времени рефлекса, вызывавшегося погружением лапок лягушки в слабый раствор серной кислоты (методика Тюрка) [15]. В результате выполненных исследований И.Р. Тарханов сделал чрезвычайно важный вывод о том, что “... X-лучи могут служить не только для фотографирования и для диагноза, как думали до сих пор, но и для воздействия на организм. И мы не удивимся, если в недалеком будущем лучами этими будут пользоваться с лечебной целью”. В своих пионерских опытах он убеждается, что воздействие X-лучей оказывает губительное влияние на зародышевые клетки миноги, настаивает на применении предохранительной ширмы из алюминия и делает вывод о возможности применения лучей в клинике злокачественных опухолей и в судебно-медицинской практике [16]. И.Р. Тарханов провел широкий спектр исследований действия X-лучей на рефлекторную деятельность и поведение животных, на сердце и кровообращение, на эмбриональное развитие и многие другие [17]. Вслед за этим последовали публикации научных и научно-популярных статей о действии лучей радия на различные биологические процессы и органы животных [18]. Можно с уверенностью сказать, что основополагающие труды И.Р. Тарханова в области радиационной физиологии предсказали рождение новой отрасли науки и легли в основу становления и развития современной радиобиологии.

Через несколько лет после появления результатов этих исследований С.В. Гольдберг отметил возникновение целого ряда симптомов поражения нервной системы у мышей на вторые сутки после облучения радием брюшка животных. Чуть позже он наблюдал возникновение у собаки судорожного приступа и некоторых симптомов возбуждения вегетативной нервной системы через несколько дней после облучения коры (больших полушарий) головного мозга через трепанацион-

ное отверстие. Эти и другие данные о влиянии радиации на нервную систему животных он изложил в своей диссертации, которая стала первой отечественной работой подобного рода [19]. В дальнейшем С.В. Гольдберг изучал на самом себе действие излучения радия на нормальную кожу. На месте возникших повреждений кожи через несколько лет развился лучевой рак, послуживший причиной гибели ученого.

Еще одним пионером радиобиологии в нашей стране был Ефим Семенович Лондон, работавший в отделе общей патологии Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург). Его исследования были связаны с изучением влияния emanации радия (радона) на живые организмы [20]. В ходе этих экспериментов он заметил, что ингаляция радиоактивного газа позволяет контрастировать на фотопленке дыхательные пути лягушки — так впервые в мире была разработана методика авторадииографии и создан первый в мире авторадииограф. В 1903 г. Е.С. Лондон впервые показал, что излучение радия при определенных сроках воздействия может оказывать летальное действие на мышей (аналогичные эксперименты в Германии были выполнены Г. Хейнеке). Кроме того, он был первым исследователем, установившим, что под влиянием радиации наиболее ранние и выраженные изменения происходят в кровеносных, лимфоидных и половых органах. Перу Е.С. Лондона принадлежит первая в мире монография по радиобиологии — “Радий в биологии и медицине” (1911), изданная на немецком языке [21]. Можно только поражаться глубине научных предвидений этого выдающегося ученого: сохранилось его письмо императору Николаю II, которым он убедил монарха в необходимости выделения средств для развития ядерной медицины в России и в перспективности этого направления.

Выдающийся русский биолог член-корреспондент Петербургской академии наук по биологическому разряду Николай Константинович Кольцов посвятил много времени выявлению действия факторов внешней среды на появление наследственных изменений — мутаций. Начиная с 1916 г., Н.К. Кольцов попытался найти причины мутаций, катализаторами которых он считал радиоактивное излучение и активные химические соединения [22].

Продолжили эти исследования советские ученые Георгий Адамович Надсон и Григорий Семенович Филиппов, которые одними из первых (а возможно и первыми в мире) доказали влияние ионизирующих излучений на наследственность [23, 24]. В экспериментах на дрожжевых клетках они показали, что радиация способна вызвать мутации, проявляющиеся не только в повреждении генома, но и в образовании стойких необратимых изменений, передающихся по наследству. В до-

кладе на III Всесоюзном съезде рентгенологов и радиологов в 1925 г. Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов сообщили о получении наследственных изменений у низших грибов *Mucor* и *Zygorhynchus* в результате облучения и обратили внимание на возможность практического использования полученных радиорас дрожжей. Результаты этих исследований они опубликовали на русском языке, а также в одном из французских научных журналов [25, 26]. Но широкого отклика у научной общественности эти публикации не нашли, в отличие от работ Г. Мёллера (США), в 1927 г. обнаружившего феномен лучевого мутагенеза в экспериментах на плодовой мушке дрозофиле и удостоенного за это открытие Нобелевской премии [27].

Интересно, что еще в 1920 г. Георгий Адамович Надсон в статье, опубликованной в первом номере журнала “Вестник рентгенологии и радиологии”, описывая результаты воздействия лучей радия на строение и развитие дрожжей, пришел к выводу, что “действие радия передается наследственно потомству”, и показал, что скорость возникновения мутаций под влиянием облучения увеличивается более чем в 100 раз [28].

Репрессии 30–40-х годов прошлого века и длительный период царствования в советской науке лысенковщины надолго приостановили дальнейшее развитие радиационной генетики в Советском Союзе. И лишь работы выдающегося ученого Н.В. Тимофеева-Ресовского в значительной мере поддержали отечественный авторитет в этой области [23].

Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский — ученик Н.К. Кольцова, ученый с мировым именем, один из основоположников современной радиационной генетики, теоретической радиобиологии и радиационной экологии [29]. Его исследования по мутагенному действию ионизирующих излучений, выполненные в 30–40-х годах XX столетия, привели к двум крупным обобщениям: биофизической концепции мутационного процесса и применению принципов попадания и мишени в радиобиологии [23]. Эти представления были сформулированы в его классических работах “О природе генных мутаций и структуры гена” (1935, совместно с К.Г. Циммером и М. Дельбрюком), “Биофизика. Часть 1. Принцип попадания в биологию” (1947, совместно с К.Г. Циммером) и др. [30, 31]. Наряду с этим Н.В. Тимофеев-Ресовский разработал общие принципы радиационной генетики, количественные закономерности естественного мутационного процесса, установил влияние дозы излучения на интенсивность искусственного мутационного процесса, обнаружил явление радиационного гормезиса, он один из создателей нового научного направления — экспериментальной радиационной биоценологии [32].

С появлением ядерного оружия и атомной промышленности одной из важнейших задач медицины стала разработка средств и методов защиты людей от действия ионизирующих излучений. Особенно высокие темпы решения проблемы противорадиационной защиты пришлось на 40-е годы XX века, когда на повестке дня остро встал вопрос о необходимости изучения лучевых поражений в военно-медицинском аспекте.

Уже с первых шагов реализации советского атомного проекта в Военно-медицинской академии (ВМА) стали выполняться работы по экспериментальному изучению течения лучевых поражений и их лечению, по медицинской противорадиационной защите и медико-тактическим аспектам радиационных поражений. В экспериментальном плане лучевые поражения изучались на кафедрах нормальной и патологической физиологии, патологической анатомии, медицинской защиты, вопросы лечения лучевых поражений разрабатывались практически на всех терапевтических и хирургических кафедрах. Медицинская противорадиационная защита и медико-тактические вопросы, применительно к радиационным поражениям, исследовались на кафедрах медицинской защиты, оперативно-тактической подготовки, организации и тактики медицинской службы [9].

Целый ряд фундаментальных и прикладных проблем военной радиобиологии решался сотрудниками научно-исследовательской лаборатории № 1 (НИЛ-1), организованной академиком АМН СССР профессором Леоном Абгаровичем Орбели [9]. Первым ее начальником стал Андрей Владимирович Лебединский. В планировании и организации работы НИЛ-1 принимали активное участие крупные академические ученые: сам начальник академии академик АМН СССР Л.А. Орбели, профессора С.С. Гирголав, Н.С. Молчанов, И.О. Рогозин и многие другие. В лаборатории был создан научный коллектив, в котором плодотворно работали физиологи, хирурги, терапевты, гематологи, микробиологи, биохимики, патологоанатомы, фармакологи, химики и многие другие специалисты, среди которых Н.В. Бутомо, Л.В. Вишневский, В.Г. Владимиров, Д.А. Голубенцев, К.В. Гордеева, Д.А. Ильинский, З.П. Ковтун, К.С. Косяков, Б.П. Лукашин, В.М. Малышев, В.М. Максимов, К.С. Мартынов, О.К. Махалова, И.И. Пряхин, А.Д. Смирнов, И.А. Чалисов и другие. Объединение представителей столь разных специальностей позволило осуществить комплексный подход к изучению патогенеза лучевых поражений и разработке на этой основе средств и методов медицинской противорадиационной защиты [33].

НИЛ-1 ВМА оказалась и одним из ведущих центров страны по разработке средств химической профилактики радиационных поражений.

Группа высококвалифицированных химиков во главе с Фомой Юрьевичем Рачинским целенаправленно синтезировали сотни химических соединений, относящихся к различным классам соединений, которые затем были исследованы на радиозащитную активность. Биологическая оценка радиозащитной эффективности и других свойств радиопротекторов проводилась под руководством Александра Сергеевича Можухина, а позднее — Петра Григорьевича Жеребченко [34]. Важными практическими результатами этих работ стали принятие на снабжение Вооруженных Сил первого отечественного табельного радиопротектора — препарата РС-1, а также предложения по направленному синтезу новых радиопротекторов и определение принципов создания радиозащитных рецептур.

Решению проблем радиобиологии и радиационной медицины отводилось важное место в научной работе многих кафедральных коллективов ВМА [9]. В частности, на кафедре нормальной физиологии под руководством Ивана Терентьевича Курцина и Александра Сергеевича Можухина был проведен ряд исследований по изучению действия радиации на кору головного мозга, пищеварение и центральную нервную систему, а также большое количество исследований по вопросам разработки и испытания средств медицинской защиты от ионизирующих излучений [35, 36].

Особо хотелось бы вспомнить о мастите ученом-радиобиологе — академике АМН профессоре Андрее Владимировиче Лебединском [34]. Длительное время А.В. Лебединский работал на кафедре нормальной физиологии академии, был заместителем и начальником этой кафедры, возглавлял НИЛ-1 академии, заведовал одним из ведущих учреждений страны радиобиологического профиля — Институтом биофизики МЗ СССР (с 1954 по 1963 г.), стоял у истоков создания Института медико-биологических проблем АМН СССР, которым руководил с 1963 по 1965 г. В течение ряда лет (до своей смерти) А.В. Лебединский представлял Советский Союз в Научном комитете ООН по действию атомной радиации, где был постоянным представителем СССР. Выполненные им лично и под его руководством фундаментальные исследования позволили сформулировать общую концепцию воздействия ионизирующей радиации на живой организм, организовать и провести исследования по определению влияния внешнего γ -поля на центральную нервную систему, участию эндокринных механизмов в реакции организма на действие проникающей радиации [37, 38].

Профессор кафедры патологической физиологии Военно-Морской медицинской академии, лауреат Государственной премии СССР, профессор Е.А. Жербин внес существенный вклад в ис-

следование патогенеза острой лучевой болезни и комбинированных радиационных поражений [39]. После выхода в отставку он возглавил Институт медицинской радиологии АМН СССР в г. Обнинск Калужской области.

Еще один из ученых, который внес большой вклад в отечественную радиобиологию, — профессор кафедры биохимии Первого Московского медицинского института, в дальнейшем начальник кафедры биохимии ВМА, академик АМН, профессор Илья Ильич Иванов [40, 41]. Он сформулировал общую теорию развития лучевых поражений на поздних стадиях лучевой болезни. Им самим и под его руководством выполнено большое количество работ, посвященных радиационной биохимии, применению радиоактивных изотопов для диагностических и лечебных целей, результаты которых нашли отражение в монографиях “Радиоактивные изотопы в медицине и биологии” (1951), “Обмен веществ при лучевой болезни” (1955), “Биохимические механизмы развития острого лучевого поражения” (1974) и др.

На кафедрах хирургического профиля ВМА, и прежде всего на кафедре военно-полевой хирургии, были проведены работы по изучению особенностей течения и лечения комбинированных радиационных поражений. Сначала эту работу возглавлял профессор Семен Семенович Гирголав, а после его кончины — профессор Александр Николаевич Беркутов [42]. Отдельно следует упомянуть травматолога, профессора Мопра Нагумановича Фаршатова — одного из ведущих специалистов по проблемам комбинированных радиационных поражений не только у нас в стране, но и во всем мире [34].

Значительный вклад в развитие радиационной медицины внесли также сотрудники кафедр терапевтического профиля ВМА (Е.В. Гембицкий, Е.И. Сафронов, Д.А. Улитовский, Е.Е. Гогин, А.Н. Сененко и др.). Видное место в истории отечественной радиационной медицины занимает известный военно-полевой терапевт, член-корреспондент АМН, профессор Григорий Ильич Алексеев. Он принимал участие в испытании первой советской атомной бомбы в 1949 г., а уже в начале 1960-х годов успешно осуществил несколько операций по пересадке костного мозга пострадавшим с дозой облучения 300–600 бэр. Под его руководством и при непосредственном участии были изучены состояние дееспособности пораженных в широком диапазоне доз, клинические проявления нейтронных поражений, течение острой лучевой болезни и особенности комбинированных радиационных поражений, эффективность некоторых методов и средств ранней патогенетической терапии (гемосорбция, энтеросорбция, вакцины). В разные годы Г.И. Алексеевым было опубликовано более 100 работ по радиаци-

онной медицине, среди которых несколько учебников и монографий [43].

Большая значимость вопросов противорадиационной защиты послужила основанием к тому, что в декабре 1953 г. в ВМА была создана “Кафедра боевых свойств, поражающего действия атомного оружия и противоатомной защиты” (кафедра № 6). На коллектив кафедры было возложено преподавание вопросов медицинского обеспечения боевых действий войск, связанных с применением ядерного оружия [5]. Кафедру возглавил доцент Леонид Иванович Белянин, получивший к моменту образования кафедры большой опыт в экспериментальном изучении лучевой патологии на Семипалатинском полигоне. Заместителем начальника кафедры стал доцент Всеволод Константинович Данилов. Всеволод Андреевич Хитун занимался преподаванием физических основ действия ионизирующих излучений, вопросами дозиметрии и радиометрии. Боевые свойства ядерного оружия, защиту личного состава от поражений при применении ядерного оружия, методику оценки радиационной обстановки преподавал Виктор Михайлович Постников. На Василия Иосифовича Титова было возложено преподавание поражений ударной волной, световым излучением и комбинированных радиационных поражений. Григорий Ильич Алексеев и Григорий Афанасьевич Горелов занимались вопросами патогенеза, клиники, диагностики лучевых поражений и оказанием помощи при них [44]. В Военно-Морской медицинской академии подобную кафедру возглавлял профессор Степан Сергеевич Жихарев, который в 1955 г. после слияния академий стал заместителем начальника только что созданной кафедры военно-полевой терапии [45].

К середине 1950-х годов стало очевидным, что разделение по этиологическому признаку преподавания проблем медицинской противорадиационной и противохимической защиты по разным кафедрам является искусственным. В связи с этим в 1955 г. на базе кафедры № 6 и кафедры санитарно-химической защиты была создана кафедра медицинской защиты, сотрудники которой также внесли большой вклад в развитие радиационной медицины и противорадиационной защиты. Начальниками этой кафедры последовательно были доценты Борис Иванович Предтеченский и Леонид Иванович Белянин, профессор Равиль Гарифович Имангулов, являющиеся признанными авторитетами в области защиты от оружия массового поражения, в том числе ядерного [5].

Еще одним важным этапом становления и развития радиационной медицины в нашей стране стало профилактическое направление, а именно зарождение радиационной гигиены. Еще в 1921 г.

академик Виталий Григорьевич Хлопин получил первые препараты радия и мезотория из руд, добываемых в районе г. Ухты. В 1922 г. в Петрограде был создан Государственный радиевый институт, возглавивший все работы по организации изысканий радиевых руд и получению отечественных препаратов радия. Этим было положено начало отечественной радиевой промышленности [46]. Одновременно возникла необходимость в изучении вопросов гигиены труда в этой новой отрасли, поскольку уже было известно о неблагоприятных и тяжелых поражениях, связанных с воздействием ионизирующих излучений.

В начале 1930-х годов в Институте гигиены труда и промышленной санитарии (ныне Научно-исследовательский институт медицины труда РАМН) под руководством Августа Андреевича Летавета были впервые проведены комплексные исследования состояния здоровья и условий труда людей, работающих в производстве радия [47]. Авторы обнаружили нарушения в состоянии здоровья рабочих на предприятиях радиевой промышленности и отнесли их за счет профессиональных условий, на основании чего были разработаны профилактические и оздоровительные мероприятия, направленные на защиту от лучевого поражения работающих [48]. Благодаря А.А. Летавету в этом же институте (на тот период — НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР) в 1945 г. была создана первая в СССР радиологическая лаборатория. Программа научных исследований этой лаборатории в течение всего периода ее работы традиционно включала преимущественно вопросы гигиены труда при промышленном использовании естественных радионуклидов и медицинском применении рентгеновских установок.

В мае 1946 г. по инициативе Аветика Игнатьевича Бурназяна была создана специальная радиационная лаборатория АМН СССР с целью изучения влияния на организм человека радиации, а также разработки возможных средств лечения и защиты человека от действия радиационного фактора. Спустя 2 года, в 1948 г., на ее базе создается Институт биофизики АМН СССР (с 1963 г. — Институт биофизики Минздрава СССР, ныне Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России) — один из крупнейших мировых научных центров, в котором происходило дальнейшее развитие исследовательских работ в области радиобиологии, радиационной медицины, радиофармацевтики и радиационной гигиены. Результатом труда ученых-гигиенистов этого института стали несколько редакций государственных Норм радиационной безопасности и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности, более сотни монографий, тысячи статей, комплекс санитарных норм и правил, гигиенических норма-

тивов, нормативно-методических документов практически по всем направлениям обеспечения радиационной безопасности персонала и населения.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе Ленинградского научно-исследовательского санитарно-гигиенического института 30 декабря 1956 г. создается Ленинградский научно-исследовательский институт радиационной гигиены [49], а в 1957 г. — радиологические лаборатории в некоторых общегигиенических институтах: НИИ общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Сысина АМН СССР, Московский НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана МЗ РСФСР, Киевский НИИ коммунальной гигиены и др. Таким образом, в СССР была организована специализированная разветвленная сеть государственного санитарного надзора за радиационной безопасностью населения, проживающего в условиях естественного или техногенно-измененного радиационного фона, и персонала, работающего с источниками ионизирующего излучения. В эти же годы разрабатываются и издаются санитарные правила, инструктивно-методические указания, имеющие законодательный характер и обязательные для всех предприятий, учреждений и ведомств, работающих с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений.

Вскоре были организованы кафедры радиационной гигиены в Киевском и Ленинградском институтах усовершенствования врачей. Одновременно на кафедре общей гигиены Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова введен факультативный курс радиационной гигиены, а с 1960 г. радиационная гигиена как самостоятельная дисциплина включена в программу подготовки врачей на санитарно-гигиенических (в настоящее время медико-профилактических) факультетах [50].

Таким образом, к середине XX века в СССР сложилась стройная система научных, образовательных и лечебно-профилактических учреждений, охватывающая все направления радиобиологии и радиационной медицины. Эта система показала свою эффективность в плане научных исследований и практических мероприятий по защите персонала радиационно-опасных объектов и населения как в условиях повседневной работы с источниками ионизирующих излучений, так и при возникновении радиационных инцидентов и аварий, в том числе крупномасштабных радиационных аварий и катастроф второй половины XX века.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Rontgen W.C.* On a new kind of rays // *Science*. 1896. V. 3. № 59. P. 227–231.

2. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 2004. 549 с. [*Yarmonenko S.P., Vajnsen A.A.* Radiobiologija cheloveka i zhivotnyh = Radiobiology of humans and animals. Moscow: Vysshaja shkola, 2004. 549 p. (In Russian)]
3. *Капустинская К.А.* Анри Беккерель. М.: Атомиздат, 1965. 84 с. [*Kapustinskaja K.A.* Anri Bekkerel'. Moscow: Atomizdat, 1965. 84 p. (In Russian)]
4. *Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Лезега В.И., Степанова Е.Н.* Основы радиобиологии и радиационной медицины. СПб.: Фолиант, 2012. 232 с. [*Grebenyuk A.N., Strelova O.Ju., Legeza V.I., Stepanova E.N.* Osnovy radiobiologii i radiacionnoj mediciny / Basis of Radiobiology and Radiation Medicine. St. Petersburg: Foliant, 2012. 232 p. (In Russian)]
5. История российской военной профилактической медицины. 2-е изд. М.: Пангея, 2009. 932 с. [*Istorija rossijskoj voennoj profilakticheskoj mediciny*. 2nd ed. Moscow: Pangeja, 2009. 932 p. (In Russian)]
6. *Тонков В.Н.* О применении X-лучей Рентгена к изучению роста скелета: Доклад // *Врач*. 1896. № 15. [*Tonkov V.N.* O primenenii X-luchej Rentgena k izucheniju rosta skeleta: Doklad / On the application of X-rays of Rentgen to the study of skeletal growth: Report // *Vrach*. 1896. № 15 (In Russian)]
7. *Брокгауз Ф.А., Ефрон И.А.* Энциклопедический словарь. Т. 21. СПб., 1891. С. 545–546. [*Brokgauz F.A., Efron I.A.* Jenciklopedicheskij slovar'. V. 21. St. Petersburg, 1891. P. 545–546. (In Russian)]
8. *Яковлев Г.М., Гайдар Б.В., Самойлов В.О., Шустов С.Б., Гребенюк А.Н.* Военно-медицинская академия — колыбель отечественной медицины // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2014. № 4. С. 239–246. [*Yakovlev G.M., Gajdar B.V., Samojlov V.O., Shustov S.B., Grebenyuk A.N.* Voenno-meditsinskaja akademija — kolybel' otechestvennoj mediciny / Military Medical Academy — cradle of domestic medicine // *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2014. № 4. P. 239–246. (In Russian)]
9. Военно-медицинская академия (1798–2008) / Под ред. А.Б. Белевитина. СПб.: ВМедА, 2008. 912 с. [*Voenno-meditsinskaja akademija (1798–2008)* / Ed. A.B. Belevitin. St. Petersburg: VMedA, 2008. 912 p. (In Russian)]
10. *Абрамов III.И., Вахтель В.С.* М.И. Неменов — организатор военной рентгенологии // *Военно-медицинский журнал*. 1961. № 2. С. 93. [*Abramov Sh.I., Vahtel' V.S.* M.I. Nemenov — organizator voennoj rentgenologii // *Voenno-meditsinskij zhurnal*. 1961. № 2. P. 93 (In Russian)]
11. *Айзенштейн А.* Профессор Семён Романович Френкель // *Советская медицина*. 1938. № 2. С. 64. [*Ajzenshtejn A.* Professor Semjon Romanovich Frenkel' // *Sovetskaja medicina*. 1938. № 2. P. 64. (In Russian)]
12. *Виноградов В.М.* Этапы развития радиологии в ФГУ РНЦРХТ (ЦНИРРИ) // *Радиология — практика*. 2008. № 4. С. 4–12. [*Vinogradov V.M.* Jetapy razvitija radiologii v FGU RNCRHT (CNIRRI) // *Radiologija — praktika*. 2008. № 4. P. 4–12 (In Russian)]
13. *Вершинина С.Ф.* Радиобиологи в Государственном рентгенологическом и радиологическом институте (к 100-летию института) / Под ред. А.М. Грано-

- ва. СПб.: Фолиант, 2017. 46 с. [*Vershinina S.F. Radiobiologi v Gosudarstvennom rentgenologicheskom i radiologicheskom institute (k 100-letiju instituta)* / Ed. A.M. Granov. St. Petersburg: Foliant, 2017. 46 p. (In Russian)]
14. *Шор Г.В.* К 25-летию научно-общественной деятельности проф. М.И. Неменова // Вестн. рентгенологии и радиологии. 1932. № 10. С. 8. [*Shor G.V. K 25-letiju nauchno-obshhestvennoj dejatel'nosti prof. M.I. Nemenova* // Vestnik rentgenologii i radiologii. 1932. № 10. P. 8 (In Russian)]
15. *Тарханов И.Р.* Опыт над действием рентгеновых X-лучей на животный организм // Изв. Санкт-Петербургской биологической лаборатории. 1896. Т. 1. № 3. С. 47. [*Tarhanov I.R. Opyt nad dejstviem rentgenovyh X-luchey na zhivotnyj organizm* / Experience on the effect of X-ray on the animal organism // Izvestija Sankt-Peterburgskoj biologicheskoy laboratorii. 1896. V. 1. № 3. P. 47. (In Russian)]
16. *Тарханов И.Р.* О роли радиоактивных лучей в биологии и в лечении болезней // И.Р. Тархнишвили. Избранные сочинения. Тбилиси: Сабхота Сакартвело, 1961. С. 334–383. [*Tarhanov I.R. O roli radioaktivnyh luchey v biologii i v lechenii boleznej* = On the role of radioactive rays in biology and in the treatment of diseases // I.R. Tarhnishvili. Izbrannye sochinenija. Tbilisi: Sabchota Sakartvelo, 1961. P. 334–383. (In Russian)]
17. *Эристави К.Д.* И.Р. Тархнишвили: Жизнь, научная и общественная деятельность. Тбилиси: Грузмедгиз, 1953. 260 с. [*Eristavi K.D. I.R. Tarhnishvili: Zhizn', nauchnaja i obshhestvennaja dejatel'nost'*. Tbilisi: Gruzmedgiz, 1953. 260 p. (In Russian)]
18. *Надарейшвили К.Ш.* Иван Рамазович Тархан-Мурави — 130 лет со дня рождения // Радиационные исследования. Т. 3. Тбилиси: Мецниереба, 1978. С. 5–27. [*Nadareishvili K.Sh. Ivan Ramazovich Tarhan-Mouravi — 130 let so dnja rozhdenija* // Radiacionnye issledovanija. V. 3. Tbilisi: Mecniereba, 1978. P. 5–27. (In Russian)]
19. *Гольдберг С.В.* К учению о физиологическом действии Беккерелевых лучей: Дис. ... д-ра медицины. СПб.: Типография Сойкина, 1904. 174 с. [*Gol'dberg S.V. K ucheniju o fiziologicheskom dejstvii Bekkerelevykh luchey: Dis. ... na stepen' doktora mediciny (dissertation)*. St. Petersburg: Tipografija Sojkina, 1904. 174 p. (In Russian)]
20. *Лондон Е.С.* О физиологическом значении лучей радия // Арх. Биол. наук. 1904. № 10. С. 191. [*London E.S. O fiziologicheskom znachenii luchey radija* / On the physiological significance of radium rays // Arhiv biologicheskikh nauk. 1904. V. 10. P. 191. (In Russian)]
21. *London E.S.* Das Radium in Der Biologie Und Medizin. Leipzig, 1911. 200 p.
22. *Раменский Е.В.* Николай Кольцов: Биолог, обогнавший время. М.: Наука, 2012. 388 с. [*Ramenskij E.V. Nikolaj Kol'cov: Biolog, obognavshij vremja*. Moscow: Nauka, 2012. 388 p. (In Russian)]
23. *Ярмоненко С.П.* Отечественная радиобиология: история и люди. М.: Радекон, 1997. 104 с. [*Yarmonenko S.P. Otechestvennaja radiobiologija: istorija i ljudi*. Moscow: Radekon, 1997. 104 p. (In Russian)]
24. *Курсанова Т.А.* Судьба ученого в контексте идеологической борьбы в Академии наук СССР. К 150-летию академика Г.А. Надсона (1867–1939) // Ист.-биол. исследования. 2017. Т. 9. № 3. С. 54–79. [*Kursanova T.A. Sud'ba uchjonogo v kontekste ideologicheskoy bor'by v Akademii nauk SSSR. K 150-letiju akademika G.A. Nadsona (1867–1939)* // Istoriko-biologicheskie issledovanija. 2017. V. 9. № 3. P. 54–79. (In Russian)]
25. *Надсон Г.А., Филиппов Г.С.* О влиянии рентгеновых лучей на половой процесс и образование мутантов у низших грибов (Mucoraceae) // Вестн. рентгенологии и радиологии. 1925. Т. 3. № 6. С. 305–310. [*Nadson G.A., Filippov G.S. O vlijanii rentgenovykh luchey na polovoj process i obrazovanie mutantov u nizshih gribov (Mucoraceae)* / On the effect of X-rays on the sexual process and the formation of mutants in lower fungi (Mucoraceae) // Vestnik rentgenologii i radiologii / Bulletin of Radiology and Radiology. 1925. V. 3. № 6. P. 305–310. (In Russian)]
26. *Nadson G., Philippov G.* Influence des rayons X sur la sexualite et la formation des mutantes chez les Champignons inferieurs (Mucorinees) // Comptes Rendues des seances de la Societe de Biologie. 1925. V. 93. P. 473–475.
27. *Muller H.J.* Artificial transmutation of the gene // Science. 1927. V. 66. № 1609. P. 84–87.
28. *Надсон Г.А.* О действии радия на дрожжевые грибки в связи с общей проблемой влияния радия на живое вещество // Вестн. рентгенологии и радиологии. 1920. Т. 1. № 1–2. С. 45–137. [*Nadson G.A. O dejstvii radija na drozhzhevye gribki v svjazi s obshhej problemoj vlijanija radija na zhivoe veshhestvo* / On the effect of radium on yeast fungi in connection with the general problem of the effect of radium on living matter // Vestnik rentgenologii i radiologii / Bulletin of Radiology and Radiology. 1920. V. 1. № 1–2. P. 45–137. (In Russian)]
29. *Воронцов Н.Н., Яблоков А.В.* К 70-летию Н.В. Тимофеева-Ресовского // Бюл. МОИП. Отд. биол. 1970. Т. 75. № 5. С. 144–158. [*Vorontsov N.N., Jablov A.V. K 70-letiju N.V. Timofeeva-Resovskogo* // Bjul. MOIP. Otd. biol. 1970. V. 75. № 5. P. 144–158. (In Russian)]
30. *Тимофеев-Ресовский Н.В.* Влияние рентгеновских лучей на возникновение геновариаций у *Drosophila funebris* // Журн. эксперим. биол. 1930. Т. 6. № 1. С. 9–14. [*Timofeev-Ressovsky N.V. Vlijanie rentgenovskih luchey na vzniknovenie genovariacij u Drosophila funebris* / The effect of X-rays on the emergence of genovariations in *Drosophila funebris* // Zhurnal jeksperimental'noj biologii / Journal of Experimental Biology. 1930. V. 6. № 1. P. 9–14. (In Russian)]
31. *Timofeeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M.* Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen // Neue Folge. 1935. V. 1. № 13. P. 189–245.
32. *Легеца В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е.* Радиобиология, радиационная физиология и медицина: Словарь-справочник. 3-е изд. СПб.: Фолиант, 2017. 176 с. [*Legeza V.I., Ushakov I.B., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E. Radiobiologija, radiacionnaja fiziologija i medicina: slovar'-spravochnik* / Radiobiology, radiation physiology and medicine: dic-

- tionary-directory. 3rd ed. St. Petersburg: Foliant, 2017. 176 p. (In Russian)]
33. Гребенюк А.Н., Бутото Н.В. Вклад ученых Военно-медицинской академии в организацию и становление системы медицинской противорадиационной защиты войск и населения страны // Атомная стратегия. 2003. Т. 2. № 7. С. 14–16. [Grebennyuk A.N., Butoto N.V. Vklad uchenyh Voenno-medicinskoj akademii v organizaciju i stanovlenie sistemy medicinskoj protivoradiacionnoj zashhity vojsk i naselenija strany / Contribution of scientists of the Military Medical Academy to the organization and formation of a system of medical anti-radiation protection of troops and the population of the country // Atomnaja strategija. 2003. V. 2. № 7. P. 14–16. (In Russian)]
 34. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / Под ред. А.Б. Белевитина. 2-е изд. СПб.: ВМедА, 2008. 616 с. [Professora Voenno-medicinskoj (Mediko-hirurgicheskoj) akademii / Ed. A.B. Belevitin. 2nd ed. St. Petersburg: VMedA, 2008. 616 p. (In Russian)]
 35. Курцин И.Т. Радиационная физиология и патология. Л.: ВМедА, 1960. 266 с. [Kurcin I.T. Radiacionnaja fiziologija i patologija / Radiation physiology and pathology. Leningrad: VMedA, 1960. 266 p. (In Russian)]
 36. Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю. Химическая профилактика лучевой болезни. Л.: ВМедА, 1960. 32 с. [Mozzhuhin A.S., Rachinskij F.Ju. Himicheskaja profilaktika luchevoj bolezni / Chemical prevention of radiation syndrome. Leningrad: VMedA, 1960. 32 p. (In Russian)]
 37. Лебединский А.В. О влиянии ионизирующего излучения на организм животного // Действие излучения на организм: Доклады советской делегации на Международной конференции по мирному использованию атомной энергии, Женева, 1955. М.: Изд-во АН СССР, 1955. С. 43–77. [Lebedinsky A.V. On the effect of ionizing radiation on the body of an animal. Action of radiation on the body: Reports of the Soviet delegation at the International Conference on the Peaceful Use of Atomic Energy, Geneva, 1955. Moscow: Izd-vo AN SSSR, 1955. P. 43–77. (In Russian)]
 38. Лебединский А.В. Влияние ионизирующей радиации на организм животного и человека. М.: Знание, 1957. 56 с. [Lebedinsky A.V. Vlijanie ionizirujushhej radiacii na organizm zhivotnogo i cheloveka / The influence of ionizing radiation on the body of animals and humans. Moscow: Znanie, 1957. 56 p. (In Russian)]
 39. Научная слава Военно-медицинской академии: Третий век на службе отечеству / Под ред. А.Н. Бельских. СПб.: ВМедА, 2013. 400 с. [Nauchnaja slava Voenno-medicinskoj akademii: Tretij vek na sluzhbe otechestvu / Ed. A.N. Bel'skih. St. Petersburg: VMedA, 2013. 400 p. (In Russian)]
 40. Иванов Илья Ильич // Большая медицинская энциклопедия / Гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. Т. 9. М.: Советская энциклопедия, 1974–1989. С. 10. [Ivanov Il'ja Il'ich // Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija / Ed. B.V. Petrovskij. 3rd ed. V. 9. Moscow: Sovetskaja jenciklopedija, 1974–1989. P. 10. (In Russian)]
 41. 60 лет Российской Академии медицинских наук. М., 2004. 490 с. [60 let Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. Moscow, 2004. 490 p. (In Russian)]
 42. Тынянкин Н.А. Александр Николаевич Беркутов (1906–1992): К 100-летию со дня рождения // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2006. Т. 165. № 5. С. 9–10. [Tynjankin N.A. Aleksandr Nikolaevich Berkutov (1906–1992): K 100-letiju so dnja rozhdenija // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2006. V. 165. № 5. P. 9–10. (In Russian)]
 43. Халимов Ю.Ш., Власенко А.Н., Гайдук В.А. Г.И. Алексеев – видный отечественный терапевт (к 90-летию со дня рождения) // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2012. № 3. С. 282–283. [Halimov Ju.Sh., Vlasenko A.N., Gajduk V.A. G.I. Alekseev – vidnyj otechestvennyj terapevt (k 90-letiju so dnja rozhdenija) // Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2012. № 3. P. 282–283. (In Russian)]
 44. Гребенюк А.Н. Вопросы токсикологии в подготовке и практической деятельности военных врачей // Токсикол. вестн. 2011. № 6. С. 7–12. [Grebennyuk A.N. Voprosy toksikologii v podgotovke i prakticheskoj dejatel'nosti voennyh vrachej / Toxicology issues in the training and practical activities of military doctors // Toksikologicheskij vestnik. 2011. № 6. P. 7–12. (In Russian)]
 45. Халимов Ю.Ш., Власенко А.Н., Матвеев С.Ю., Агафонов П.В. Кафедре военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова – 60 лет // Воен.-мед. журн. 2016. Т. 337. № 1. С. 67–75. [Halimov Ju.Sh., Vlasenko A.N., Matveev S.Ju., Agafonov P.V. Kafedre voenno-polevoj terapii Voenno-medicinskoj akademii imeni S.M. Kirova – 60 let // Voenno-medicinskij zhurnal. 2016. V. 337. № 1. P. 67–75. (In Russian)]
 46. Погодин С.А., Либман Э.А. Как добывали советский радий. М.: Атомиздат, 1977. 246 с. [Pogodin S.A., Libman Je.A. Kak dobyvali sovetskij radij. Moscow: Atomizdat, 1977. 246 p. (In Russian)]
 47. Летавет Август Андреевич // Большая медицинская энциклопедия / Гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. Т. 13. М.: Советская энциклопедия, 1974–1989. С. 228. [Letavet Avgust Andreevich // Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija / Ed. B.V. Petrovskij. 3rd ed. V. 13. Moscow: Sovetskaja jenciklopedija, 1974–1989. P. 228. (In Russian)]
 48. Летавет А.А. Гигиена труда при работе с радиоактивными веществами и излучениями // Действие излучения на организм: Доклады советской делегации на Международной конференции по мирному использованию атомной энергии, Женева, 1955. М.: Изд-во АН СССР, 1955. С. 3–22. [Letavet A.A. Occupational health when working with radioactive substances and radiation // Action of radiation on the body: Reports of the Soviet delegation at the International Conference on the Peaceful Use of Atomic Energy, Geneva, 1955. Moscow: Izd-vo AN SSSR, 1955. P. 3–22. (In Russian)]
 49. Либерман А.Н. История становления и развития промышленной радиационной гигиены в Санкт-петербургском научно-исследовательском институте радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4. № 1. С. 50–54. [Liberman A.N. Istorija stanovlenija i razvija

tija promyshlennoj radiacionnoj gigieny v Sankt-peterburgskom nauchno-issledovatel'skom institute radiacionnoj gigieny imeni professora P.V. Ramzaeva / History of the formation and development of industrial radiation hygiene at the St. Petersburg Scientific Research Institute of Radiation Hygiene named after

Professor P.V. Ramzaev // Radiacionnaja gigiena. 2011. V. 4. № 1. P. 50–54. (In Russian)]

50. Ильин Л.А., Кириллов В.Ф., Коренков И.П. Радиационная гигиена. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 384 с. [Il'in L.A., Kirillov V.F., Korenkov I.P. Radiacionnaja gigiena / Radiation hygiene. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 384 p. (In Russian)]

The Formation and Development of Radiobiology and Radiation Medicine in Russia in the Late XIX and First Half of XX Century

A. N. Grebenyuk^{a, #}, L. A. Kushnir^b, and A. A. Timoshevskii^c

^a Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

^b I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

^c Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

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

After more than 120 years of its development, radiobiology encompasses a large number of scientific and practical areas of modern medicine – radiation diagnostics, radiation therapy, radiation hygiene, military radiology, etc. The birth date of radiobiology can be considered November 8, 1895, when Wilhelm Konrad Roentgen discovered X-rays. The first experimental work on the study of X-rays in Russia was carried out already at the beginning of 1896. The first X-ray room in Russia was organized at the Clinical Hospital of the Imperial Military Medical Academy in 1897. The teaching of the basics of medical radiology began in Russia since 1915, the first department of clinical radiology was organized in Military Medical Academy in 1929. The pioneers of radiobiology were interested not only in the diagnostic use of ionizing radiation, but also in the study of their biological properties and the possibility of their use for therapeutic purposes. The first publication on the biological effect of ionizing radiation belongs to I.R. Tarkhanov and dates back to 1896. In 1918, the State Roentgenological and Radiological Institute was established, the first institution in the country specializing in radiobiology and radiation medicine. After the appearance of nuclear weapons, special departments and laboratories to study the damaging effects of nuclear weapons and to solve the problems of radiation protection were created in the USSR. The beginning and development of the nuclear industry initiated the development of sanitary norms and rules for the safe conduct of work with radiation sources, as well as the creation of specialized research institutes and departments of radiation hygiene in medical institutes.

Keywords: ionizing radiation, radiobiology, radiation medicine, radiation hygiene, history of development in Russia

НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 575.2:577.1:577.2:614.875

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТКИ И СУБКЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ

© 2021 г. В. Г. Артюхов¹, О. В. Башарина^{1,*}

¹ Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

*E-mail: bov-bio@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.04.2020 г.

После доработки 24.08.2020 г.

Принята к публикации 28.08.2020 г.

Представлен анализ воздействия УФ-облучения на лимфоциты и кератиноциты человека. Основные эффекты УФ-излучения связаны с изменением передачи сигнала или функционирования сигнальных путей в клетках. В результате изменяется ряд внутриклеточных процессов (синтез белков, метаболизм клетки, запуск программируемой или непрограммируемой клеточной гибели и др.). Рассматривается влияние УФ-облучения на метаболизм клеток, на синтез ряда белков (в том числе регуляция транскрипции активными формами кислорода), на концентрацию кальция в клетке и на кальций-зависимые регуляторные пути, на рецепторный профиль и на запуск механизмов различных форм клеточной гибели. В настоящее время нет единой схемы, описывающей возможные пути реализации энергии УФ-излучения в различных типах клеток. На основании собственных экспериментальных данных и анализа литературы предложена схема, включающая наиболее вероятные события в УФ-модифицированных лимфоцитах в ходе их инкубации. При использовании одинаковой дозы облучения в зависимости от состояния клеток и условий инкубации возможны разные варианты развития событий: гибель путем апоптоза или некроза или же возрастание функциональной активности клеток. Необходимость изучения механизмов реализации УФ-индуцированного клеточного ответа обусловлена как повышением интенсивности УФ-излучения в атмосфере, так и перспективами применения фототерапии.

Ключевые слова: УФ-излучение, лейкоциты, кератиноциты, фотоиндуцированные внутриклеточные процессы, сигнальные пути клетки, механизмы гибели клеток

DOI: 10.31857/S0869803120060144

УФ-свет — это электромагнитное излучение с длинами волн от 400 до 2 нм; этот диапазон условно делят на ближний (400–180 нм) и дальний, или вакуумный (180–2 нм); последний интенсивно поглощается атмосферой. Биологические эффекты УФ-излучения в разных спектральных участках существенно отличаются, поэтому выделяют следующие диапазоны: длинноволновый, УФА (320–400 нм); средневолновый, УФ-В (280–320 нм) и коротковолновый, УФС (180–280 нм). Излучение из диапазона УФА достаточно слабо поглощается атмосферой, поэтому УФ-излучение, достигающее поверхности Земли, в значительной степени содержит УФА и в небольшой доле — УФВ. Поскольку озоновый слой блокирует воздействие УФС-излучения, УФА- (УФА I, 340–400 нм и УФА II, 320–340 нм) и УФВ-излучения (280–320 нм) являются канцерогенными компонентами солнечного света, имеющими отношение к раку кожи человека.

Эффект действия УФ-излучения на клетки зависит от длины волны (т.е. от энергии кванта света), типа клеток, от их исходного состояния (в частности, состояния системы антиоксидантной защиты). В медицине широко используются различные методы светолечения, в том числе и УФ-терапия [1–4]. Излучение УФ-диапазона (в основном УФА и УФВ) обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, улучшает микроциркуляцию крови, нормализует метаболические процессы [5, 6]. Одним из широко распространенных методов терапии является аутотрансфузия УФ-облученной крови (АУФОК). Ведущее место в лечебном эффекте АУФОК принадлежит перестройке иммунной системы организма. Объектами непосредственного воздействия УФ-излучения являются все компоненты крови, в том числе иммунокомпетентные клетки и гуморальные факторы иммунитета.

Фототерапия также с успехом применяется в лечении кожных заболеваний. Так, адьювантная

терапия атопической экземы включает ультрафиолетовое облучение, предпочтительно УФВ- (узкополосная часть — 311 нм) или УФА I-диапазона (340–400 нм) [7]. Отмечается [8], что фототерапия узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм является оптимальным по эффективности и переносимости видом лечения у детей. УФВ-излучение воздействует в основном на эпидермальные кератиноциты, а также влияет на иммунитет кожи. Однако чрезмерное воздействие УФ-излучения может иметь негативные последствия, такие как эритемные реакции и повреждение глаз в дополнение к его потенциально канцерогенной природе. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало солнечное УФ-излучение как канцероген категории 1a (“канцерогенный для человека”) [9]. По этим причинам крайне важно контролировать и количественно оценивать получаемую пациентом дозу облучения, которой должны быть одновременно свойственны и достаточная биологически эффективность, и минимально возможное воздействие на окружающие ткани.

Воздействие на кожу УФ-излучения приводит к ее повреждению и потере защитных свойств. Это состояние называют фотостарением кожи. Ключевым фактором последнего является длительное воздействие солнечного света. Эта проблема является особенно актуальной сейчас в связи с уменьшением толщины озонового слоя и увеличением интенсивности ультрафиолетового излучения (особенно УФВ-диапазона) [10–12].

Воздействие на клетки млекопитающих УФ-излучения не только вызывает повреждение ДНК, приводящее к гибели клеток или мутациям, но и индуцирует специфические клеточные реакции, сигнальные пути, включая активацию ряда транскрипционных факторов. До сих пор пути передачи сигнала, приводящие к активации транскрипции при воздействии УФ-излучения, до конца не изучены. Исследования по выяснению механизма действия УФ-излучения имеют большое значение для медицины, поскольку прогресс в понимании механизмов УФ-индуцированной сигнальной трансдукции может привести к выявлению специфических мишеней для профилактики и контроля рака кожи, улучшению и расширению горизонтов применения АУФОК-терапии и фотодинамической терапии.

ВЛИЯНИЕ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТОК (НА ПРИМЕРЕ ЛИМФОЦИТОВ)

Воздействие УФ-излучения на клетки запускает протекание в них одновременно нескольких фотохимических реакций: фотомодификация белков в результате фотолиза ароматических ами-

нокислот и серосодержащих групп, пероксидное окисление липидов мембран, фотодеструкция различных коферментов, таких как пиридиннуклеотиды, флавины, кофермент Q, геминные соединения, различные фотоповреждения ДНК и РНК. Фотохимические реакции с участием любого из этих хромофоров отражаются на функционировании клетки в целом.

УФ-свет как модулятор функциональной активности клеток приводит к изменению их метаболизма. Было исследовано влияние УФ-излучения (240–390 нм) в дозах 151 и 755 Дж/м² на функциональные свойства ключевых ферментов метаболизма лимфоцитов крови доноров: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), цитохром с оксидазы (ЦО), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), Ca²⁺-АТФазы плазматических мембран [13]. Фотоинаktivация ферментов непосредственно после облучения, приводящая к снижению количества АТФ в лимфоцитах, сменяется повышением активности исследуемых ферментов в ходе суточной инкубации этих клеток. Динамика изменения активности основных ферментов катаболизма, уровня АТФ в клетке и активности кальциевых насосов в ходе инкубации лимфоцитов, подвергшихся воздействию УФ-излучения, имеет сходный характер. Энергетическое благополучие клетки (уровень АТФ в фотомодифицированных лимфоцитах после инкубации статистически значимо не отличается от исходного) указывает на возможность усиления процессов синтеза ряда белков. В ходе инкубации необлученных клеток синтез митохондриальных ферментов — СДГ и ЦО — не активируется, на что указывает одинаковый уровень активности данных ферментов в отсутствие и присутствии блокатора белкового синтеза — циклогексемида. В то же время в фотомодифицированных клетках отмечается активация синтеза СДГ и ЦО [14].

В ходе суточной инкубации суспензии лимфоцитов активность ключевого фермента гликолиза — гексокиназы — повышается, причем в лимфоцитах, подвергшихся воздействию УФ-излучения (240–390 нм, 151 и 755 Дж/м²), это увеличение более выражено; данное повышение активности фермента не связано с его синтезом в клетке. В облученных лимфоцитах выявлена также активация одного из ключевых ферментов пентозофосфатного пути — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), это обусловлено вкладом длинноволнового УФ-излучения ($\lambda_{\text{max}} = 365$ нм); причем в данном процессе основную роль играет синтез исследуемого фермента *de novo* [15]. Аутологичная плазма при инкубировании как нативных, так и фотомодифицированных лимфоцитов снижает интенсивность пероксидного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к защите клеток от развития окислительного стресса. При этом в лимфоцитах,

подвергшихся воздействию УФ-излучения, в течение суток восстанавливается внутриклеточный уровень АТФ [14].

При изучении особенностей функционирования лимфоцитов больных в ходе острого воспалительного процесса (острый панкреатит) было показано, что активность двух ключевых ферментов кислородного метаболизма — сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром *c* оксидазы повышена в разной степени: активность СДГ незначительно выше контрольной величины, в то время как активность цитохром *c* оксидазы более чем в 2 раза превышает нормальные значения. Такое изменение активности ферментов может указывать на нарушение функционирования митохондрий. Воздействие УФ-излучения на суспензию лимфоцитов проводили в терапевтическом диапазоне доз (151 и 755 Дж/(м² мин)). После суточной инкубации экспонированных клеток происходит повышение активности СДГ и снижение данного показателя для цитохром *c* оксидазы; это может указывать на нормализацию процесса кислородного дыхания в лимфоцитах после их облучения [16].

УФ-ИНДУЦИРОВАННАЯ АКТИВАЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

Воздействие УФ-излучения часто приводит к индукции специфических клеточных реакций, включая активацию ряда транскрипционных факторов, например, активатора белка 1 (AP-1) [17] и NF-κB [18]. Активация NF-κB и AP-1 выявлена также при индукции маркеров окислительного стресса, таких как активные формы кислорода (АФК) и гемоксигеназа-1, при истощении содержания клеточного глутатиона [19]. Этот факт указывает на возможный механизм активации транскрипционных факторов с участием АФК, уровень которых повышается при действии УФ-света.

Семейство транскрипционных факторов NF-κB играет решающую роль в пролиферации и выживании лимфоцитов; при злокачественных новообразованиях, персистирующих инфекциях, некоторых аутоиммунных заболеваниях отмечена конститутивная активность NF-κB в лимфоцитах [20]. NF-κB активируется в ответ на поступление сигнала от различных рецепторов, таких как антигенные рецепторы, рецепторы фактора некроза опухоли (TNF), а также интерлейкин-1 (IL-1) и Toll-подобные рецепторы (TLR) [21].

Воздействие УФ-излучения разных диапазонов длин волн (УФ-А, УФ-В и УФ-С) индуцирует транскрипцию многих генов. К таким локусам относятся гены, кодирующие факторы транскрипции, протеазы, вирусные белки и др. [22]. Продуцируемые УФ-модифицированными лимфоцитами АФК также могут активировать факторы

транскрипции и стимулировать таким образом синтез ряда белков, в том числе супероксиддисмутазу (СОД) — один из важнейших ферментов антиоксидантной системы. В УФ-модифицированных лимфоцитах активируются также процессы синтеза интерлейкинов — ИЛ-1β и ИЛ-2 [23]. В гене α-субъединицы ИЛ-2 имеются до шести регуляторных элементов, и в индукцию его экспрессии вовлечены такие сигнальные молекулы, как AP-1, NF-κB, ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT) [24].

Известно, что воздействие УФ-излучения (280–320 нм, 50–800 Дж/м²) на кератиноциты приводит в течение нескольких минут к концентрационно-зависимому внутриклеточному образованию H₂O₂ [25].

АФК, особенно супероксидный радикал кислорода и перексид водорода, являются важными сигнальными молекулами. Их производство регулируется гормонально-чувствительными ферментами, такими как сосудаые оксидазы NAD(P)H, а метаболизм координируется антиоксидантными ферментами, такими как СОД, каталаза и глутатионпероксидаза. АФК — это вторичные мессенджеры для активации многочисленных внутриклеточных белков и ферментов, включая рецептор эпидермального фактора роста, Src-киназу, митоген-активированную протеинкиназу p38, Ras и др. сигнальные белки [26, 27]. АФК генерируются в клетках после воздействия УФ-излучения как побочные продукты целого ряда метаболических путей, но существует и специальный механизм их образования, связанный с функционированием в плазматической мембране ферментативного NADPH-оксидазного комплекса. NADPH-комплекс обнаружен в лимфоцитах (помимо моноцитов, макрофагов, нейтрофилов). УФ-излучение может активировать NADPH-оксидазу как в результате прямого действия, так и опосредованно — за счет изменения концентрации кальция в клетке или же влияя на скорость сборки данного комплекса. В результате фотоактивации мембранного NADPH-оксидазного комплекса повышается уровень АФК. Способность АФК к диффузии позволяет им осуществлять межклеточные взаимодействия и изменять микроокружение белковых комплексов и целых сообществ клеток.

После облучения (УФ-излучение) крови и суспензии нейтрофилов в дозе 151 Дж/м² нами обнаружен эффект активации NADPH-оксидазного ферментного комплекса. Выявлено корректирующее действие УФ-света в дозах 75.5 и 151.0 Дж/м² на активность миелопероксидазы в крови доноров [28]. В работе [29] показано, что действие УФ-А-излучения (320–400 нм) в низких дозах активирует НАДФН-оксидазу (путем активации каталитической субъединицы Nox1), и именно этот

процесс является главным источником АФК в фотомодифицированных кератиноцитах. Блокада синтеза изоформы Nox1 каталитической субъединицы НАДФН-оксидазы с использованием малых интерферирующих РНК (siRNA) предотвращала индуцированное УФА-светом увеличение содержания АФК. Этот факт указывает на то, что АФК, продуцируемые митохондриями или другими источниками, образуются в результате повреждения мембранных структур супероксидным анион-радикалом кислорода, который образуется в НАДФН-оксидазной реакции. Использование siRNA также блокирует УФА-инициированный синтез простагландина E2. Таким образом, именно Nox1 может быть подходящей мишенью для агентов, предназначенных для блокирования повреждения кожи, вызванного УФА-излучением. Механизм активации Nox1 опосредован увеличением концентрации внутриклеточного кальция.

$^1\text{O}_2$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, $\text{OH}^{\cdot}$ и H_2O_2 оказывают преимущественно инактивирующее воздействие на уровень цитотоксической активности лимфоцитов по отношению к клеткам асцитной карциномы Эрлиха, синтез IgG, экспрессию рецепторов и поверхностных маркеров: Fc-рецепторов, CD3, CD19, CD56 [30].

Воздействие УФ-излучения на кератиноциты приводит к существенному повышению в них экспрессии MMP-1 — одной из основных матриксных металлопротеиназ, которые расщепляют дермальный коллаген и эластин; с активацией MMP связывают процессы фотостарения кожи [31]. Кератиноциты, подвергшиеся действию УФА-излучения, и IL-1 α стимулируют продукцию MMP-1 в облученных фибробластах, повышая активность MAP-киназы/AP-1. IL-1 может играть важную роль в паракринной активации и чрезмерной деградации дермального коллагена, приводящей к фотостарению кожи [32].

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКЕ

В клетках изменение концентрации Ca^{2+} приводит к множеству событий, включая активацию клеточных киназ и фосфатаз, дегрануляцию, регуляцию цитоскелет-связывающих белков, транскрипционный контроль и модуляцию поверхностных рецепторов. Воздействие H_2O_2 , $^1\text{O}_2$ и $\text{OH}^{\cdot}$ на лимфоциты способствует повышению в них уровня внутриклеточного кальция [30]. Наличие ионов кальция в среде суспензирования лимфоцитов приводит к повышению количества клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза через 6 ч после воздействия H_2O_2 и $^1\text{O}_2$, по срав-

нению с лимфоцитами, модифицированными в бескальциевой среде. Снижение активности Ca^{2+} -АТФазы приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} через 4 ч после облучения лимфоцитов ((240–390 нм, 151 и 755 Дж/м²) [33, 34]. Возрастание концентрации ионов кальция, в свою очередь, может приводить к активации метаболических ферментов и запускать транскрипционные программы. С другой стороны, увеличение внутриклеточного Ca^{2+} вызывает активацию апоптоза при истощении запасов АТФ в клетках [35, 36]. Определение концентрации АТФ в облученных лимфоцитах показало, что через 4 ч после воздействия уровень АТФ снижается, это связано с ингибированием ключевых ферментов окисления глюкозы непосредственно после облучения [13]. Показано, что присутствие каталазы и СОД в физиологических концентрациях при действии УФА-излучения оказывает защитное действие на плазматическую мембрану лимфоцитов и блокирует фотоинактивацию Ca^{2+} -АТФазы. Таким образом, повышение активности Ca^{2+} -АТФазы в облученных лимфоцитах в ходе их суточной инкубации обусловлено в основном синтезом белка *de novo* [33] и направлено на нормализацию внутриклеточного уровня кальция.

Обнаружено снижение уровня каталитической активности ЛДГ, СДГ и глутатионредуктазы лимфоцитов в условиях как дефицита, так и избытка внеклеточного кальция в среде инкубации клеток. Следовательно, при отклонениях концентрации внеклеточного кальция от нормы происходит снижение интенсивности энергетического метаболизма в цитозоле и митохондриях иммунных клеток. Значительное падение уровня активности глутатионредуктазы в средах с дефицитом и избытком кальция по сравнению с нормой приводит к снижению концентрации восстановленного глутатиона [37]. Авторами проведен протоочно-цитометрический анализ состояния лимфоцитов периферической крови человека, изучены уровень поврежденности ДНК и содержание в них цитохрома c в динамике развития апоптоза, индуцированного воздействием УФА-излучения (240–390 нм) в дозах 151, 1510 и 3020 Дж/м² [38].

УФ-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

С использованием маркеров апоптотической и некротической гибели клеток исследовано действие УФА-света в диапазоне доз 151–3020 Дж/м² на характер гибели лимфоцитарных клеток крови доноров [39]. Показано, что в ходе суточной инкубации фотомодифицированных лимфоцитов (при дозах облучения 151 и 755 Дж/м²) без аутологичной плазмы крови происходит гибель клеток путем рецепторопосредованного апоптоза. Воздействие облучения в высоких дозах (1510 и 3020 Дж/м²) приво-

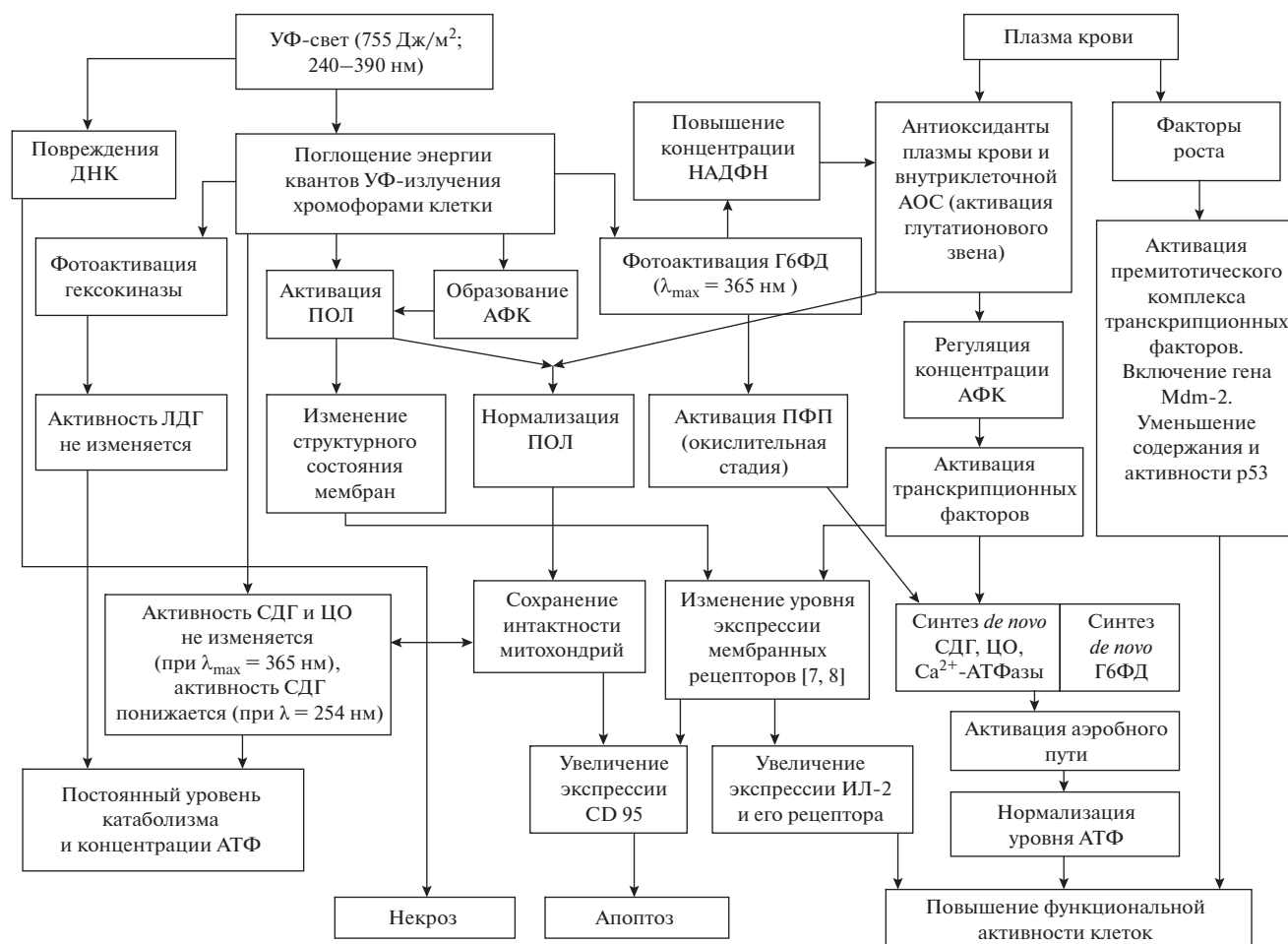


Рис. 1. Схема возможных внутриклеточных процессов, протекающих в лимфоцитах в ходе действия УФ-излучения [15].

Fig. 1. Diagram of possible intracellular processes occurring in lymphocytes during their UV irradiation [15].

дит к массовой некротической гибели иммуноцитов. Использование аутологичной плазмы крови при инкубации фотомодифицированных лимфоцитов позволяет снизить количество и апоптотических, и некротических клеток [14]. На рис. 1 представлена схема, приведенная в работе [15] и включающая наиболее вероятные события в фотомодифицированных лимфоцитах в ходе их инкубации в присутствии аутологичной плазмы крови. После воздействия УФ-излучения на суспензию лимфоцитов возможно три пути ответной реакции клеток на внешнее воздействие: гибель клеток путем апоптоза или некроза или же сохранение (и даже возрастание) функциональной активности иммуноцитов. Реализация того или иного пути зависит, очевидно, от исходного состояния клетки, от степени развития в ней окислительного стресса.

Выявлена фрагментация ДНК через 20 ч после действия на лимфоциты УФ-излучения в указанных дозах. Повреждения ДНК (однонитевые разрывы) были обнаружены сразу после облуче-

ния лимфоцитов в дозах 1510 и 3020 Дж/м² (кометы типа С1) и достигали максимума через 6 ч после модификации клеток (кометы типов С2 и С3) [38].

В работе [40] показана роль каспаз в осуществлении рецепторного каспазного пути (каспазы-8) и сигнальных путей, связанных с нарушением кальциевого гомеостаза и изменением уровня вторичных мессенджеров – Ca²⁺ и цАМФ (каспазы-12) в лимфоцитах человека после воздействия УФ-излучения (240–390 нм) в дозе 1510 Дж/м² на суспензию клеток. Предполагается, что для УФ-модифицированных лимфоцитов путь апоптоза, связанный с выходом цитохрома с из митохондрий и образованием апоптосомы с последующей активацией каспазы 9, не играет значимой роли [38].

Для выяснения исходной сигнализации при УФ-индуцированном повреждении кератиноцитов человека авторы исследовали лизосомальный экзоцитоз и индукцию апоптоза [41]. УФА-, но не

УФВ-излучение, индуцировало повреждение плазматической мембраны, которое восстанавливалось Ca^{2+} -зависимым лизосомальным экзоцитозом. Лизосомальный экзоцитоз приводил к внеклеточному высвобождению катепсина D и кислой сфингомиелиназы (асмазы). Через 2 ч после облучения (320–400 нм) было обнаружено повышение активности каспазы-8. Лизосомальный экзоцитоз является частью ответа кератиноцитов на УФА-свет и сопровождается катепсин-зависимой активацией каспазы-8. Полученные результаты подчеркивают, что воздействие УФА- и УФВ-излучения приводит к инициации апоптоза через различные сигнальные пути в кератиноцитах, что, по-видимому, обусловлено различными хромофорами этих диапазонов УФ-излучения.

Исследована также УФ-индуцированная гибель Т-лимфоцитов линии Jurkat [42]. Воздействие УФ-С (180–280 нм) света на клетки Jurkat приводило к апоптозу в течение 6 ч после облучения, а предварительная обработка клеток ингибитором каспаз ZVAD блокировала этот процесс. При этом предварительная обработка клеток более селективными ингибиторами каспаз в условиях, эффективно блокирующих деградацию ДНК и ингибирующих процессинг каспаз 3 и 8, оказывала незначительное защитное действие на апоптоз лимфоцитов. Следовательно, существуют различные пути реализации УФ-индуцированного апоптоза в клетках Jurkat, и эта избыточность, по-видимому, обеспечивает гибель клеток при селективном ингибировании каспаз.

Аутофагия — один из способов избавления клеток от ненужных органелл, а также организма от ненужных клеток, что поддерживает клеточный гомеостаз [43]. Выявлено, что уровень мРНК некоторых ключевых генов, контролирующих аутофагию (ULK1, ATG5 и ATG7), значительно снижен в кератиноцитах тех участков кожи, которые подвергаются воздействию солнечного света. УФ-излучение подавляет экспрессию данных генов и, следовательно, аутофагию [44, 45].

Ингибирование протеасомной деградации поврежденных белков и активация формирования аутофагосом являются ранними событиями в вызванном УФВ-светом старении фибробластов человека, зависящими от индуцированного накопления активных форм кислорода. Ингибирование аутофагии приводит к гибели клеток путем апоптоза [46].

РЕЦЕПТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ УФ-МОДИФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК

Сигнализация, индуцированная УФ-излучением в клетках млекопитающих, включает в себя два основных пути: один, который иницируется через генерацию фотопродуктов ДНК в ядре, и

второй, который осуществляется независимо от повреждения ДНК и характеризуется активацией мембранных рецепторов.

Исследование ранних и поздних мембранных маркеров активации лимфоцитов назначают для оценки изменений иммунной системы при острых и хронических заболеваниях, для диагностики, прогноза, мониторинга течения заболевания и проводимой терапии. Воздействие УФ-излучения значительно изменяет рецепторный профиль плазматической мембраны клетки. Так, при облучении (280–320 нм) лимфоцитов периферической крови (PBLs) здоровых доноров, а также клеток линии Jurkat (Е6-1) наблюдается быстрое и значительное увеличение экспрессии Fas-рецепторов (CD95) при воздействии света в дозах до 5 Дж/м². Повышенная экспрессия Fas не обусловлена синтезом белка, так как в обработанных циклогексидом клетках также выявлено увеличение Fas после действия на них УФВ-излучения. УФ-индуцированная экспрессия Fas-рецептора может служить мишенью стресс-поврежденных клеток для удаления клетками, несущими FasL [47]. Кроме того, как было показано для кератиноцитов линии HaCaT, УФ-излучение может непосредственно индуцировать образование кластеров Fas-рецепторов на поверхности клеток, запуская апоптоз независимо от активации Fas-лиганда [48].

В работе [49] также отмечено повышение выработанности экспрессии CD95-рецепторов на поверхности лимфоцитов периферической крови человека при воздействии УФ-излучения (240–390 нм, 151–755 Дж/м²), но при этом характерная “апоптотная лестница” ДНК на электрофореграммах в условиях эксперимента не была выявлена. Сочетанное действие монооксида углерода и УФ-излучения на лимфоциты крови человека приводит к снижению фоточувствительности мембранных CD95-рецепторов.

В ходе инкубации облученных лимфоцитов (240–390 нм, 151 и 755 Дж/м²) происходит изменение их популяционного и субпопуляционного состава. С помощью метода лазерной проточной цитофлуориметрии выявлено повышение экспрессии CD3, CD19, CD8, CD16, CD25 и CD95 комплексов, обусловленное, главным образом, их синтезом *de novo*, так как при добавлении в исследуемую систему ингибитора белкового синтеза — циклогексимида — уровень экспрессии данных рецепторов значительно снижается [50]. Наряду с увеличением количества цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток происходит активация лимфоцитов (увеличение количества CD25+ и CD95+ клеток). Запуск пролиферативного ответа Т-лимфоцитов — многокаскадный процесс, в котором важную роль играет экспрессия Т-клеточного ростового фактора интерлейкина 2 (ИЛ-2) и его рецептора (CD25). Последний экспрессиру-

ется в развивающихся и активированных Т- и В-лимфоцитах. Именно экспрессия CD25 свидетельствует об активации покоящихся Т-лимфоцитов и их вступлении в клеточный цикл. Однако количество CD3+, CD4+ и CD19+-клеток снижается, одновременно повышается количество CD8+-клеток в ходе суточной инкубации лимфоцитов в питательной среде без аутологичной плазмы.

Показано, что уровень экспрессии CD2- и CD11a-молекул межклеточной адгезии в Т-лимфоцитах крови человека после воздействия УФ-излучения в дозах 151–906 Дж/м² не изменяется. Повышение дозы облучения до 1359 Дж/м² приводит к снижению уровня экспрессии CD2-, CD11a- и CD3-маркеров и повышению экспрессии корцепторных CD4- и CD8-молекул Т-клетками [51, 52]. Методами лазерной проточной цитофлуориметрии, непрямой иммунофлуоресценции и флуоресцентных зондов для CD3-, CD4-, CD8-маркеров [53] и CD2-маркеров [54] выявлен УФ-индуцированный кэппинг-эффект, т.е. перераспределение молекул на поверхности иммунокомпетентных клеток с образованием рецепторных кластеров различных типов.

УФ-излучение может индуцировать не только изменение экспрессии, но и различные модификации клеточных рецепторов. Так, в работе [25] показано, что воздействие УФВ-излучения в физиологических дозах на кератиноциты человека приводит к фосфорилированию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), причем данный эффект опосредован H₂O₂, генерируемым под действием УФ-света. Это подтверждается блокированием фосфорилирования в присутствии каталазы [55]. Таким образом, генерация пероксида водорода, индуцированная в результате воздействия УФ-излучения на кератиноциты человека, участвует в быстром, лиганд-независимом фосфорилировании EGFR и вовлекает H₂O₂ в качестве биологического медиатора активации EGFR и регуляции нисходящего сигнального каскада. Сходные данные получены в работе [55]: воздействие УФ-С вызывает фосфорилирование тирозином EGFR в фибробластах и клетках молочной железы мыши, данный эффект зависит от АФК, в частности, H₂O₂.

ВЛИЯНИЕ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

УФ-излучение затрагивает не только структурно-функциональные свойства рецепторов, но и пути передачи сигнала в клетке. В ряде работ, посвященных влиянию УФ-излучения на кератиноциты, обсуждается MAP-киназный каскад. Так, в работе [57] показано, что воздействие как УФВ-,

так и УФА-излучения приводит к усилению экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в клетках эпидермиса кожи человека. При этом основной вклад (70%) вносит свет в диапазоне длин волн 320–350 нм — именно в этом случае наблюдается индукция мРНК и белка ЦОГ-2, а также повышенная продукция простагландина E₂ после облучения. Изучение сигнальных путей, связанных с клеточным воспалительным ответом на воздействие УФ-излучения, выявило значительное повышение в облученных кератиноцитах степени фосфорилирования MAP-киназы Akt1 [58], что согласуется с предыдущими исследованиями.

Фактически, одной из первых реакций, обнаруживаемых в клетках, подвергшихся воздействию ультрафиолетовых лучей, является фосфорилирование нескольких рецепторов фактора роста по остаткам тирозина. Это фосфорилирование не зависит от УФ-индуцированного повреждения ДНК, но обусловлено ингибированием активности тирозинфосфатаз [22]. Напротив, в более поздних клеточных реакциях на действие УФ-излучения обязательную роль играют повреждения ДНК в транскрибируемых областях генома [59]. Таким образом, ультрафиолетовые лучи поглощаются несколькими молекулами-мишенями, имеющими отношение к клеточной сигнализации, и, по-видимому, при этом стимулируются многочисленные пути передачи сигнала. Совместное действие этих путей устанавливает генетическую программу, которая определяет судьбу облученных клеток.

Эксперименты по энуклеации клеток ясно показали, что часть ответной реакции клеток на УФ-индуцированный стресс осуществляется независимо от повреждения ядерной ДНК и характеризуется кластеризацией поверхностных рецепторов клеток и последующей активацией MAPK [60]. Активация MAPK имеет отношение к УФ-В-индуцированному воспалению кожи и фотоканцерогенезу [61–63]. Таким образом, сигнальные каскады MAP-киназ являются мишенями для УФ-излучения и играют важную роль в регуляции множества УФ-индуцированных клеточных реакций. В обзоре [64] подчеркивается, что клеточный сигнальный ответ зависит от длины волны УФ-света.

В работе [65] отмечается, что реакция клеток (фибробласты) на воздействие УФВ-света включает триптофан в качестве хромофора. Показано, что посредством внутриклеточной генерации фотопродуктов, таких как лиганд арилгидрокарбонатного рецептора (AhR), инициируются сигнальные события, которые передаются ядру и клеточной мембране через активацию цитоплазматического AhR. В частности, активация AhR в результате облучения приводит к транскрипционной индукции цитохрома P450 и интернализации рецептора эпидермального фактора роста

(EGF) с его последующей активацией, это приводит к транскрипционной индукции циклооксигеназы-2. Облучение вызывает транслокацию AhR в ядро и индуцирует транскрипцию AhR-зависимого гена *CYP1A1*.

Облучение фибробластов кожи (УФ-В) вызывает клеточное старение, которое приводит к внешнему старению кожи. В работе [66] рассмотрены молекулярные механизмы, лежащие в основе старения диплоидных фибробластов человека, модифицированных УФ-В излучением. Авторы наблюдали параллельную активацию путей p53/p21WAF1 и p16INK4a/pRb. Активация сигнального пути p53-p21WAF1 ингибирует циклин-зависимую киназу-2 (CDK2), в норме фосфорилирующую белок ретинобластомы (pRb) для активации начала репликации ДНК (начало S-фазы). Ингибирование CDK2 вызывает остановку клеточного цикла в точке перехода G_1-S [67]. Белок p16INK4a представляет собой ингибитор циклин-зависимых киназ и играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Этот белок участвует в опосредованном через pRB контроле перехода клетки из фазы G_1 в фазу S, подавляет опухолевый рост; повышенная экспрессия p16INK4a может запускать остановку цикла клеточного деления [68].

Было обнаружено, что сигнализация mTOR была нечувствительна к УФВ-, но чувствительна к УФА-излучению (mTOR – серин-треониновая протеинкиназа млекопитающих, которая в клетке существует как субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов TORC1 и TORC2). В составе этих комплексов TOR регулирует клеточный рост и выживание, является важнейшим сигнальным регулятором в клетках. Комплекс TORC1 является мишенью иммунодепрессанта рапамицина, это объясняет название белка “мишень рапамицина”. Ингибирование mTOR рапамицином не влияет на серию биологических событий в кератиноцитах, подвергнутых действию УФВ-излучения, включая снижение регуляции BiP (шаперон Grp78), активацию гистона H2A и JNK и расщепление каспазы-3. Это исследование демонстрирует связь между аутофагией и кожными заболеваниями, связанными с воздействием УФ-излучения [44, 45].

Фотостарение кожи вызывается рядом деструктивных факторов, таких как АФК и протеолитические ферменты, которые вызывают повреждение внеклеточного матрикса. Многие клетки иммунной системы, включая нейтрофилы, участвуют в процессе фотостарения. Известно наличие нейтрофилов в коже, подвергнутой воздействию УФ-лучей. Эти нейтрофилы содержат мощные протеолитические ферменты, способные разрушать коллаген и, в частности, эластические волокна [69]. Однако механизм активации нейтрофилов в этих условиях остается неясным.

В работе [70] авторы сосредоточились на анализе способности нейтрофилов высвобождать нейтрофильные внеклеточные ловушки (сети) и роли этих структур в процессе фотостарения. УФА- и УФВ-излучения, достигающие поверхности Земли, могут активировать механизм нетоза. УФ-индуцированный нетоз реализуется гораздо быстрее, чем активированный химическими или биологическими факторами; но во всех случаях инициаторами клеточной смерти являются АФК, известные медиаторы сигнала в нетозе. Антиоксиданты, исследованные в этой работе, такие как N-ацетилцистеин, этамсилат, а также витамин B1 (тиамин), могут успешно ингибировать УФ-индуцированный нетоз и таким образом использоваться в качестве защитных компонентов от негативного воздействия солнечной радиации.

РОЛЬ микроРНК В УФ-ИНДУЦИРОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССАХ

МикроРНК-опосредованная регуляция клеточного транскриптома является важным эпигенетическим механизмом тонкой настройки регуляторных путей. МикроРНК (miRNA, miR) – это малые некодирующие РНК длиной 18–25 нуклеотидов. В клетках линии HeLa воздействие УФ-излучения (2–8 Дж/м²) вызывает зависящее от клеточного цикла перемещение белкового комплекса Ago2 в стрессовые гранулы и различные изменения экспрессии микроРНК (в частности, повышение экспрессии miR-16). Как изменения экспрессии микроРНК, так и образование стресс-гранул наиболее выражены в первые часы после генотоксического стресса, что позволяет предположить, что опосредованная микроРНК регуляция экспрессии генов включается в клетках раньше, чем регуляция транскрипционных реакций [71]. Клеточной мишенью miR-16 является белок cdc25A, этот белок проявляет эндогенную активность тирозинфосфатазы; микроинъекция анти-cdc25A антител в клетки HeLa вызывает остановку митоза [72].

Экспрессия другой микроРНК, miR-21, значительно повышена при псориазе как в эпидермальных клетках, так и в дермальных Т-клетках. В культивируемых Т-клетках экспрессия miR-21 заметно повышается при активации. Специфическое ингибирование miR-21 увеличивает скорость апоптоза активированных Т-клеток. Эти результаты показывают, что miR-21 подавляет апоптоз в активированных Т-клетках, и, следовательно, чрезмерная экспрессия miR-21 может способствовать развитию Т-клеточного псориазического воспаления кожи [73]. Кроме того, эта микроРНК проявляет выраженные протоонкогенные свойства: показано, что одной из мишеней

miR-21 является белок запрограммированной клеточной смерти (PDCD4) – важный опухолевый супрессор, отрицательный регулятор транскрипционного фактора AP-1 [74, 75]. Действие УФ-излучения вызывает повышение уровня miR-21 в клетках эпидермиса мыши, они выделяют miR посредством экзосом [76].

Таким образом, изменение экспрессии микроРНК при воздействии УФ-излучения на клетки может быть направлено как на подавление опухолевого роста и остановку клеточного цикла, так и наоборот, проявлять канцерогенные свойства; такие данные встречаются в литературе намного чаще. Так, в обзоре [77] обобщены известные основные молекулярно-биологические изменения, вызванные УФ-излучением в коже, которые играют определенную роль в инициации и развитии меланомы.

В обзорной статье [78] авторы подробно анализируют эффекты УФ-излучения, касающиеся регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции с участием микроРНК. На общий набор микроРНК оказывает влияние УФ-свет как А, так и В типа, но при этом каждый диапазон длин волн активирует отдельное подмножество микроРНК [79]. В экспериментах на кератиноцитах человека было показано, что фосфорилирование JNK1/2 (с-Jun N-terminal kinases) по тирозину или белка STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) по серину специфически индуцируется УФВ-светом, в то время как фосфорилирование киназы АКТ по Thr308 индуцируется только УФА-светом. При этом действие и УФА-, и УФВ-излучения приводит к повышенному фосфорилированию ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase) по тирозину [80]. Таким образом, селективная регуляция сигнальных путей происходит в ответ на кванты ультрафиолетового света с разной энергией. Важно понимать также, что регуляция уровня экспрессии генов в ответ на воздействие УФ-излучения может варьировать в зависимости от типа клеток.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК ПРИ УФ-ОБЛУЧЕНИИ КЛЕТОК

Повреждения ДНК могут активировать ее репарацию, изменять регуляцию клеточного цикла и запускать апоптоз. Ответ на повреждение ДНК включает регуляцию экспрессии генов на транскрипционном и посттрансляционном уровнях. Клеточные реакции на УФ-индуцированное повреждение ДНК также регулируются на посттранскрипционном уровне с участием микроРНК.

Поглощение УФ-квантов ДНК приводит к димеризации пиримидиновых оснований и образованию двух основных фотопродуктов – цикlobутанпиримидиновых димеров и пиримидин-(6-4)-

пиримидиновых фотопродуктов. Последовательность УФ-индуцированного повреждения ДНК была исследована в специально разработанной ДНК-плазмиде. Показано, что две гексануклеотидные последовательности, 5'-GCTC*AC (где C* – обрыв сайта) и 5'-TATT*AA являются наиболее высокоинтенсивными участками УФ-повреждения ДНК [81, 82].

Степень и тип УФ-индуцированного повреждения ДНК сильно зависят от длины волны УФ-излучения и от типа клеток. Кератиноциты более устойчивы к летальному воздействию УФ-излучения и более эффективно удаляют цикlobутанпиримидиновые димеры, чем фибробласты [83]. УФ-повреждения ДНК устраняются в основном путем эксцизионной репарации нуклеотидов. Предполагается, что устойчивость цикlobутанпиримидиновых димеров ДНК в транскрибируемых последовательностях вызывает апоптоз в фибробластах, но не в кератиноцитах. При этом Т-лимфоциты, подвергшиеся воздействию УФВ-света широкого спектра ($\lambda_{\max} = 312$ нм), в 20 раз более чувствительны, чем фибробласты нормальных доноров [84]. Авторы сравнили образование димеров тиминциклобутана и пиримидин-(6-4)-пиримидона после действия УФС- (254 нм) и УФВ-излучений. УФВ-индуцированная гибель фибробластов, по-видимому, связана с образованием дипиримидинового фотопродукта, в то время как гибель лимфоцитов опосредуется повреждением ДНК, не связанным с образованием димеров (происходит разрыв нитей). Лимфоциты доноров с пигментной ксеродермой (с нарушенной репарацией ДНК) демонстрируют меньшее количество разрывов ДНК и повышенную гибель после воздействия УФВ-излучения по сравнению с таковыми здоровых доноров. Следовательно, важную роль в гибели клеток, в частности, лимфоцитов, играет состояние систем репарации ДНК, которые также подвержены действию УФ-излучения.

Методом ДНК-комет был исследован уровень повреждения ДНК в лимфоцитах человека после их облучения (240–390 нм) в диапазоне доз 151–3020 Дж/м². Выявлена фрагментация ДНК через 20 ч после облучения лимфоцитов. Однонитевые разрывы ДНК были обнаружены сразу после воздействия УФ-света (1510 и 3020 Дж/м²) на клетки, при этом степень повреждения повышалась и достигала максимума через 6 ч после модификации клеток [37, 85], что указывает на нарушения в системах репарации ДНК в УФ-модифицированных лимфоцитах.

УФА-индуцированные АФК-зависимые повреждения ДНК в кератиноцитах быстро восстанавливаются и имеют низкую мутагенность, в отличие от УФВ-индуцированных повреждений,

которые репарируются медленнее и приводят к мутациям и гибели клеток [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты, вызываемые воздействием УФ-излучения, зависят не только от длины волны и дозы облучения, но и от типа клеток. Степень УФ-индуцированного стресса и защита от него определяются как внутриклеточными, так и межклеточными молекулярными взаимодействиями.

В УФВ-области поглощают белки (преимущественно их ароматические аминокислотные остатки) и, в меньшей степени, нуклеиновые кислоты, поэтому первичные фотохимические реакции связаны именно с модификацией молекул этих биополимеров. Кроме того, УФ-излучение может оказывать косвенное действие на биомолекулы путем повышения уровня АФК (и, как следствие, — активацией ПОЛ). УФА-индуцированные изменения структурно-функционального состояния белков могут быть опосредованы накоплением АФК в среде, а также поглощением квантов света восстановленными пиридиннуклеотидами, флавинами, железопорфиринами и влиянием их фотохимических продуктов на структуру биомолекул. В зависимости от того, какие именно компоненты модифицированы в той или иной клетке, запускаются различные сигнальные пути, которые и приводят к реализации клеточного ответа.

Транскрипционные факторы, контролирующие активность генов немедленного ответа, активируются протеинкиназами, принадлежащими к группе пролин-зависимых протеинкиназ, непосредственно после действия УФ-излучения. Одной из первых клеточных реакций, обнаруживаемых в облученных клетках, является фосфорилирование нескольких рецепторов фактора роста в остатках тирозина. Это фосфорилирование не зависит от УФ-индуцированного повреждения ДНК. Напротив, для поздних клеточных реакций на действие УФ-излучения можно продемонстрировать обязательную роль повреждения ДНК в транскрибируемых областях генома [22]. Таким образом, УФ-излучение поглощается несколькими молекулами-мишенями, релевантными для клеточной сигнализации, и, по-видимому, в результате активируются многочисленные пути передачи сигнала. Совместное действие этих путей устанавливает генетическую программу, определяющую судьбу клеток, подвергшихся воздействию ультрафиолетового излучения.

Более полное понимание рассматриваемых в статье фотоиндуцированных внутриклеточных процессов, зависимости клеточного ответа от параметров УФ-излучения, от типа клетки, от состояния ее антиоксидантной системы даст возможность их регуляции. Последнее особенно

важно для предотвращения канцерогенеза и фотостарения кожи, а также для более широкого и эффективного применения УФ-терапии в клинической практике.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020–2022 гг., проект № FZGU-2020-0044.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Фототерапия. М.: Медицина, 2001. 392 с. [*Karandashov V.I., Petuhov E.B., Zrodnikov V.S. Fototerapiya. M.: Medicina, 2001. 392 p. (In Russian)*]
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. V. 32. № 5. P. 657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
3. Jarrett P., Scragg R. A short history of phototherapy, vitamin D and skin disease // Photochem. Photobiol. Sci. 2017. V. 16. № 3. P. 283–290. <https://doi.org/10.1039/c6pp00406g>
4. Бякин С.П., Пиксин И.Н., Федосейкин И.В. и др. Трансфузиологические операции в клинической медицине. М.: Наука, 2006. 268 с. [*Byakin S.P., Piksin I.N., Fedosejkin I.V. et al. Transfuziologicheskie operacii v klinicheskoy medicine. M.: Nauka, 2006. 268 p. (In Russian)*]
5. Маркевич П.С., Алехнович А.В., Кисленко А.М. и др. Применение ультрафиолетового излучения в современной медицине (обзор литературы) // Воен.-мед. журн. 2019. Т. 340. № 3. С. 30–36. [*Markevich P.S., Alekhnovich A.V., Kislenko A.M. et al. Primenenie ul'trafiioletovogo izlucheniya v sovremennoj medicine (obzor literatury) // Voenno-medicinskij zhurnal. 2019. V. 340. № 3. P. 30–36. (In Russian)*]
6. Власов А.П., Заривчацкий М.Ф., Куданкин Р.М. и др. Оптимизация детоксикационной терапии в экстренной хирургии // Пермский мед. журн. 2015. Т. 32. № 1. С. 6–11. [*Vlasov A.P., Zarivchackij M.F., Kudankin R.M. et al. Optimizaciya detoksikacionnoj terapii v ekstretnoj hirurgii // Permskij medicinskij zhurnal. 2015. V. 32. № 1. P. 6–11. (In Russian)*]
7. Grimes D.R., Robbins C., O'Hare N.J. Dose modeling in ultraviolet phototherapy // Med. Phys. 2010. V. 37. № 10. P. 5251–5257.
8. Турбовская С.Н., Круглова Л.С., Корчажкина Н.В. Узкополосная (311 нм) фототерапия хронических дерматозов у детей // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2016. Т. 15. № 2. С. 60–65. [*Turbovskaya S.N., Kruglova L.S., Korchazhkina N.B. Uzkopolosnaya (311 nm) fototerapiya hronicheskikh dermatozov u detej // Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitaciya. 2016. V. 15. № 2. P. 60–65. (In Russian)*]

9. *El Ghissassi F., Baan R., Straif K. et al.* A review of human carcinogens – part D: radiation // *Lancet Oncol.* 2009. V. 10. № 8. P. 751–752.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70213-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70213-x)
10. Environmental effects and interactions of stratospheric ozone depletion, UV radiation, and climate change: 2018 assessment (Editorial) // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019. V. 18. P. 601.
<https://doi.org/10.1039/C8PP90066C>
11. *Bais A.F., Bernhard G., McKenzie R.L. et al.* Ozone-climate interactions and effects on solar ultraviolet radiation // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019. V. 18. № 3. P. 602–640.
<https://doi.org/10.1039/c8pp90059k>
12. *Lucas R.M., Yazar S., Young A.R. et al.* Human health in relation to exposure to solar ultraviolet radiation under changing stratospheric ozone and climate // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019. V. 18. № 3. P. 641–680.
<https://doi.org/10.1039/c8pp90060d>
13. *Артюхов В.Г., Земченкова О.В., Башарина О.В. и др.* Особенности метаболизма УФ-облученных лимфоцитов // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011. Т. 51. № 2. С. 252–257. [*Artyukhov V.G., Zemchenkova O.V., Basharina O.V. et al.* Osobennosti metabolizma UF-obluchennykh limfocitov // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2011. V. 51. № 2. P. 252–257. (In Russian)]
14. *Башарина О.В., Земченкова О.В., Артюхов В.Г.* Защитное действие аутологичной плазмы от развития окислительного стресса в УФ-облученных лимфоцитах крови доноров // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2012. Т. 52. № 6. С. 602–607. [*Basharina O.V., Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G.*, Zashchitnoe dejstvie autologichnoj plazmy ot razvitiya okislitel'nogo stressa v UF-obluchennykh limfocitakh krovi donorov // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2012. V. 52. № 6. P. 602–607. (In Russian)]
15. *Башарина О.В., Земченкова О.В., Артюхов В.Г. и др.* Особенности функционирования ключевых ферментов метаболических путей в УФ-модифицированных лимфоцитах донорской крови // *Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2018. № 4. С. 59–65. [*Basharina O.V., Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G. et al.* Osobennosti funkcionirovaniya klyuchevykh fermentov metabolicheskikh putej v UF-modificirovannykh limfocitakh donorskoj krovi // *Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.* 2018. № 4. P. 59–65. (In Russian)]
16. *Башарина О.В., Артюхов В.Г., Коробкина И.А. и др.* Исследование активности митохондриальных ферментов лимфоцитов здоровых доноров и больных острым панкреатитом в условиях УФ-облучения // *Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2018. № 2. С. 75–80. [*Basharina O.V., Artyukhov V.G., Korobkina I.A. et al.* Issledovanie aktivnosti mitohondrial'nykh fermentov limfocitov zdorovykh donorov i bol'nykh ostrym pankreatitom v usloviyakh UF-oblucheniya // *Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.* 2018. № 2. P. 75–80. (In Russian)]
17. *Huang R.P., Wu J.X., Fan Y. et al.* UV activates growth factor receptors via reactive oxygen intermediates // *J. Cell. Biol.* 1996. V. 133. № 1. P. 211–220.
<https://doi.org/10.1083/jcb.133.1.211>
18. *Schulze-Osthoff K., Los M., Baeuerle P.* Redox signaling by transcription NF-κB and AP-1 in lymphocytes // *Biochem. Pharmacol.* 1995. V. 50. P. 735–741.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02011-z](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02011-z)
19. *Korashy H.M., El-Kadi A.O.* The role of redox-sensitive transcription factors NF-kappaB and AP-1 in the modulation of the Cyp1a1 gene by mercury, lead, and copper // *Free Radic. Biol. Med.* 2008. V. 44. № 5. P. 795–806.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.003>
20. *Grondona P., Bucher P., Schulze-Osthoff K. et al.* NF-κB activation in lymphoid malignancies: genetics, signaling, and targeted therapy // *Biomedicines.* 2018. V. 6. № 2. pii: E38.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines6020038>
21. *Kaileh M., Sen R.* NF-κB function in B lymphocytes // *Immunol. Rev.* 2012. V. 246. P. 254–271.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01106.x>
22. *Bender K., Blattner C., Knebel A. et al.* UV-induced signal transduction // *J. Photochem. Photobiol.* 1997. V. 37. № 1–2. P. 1–17.
[https://doi.org/10.1016/s1011-1344\(96\)07459-3](https://doi.org/10.1016/s1011-1344(96)07459-3)
23. *Башарина О.В., Артюхов В.Г., Савостина И.Е.* Влияние УФ-света на синтез некоторых белков лимфоцитами // *Иммунология.* 2009. Т. 30. № 3. С. 152–154. [*Basharina O.V., Artyukhov V.G., Savostina I.E.* Vliyanie UF-sveta na sintez nekotorykh belkov limfocitami // *Immunologiya.* 2009. V. 30. № 3. P. 152–154. (In Russian)]
24. *Kim H.P., Leonard W.J.* The basis of TCR-mediated regulation of the IL-2 receptor alpha chain gene: role of widely separated regulatory elements // *EMBO J.* 2002. V. 21. № 12. P. 3051–3059.
<https://doi.org/10.1093/emboj/cdf321>
25. *Peus D., Vasa R.A., Meves A. et al.* H₂O₂ is an important mediator of UVB induced EGF-receptor phosphorylation in cultured keratinocytes // *J. Investigat. Dermatol.* 1998. V. 110. P. 966–971.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00210.x>
26. *Griendling K.K., Sorescu D., Lassegue B. et al.* Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2000. V. 20. № 10. P. 2175–2185.
<https://doi.org/10.1161/01.atv.20.10.2175>
27. *Reth M.* Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation // *Nature Immunol.* 2002. V. 3. № 12. P. 1129–1134.
<https://doi.org/10.1038/ni1202-1129>
28. *Артюхов В.Г., Искусных А.Ю., Башарина О.В. и др.* Влияние УФ-облучения на функциональную активность нейтрофилов крови доноров // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2005. Т. 139. № 3. С. 291–293. [*Artyukhov V.G., Iskusnykh A.Yu., Basharina O.V., et al.* Effect of UV irradiation on functional activity of donor blood neutrophils // *Bulletin of Ex-*

- perimental Biology and Medicine. 2005. V. 139. № 3. P. 313–315. (In Russian)]
29. Valencia A., Kochevar I.E. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes // J. Investigat. Dermatol. 2008. V. 128. P. 214–222. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700960>
30. Наквасина М.А., Попова Л.И., Лидохова О.В. и др. Модуляция структурно-функциональных свойств лимфоцитов человека в условиях воздействия активных форм кислорода // Бюл. эксперим. Биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 10. С. 475–481. [Nakvasina M.A., Artyukhov V.G., Popova L.I. et al. Modulation of structural and functional properties of human lymphocytes by reactive oxygen species // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. V. 166. № 4. P. 481–486. (In Russian)]
31. Bonamigo R.R., Dornelles S.I. Dermatology in public health environments: a comprehensive textbook. New York: Springer, 2018.
32. Wang X.Y., Bi Z.G. UVB-irradiated human keratinocytes and interleukin-1 α indirectly increase MAP kinase/AP-1 activation and MMP-1 production in UVA-irradiated dermal fibroblasts // Chin. Med. J. (Engl). 2006. V. 119. № 10. P. 827–831.
33. Земченкова О.В., Артюхов В.Г., Башарина О.В. и др. Активность Ca²⁺-АТФазы плазматических мембран фотомодифицированных лимфоцитов в присутствии ферментов антиоксидантной защиты // Вестн. ВГУ Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. № 2. С. 92–96. [Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G., Basharina O.V. et al. Aktivnost' Ca²⁺-ATFazy plazmaticheskikh _erona_e fotomodificirovannykh limfocitov v prisutstvii fermentov antioksidantnoj zashchity // Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2011. № 2. P. 92–96. (In Russian)]
34. Земченкова О.В., Артюхов В.Г., Башарина О.В. и др. О регуляции уровня АТФ в УФ-облученных лимфоцитах // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. № 1. С. 80–84. [Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G., Basharina O.V., et al. O regulyacii urovnya ATF v UF-obluchennykh limfocitah // Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2011. № 1. P. 80–84. (In Russian)]
35. Hajnoczky G., Davies E., Madesh M. Calcium signaling and apoptosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. V. 304. № 3. P. 445–454.
36. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003. V. 4. № 7. P. 552–565. <https://doi.org/10.1038/nrm1150>
37. Наквасина М.А., Гюнпенен М.А., Колтаков И.А. и др. Исследование влияния экзогенного кальция на структурно-функциональное состояние лимфоцитов человека // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016. № 4. С. 67–72. [Nakvasina M.A., Gyunppen M.A., Koltakov I.A., et al. Issledovanie vliyaniya ekzogennoho kal'ciya na strukturno-funkcional'noe sostoyanie limfocitov cheloveka // Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2016. № 4. P. 67–72. (In Russian)]
38. Наквасина М.А., Трубицына М.С., Соловьева Е.В. и др. Пути реализации апоптоза лимфоцитов человека, индуцированного УФ-излучением // Биофизика. 2012. Т. 57. № 4. С. 631–640. [Nakvasina M.A., Trubitsina M.S., Solovieva E.V. et al. Ways of apoptosis development in human lymphocytes, induced by UV-irradiation // Biophysics. 2012. V. 57. № 4. P. 477–484. (In Russian)]
39. Артюхов В.Г., Земченкова О.В., Башарина О.В. и др. Апоптоз и некроз лимфоцитов, индуцированные ультрафиолетовым облучением в присутствии аутологичной плазмы // Цитология. 2014. Т. 56. № 1. С. 77–83. [Artyukhov V.G., Basharina O.V., Zemchenkova O.V. et al. Apoptosis and necrosis induced by ultraviolet radiation in the presence of autologous plasma // Cell and Tissue Biology. 2014. V. 8. № 3. P. 213–219. (In Russian)]
40. Наквасина М.А., Токмакова Е.В., Ефремова Д.С. и др. Иницирующие каспазы-8 и -12 в процессах реализации отдельных стадий УФ-индуцированного апоптоза лимфоцитов человека // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 5. С. 511–516. [Nakvasina M.A., Tokmakova E.V., Efremova D.S. et al. Iniciruyushchie kaspazy-8 i -12 v processah realizacii otdel'nykh stadij UF-inducirovannogo apoptoza limfocitov cheloveka // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. 2018. V. 58. № 5. P. 511–516. (In Russian)]
41. Appelqvist H., Wäster P., Eriksson I. et al. Lysosomal exocytosis and caspase-8-mediated apoptosis in UVA-irradiated keratinocytes // J. Cell. Sci. 2013. V. 126. P. 5578–5584. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00238-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00238-2)
42. Scoltock A.B., Cidlowski J.A. Activation of intrinsic and extrinsic pathways in apoptotic signaling during UV-C-induced death of Jurkat cells: the role of caspase inhibition // Exp. Cell. Res. 2004. V. 297. № 1. P. 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.03.025>
43. Chun Y., Kim J. Autophagy: An Essential Degradation Program for Cellular Homeostasis and Life // Cells. 2018. V. 7. № 12. pii: E278. <https://doi.org/10.3390/cells7120278>
44. Chen X., Li L., Xu S., et al. Ultraviolet B radiation down-regulates ULK1 and ATG7 expression and impairs the autophagy response in human keratinocytes // J. Photochem. Photobiol. B: Biology. 2018. V. 178. P. 152–164.
45. Xu S., Li L., Li M. et al. Impact on Autophagy and Ultraviolet B Induced Responses of Treatment with the MTOR Inhibitors Rapamycin, Everolimus, Torin 1, and pp242 in Human Keratinocytes // Oxid. Med. Cell Longev. 2017. Epub. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5930639>
46. Cavinato M., Koziet R., Romani N. et al. UVB-Induced senescence of human dermal fibroblasts involves impairment of proteasome and enhanced autophagic activity // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. 2017. V. 72. № 5. P. 632–639. https://doi.org/10.1093/_erona/glw150
47. Caricchio R., Reap E.A., Cohen P.L. Fas/Fas ligand interactions are involved in ultraviolet-B-induced human

- lymphocyte apoptosis // *J. Immunol.* 1998. V. 161. № 1. P. 241–251.
48. *Aragane Y., Kulms D., Metze D. et al.* Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L // *J. Cell. Biol.* 1998. V. 140. № 1. P. 171–182. <https://doi.org/10.1083/jcb.140.1.171>
 49. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Тюнина О.И. и др.* Исследование структурно-функциональных признаков (индикаторов) апоптоза лимфоцитов крови человека в условиях воздействия монооксида углерода и ультрафиолетового (УФ)-света // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т. 54. № 3. С. 297–304. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Tyunina O.I. et al.* Issledovanie strukturno-funktsional'nykh priznakov (indikatorov) apoptoza limfocitov krovi cheloveka v usloviyakh vozdejstviya monooksida ugleroda i ul'trafiol'etovogo (UF)-sveta // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2014. V. 54. № 3. P. 297–304. (In Russian)]
 50. *Артюхов В.Г., Башарина О.В., Земченкова О.В. и др.* Влияние УФ-света на субпопуляционный состав и экспрессию мембранных маркеров лимфоцитов крови человека // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2016. Т. 56. № 1. С. 73–80. [*Artyukhov V.G., Basharina O.V., Zemchenkova O.V. et al.* Vliyanie UF-sveta na subpopulyatsionnyj sostav i ekspressiyu membrannykh markerov limfocitov krovi cheloveka // *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2016. V. 56. № 1. P. 73–80. (In Russian)]
 51. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Дубова С.М. и др.* Изменения уровня экспрессии ряда поверхностных молекул лимфоцитов крови человека в условиях УФ-облучения их суспензий // *Мед. иммунология.* 2013. Т. 15. № 4. С. 361–368. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Dubova S.M. et al.* Izmeneniya urovnya ekspressii ryada poverhnostnykh molekul limfocitov krovi cheloveka v usloviyakh UF-oblucheniya ih suspenzij // *Meditsinskaya immunologiya.* 2013. V. 15. № 4. P. 361–368. (In Russian)]
 52. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Дубова С.М.* Уровень экспрессии некоторых адгезивных молекул интактными и УФ-облученными Т-лимфоцитами крови человека // *Мед. иммунология.* 2009. Т. 11. № 1. С. 79–84. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Dubova S.M.* Uroven' ekspressii nekotorykh adgezivnykh molekul intaktnymi i UF-obluchennymi T-limfocitami krovi cheloveka // *Meditsinskaya Immunologiya.* 2009. V. 11. № 1. P. 79–84. (In Russian)]
 53. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Брагина В.А. и др.* Флуоресцентные методы в исследовании УФ-индуцированных изменений структурно-функционального состояния лимфоцитов крови человека // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2012. Т. 153. № 6. С. 891–895. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Bragina V.A. et al.* Fluorescent methods in the study of UV-induced changes in structural and functional state of human blood lymphocytes // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012. V. 153. № 6. P. 908–912. (In Russian)]
 54. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Дубова С.М. и др.* Изменение уровня экспрессии CD2-рецепторов т-лимфоцитами крови человека под действием УФ-света // *Иммунология.* 2012. Т. 33. № 1. С. 6–10. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Dubova S.M. et al.* Izmenenie urovnya ekspressii CD2-receptorov t-limfocitami krovi cheloveka pod dejstviem UF-sveta // *Immunologiya.* 2012. V. 33. № 1. P. 6–10. (In Russian)]
 55. *Peus D., Meves A., Vasa R.A. et al.* H₂O₂ is required for UVB-induced EGF receptor and downstream signaling pathway activation // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. V. 27. № 11–12. P. 1197–202. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00198-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00198-7)
 56. *Huang R., Wu J., Fan Y. et al.* UV activates growth factor receptors via reactive oxygen intermediates // *J. Cell. Biol.* 1996. V. 133. № 1. P. 211–220. <https://doi.org/10.1083/jcb.133.1.211>
 57. *Mahns A., Wolber R., Stab F. et al.* Contribution of UVB and UVA to UV-dependent stimulation of cyclooxygenase-2 expression in artificial epidermis // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2004. V. 3. P. 257–262. <https://doi.org/10.1039/b309067a>
 58. *He Y.Y., Council S.E., Feng L. et al.* UVA-induced cell cycle progression is mediated by a disintegrin and metalloprotease/epidermal growth factor receptor/AKT/Cyclin D1 pathways in keratinocytes // *Cancer Res.* 2008. V. 68. P. 3752–3758. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6138>
 59. *Blattner C., Bender K., Herrlich P. et al.* Photoproducts in transcriptionally active DNA induce signal transduction to the delayed U.V.-responsive genes for collagenase and metallothionein // *Oncogene.* 1998. V. 16. № 22. P. 2827–2834. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201827>
 60. *Devary Y., Rosette C., DiDonato J.A. et al.* NF-kappa B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal // *Science.* 1993. V. 261. № 5127. P. 1442–1445. <https://doi.org/10.1126/science.8367725>
 61. *El-Abaseri T.B., Fuhrman J., Trempus C. et al.* Chemoprevention of UV light-induced skin tumorigenesis by inhibition of the epidermal growth factor receptor // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 9. P. 3958–3965. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2204>
 62. *Bourcier C., Jacquelin A., Hess J. et al.* p44 mitogen-activated protein kinase (extracellular signal-regulated kinase 1)-dependent signaling contributes to epithelial skin carcinogenesis // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 5. P. 2700–2707. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3129>
 63. *Katsanakis K.D., Owen C., Zoumpourlis V.* JNK and ERK signaling pathways in multistage mouse carcinogenesis: studies in the inhibition of signaling cascades as a means to understand their in vivo biological role // *Anticancer Res.* 2002. V. 22. № 2A. P. 755–759.
 64. *Bode A.M., Dong Z.* Mitogen-activated protein kinase activation in UV-induced signal transduction // *Science's STKE.* 2003. V. 167. RE2. <https://doi.org/10.1126/stke.2003.167.re2>

65. *Fritsche E., Schaefer C., Calles Ch. Et al.* Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 21. P. 8851–8856.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0701764104>
66. *Greussing R., Hackl M., Charoentong P. et al.* Identification of microRNA-mRNA functional interactions in UVB-induced senescence of human diploid fibroblasts // *BMC Genomics.* 2013. V. 14. № 224.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-224>
67. *Романов В.С., Поспелов В.А., Поспелова Т.В.* Ингибитор циклин-зависимых киназ p21Waf1: современный взгляд на роль в клеточном старении и онкогенезе // *Биохимия.* 2012. Т. 77. № 6. С. 701–712. [*Romanov V.S., Pospelov V.A., Pospelova T.V.* Cyclin-dependent kinase inhibitor p21Waf1: Contemporary view on its role in senescence and oncogenesis // *Biochemistry (Moscow).* 2012. V. 77. № 6. P. 575–584. (In Russian)]
68. *Wolfel T., Hauer M.* A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytolytic T lymphocytes in a human melanoma // *Science.* 1995. V. 269. № 5228. P. 1281–1284.
69. *Rijken F., Bruijnzeel P.L.* The pathogenesis of photoaging: the role of neutrophils and neutrophil-derived enzymes // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2009. V. 14. № 1. P. 67–72.
<https://doi.org/10.1038/jidsymp.2009.15>
70. *Zawrotniak M., Bartnicka D., Rapala-Kozik M.* UVA and UVB radiation induce the formation of neutrophil extracellular traps by human polymorphonuclear cells // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2019. V. 196. P. 111511.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019>
71. *Pothof J., Verkaik N.S., van Icken W. et al.* MicroRNA-mediated gene silencing modulates the UV-induced DNA-damage response // *EMBO J.* 2009. V. 28. P. 2090–2099.
<https://doi.org/10.1038/emboj.2009.156>
72. *Galaktionov K., Beach D.* Specific activation of cdc25 tyrosine phosphatases by B-type cyclins: evidence for multiple roles of mitotic cyclins // *Cell.* 1991. V. 67. № 6. P. 1181–1194.
73. *Meisgen F., Xu N., Wei T. et al.* miR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis // *Exp. Dermatol.* 2012. V. 21. № 4. P. 312–314.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01462.x>
74. *Allgayer H.* Pdcd4, a colon cancer prognostic that is regulated by a microRNA // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010. V. 73. № 3. P. 185–191.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.09.001>
75. *Talotta F., Cimmino A., Matarazzo M.R. et al.* An auto-regulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation // *Oncogene.* 2009. V. 28. № 1. P. 73–84.
<https://doi.org/10.1038/onc.2008.370>
76. *Melnik B.C.* miR-21 : an environmental driver of malignant melanoma // *J. Transl. Med.* 2015. V. 13. P. 202.
<https://doi.org/10.1186/s12967-015-0570-5>
77. *Emri G., Tosaki A., Janka E. et al.* Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: an update // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2018. V. 185. P. 169–175.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.06.005>
78. *Рукша Т.Г., Сергеева Е.Ю., Палкина Н.В. и др.* МикроРНК как регуляторы эффектов ультрафиолетового излучения в клетках кожи // *Цитология.* 2016. Т. 58. № 10. С. 733–743. [*Ruksha T.G., Sergeeva E.Yu., Palkina N.V. et al.* MikroRNK kak regulatory efektoy ul'trafiioletovogo izlucheniya v kletkah kozhi // *Citologiya.* 2016. V. 58. № 10. P. 733–743. (In Russian)]
79. *Kraemer A., Chen I.P., Henning S. et al.* UVA and UVB irradiation differentially regulate microRNA expression in human primary keratinocytes // *PloS One.* 2013. V. 8. № 12. e 83392.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083392>
80. *Syed D.N., Afaq F., Mukhtar H.* Differential activation of signaling pathways by UVA and UVB radiation in normal human epidermal keratinocytes (dagger) // *Photochem. Photobiol.* 2012. V. 88. № 5. P. 1184–1190.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01115.x>
81. *Khoe C.V., Chung L.H., Murray V.* The sequence specificity of UV-induced DNA damage in a systematically altered DNA sequence // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2018. V. 183. P. 88–100.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.04.023>
82. *Chung L.H., Murray V.* An extended sequence specificity for UV-induced DNA damage // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2018. V. 178. P. 133–142.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.10.034>
83. *D'Errico M., Lemma T., Calcagnile A. et al.* Cell type and DNA damage specific response of human skin cells to environmental agents // *Mutat. Res.* 2007. V. 614. № 1–2. P. 37–47.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.06.009>
84. *Arlett C.F., Lowe J.E., Harcourt S.A. et al.* Hypersensitivity of human lymphocytes to UV-B and solar irradiation // *Cancer Res.* 1993. V. 53. № 3. P. 609–614.
85. *Артюхов В.Г., Трубицына М.С., Наквасина М.А. и др.* Фрагментация ДНК лимфоцитов человека в динамике развития апоптоза, индуцированного воздействием УФ-излучения и активных форм кислорода // *Цитология.* 2011. Т. 53. № 1. С. 61–67. [*Artyukhov V.G., Trubitsyna M.S., Nakvasina M.A. et al.* DNA fragmentation of human lymphocytes in dynamics of development of apoptosis induced by action of UV radiation and reactive oxygen species // *Cell and Tissue Biology.* 2011. V. 5. № 2. P. 127–135. (In Russian)]
86. *Lisby S., Gniadecki R., Wulf H.C.* UV-induced DNA damage in human keratinocytes: quantitation and correlation with long-term survival // *Exp. Dermatol.* 2005. V. 14. № 5. P. 349–355.
<https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.00282.x>

Modern Ideas about the Mechanisms of Action of Ultraviolet Radiation on Cells and Subcellular Systems

V. G. Artyukhov^a and O. V. Basharina^{a, #}

^a Voronezh State University, Voronezh, Russia

[#] E-mail: bov-bio@yandex.ru

The analysis of the effect of UV radiation on human lymphocytes and keratinocytes is presented. The main effects of UV irradiation are related to changes in signal transmission or the functioning of signaling pathways in cells. As a result, a number of intracellular processes change (protein synthesis, cell metabolism, triggering programmed or non-programmed cell death, etc.). The article discusses the influence of UV irradiation on cell metabolism, on the synthesis of several proteins (including transcription regulation by active forms of oxygen), the concentration of calcium in the cell and the calcium-dependent regulatory way, on receptor profile and to run different ways of cell death. Currently, there is no unified scheme describing possible ways to realize the energy of UV radiation in different types of cells. Based on our own experimental data and literature analysis, we have proposed a scheme that includes the most likely events in UV modified lymphocytes during their incubation. When using the same radiation dose, depending on the state of cells and incubation conditions, different scenarios are possible: death by apoptosis or necrosis, or an increase in the functional activity of cells. The need to study the mechanisms of implementation of UV-induced cellular response is due to both an increase in the intensity of UV radiation in the atmosphere and the prospects for the use of phototherapy.

Keywords: UV radiation, white blood cells, keratinocytes, photoinduced intracellular processes, cell signaling pathways, mechanisms of cell death

НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 537.8:612.822.3

К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМП, МОДУЛИРОВАННЫХ ЧАСТОТАМИ В ДИАПАЗОНЕ РИТМОВ ЭЭГ

© 2021 г. С. Н. Лукьянова^{1,*}, Ю. Г. Григорьев¹, В. С. Степанов¹

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

*E-mail: lukyanovasn@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.06.2020 г.

После доработки 28.10.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Работа представляет сравнительную оценку эффективности ЭМП 1 ГГц (ППЭ в импульсе 200 мкВт/см²), модулированных различными способами в диапазоне ритмов ЭЭГ. В экспериментах на кроликах и исследованиях с участием испытуемых-добровольцев изучали эффективность режимов модуляции: меандр, обратная связь от волн ЭЭГ непосредственно облучаемого (синхронно) или другого (используя запись ЭЭГ, не синхронно) объектов, плавное изменение частот (сви́пирование) в пределах избранного диапазона. Обосновано, что в основе усиления мощности ЭЭГ диапазона, соответствующего частоте модуляции ЭМП, лежит механизм навязывания ритмов, как и в случае известных стимулов (свет, звук и др.). В отличие от указанных раздражителей ЭМП может быстрее и более интенсивно привести к желаемому результату. Наиболее эффективными были способы модуляции в виде синхронной обратной связи от волн ЭЭГ и режим сви́пирования частот в пределах избранного диапазона. Эксперименты на кроликах и исследования с участием испытуемых-добровольцев показали однозначные результаты.

Ключевые слова: ЭМП 1 ГГц, ППЭ_{имп.} 200 мкВт/см², различные способы модуляции в диапазоне ритмов ЭЭГ, эксперименты на кроликах, исследования с участием испытуемых-добровольцев, сравнительная оценка

DOI: 10.31857/S0869803121010082

Хорошо известно, что различные стимулы, предъявляемые с частотой ритмов ЭЭГ, могут усилить содержание соответствующего диапазона в спектре и, тем самым, изменить функциональное состояние мозга. На этом основании разработан ряд физиотерапевтических процедур, корректирующих функциональную активность центральной нервной системы (ЦНС) и других систем организма [1–3]. Начало этим работам было положено известными академиками М.Н. Ливановым [4, 5] и Н.П. Бехтеревой [6, 7], которые доказали эффективность использования широко применяемых стимулов (свет, звук, электрический ток) в режиме обратной связи от волн частотных диапазонов ЭЭГ.

Позднее в современную физиотерапевтическую практику вошли магнитные и электромагнитные поля [8–10]. Описаны и процедуры биоуправляемой магнитотерапии, которые позволяют автоматически изменять параметры воздействующих магнитных полей в зависимости от электрических характеристик тканей пациента [11, 12].

В литературе приведены фундаментальные физические и физиологические данные о большей эффективности слабых воздействий ЭМП,

используемых в модулированном режиме, чем непрерывном [13–17]. Многочисленные исследования со слабыми электромагнитными полями показали, что это — полноразмерные раздражители для ЦНС, которые подчиняются законам физиологии о биологической значимости и путях ее модификации [17]. Сравнение со светом, звуком (в сопоставимых условиях) свидетельствует о возможности большей эффективности электромагнитного поля (ЭМП).

Приведенные данные поддерживают целесообразность применения слабых электромагнитных импульсов в процедуре коррекции функционального состояния ЦНС. Однако вопрос о наиболее эффективном способе модуляции ЭМП, приводящей к провокации соответствующих ритмов ЭЭГ, требует накопления экспериментальных данных для понимания и совершенствования их практического использования. Настоящее исследование имеет непосредственное отношение к этому вопросу, представляя результаты сравнительной оценки эффективности слабых ЭМП с различными способами амплитудной модуляции в диапазоне ритмов электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Таблица 1. Количественная характеристика исследований биоэффектов ЭМП с различными формами амплитудной модуляции в диапазоне ритмов ЭЭГ**Table 1.** Quantitative characterization of studies of bio-effects of electromagnetic fields with various forms of amplitude modulation in the range of EEG rhythms

Серия		Параметры СВЧЭМП 1 ГГц					Число	
№ п/п	условное обозначение	характеристика импульса				средняя ППЭ, мкВт/см ²	кроликов (5-минутное воздействие)	испытателей (2-минутное воздействие)
		длительность, мс	скважность	частота, Гц	ППЭ, мкВт/см ²			
1	1 Гц меандр	500	1	1	200	100	12 (122)	
2	$\delta_{\text{синх.}}$	20	0.02–0.06	1–3	200	4–12	13 (130)	
3	$\delta_{\text{н/синх.}}$	- « — « -	- « - -	- « - « -	- « - « - « -	- « - « - « -	14 (141)	
4	3 → 1	- « - - « -	- « - « -	- « - « -	- « - - « -	- « - « - - « -	12 (124)	
5	$\tau_{\text{синх.}}$	20	0.08–0.16	4–8	200	16–32	10 (108)	12 (105)
6	$\tau_{\text{н/синх.}}$	« - « - « -	« - - « - -	« - - - « -	- « - - « - - « -	- « - « - « -	10 (100)	12 (121)
7	$\alpha_{\text{синх.}}$	20	0.18–0.26	9–13	200	36–52	10 (115)	12 (123)
8	$\alpha_{\text{н/синх.}}$	« - - - « -	- « - - « -	- « - - « -	« - - - « - « -	- « - - - « -	10 (104)	12 (105)
9	13 → 9	« - - - « -	- « - - « -	« - - - « -	- - « - - - « -	« - - - « -	8 (91)	12 (126)
10	K1	ложное облучение кроликов					15 (121)	
11	K2	ложное облучение испытуемых					12 (129)	

Примечание. Условное обозначение серий: $\delta_{\text{синх.}}$, $\tau_{\text{синх.}}$, $\alpha_{\text{синх.}}$ и $\delta_{\text{н/синх.}}$, $\alpha_{\text{н/синх.}}$, $\tau_{\text{н/синх.}}$ — обратная связь от волн ЭЭГ диапазонов (δ , τ , α) синхронно и не синхронно соответственно; 3 → 1 и 13 → 9 — плавное изменение частот (сви́пирование) в δ и α -диапазонах ЭЭГ; K1, K2 — контроли с ложным включением поля с полным сохранением всей остальной процедуры исследования; «- - - -» — те же показатели, что и в ряду выше.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Проведены эксперименты на 15 кроликах (здоровые особи породы Шиншилла, весом 2 кг) и исследования с участием 12 испытуемых-добровольцев (практически здоровые мужчины в возрасте 30–40 лет). Общая количественная характеристика работы представлена в табл. 1.

Выполнено девять серий с СВЧ-облучением в условиях различных форм амплитудной модуляции в диапазоне ритмов ЭЭГ и две серии с ложным включением поля (№ 10, 11). Все девять серий с облучением были проведены в экспериментах на кроликах, а последние пять (№ 5–9) — и в исследованиях с участием испытуемых-добровольцев. Одни и те же кролики и испытуемые принимали участие в различных сериях с интервалом 1–2 нед. За одно исследование каждому объекту

предъявляли по 10–12 2- или 5-минутных воздействий ЭМП с различными интервалами.

Условные обозначения серий в табл. 1 отражают различные способы амплитудной модуляции ЭМП СВЧ диапазона (1 ГГц). Все они характеризуются единой плотностью потока энергии (ППЭ) в импульсе (200 мкВт/см²), но различной частотой следования импульсов, способом их предъявления и различной ППЭ в среднем. Используемые частоты находятся в пределах диапазонов ЭЭГ, и ожидаемая реакция сводится к провокации (усилению) соответствующих ритмов в суммарной биоэлектрической активности головного мозга. Сравнивали эффективность способов модуляции, формируемых в результате режимов: меандр (1 Гц меандр); обратная связь от волн различных диапазонов ЭЭГ (δ , τ , α) непосредственно облучаемого или другого (используя запись

ЭЭГ) объектов; плавное изменение частот (сweeping) за 0.5 мин в пределах τ или α -диапазонов.

Источником СВЧ ЭМП с несущей частотой 1 ГГц служил отечественный генератор Г4-121 (Россия). Облучение осуществляли в специально оборудованной камере, неоднократно нами описанной [17]. Облучению подвергали, главным образом, голову объекта, которая находилась в дальней зоне поля антенны, т.е. в области сформированной плоской электромагнитной волны. В каждой серии интенсивность ЭМП контролировали перед началом экспозиции в отсутствие биообъекта с помощью миллитесламетра ТП2-2У (Россия) и широкополосного измерителя NagdaEMR-300 (ФРГ). На уровне головы ППЭ никогда не превышала 200 мкВт/см² ни в среднем, ни в импульсе (табл. 1).

Обратную связь от волн различных диапазонов ЭЭГ осуществляли в полном соответствии с подобными методами, описанными в работах М.Н. Ливанова [4, 5] и Н.П. Бехтеревой [6, 7]. Исключением был только сигнал — импульс СВЧ. Он подавался в падающий фронт волны избранного диапазона частот и по длительности составлял 20 мс (табл. 1), что позволяло ему не выходить за пределы волны в каждом из анализируемых частотных диапазонов ЭЭГ. Имеющаяся программа анализа спектров ЭЭГ позволяла выделить из суммарного ЭЭГ-сигнала любой частотный диапазон, а синхронизатор — обеспечить попадание СВЧ-импульса в падающий фронт волны избранного диапазона.

Проведение исследований осуществляли с соблюдением необходимых этических норм и правил, описанных в ряде соответствующих документов: Правила лабораторной практики Хельсинкской декларации (2000); Правила Европейской Конвенции ETS 123; Нормы обращения с животными на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ “НИИ фармакологии им. Закусова” [18]. Исследования с участием добровольцев были полной копией предварительно проведенных экспериментов на кроликах. Добровольцы проходили медицинское обследование в 6-й клинической больнице ФМБА России и принимали участие в исследованиях в присутствии дежурного врача (сотрудника той же больницы).

Обработка материала сводилась, главным образом, к оценке спектров ЭЭГ областей мозга, от которых велась обратная связь, и соответствующей области противоположного полушария. Это были затылочные области правого и левого полушарий — Ог и Ол соответственно. Запись ЭЭГ производили монополярным способом с ушным индифферентным электродом, используя так называемые безартефактные электроды и провода,

неоднократно описанные в наших работах [17]. Параллельно записывали ЭЭГ и от передних областей мозга (Fl и Fr), а также другие показатели: электромиограмму (ЭМГ), частоту пульса (ЧП) и дыхания (ЧД), используя традиционные методы. Статистическую оценку результатов производили при помощи компьютерной программы Statistika с привлечением параметрического (критерий Стьюдента) и непараметрического (χ^2) критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комплекс проведенных исследований позволял сравнить биоэффекты ЭМП 1 ГГц с различными способами амплитудной модуляции в пределах ритмов ЭЭГ за период коротких (2–5 мин) и более длительных (10 воздействий по 2–5 мин с различными интервалами) экспозиций. Способ модуляции ЭМП-сигнала в режиме синхронной обратной связи от волн ЭЭГ (облучаемого объекта) был наиболее эффективным. В данном случае даже на одно короткое действие ЭМП можно наблюдать провокацию (усиление) избранного диапазона частот как визуально, так и при спектральной оценке (рис. 1, рис. 2).

Рисунок 1 демонстрирует визуально наблюдаемую картину ЭЭГ кролика в период 5-минутного СВЧ-облучения в режиме синхронной обратной связи от волн δ -диапазона. Показано: запись от различных областей коры, выделенный δ -диапазон из ЭЭГ затылочной области справа (Ог), работа синхронизатора и заметное усиление данных частот в Ог в период 5-минутной экспозиции ЭМП. При этом в других ЭЭГ отведениях подобной картины не наблюдалось. Многочисленные эксперименты на кроликах с обратной связью от волн различных частотных диапазонов ЭЭГ (δ , τ , α) непосредственно облучаемого объекта (соответственно, серии — $\delta_{\text{синх.}}$, $\tau_{\text{синх.}}$, $\alpha_{\text{синх.}}$) статистически обосновали этот результат.

На рис. 2 приведена сравнительная оценка спектров ЭЭГ затылочных областей правого и левого полушарий (Ог, Ол соответственно) непосредственно до и в период 5-минутной экспозиции. Однократная короткая экспозиция вызывала статистически значимое усиление только того диапазона частот, от которого велась обратная связь. Показано, что кратковременное ЭМП воздействие в режиме синхронной обратной связи от Ог в случае диапазонов δ и τ вызывает статистически значимые усиления соответствующих диапазонов только в избранной области, тогда как провокация τ -частот находит отражение, не только в Ог, но и в Ол. Это различие можно объяснить различием в связях между структурами, которые обеспечивают формирование соответствующего корково-подкоркового взаимодействия [19–21]. Величина усиления диапазона, соответствующе-

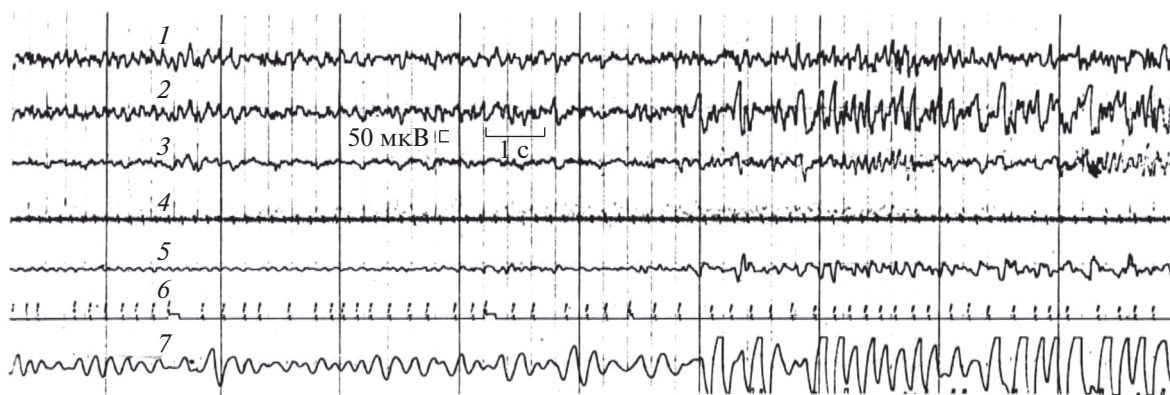


Рис. 1. Пример оригинальной записи в период 5-минутной экспозиции ЭМП с усилением δ -активности в ЭЭГ зрительной области правого полушария, синхронно с которой предъявляли СВЧ импульсы в серии " $\delta_{\text{синх.}}$ ".
Примечание. 1, 2 – ЭЭГ зрительной области левого (ОЛ), правого (ОР) полушарий соответственно; 3 – ЭЭГ сенсомоторной области левого полушария; 4 – импульс; 5 – биполярная запись ОР-ОЛ; 6 – отметка работы синхронизатора; 7 – волны дельта диапазона, выделенного из ЭЭГ ОР.

Fig. 1. Example of an original recording during the 5 min exposure period of EMF with amplification of delta activity in the EEG of the visual region of the right hemisphere, simultaneously with which microwave pulses were presented in the " $\delta_{\text{synch.}}$ ".
Note. 1, 2 – EEG of the visual region of the left (OL), right (OR) hemispheres, respectively; 3 – EEG of the sensorimotor region of the left hemisphere; 4 – pulse; 5 – bipolar recording of OR-OL; 6 – mark operation of the synchronizer; 7 – wave delta range isolated from EEG OR.

го модуляции, составляла 15–30%, что статистически значимо относительно фона, но не выходит за пределы нормальных характеристик ЭЭГ. При оценке по группе исследований (n – в табл. 1) такой эффект наблюдали в 60–80% случаев ($p < 0.05$ по χ^2).

Повторение данных воздействий с меняющимися интервалами 5–15 мин способствовало кумуляции эффектов, что усиливало выраженность и процент соответствующих ЭЭГ изменений. Сравнение подобных результатов серии " $\tau_{\text{синх.}}$ " с ответами на вспышки света пороговой величины (для ЭЭГ отражения), предъявляемые с фиксированной частотой 4 Гц (из того же диапазона), показало явное преимущество действия ЭМП (рис. 3). При повторении коротких экспозиций света наличие слабого отклика имело место только в момент действия вспышек, тогда как на ЭМП вызванная реакция наблюдалась и после его выключения, приобретая (в условиях кумуляции эффектов) лавинообразный характер. Индивидуальные особенности животных находят отражение в скорости и интенсивности данных проявлений (на рис. 3, б, в, г – реакции различных кроликов).

Важно отметить, что вышеописанные яркие изменения на модулированные электромагнитные воздействия наблюдали только в случаях синхронной обратной связи, т.е. непосредственно от волн облучаемого объекта (рис. 4). Подобные изменения не вызывали такие способы соответствующей модуляции, как меандр или обратная связь от волн ЭЭГ другого объекта, используя ЭЭГ запись. Соответствующая сравнительная ха-

рактеристика представлена на диаграмме рис. 4, в виде сопоставления процента реакций на ЭМП в период кратковременных облучений и сохранения данных изменений спустя 15 мин после их сеанса (10 воздействий по 5 мин). По группе исследований наибольший процент реакций наблюдали в серии с синхронной обратной связью, что сохранялось и спустя 15 мин после воздействий. В меньшем проценте случаев сходные реакции наблюдали и в серии с плавным изменением частот (свипирование 3 Гц $\rightarrow$ 1 Гц за 0.5 мин). Статистически значимое различие режимов $\delta_{\text{синх.}}$ и 3 $\rightarrow$ 1 наблюдалось только через 15 мин после сеанса воздействий. Оба эти режима ЭМП были более эффективны ($p < 0.05$ по χ^2) относительно меандра и несинхронной обратной связи. Последние, хотя и были статистически менее значимы, но также показали свою эффективность по сравнению с соответствующим контролем с ложным включением поля.

Результат действия наиболее эффективных режимов ЭМП можно было наблюдать и по другим показателям, характеризующим функциональное состояние организма (табл. 2). Анализ коэффициентов кросскорреляций между ЭЭГ различных областей коры мозга свидетельствует о соотношении данных процессов (степени их сходства или различия), отражая выход изменений за пределы одной области. Как следует из табл. 2, провокации ритмов δ и τ в ЭЭГ ОР по-разному изменяли сходство процессов в различных областях мозга. В серии " $\delta_{\text{синх.}}$ " оно снижалось, а в случае " $\tau_{\text{синх.}}$ " – увеличивалось. Процент этих изменений был вы-

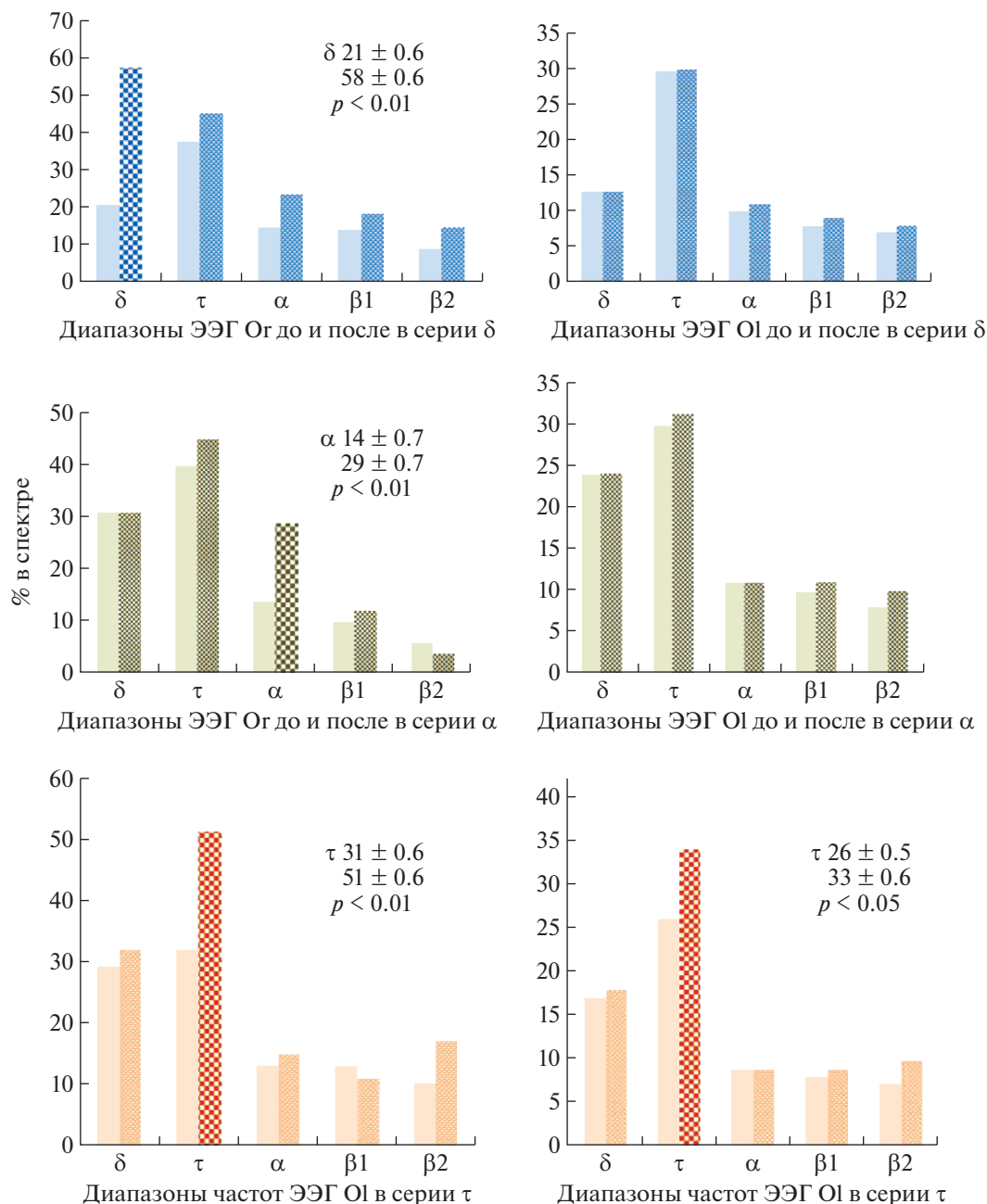


Рис. 2. Сравнительная характеристика спектров ЭЭГ затылочных областей правого и левого полушарий мозга кроликов в экспериментах с 5 мин воздействием ЭМП в режиме синхронной обратной связи от волн различных диапазонов ЭЭГ Ог.

Примечание. Количественная характеристика воздействий приведена в табл. 1; отмеченные штриховкой столбики – статистически значимое отличие от периода до.

Fig. 2. Comparative characteristic of the EEG spectra of the occipital regions of the right and left cerebral hemispheres in rabbits in experiments with 5 min exposure to EMF in the mode of synchronous feedback from waves of different EEG ranges of Or. Note. A quantitative characteristic of the impacts is given in table 1; bars marked with hatching are a statistically significant difference from the period before.

ше ($p < 0.05$ по χ^2), относительно серий “ $\delta_{\text{н/синх.}}$ ” и “К 1”. В отличие от последних, статистически значимо больше изменений отмечено и по показателям: ЭМГ, ЧП, ЧД – в сериях с синхронной обратной связью. Однако (как следует из табл. 2), различие в направлении изменений, наблюдае-

мое в сериях “ $\delta_{\text{синх.}}$ ” и “ $\tau_{\text{синх.}}$ ”, в данном случае не нашло отражения. В каждой из этих серий наблюдали только усиление ЭМГ и замедление ЧП и ЧД.

Результаты экспериментов на кроликах никогда не выходили за пределы нормального функционирования ЦНС и организма. Исследования

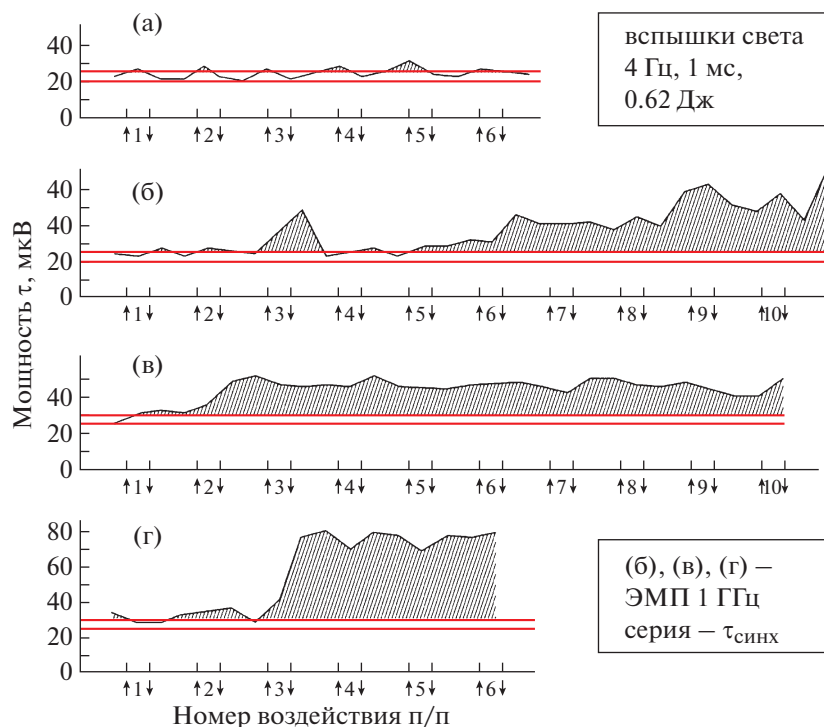


Рис. 3. Сравнительная характеристика динамики содержания тэта диапазона в спектре ЭЭГ Ор при воздействии вспышками света (4 Гц) или СВЧ ЭМП в режиме “ $\tau_{\text{синх}}$ ” у кроликов: а, б — один и тот же кролик; б, в, г — различные кролики.

Fig. 3. A comparative characteristic of the dynamics of the content of the theta range in the EEG spectrum of Or when exposed to flashes of light (4 Hz) or microwave EMF in the “ τ_{sync} ” in rabbits. a, b — the same rabbit; b, c, d — various rabbits.

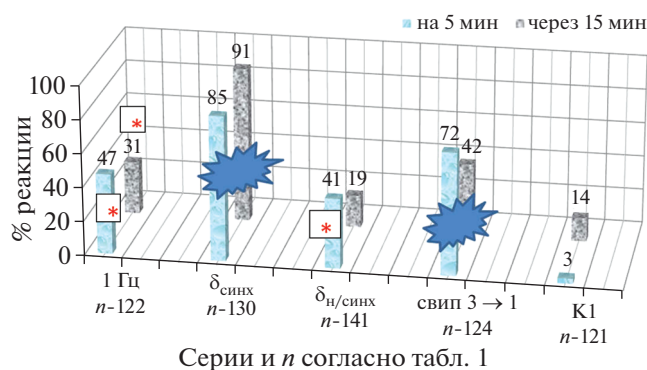


Рис. 4. Сравнительная характеристика эффективности различных способов амплитудной модуляции ЭМП ритмами δ -диапазона ЭЭГ.

Примечание. Реакция — статистически значимое усиление диапазона, соответствующее частоте модуляции, при воздействии относительно фона при $p < 0.05$ по критерию Стьюдента; отмеченные данные достоверно отличаются от контроля (красный цвет) и всех остальных вариантов (синий цвет) при $p < 0.05$ по χ^2 .

Fig. 4. Comparative characteristics of the effectiveness of various methods of amplitude modulation of EMF rhythms of the EEG δ range.

Note. Reaction is a statistically significant range gain corresponding to the modulation frequency when exposed to the background at $p < 0.05$ according to Student's criterion; the noted data significantly differ from other options at $p < 0.05$ in χ^2 .

с участием испытуемых-добровольцев были их точной копией и показали сходные результаты. Данное сопоставление эффектов ЭМП в режимах синхронной и несинхронной обратной связи от волн α и τ -диапазонов ЭЭГ приведено на рис. 5. Как и в случае экспериментов на кроликах, процент реакций (статистически значимых изменений относительно фона) в исследованиях с участием испытуемых в сериях с синхронной обратной связью и режимом свипирования был значительно выше ($p < 0.05$ по χ^2) относительно серий с несинхронной обратной связью и контролем с ложным включением поля. Важно отметить, что феноменология реакций в обоих случаях была однозначной и сводилась к усилению избранных диапазонов ЭЭГ. Тем не менее у кроликов в большем проценте случаев отмечали усиление τ -диапазона, а у испытуемых — α -диапазона, что может быть связано с видовыми особенностями биообъектов [22].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показывают влияние способа амплитудной модуляции ЭМП на биоэффект. Этот вывод не является новым, однако еще раз подчеркивает необходимость его учета

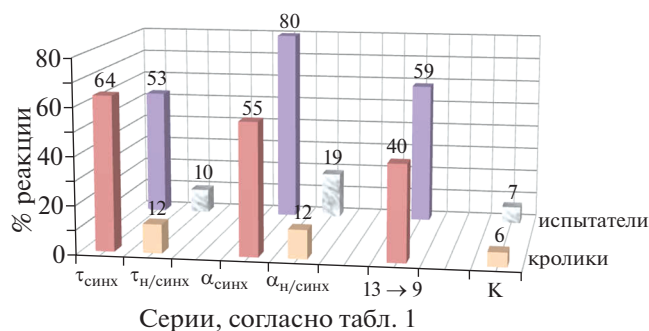
Таблица 2. Характеристика изменений в различных показателях функционального состояния кролика, после десяти 5-минутных воздействий ЭМП в экспериментах с обратной связью**Table 2.** Characterization of changes in various indicators of the functional state of the rabbit after ten 5 min of exposure to EMF in feedback experiments

Серия условное обозначение	% случаев статистически значимых изменений относительно фона						
	ЭМГ усиление	ЧП замедление	ЧД замедление	коэффициент кросс-корреляции между ЭЭГ:			
				Or – Ol	Or – Fr	Or – Fl	Ol – Fl
$\delta_{\text{синх.}}$	63.63	45.45	45.45	54.54 ↓	63.63 ↓	54.54 ↓	63.63 ↓
$t_{\text{синх.}}$	72.72	36.36	36.36	72.72 ↑	63.63 ↑	63.63 ↑	54.54 ↑
$\delta_{\text{н/синх.}}$	9.09	18.18	9.09	0	9.09 ↑	18.18 ↓	9.09 ↑
K 1	9.09	0	0	9.09 ↑	9.09 ↓	9.09 ↓	9.09 ↓

Примечание. Приведены результаты по группе кроликов (11), каждому из которых было дано по десять 5-минутных воздействий; условное обозначение серии приведено в соответствии с табл. 1; стрелки – направление изменения показателя; курсив – статистически значимые изменения по группе кроликов при $p < 0.05$ по χ^2 , относительно серий $\delta_{\text{н/синх.}}$ и K 1.

при разработке режимов слабых электромагнитных воздействий, направленных на модификацию функционального состояния ЦНС. Одним из таких путей является провокация (навязывание) ритмов, соответствующих частоте модуляции. Эксперименты с обратной связью непосредственно от волн диапазонов ЭЭГ облучаемого объекта показывают статистическую значимость такого способа модуляции ЭМП. Значительно менее эффективным является режим меандра с фиксированной частотой (из того или иного диапазона ЭЭГ) модуляции. Его действие сравнимо с влиянием ЭМП в режиме несинхронной обратной связи. В данном случае меньшая эффективность может быть связана с индивидуальными особенностями частотных диапазонов ЭЭГ отдельно каждого животного или человека. В наших ранее описанных исследованиях показана типологическая особенность α -диапазона ЭЭГ у испытуемых-добровольцев [17, 23]. Обосновано, что наличие и последовательность смены частот в конкретном диапазоне ЭЭГ не являются постоянной величиной, свойственной каждому человеку. По этому признаку испытуемые были разделены на четыре группы, каждая из которых реагировала по-разному на то или иное определенное воздействие [23]. Хорошо известно, что на вспышки света или щелчки звука, предъявляемые с конкретной частотой, не все животные или люди реагируют, а если и отвечают, то неоднозначно. На этом основании является очевидной слабая эффективность режимов “1 Гц меандр”, несинхронной обратной связи и большая эффективность режима плавного перебора частот (сви́пирование) в избранном диапазоне ЭЭГ. Эта со-

вокупность исследований обосновывает вывод о том, что набор и строгую последовательность частот в том или ином диапазоне ЭЭГ, свойственную одному объекту, другому “не навяжешь”. В этом случае режим модуляции в виде плавного перебора частот (сви́пирования) в избранном диапазоне ЭЭГ является эффективным и наибо-

**Рис. 5.** Сравнительная характеристика процента реакций, соответствующих частоте модуляции ЭМП в исследованиях на кроликах и с участием испытуемых-добровольцев.

Примечание. Более интенсивным цветом выделены статистически значимые отличия по группе исследований ($p < 0.05$ по χ^2) от контроля и несинхронных воздействий; количественная характеристика серий приведена в табл. 1.

Fig. 5. Comparative characteristics of the percentage of reactions, corresponding to the frequency of EMF modulation in studies on rabbits and with the participation of volunteer testers.

Note. Statistically significant differences in the study group ($p < 0.05$ in χ^2) from the control and non-synchronous effects were highlighted in a more intense color; quantitative characteristics of the series are given in Table 1.

лее привлекательным с точки зрения практического использования, как было показано в наших исследованиях [17, 23, 24].

Таким образом, представленные материалы дополняют данные литературы об эффективности слабых модулированных электромагнитных воздействий. Дана (ранее не описанная) сравнительная характеристика различных способов модуляции ЭМП частотами ЭЭГ. Статистически обоснована вероятность провокации в ЭЭГ ритмов, соответствующих частоте модуляции ЭМП с отражением данной реакции в других показателях состояния организма (ЧД, ЧП, ЭМГ). Показана и большая эффективность данных воздействий относительно всплеск света пороговой интенсивности. Важно отметить, что свет и звук, обычно применяемые на практике как функциональная нагрузка, превышают пороговые значения, а представленные в работе слабые ЭМП соответствуют подпороговым раздражителям ЦНС [1, 17]. Практически идентичные результаты получены в экспериментах на кроликах и в исследованиях с участием испытуемых-добровольцев. С практической точки зрения наибольшего внимания заслуживает режим модуляции ЭМП в виде свипирования (плавного изменения) частот в избранном диапазоне ЭЭГ. Полученные данные могут быть учтены при формировании новых режимов модуляции слабых электромагнитных воздействий, используемых в физиотерапевтических процедурах коррекции функционального состояния ЦНС и организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гафиятуллина Г.Ш., Омельченко В.П., Евтушенко Б.Е., Черникова И.В. Физиотерапия. Учебное пособие. М.: Изд. группа ГЭОТАР Медиа, 2010. 272 с. [Gafiyatullina G.Sh., Omelchenko V.P., Evtushenko B.E., Chernikova I.V. Physiotherapy. Tutorial. Moscow: GEOTAR Media Publ. Group, 2010. 272 p. (In Russian)]
2. Малютина И.В. Комплексы лечебных программ для приборов серии “биомедис” и “биомедис м”. Методическое пособие. М.: “БИОМЕДИС”, 2011. [Malyutina I.V. Complexes of treatment programs for devices of the Biomedis and Biomedis m series. Methodological manual. Moscow: BIOMEDIS, 2011. (In Russian)]
3. Улащик В.С. Физиотерапия. Новейшие методы и технологии (справочное пособие). Минск: Книжный дом “Белорусская наука”, 2013. 448 с. [Ulashchik V.S. Physiotherapy. The latest methods and technologies (reference manual). Minsk: Book House “Belorusska Navuka”, 2013. 448 p. (In Russian)]
4. Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга. М.: Наука, 1972. 181 с. [Livanov M.N. Spatial organization of brain processes. M.: Science, 1972. 181 p. (In Russian)]
5. Ливанов М.Н. Пространственно-временная организация процессов и системная деятельность головного мозга / Под ред. П.В. Симонова. М.: Наука, 1989. 400 с. [Livanov M.N. Spatial-temporal organization of processes and systemic activity of the brain / Ed. P.V. Simonova. M.: Science, 1989. 400 p. (In Russian)]
6. Бехтерева Н.П., Камборова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Медицина, 1978. 238 с. [Bechtereva N.P., Kamborova D.K., Pozdeev V.K. Steady pathological condition in diseases of the brain. L.: Medicine, 1978. 238 p. (In Russian)]
7. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека / Под ред. С.М. Медведева. СПб.: Изд-во АСТ “Медицина”, 2010. 400 с. [Bechtereva N.P. Healthy and diseased human brain / Ed. S.M. Medvedev. SPb.: Publ. House of AST “Medicine”, 2010. 400 p. (In Russian)]
8. Самосюк И.З., Чухраев Н.В., Шимков Г.Е., Бицон А.В. Терапия электромагнитными волнами миллиметрового диапазона (КВЧ-терапия, МРТ, ИВТ). Киев: Всеукр. ассоциация физиотерапевтов и курортологов, 1999. Вып. 1.2. 199 с. [Samosyuk I.Z., Chukhraev N.V., Shimkov G.E., Bitson A.V. Therapy with millimeter-wave electromagnetic waves (EHF-therapy, MRI, IWT). Kiev: All-Ukrainian Association of physiotherapists and balneologists. 1999. Issue 1.2. 199 p. (In Russian)]
9. Улащик В.С., Плетнев А.С., Войченко Н.В., Плетнев С.В. Магнитотерапия. Теоретические основы и практическое применение. Минск: Изд. дом “Белорусская наука”, 2015. 377 с. [Ulashchik V.S., Pletnev A.S., Voichenko N.V., Pletnev S.V. Magnetotherapy. Theoretical foundations and practical application. Minsk: Publ. house “Belarusian Navuka”, 2015. 377 p. (In Russian)]
10. Штарк М.Б., Скок А.Б. Применение электроэнцефалографического биоуправления в клинической практике // Биоуправление-3: Теория и практика. Разд. 4. М.: 2004. С. 131–139. [Stark M.B., Skok A.B. The use of electroencephalographic biocontrol in clinical practice. M., 2004. P. 131–139. (In Russian)]
11. Коновалов В.Ф., Буренко Б.Н., Кожскару А.Ф. Биорезонансная электроимпульсная терапия с помощью ЭМП // Мат. конф. “Проблемы электромагнитной безопасности человека”. Фундаментальные и прикладные исследования. М., 1996. С. 128–129. [Konovalov V.F., Burenko B.N., Kozhakar A.F. EMR bioresonance electropulse therapy // Materials of the conference “Problems of human electromagnetic safety”. Fundamental and applied research. M., 1996. P. 128–129. (In Russian)]
12. Лобкаева Е.П., Девяткова Н.С., Комиссаров В.И. Обоснование подбора параметров импульсного МП для получения заданного биологического эффекта // Сб. докл. 1-й междунар. конф. “Человек и

- ЭМП". Саров, 2003. С. 8–19. [Lobkaeva E.P., Devyatkov N.S., Komissarov V.I. Justification of the selection of parameters of a pulsed magnetic field to obtain a given biological effect // Sat. reports of the 1st international conference "Man and EMF". Sarov, 2003. P. 8–19. (In Russian)]
13. Григорьев Ю.Г. Роль модуляции в биологическом действии ЭМП // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 5. С. 659–670. [Grigoryev Yu.G. The role of modulation in the biological effect of EMF // Radiat. Biology. Radioecology. 1996. V. 36. № 5. P. 659–670. (In Russian)]
 14. Штемберг А.С., Узбеков М.Г., Шихов С.Н. и др. Видовые, возрастные особенности и некоторые нейрохимические корреляты спонтанного поведения животных после воздействия электромагнитных полей сверхнизкой интенсивности // Журн. высш. нервн. деят.-ти. 2000. Т. 50. № 4. С. 703–714. [Shtemberg A.S., Uzbekov M.G., Shikhov S.N. et al. Species, age-related features and some neurochemical correlates of spontaneous behavior of animals after exposure to electromagnetic fields of ultra-low intensity // ZhVND. 2000. T. 50. № 4. P. 703–714. (In Russian)]
 15. Воронцов И.В., Жилиев Е.Г., Карпов В.Н., Ушаков И.Б. Малые радиационные воздействия и здоровье человека (очерки системного анализа). М., 2002. 256 с. [Vorontsov I.V., Zhilyaev E.G., Karpov V.N., Ushakov I.B. Small radiation exposure and human health (essays on system analysis). Moscow, 2002. 256 p. (In Russian)]
 16. Жаворонков Л.П., Дубовик Б.В., Павлова Л.Н., Посадская В.М. Экспериментальная оценка реакций ЦНС на воздействие импульсных ЭМИ низкой интенсивности // Ежегодник РНКЗНИ. М., 2011. С. 35–51. [Zhavoronkov L.P., Dubovik B.V., Pavlova L.N., Posadskaya V.M. Experimental evaluation of central nervous system reactions to low-intensity pulsed electromagnetic radiation // Yearbook RNZNI. M., 2011. P. 35–51. (In Russian)]
 17. Лукьянова С.Н. Электромагнитное поле СВЧ диапазона нетепловой интенсивности как раздражитель для центральной нервной системы. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2015. 200 с. [Lukyanova S.N. The electromagnetic field of the microwave range of non-thermal intensity as an irritant for the central nervous system. M.: FMBC them. A.I. Burnazyan FMBA of Russia, 2015. 200 p. (In Russian)]
 18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Изд. ФГБУ "НЦЭСМП" Минздравсоцразвития России, 2012. [Guidelines for preclinical studies of drugs. M.: FSBI "NTsESMP" of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 2012. (In Russian)]
 19. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975. 333 с. [Vinogradova O.S. Hippocampus and memory. M.: "Science", 1975. 333 p. (In Russian)]
 20. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis // Brain Res. Rev. 2007. V. 53. P. 63–88.
 21. Барк Е.Д. Исследование альфа-ритма как распространяющегося волнового процесса: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2006. 142 с. [Bark E.D. Investigation of alpha rhythm as a propagating wave process: Cand. dis. M., 2006. 142 p. (In Russian)]
 22. Батыев А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем: Учебник. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: Питер, 2009. 317 с. [Batiev A.S. Physiology of higher nervous activity and sensory systems: textbook. 3rd ed., Rev. and add. SPb.: Peter, 2009. 317 p. (In Russian)]
 23. Лукьянова С.Н., Григорьев Ю.Г., Григорьев О.А., Меркулов А.В. Зависимость биоэффектов ЭМП РЧ нетепловой интенсивности от типологических особенностей ЭЭГ человека // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 6. С. 712–722. [Lukyanova S.N., Grigoryev Yu.G., Grigoryev O.A., Merkulov A.V. Dependence of bioeffects of EMF RF of non-thermal intensity on typological features of human EEG // Radiat. biology. Radioecology. 2010. V. 50. № 6. P. 712–722. (In Russian)]
 24. Лукьянова С.Н., Уйба В.В. Терапия экспериментального невроза у кроликов с помощью электромагнитного поля в сравнении с факторами электрической и химической природы // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2017. № 3. С. 5–12. [Lukyanova S.N., Uyba V.V. Therapy of experimental neurosis in rabbits using an electromagnetic field in comparison with factors of an electric and chemical nature // Med. Radiology and Radiat. Safety. 2017. № 3. P. 5–12. (In Russian)]

To the Question of Efficiency of EMF Modulated by Frequencies in the Range of EEG Rhythms

S. N. Lukyanova^{a, #}, Yu. G. Grigoryev^a, and V. S. Stepanov^a

^a Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia,
Moscow, Russia

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

The work presents a comparative assessment of the efficiency of 1 GHz EMF (pulse energy flux density 200 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$), modulated in various ways in the range of EEG rhythms. In experiments on rabbits and studies

involving volunteer testers, the effectiveness of modulation modes was studied: meander; feedback from EEG waves of directly irradiated (synchronously) or other (using EEG recording, not synchronously) objects; smooth frequency change (sweep) within the selected range. It is substantiated that the basis for amplifying the power of the EEG range corresponding to the frequency of EMF modulation is the mechanism of imposing rhythms, as in the case of known stimuli (light, sound, etc.). Unlike these stimuli, EMF can faster and more intensively lead to the desired result. The most effective were modulation methods in the form of synchronous feedback from EEG waves and a frequency sweep mode within the selected range. Experiments on rabbits and studies involving volunteer testers have shown unequivocal results.

Keywords: 1 GHz EMF, pulse energy flux density $200 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, modulation methods in the range of EEG rhythms, rabbit experiments, studies with volunteer testers, comparative evaluation of effectiveness

УДК 539.163:597.6:574.6

НАКОПЛЕНИЕ ДОЛГОЖИВУЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ ОЗЕРНОЙ ЛЯГУШКОЙ В ВОДОЕМЕ-ОХЛАДИТЕЛЕ БЕЛОЯРСКОЙ АЭС

© 2021 г. М. Я. Чеботина^{1,*}, В. П. Гусева¹, Д. Л. Берзин¹

¹ Институт экологии растений и животных УрО РАН, Екатеринбург, Россия

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

Поступила в редакцию 23.10.2019 г.

После доработки 16.09.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Проведено исследование накопления антропогенных радионуклидов ^{90}Sr , ^{134}Cs , ^{137}Cs в озерной лягушке Белоярского водохранилища и водоема сравнения (Рефтинское водохранилище). Установлена значительная вариабельность показателей индивидуальных концентраций радионуклидов во взрослых амфибиях исследованных водоемов (по ^{90}Sr – более чем в 30 раз, по ^{137}Cs – на несколько порядков величин). Выявлено аномально высокое загрязнение ^{134}Cs и ^{137}Cs одной лягушки из промливневого канала Белоярского водохранилища, что могло быть следствием контакта животного с радиоактивной средой в зоне размещения атомного предприятия. Показано, что в настоящее время в результате функционирования двух энергоблоков на быстрых нейтронах не наблюдается массового загрязнения радионуклидами ^{90}Sr и ^{137}Cs амфибий, обитающих в Белоярском водохранилище.

Ключевые слова: озерная лягушка, Белоярское водохранилище, АЭС, Рефтинское водохранилище, радионуклиды ^{90}Sr и ^{137}Cs , гидробионты, концентрации

DOI: 10.31857/S0869803121010045

Исследование роли животных как индикатора радиоактивного загрязнения водных экосистем является важной научно-практической задачей при изучении процессов накопления и распространения техногенных радионуклидов в пространстве и по пищевым цепям. В этих исследованиях основное внимание обычно уделяется рыбе как продукту питания человека [1–4]. Остальные обитатели пресноводных водоемов, в том числе лягушки, в радиоэкологическом плане изучены слабо. В то же время благодаря высокой экологической пластичности эти амфибии достаточно широко распространены в водных экосистемах различных географических зон, включая горные территории [5, 6]. Особенно благоприятны для них водоемы-охладители тепловых и атомных электростанций, которые интенсивно заселяются лягушками как из естественных близко расположенных местообитаний, так и при случайной интродукции, а также при организации на территории водоемов-охладителей рыбных хозяйств или просто при зарыблении водохранилищ [7, 8]. Благодаря высокой мобильности в воде и на суше лягушки могут переносить радионуклиды и химические поллютанты из загрязненных территорий и тем самым способствовать их распространению в окружающей среде.

Экологические особенности лягушек описаны в работах [9, 10]. Интерес к экологии и химическому составу тканей лягушек отчасти вызван их использованием для производства пищевой продукции в ряде стран (Китай, Вьетнам, Франция, Бельгия, Португалия, Италия, Испания, Голландия и др.), где они активно культивируются в искусственных и природных водоемах, при этом мировой вылов животных составляет сотни тысяч тонн в год [11–14].

Радиоэкологические исследования лягушек ограничиваются незначительным количеством работ. В статье [15] приводятся данные о накоплении $^{134,137}\text{Cs}$ некоторыми видами лягушек в 20-километровой зоне Фукусимской АЭС после аварии 2011 г. Во взрослых лягушках и сеголетках, обитающих в озере, концентрации радионуклидов варьировали от 68 до 750 Бк/кг сырой массы. Работы [16, 17] посвящены исследованию накопления и оценке доз облучения лягушек *Rana arvalis* из заболоченных экосистем центрально-восточной части Швеции через 17 лет после Чернобыльской аварии. Согласно результатам исследования, средняя концентрация ^{137}Cs в лягушках составила 1.7 ± 1.1 кБк/кг сырой массы, при этом наиболее высокие значения отмечены для самых мелких особей амфибий (3.5 кБк/кг сырой массы). Автомами оценены коэффициенты накопления радио-

нуклида, которые по отношению к воде оказались значительно выше, чем по отношению к почве. В работе [18] амфибии использовались для биоиндикационных целей — выявлению изменений в популяционной структуре, физиологических и генетических отличиях лягушек, обитающих на радиоактивно загрязненных территориях в зоне ПО “Маяк” по сравнению с контрольным регионом. В публикации [19] установлены изменения в печени, крови, половых органах и продолжительности жизни лягушек на территории Уральского радиоактивного следа по сравнению с контрольным регионом.

Цель данной работы — исследование уровней накопления долгоживущих радионуклидов ^{90}Sr , ^{134}Cs , ^{137}Cs в озерной лягушке, обитающей в Белоярском водохранилище — водоем-охладителе Белоярской АЭС (БАЭС) на Урале.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Материалом служили озерные лягушки (*Pelodytes ridibundus* Pall., 1771), в том числе взрослые особи и сеголетки, головастики, вода, водные растения, рыбы, планктон, грунт из Белоярского водохранилища и водоема сравнения.

Белоярское водохранилище расположено на Среднем Урале в 50 км от Екатеринбурга. Искусственный водоем образован в 1959–1963 гг. путем зарегулирования русла р. Пышмы в 75 км от ее истока. Протяженность его около 20 км, ширина на уровне АЭС около 3 км. Глубина по фарватеру р. Пышмы достигает 15–20 м, средняя глубина — 8–9 м. Площадь зеркала водоема составляет примерно 47 км². Эколого-географическая и гидрохимическая характеристика Белоярского водохранилища приведена в работе [20]. В настоящее время на БАЭС находятся в эксплуатации два энергоблока — 3-й (работает с 1980 г.) и 4-й (пущен в 2014 г.). За время работы первых трех энергоблоков основным путем поступления радионуклидов в Белоярское водохранилище является промливневый канал (ПЛК), куда сбрасываются дебалансные воды станции (воды, прошедшие спецводоочистку, воды спецпрачечных, душевых, талые и ливневые воды с территории станции). Кроме того, в канал поступают воды с соседнего предприятия Института реакторных материалов (ИРМ), где работает экспериментальный реактор. Промливневый канал имеет глубину не более 1 м и не замерзает в зимнее время. Из растений в канале преобладают рдест гребенчатый и кладофора, реже встречаются ряска, рдест курчавый и элодея. Планктон представлен 30 видами фито- и 10 видами зоопланктона [2]. В канале много мальков рыб, кроме того, встречаются карась, лещ, чебак, окунь. Обращает на себя внимание обилие

озерных лягушек в нем, особенно в период размножения.

Для сравнительной оценки накопления радионуклидов озерной лягушкой было выбрано Рефтинское водохранилище в Свердловской области — водоем-охладитель Рефтинской ГРЭС. Площадь водоема 25.3 км², максимальная и средняя длина 14 и 4 км, максимальная и средняя глубина 22 и 5.3 м соответственно. Рефтинское водохранилище создано в 1968 г. на р. Рефт, являющейся левым притоком р. Пышмы. Водохранилище используется для технического водоснабжения Рефтинской ГРЭС, крупнейшей тепловой электростанции России, расположенной в 100 км северо-восточнее г. Екатеринбурга. Водоем характеризуется благоприятным гидрологическим режимом, информация о химическом составе воды приведена в работе [21]. Температура воды в период наибольшего прогрева превышает естественную на 4.3–4.8°C, а перепад температур в различных частях водоема из-за сброса подогретой воды может составлять до 10°C. Особенности экологии озерной лягушки, интродуцированной в Рефтинское водохранилище, описаны в работах [22, 23].

Точки наблюдений на территории Белоярского водохранилища располагались в промливневом канале (56.84° с. ш., 61.31° в. д.), теплом заливом — месте сброса подогретой воды (56.83° с. ш., 61.31° в. д.), небольшом водоеме в лесном массиве за 4-м энергоблоком (56.88° с. ш., 61.27° в. д.), связанном протоком с Белоярским водохранилищем, и на правобережной береговой линии водоема в районе расположения б/о “Кедровая роща” (56.92° с. ш., 61.21° в. д.). В Рефтинском водохранилище местом отбора проб служила зона водоема, расположенная недалеко от Рефтинской ГРЭС (57.10° с. ш., 61.73° в. д.) (рис. 1). В местах отбора проб преобладали каменистый и песчаный грунты, за исключением водоема за 4-м энергоблоком, где в основном илистый грунт.

Отлов лягушек проводили в летний период (июнь–август) 2016–2017 гг. Лягушек ловили при помощи удочки, а сеголеток, головастиков и мальков рыб отлавливали при помощи сачков, после чего их усыпляли с помощью эфира. В различных точках наблюдений было отобрано от одной до 50 особей взрослых лягушек, их общее число составило 157 животных. В лаборатории лягушек взвешивали, определяли длину тела и пол. Растения и рыбу отбирали в трех повторностях по 2–3 кг на повторность. Планктон отбирали из слоя 0–1 м от поверхности воды при помощи сачков, изготовленных из мельничного газа с размером пор 0.067 мм. Грунт отбирали пробоотборником на глубину 0–5 см. Воду отбирали в среднем по 70 л на повторность, подкисляли, в

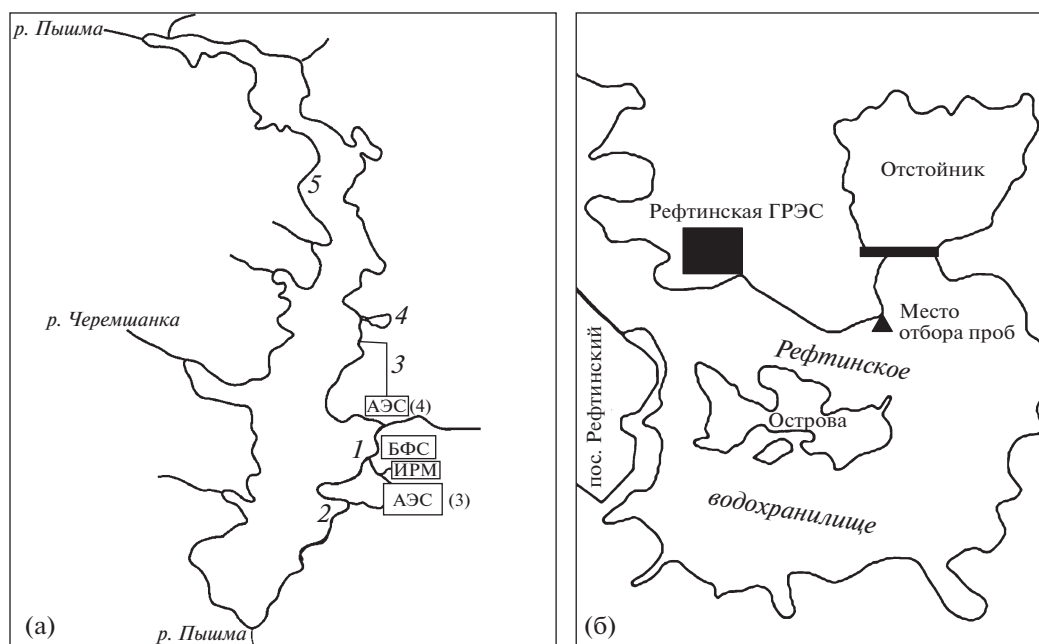


Рис. 1. Карты-схемы Белоярского (а) и Рефтинского (б) водохранилищ. а: АЭС (3) и АЭС (4) – 3-й и 4-й энергоблоки Белоярской АЭС; ИРМ – Институт реакторных материалов; БФС – Биофизическая станция Института экологии растений и животных УрО РАН; 1 – промливневый канал; 2 – зона сброса подогретых вод (теплый залив); 3 – водосбросный канал 4-го энергоблока АЭС; 4 – водоем за 4-м энергоблоком; 5 – база отдыха “Кедровая роща”.

Fig. 1. Schematic maps of Beloyarsky (a) and Reftinsky (b) reservoirs. а: NPP (3) and NPP (4) – 3rd and 4th power units of the Beloyarsky NPP; IRM – Institute of Reactor Materials; BFS – Biophysical Station of the Institute of Plant and Animal Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 1 – PLC; 2 – heated water discharge zone (warm bay); 3 – spillway channel of the 4th NPP power unit; 4 – reservoir behind the 4th power unit; 5 – recreation center “Kedrovaya Roscha”.

лабораторных условиях фильтровали и выпаривали.

Все пробы после высушивания и озоления при температуре 450°C исследовали на содержание в них радионуклидов.

Концентрацию ^{90}Sr в пробах золы определяли радиохимическим методом, основанным на выщелачивании химических элементов 6 н. соляной кислотой с последующим осаждением оксалатов щелочно-земельных элементов и выделением из раствора ^{90}Sr в виде карбонатов. Содержание ^{90}Sr определяли по дочернему ^{90}Y после разделения этих радионуклидов безугольным аммиаком. Радиометрию полученных осадков производили на малофоновой установке УМФ-2000 (Россия) в трех повторностях при статистической ошибке счета 10–15%.

Концентрацию $^{134,137}\text{Cs}$ определяли с помощью многоканальных γ -анализаторов фирмы “Canberra-Packard” и “ORTEC” (США) при ошибке измерений не более 10–20%. Для повышения эффективности просчета золу лягушек объединяли по принципу пола и длины тела. В процессе анализа проб ^{134}Cs был обнаружен в значительных количествах только в одной особи амфибий из ПЛК, в остальных пробах радионуклид регистри-

ровался в микроконцентрациях ниже предела детектирования.

Полученные результаты обработаны с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в статистическом пакете Statistica for Windows 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл. 1, в исследованных пробах лягушек обоих водохранилищ преобладали самцы, которые составляли >80% от всей совокупности отловленных животных. Лягушки из водоема за 4-м энергоблоком имели большие средние размеры тела (в среднем на 20%) и вес (в среднем на 47%) по сравнению с животными из других точек наблюдений. Возможно, это связано с благоприятными условиями жизни лягушек в указанном водоеме (отдаленностью от акватории водоема-охладителя, отсутствием быстрого течения, штормовых волн, хорошим прогревом воды, обильной пищевой базой и др.). В районе б/о “Кедровая роща” удалось отловить только одну лягушку.

На рис. 2 представлены концентрации ^{90}Sr в озерных лягушках из различных точек наблюдений. Видно, что индивидуальные показатели кон-

Таблица 1. Некоторые морфометрические характеристики исследуемых популяций озерных лягушек Белоярского и Рефтинского водохранилищ**Table 1.** Some morphometric characteristics of the studied populations of marsh frogs of the Beloyarsky and Reftinsky reservoirs

Место отбора проб	Число особей			Длина тела, мм	Вес, г сырой массы
	общее	♀	♂		
Белоярское водохранилище					
а) промливневый канал	43	10	33	79.4 ± 1.3 (57.0–93.5)	56.6 ± 2.7 (21.5–105.5)
б) теплый залив	50	11	39	75.2 ± 1.2 (48.2–86.4)	50.9 ± 1.7 (19.1–80.8)
в) залив за 4-м энергоблоком	21	3	18	95.5 ± 1.9 (86.0–118.1)	102.2 ± 6.8 (75.6–190.1)
г) б/о “Кедровая роща”	1	нет	1	94.0	116.3
Рефтинское водохранилище	42	9	33	70.6 ± 4.8 (57.4–90)	55.1 ± 5.0 (40.1–85.9)

центратий радионуклида у животных характеризуются значительной вариабельностью. В частности, содержание ^{90}Sr в амфибиях варьировало в следующих пределах (Бк/кг сухой массы): в ПЛК — от 1.4 до 24.9, в теплом заливе — от 1 до 20.6, в водоеме за 4-м энергоблоком — от 2.7 до 9.3, в Рефтин-

ском водохранилище — от 2.5 до 36.5. Статистическая обработка данных не показала значимых различий по накоплению ^{90}Sr амфибиями из различных точек наблюдений в пределах Белоярского водохранилища и по сравнению с Рефтинским водоемом ($p = 0.08$). Однако замечена тенденция к снижению среднего показателя концентраций радионуклида в водоеме за 4-м энергоблоком БАЭС (в среднем в 1.5 раза) по сравнению с остальными точками наблюдений. Это отчасти можно объяснить пониженным содержанием ^{90}Sr в воде этого водоема по сравнению с остальными точками наблюдений (табл. 2).

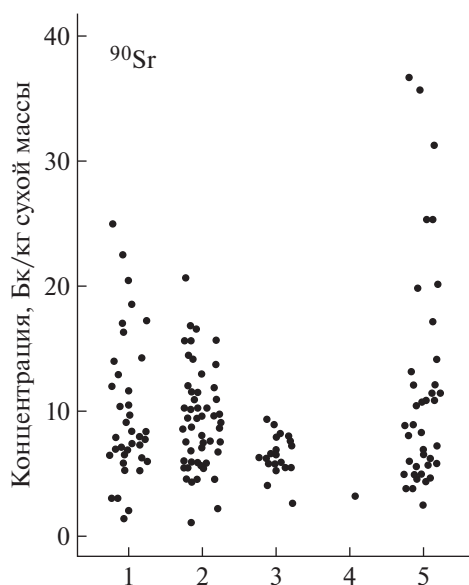


Рис. 2. Концентрации ^{90}Sr в лягушках Белоярского и Рефтинского водохранилищ. Места отбора проб на акватории Белоярского водохранилища: 1 — ПЛК, 2 — теплый залив, 3 — водоем за 4-м энергоблоком, 4 — база отдыха “Кедровая роща”; 5 — Рефтинское водохранилище.

Fig. 2. Concentrations of ^{90}Sr in frogs of the Beloyarsky and Reftinsky reservoirs. Sampling sites in the water area of the Beloyarsky reservoir: 1 — PLC, 2 — warm bay, 3 — reservoir behind the 4th power unit, 4 — recreation center “Kedrovaya Roscha”; 5 — Reftinsky reservoir.

Концентрации ^{137}Cs в амфибиях исследованных акваторий также заметно варьировали в каждом месте отлова животных (рис. 3). В частности, для района ПЛК основная масса данных измерений ^{137}Cs лежала в пределах от 8 до 26.2 Бк/кг, однако одна лягушка имела высокое (45000 Бк/кг) содержание радионуклида. Кроме того, в этой лягушке обнаружен ^{134}Cs (441 Бк/кг), хотя в животных из других местообитаний данный радионуклид не выявлен. Обращают на себя внимание пониженные (2–8 Бк/кг, среднее значение 4.3 ± 0.62 Бк/кг) концентрации ^{137}Cs в лягушках зоны сброса подогретой воды, которые достоверно отличаются от соответствующих показателей для других местообитаний, включая Рефтинское водохранилище ($p < 0.0001$). Возможной причиной этому могут быть особые гидрохимические условия в теплом заливе, которые формируются под влиянием сбросных подогретых вод, поступающих в водоем от БАЭС после прохождения их через системы охлаждения реактора. Следствием этого могут быть изменения в пищевой базе животных, обитающих в зоне подогрева.

Таблица 2. Концентрации ^{90}Sr и ^{137}Cs в компонентах водной экосистемы в различных точках наблюдений (вода — Бк/м³; лягушки, рыбы, гидробионты, планктон, грунт — Бк/кг сухой массы)

Table 2. Concentrations of ^{90}Sr and ^{137}Cs in the components of the aquatic ecosystem at different observation points (water — Bq/m³; frogs, fish, aquatic organisms, plankton, soil — Bq/kg dry weight)

Объект исследования	Радионуклид	ПЛК	Теплый залив	Водоем за 4-м блоком	Рефтинское водохранилище
Вода	^{90}Sr	20 ± 3	12 ± 2	3.3 ± 0.2	12 ± 1
	^{137}Cs	33 ± 1.2	22 ± 6	13 ± 6	17 ± 7
Взрослые лягушки	^{90}Sr	9.7 ± 0.9	10.1 ± 2.1	6.6 ± 0.4	11.1 ± 1.2
	^{137}Cs	18.1 ± 1.7	4.3 ± 0.6	22.3 ± 2.6	20.3 ± 3.0
Сеголетки	^{90}Sr	27.5 ± 2.9	*	*	*
	^{137}Cs	397 ± 86	*	*	*
Головастики	^{90}Sr	14.8 ± 7.2	*	*	*
	^{137}Cs	486 ± 61	*	*	*
Мальки рыб	^{90}Sr	0.8 ± 0.5	*	*	*
	^{137}Cs	5.0 ± 2.3	*	*	*
Карась	^{90}Sr	1.5 ± 0.1	*	*	*
	^{137}Cs	17.3 ± 0.6	*	*	*
Лещ	^{90}Sr	1.7 ± 0.6	*	*	*
	^{137}Cs	8.8 ± 1.8	*	*	*
Рдест гребенчатый	^{90}Sr	15.1 ± 0.8	27.6 ± 6.1	*	4.5 ± 1.5
	^{137}Cs	1228 ± 179	34.5 ± 2.6	*	9.7 ± 2.3
Рдест курчавый	^{90}Sr	66.3 ± 4.7	7.3 ± 3.1	*	*
	^{137}Cs	80	8.0 ± 1.1	*	*
Роголистник	^{90}Sr	*	14.1 ± 1.8	*	*
	^{137}Cs	*	22.3 ± 1.3	*	*
Кладофора	^{90}Sr	21.6 ± 2.2	14.2 ± 2.4	*	7.9 ± 0.9
	^{137}Cs	1156 ± 150	20.3 ± 1.4	30.7 ± 7.8	17.5 ± 5.1
Планктон	^{90}Sr	43.7 ± 2.3	11.0 ± 0.1	*	*
	^{137}Cs	2650 ± 306	57.1 ± 8.8	*	*
Грунт	^{90}Sr	6.4 ± 1.5	2.8 ± 1.3	11.4 ± 2.0	8.3 ± 1.0
	^{137}Cs	81.0 ± 9.0	120.4 ± 8.0	51.6 ± 5.0	8.3 ± 1.9

* Не определяли.

В водоеме за 4-м энергоблоком показатели концентраций ^{137}Cs в тушках животных варьировали от 7 до 52 Бк/кг, а в Рефтинском водохранилище — в еще более широких пределах (от 6 до 912 Бк/кг). В последнем случае, кроме приведенных на рис. 3 данных, три особи лягушек содержали более высокие концентрации радионуклида (101, 229 и 912 Бк/кг), которые не представлены на рисунке. Причина этого не выяснена и может стать предметом специальных исследований.

Исследование содержания ^{90}Sr и ^{137}Cs в озерных лягушках разного пола из ПЛК не выявило

различий в накоплении радионуклидов между самцами и самками. Также установлено, что у взрослых лягушек из ПЛК отсутствует достоверная корреляционная связь между концентрацией ^{90}Sr в организме и возрастом амфибий от 1 года до 4 лет (коэффициент корреляции 0.043) [24]. Статистическая обработка всей совокупности данных показала тенденцию к снижению накопления этого радионуклида с увеличением сухой массы тела (коэффициент корреляции — 0.45).

В табл. 2 представлены сравнительные уровни концентраций ^{90}Sr и ^{137}Cs в различных компонен-

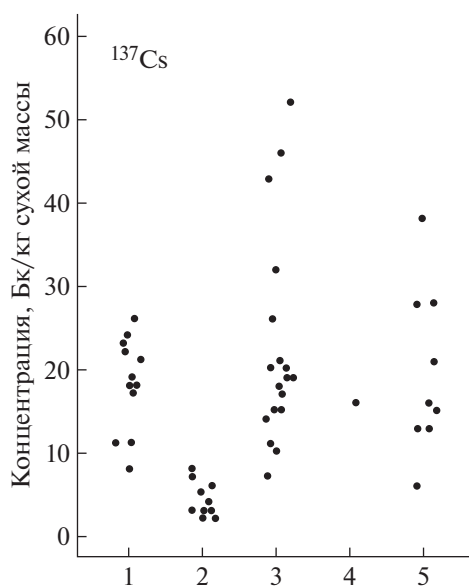


Рис. 3. Концентрации ^{137}Cs в лягушках Белоярского и Рефтинского водохранилищ. Обозначения на рис. 2.
Fig. 3. Concentrations of ^{137}Cs in frogs of the Beloyarsky and Reftinsky reservoirs. Legend in Fig. 2.

тах исследуемых водных экосистем. В частности, в ПЛК оба радионуклида накапливаются в амфибиях, растениях и планктоне в среднем больше, чем в ихтиофауне. Среди амфибий сеголетки и головастики содержат оба радионуклида в больших концентрациях, чем взрослые лягушки, что возможно связано с относительно большим вкладом планктона в пищевую рацион молодых особей амфибий по сравнению со взрослыми животными. Что касается других местообитаний, то, учитывая индивидуальный разброс концентраций радионуклидов в лягушках, можно считать, что накопление ^{90}Sr и ^{137}Cs амфибиями и водными растениями существенно не различается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование накопления долгоживущих радионуклидов озерной лягушкой (*Pelophylax ridibundus* Pall.) в водоемах-охладителях Белоярской АЭС и Рефтинской ГРЭС выявило значительную вариабельность индивидуальных концентраций ^{90}Sr и ^{137}Cs во взрослых животных во всех точках наблюдений.

По ^{90}Sr индивидуальные показатели различались более чем в 30 раз, а по ^{137}Cs — на несколько порядков величин. Отчасти такие различия могут быть связаны с индивидуальными физиологическими особенностями амфибий, их пищевым предпочтением, а также разнообразием гидрологических и гидрохимических условий в различных акваториях водоемов. Так, в Белоярском во-

дохранилище наряду с местами постоянных слаборадиоактивных и химических сбросов с двух предприятий атомной энергетики (БАЭС и ИРМ) и теплового загрязнения имеются заводы со спокойной и относительно чистой водой в верховье и сильным течением в центральной части водоема. Рефтинское водохранилище также подвергается сильному антропогенному воздействию (тепловому загрязнению при работе ГРЭС, миграции загрязняющих веществ из золоотвалов, от садового хозяйства, птицефабрики и пр.). Исследование влияния разнообразных экологических факторов на накопление радионуклидов озерной лягушкой может стать предметом специальных исследований.

Выше упоминалось, что некоторые особи амфибий отличаются от основной массы животных сравнительно большим накоплением в них цезия. В частности, высокая концентрация ^{137}Cs в лягушке из ПЛК (45 000 Бк/кг) по сравнению со средним показателем 9.7 ± 0.9 Бк/кг и присутствие в ней ^{134}Cs (441 Бк/кг) вероятнее может быть следствием тесного контакта животного с радиоактивной средой в зоне размещения атомного предприятия (путешествие в радиоактивно загрязненную зону, попадание горячей частицы и др.) [25].

Если исключить из рассмотрения описанный выше отдельный случай превышения средних показателей концентраций ^{134}Cs , ^{137}Cs в лягушках ПЛК Белоярского водохранилища, можно сделать вывод о том, что в настоящее время в результате функционирования двух энергоблоков на быстрых нейтронах не наблюдается массового загрязнения радионуклидами стронция и цезия амфибий, обитающих в водоеме-охладителе. Это подтверждается приведенными в статье экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что средние концентрации радионуклидов в амфибиях Белоярского и контрольного Рефтинского водохранилищ для большинства точек наблюдений статистически не различаются.

БЛАГОДАРНОСТИ

Полевой сбор материала выполнялся при финансовой поддержке Правительства Российской Федерации (постановление № 211, контракт № 02.А03.21.0006) и Комплексной программы УрО РАН (проект № 18-4-4-28), радиоэкологический анализ и интерпретация результатов исследования — в рамках государственного задания Института экологии растений и животных УрО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трапезников А.В., Юшков П.И., Николкин В.Н. и др. Радионуклиды в экосистеме озера Тыгиш на территории Восточно-Уральского радиоактивного

- следа // Экология. 2003. № 3. С. 184–193. [Trapeznikov A.V., Yushkov P.I., Nikolkin V.N. i dr. Radionuklidy v ehkositeme ozera Tygish na territorii Vostochno-Ural'skogo radioaktivnogo sleda // Ehkologiya. 2003. № 3. S. 184–193. (in Russian)]
2. Трапезников А.В., Чеботина М.Я., Трапезникова В.Н. и др. Влияние АЭС на радиоэкологическое состояние водоема-охладителя. Екатеринбург: Изд-во "АкадемНаука", 2008. 400 с. [Trapeznikov A.V., Chebotina M.Ya., Trapeznikova V.N. i dr. Vliyanie AEHS na radioehkologicheskoe sostoyanie vodoema-ohladitelya. Ekaterinburg: Izd-vo "AkademNauka", 2008. 400 s. (in Russian)]
3. Chen J., Rennie M.D., Sadi B. et al. A study on the levels of radioactivity in fish samples from the experimental lakes area in Ontario, Canada // J. Environ. Radioact. 2016. V. 153. P. 222–230.
4. Leea S.H., Oha J.S., Leea K.B. et al. Evaluation of abundance of artificial radionuclides in food products in South Korea and sources // J. Environ. Radioact. 2018. V. 184–185. P. 46–52.
5. Вершинин В.Л. Амфибии и рептилии Урала. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 227 с. [Vershinin V.L. Amfibii i reptilii Urala. Ekaterinburg: UrO RAN, 2007. 227 s. (in Russian)]
6. Кузьмин С.Л. Земноводные бывшего СССР. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2012. 370 с. [Kuz'min S.L. Zemnovodnye byvshego SSSR. M.: Tovarishestvo nauchnyh izdanij KMK, 2012. 370 s. (in Russian)]
7. Топоркова Л.Я., Боголюбова Т.В., Хафизова Р.Т. и др. К экологии озерной лягушки, индуцированной в водоемы горно-таежной зоны Среднего Урала // Фауна Урала и Европейского Севера. Свердловск: Изд-во Урал. гос. ун-та, 1979. С. 108–115. [Toporkova L.Ya., Bogolyubova T.V., Hafizova R.T. i dr. K ehkologii ozernoj lyagushki, inducirovannoj v vodoemy gor-no-taеzhnoy zony Srednego Urala // Fauna Urala i Evropejskogo Severa. Sverdlovsk: Izd-vo Ural. gos. un-ta, 1979. S. 108–115. (in Russian)]
8. Иванова Н.Л. Озерная лягушка (*Rana ridibunda* Pall.) в водоемах-охладителях на Среднем Урале // Экология. 2002. № 2. С. 137–141. [Ivanova N.L. Oзерnaya lyagushka (*Rana ridibunda* Pall.) v vodoemah-ohladitelyah na Srednem Urale // Ehkologiya. 2002. № 2. S. 137–141. (in Russian)]
9. Вершинин В.Л., Иванова Н.Л. Специфика трофических связей вида-вселенца — *Rana ridibunda* Pallas, 1771 в зависимости от условий местообитаний // Поволжский экол. журн. 2006. № 2/3. С. 119–128. [Vershinin V.L., Ivanova N.L. Specifika troficheskikh svyazey vida-vselenca — *Rana ridibunda* Pallas, 1771 v zavisimosti ot uslovij mestoobitanij // Povolzhskij ehkologicheskij zhurnal. 2006. № 2/3. S. 119–128. (in Russian)]
10. Иванова Н.Л., Жигальский О.А. Демографические особенности популяций озерной лягушки (*Rana ridibunda* Pall.), интродуцированной в водоемы Среднего Урала // Экология. 2011. № 5. С. 361–369. [Ivanova N.L., Zhigal'skij O.A. Demograficheskie osobennosti populyacij ozernoj lyagushki (*Rana ridibunda* Pall.), introducirovannoj v vodoemy Srednego Urala // Ehkologiya. 2011. № 5. S. 361–369. (in Russian)]
11. Динь В.Х. Пресервы, стерилизованные консервы из мяса озерной лягушки // Журн. "Естественные Науки". Астрахань, 2014. № 4. С. 109–115. [Din' V.H. Preservy, sterilizovannye konservy iz myasa ozernoj lyagushki // Zhurn. "Estestvennye Nauki". Astrahan'. 2014. № 4. S. 109–115. (in Russian)]
12. Динь В.Х. Обоснование и разработка рациональной технологии переработки лягушки *RANA RIDIBUNDA*: Дис. ... канд. техн. наук. Астрахань, 2015. 133 с. [Din' V.H. Obosnovanie i razrabotka racional'noj tekhnologii pererabotki lyagushki *RANA RIDIBUNDA*: Dis. ... kand. tekhn. nauk, Astrahan', 2015. 133 s. (in Russian)]
13. Abdulali H. On the export of frog legs from India // J. Bombay Natural Histor. Society. 1985. P. 347–375.
14. Mirzaj A. Biological evaluation of the frog species of *Rana ridibunda* in Anzali Lagoon for consumption and export // Agricultural Research, Education, and Extension Organization (AREEO), 2003. P. 1–20.
15. Matsushima N., Ihara S., Takase M. et al. Assessment of radionuclide contamination in frogs 18 months after the Fukushima Daiichi nuclear disaster // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 1–6.
16. Stark K., Avila R., Wallberg P. Estimation of radiation doses from ¹³⁷Cs to frogs in a wetland ecosystem // J. Environ. Radioact. 2004. V. 75. P. 1–14.
17. Stark K. Risk from radionuclides: a frog's perspective. Accumulation of ¹³⁷Cs in a riparian wetland, radiation doses, and effects on frogs and toads after low-dose rate exposure. Stockholm: Department of Systems Ecology Stockholm University, 2006. 34 p.
18. Пястолова О.А., Вершинин В.Л., Трубецкая Е.А. и др. Использование амфибий в биоиндикационных исследованиях территории Восточно-Уральского радиоактивного следа // Экология. 1996. № 5. С. 378–382. [Pyastolova O.A. Vershinin V.L., Trubetskaya E.A. i dr. Ispol'zovanie amfibij v bioindikacionnyh issledovaniyah territorii Vostochno-Ural'skogo radioaktivnogo sleda // Ehkologiya. 1996. № 5. S. 378–382. (in Russian)]
19. Вершинин В.Л. Специфика жизненного цикла *R. arvalis* Nills. на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа // Сибирский экол. журн. 2007. Вып. 4. С. 677–682. [Vershinin V.L. Specifika zhiznennogo cikla *R. arvalis* Nills. na territorii Vostochno-Ural'skogo radioaktivnogo sleda // Sibirskij ehkologicheskij zhurnal. 2007. Vyp. 4. S. 677–682. (in Russian)]
20. Трапезников А.В., Чеботина М.Я., Трапезникова В.Н. и др. Влияние АЭС на радиоэкологическое состояние водоема-охладителя. Екатеринбург: Изд-во "АкадемНаука", 2008. 400 с. [Trapeznikov A.V., Chebotina M.Ya., Trapeznikova V.N. i dr. Vliyanie AEHS na radioehkologicheskoe sostoyanie vodoema-ohladitelya. Ekaterinburg: Izd-vo "AkademNauka", 2008. 400 s. (in Russian)]
21. Вода России — Рефтинское водохранилище (В.Ф. Мухутдинов, <http://water-rf.ru> ... Версия от 5 ноября 2018). [Voda Rossii — Reftinskoe vodохранилище (V.F. Muhutdinov, <http://water-rf.ru> ... Versiya ot 5 noyabrya 2018) (in Russian)]
22. Большаков В.Н., Иванова Н.Л. Озерная лягушка (*Rana ridibunda* Pall.) как объект мониторинга во-

- доема-охладителя Рефтинской ГРЭС // Изв. Оренбургского аграр. ун-та. 2013. № 1. С. 245–247. [Bol'shakov V.N., Ivanova N.L. Ozernaya lyagushka (*Rana ridibunda* Pall.) kak ob"ekt monitoringa vodoe-ma-ohladiatelya Reftinskoj GREHS // Izvestiya Oren-burgskogo agrarnogo universiteta. 2013. № 1. S. 245–247. (in Russian)]
23. Иванова Н.Л. Характер и темпы роста озерной лягушки *Pelophylax ridibundus* Pall., интродуцированной в водоемы Среднего Урала // Изв. РАН. Сер. биол. 2017. № 4. С. 413–417. [Ivanova N.L. Harakter i tempy rosta ozernoj lyagushki *Pelophylax ridibundus* Pall., introducirovannoj v vodoemy Srednego Urala // Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaya. 2017. № 4. S. 413–417. (in Russian)]
24. Гусева В.П., Чеботина М.Я., Ищенко В.Г., Берзин Д.Л. Накопление радионуклидов амфибиями (*Pelophylax ridibundus* Pall.), обитающими на Среднем Урале // Сибирский экол. журн. 2017. № 1. С. 99–106. [Guseva V.P., Chebotina M.Ya., Ishchenko V.G., Berzin D.L. Nakoplenie radionuklidov amfibiyami (*Pelophylax ridibundus* Pall.), obitayushchimi na Srednem Urale // Sibirskij ehkologicheskij zhurnal. 2017. № 1. S. 99–106. (in Russian)]
25. Рухванов Л.П. Радиоактивные элементы в окружающей среде и проблемы радиоэкологии. Томск: STT, 2009. 430 с. [Rihvanov L.P. Radioaktivnye ehlementy v okruzhayushchej srede i problemy radio-ehkologii. Tomsk: STT, 2009. 430 s. (in Russian)]

Accumulation of Long-lived Radionuclides by the Marsh Frog in the Cooling Pond of the Beloyarsky NPP

M. Ya. Chebotina^{a, #}, V. P. Guseva^a, and D. L. Berzin^a

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

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

The study of the accumulation of anthropogenic radionuclides ^{90}Sr , ^{134}Cs , ^{137}Cs in the lake frog of the Beloyarsky reservoir and the reference water body (Reftinsky reservoir) was carried out. A considerable variability of indices of individual concentrations of radionuclides in adult amphibians of the studied water bodies was established (^{90}Sr – more than 30 times, ^{137}Cs – by several orders of magnitude). An anomalously high contamination of ^{134}Cs and ^{137}Cs of one frog from the industrial channel of the Beloyarsky reservoir was detected, which could be the result of contact of an animal with a radioactive environment in the area of the nuclear plant. It is shown that at present, as a result of the operation of 2 fast-neutron power units, there is no mass contamination of the amphibians living in the Beloyarsky reservoir with radionuclides ^{90}Sr and ^{137}Cs .

Keywords: lake frog, Beloyarsky reservoir, nuclear power plant, Reftinsky reservoir, ^{90}Sr and ^{137}Cs radionuclides, hydrobionts, concentrations

УДК 539.163:636.03:591.132

АНАЛИЗ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВСАСЫВАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2021 г. Н. Н. Исамов^{1,*}, С. В. Фесенко¹¹ Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*E-mail: nizomis@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.06.2020 г.

После доработки 22.10.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Представлен анализ литературных данных по параметрам всасывания радионуклидов в желудочно-кишечном тракте сельскохозяйственных животных, полученных в полевых и лабораторных экспериментах с 1960-х годов по настоящее время. Коэффициенты всасывания для разных радионуклидов образуют следующий ряд: $^{239}\text{Pu} < ^{144}\text{Ce} \approx ^{91}\text{Y} < ^{54}\text{Mn} \approx ^{95}\text{Zr} \approx ^{106}\text{Ru} \approx ^{238}\text{U} < ^{210}\text{Pb} \approx ^{60}\text{Co} \approx ^{59}\text{Fe} \approx ^{140}\text{Ba} \approx ^{110\text{m}}\text{Ag} \approx ^{210}\text{Po} \approx ^{185}\text{W} < ^{45}\text{Ca} \approx ^{65}\text{Zn} \approx ^{90}\text{Sr} \approx \text{Te} \approx ^{226}\text{Ra} < ^{137}\text{Cs} \approx ^{32}\text{P} \approx ^{99}\text{Tc} < ^3\text{H} < ^{131}\text{I}$. Полученная информация может быть использована для оценки и прогнозирования последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды, построения моделей поступления и выведения радионуклидов из организма животных, нормирования содержания радионуклидов в тканях животных, разработки средств снижения перехода радионуклидов из кормов в продукцию животноводства.

Ключевые слова: радионуклиды, крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи, куры, всасывание радионуклидов в желудочно-кишечном тракте животных

DOI: 10.31857/S0869803121010069

Радиоэкология как наука, изучающая поведение радионуклидов в окружающей среде, получила развитие в 1950-х годах. Первоначально целью этих исследований была оценка прямого действия ионизирующей радиации на растения и животных. Впоследствии было уточнено, что негативное воздействие на эти объекты происходит в результате как внешнего, так и внутреннего облучения [1, 2]. Исследования воздействия глобальных выпадений на человека показали, что некоторые радионуклиды, такие как ^{90}Sr , ^{131}I и ^{137}Cs , являются довольно подвижными в окружающей среде. Накапливаясь в продуктах питания, главным образом животного происхождения, они служат причиной значительного вклада в эффективную дозу облучения населения [2]. Вследствие этого первые исследования, выполненные в СССР по изучению поступления радионуклидов в продукты питания животного происхождения, были сосредоточены на изучении поведения продуктов деления, включая три наиболее подвижных радионуклида: ^{90}Sr , ^{131}I и ^{137}Cs , а также $^{103/106}\text{Ru}$ и $^{141/144}\text{Ce}$ [3–37].

Использование ядерной энергии в мирных целях, а также возникновение аварий на объектах ядерно-топливного цикла стимулировали даль-

нейшее проведение широкого спектра экспериментов на животных по изучению поступления и накопления радионуклидов, таких как ^3H [28–30], продуктов нейтронной активации (^{54}Mn , ^{60}Co , ^{65}Zn) [3, 30], естественных радионуклидов (^{238}U , ^{226}Ra и ^{210}Pb) [22, 25, 30] и трансурановых радионуклидов (^{237}Np , ^{239}Pu , ^{241}Am) в биологических объектах [8, 28–30].

Поскольку изначально целью исследований, связанных с вопросами миграции радионуклидов в трофической цепи животных, была оценка последствий ядерной войны или аварийных ситуаций на объектах ядерно-топливного цикла, большинство экспериментов проводили для изучения закономерностей накопления и выведения в условиях однократного поступления радионуклидов [27]. Однако в ряде исследований применялось и хроническое введение изотопов в организм животных для изучения количественных параметров накопления радионуклидов в условиях установления равновесия в распределении такового между содержимым желудочно-кишечного тракта и органами при постоянном поступлении радионуклидов. При этом используется эмпирически определяемый параметр как кратность накопления, который характеризует состояние рав-

новесия между рационом и организмом в том смысле, что скорости поступления радионуклидов в органы и выведения из них практически сравнялись и дальнейшее поступление в организм не сопровождается существенным изменением содержания радионуклида. В экспериментах использовали различные виды сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, овцы и козы), моногастричных (свиньи) и птиц (преимущественно куры) [13, 19, 21, 24].

Всасывание радионуклидов в желудочном кишечном тракте (ЖКТ) является первым этапом при поступлении радионуклидов в организм животных, а величина коэффициента всасывания (A_i) определяет содержание радионуклидов в других органах и тканях. Вследствие этого оценка коэффициентов всасывания радионуклидов в ЖКТ различных видов продуктивных сельскохозяйственных животных и птиц рассматривалась как одна из первоочередных задач радиоэкологических экспериментов. В этих исследованиях изучалось влияние на коэффициент всасывания таких модифицирующих факторов, как состав рациона животных (в том числе присутствие в нем аналоговых макро- и микроэлементов), физико-химические свойства радионуклидов и возраст животных [8].

Целью данной работы являлись обобщение данных по коэффициентам абсорбции радионуклидов в ЖКТ и оценка роли факторов, определяющих всасывание радионуклидов в желудочном кишечном тракте сельскохозяйственных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Данные исследований, представленных в настоящей статье, получены при использовании однотипной методики. Подопытные животные были разделены на две группы с одинаковыми половозрастными характеристиками и получали один и тот же основной рацион. Данные по количеству голов каждого вида представлены в табл. 1–7. Первой группе животных задавали радионуклиды перорально, а второй группе вводили одинаковое количество радионуклида внутривенно. Через 24 ч после введения проводили убой животных обеих групп и измеряли удельную активность радионуклидов во всех тканях и органах. Радионуклиды, как правило, вводились в дозе 5.0×10^4 – 1.0×10^5 Бк на 1 кг живой массы. Коэффициент всасывания (A_i) рассчитывали методом сравнения задерживания радионуклида в организме животных после однократного орального и парентерального его введения по формуле:

$$A_i = \frac{A_1}{A_2} \times 100\%, \quad (1)$$

где A_i — величина всасывания радионуклида из ЖКТ в кровь; A_1 — содержание радионуклида в организме при оральном его поступлении; A_2 — содержание радионуклида в организме при парентеральном его введении (в %).

В работах зарубежных авторов коэффициент всасывания (f_i , безразмерный) определялся как отношение содержания радионуклида в организме при оральном *per os* (A_o) и внутривенном поступлении (A_i) радионуклида [39]. Основой служил подход, используемый при изучении метаболизма питательных элементов с помощью метода меченых атомов. Этот метод оказался более чувствительным и позволял определять величину всасывания из источников с более низкой доступностью, чем измерения концентрации радионуклидов в фекальных выделениях. В то же время следует отметить отсутствие принципиальных различий между подходами, используемыми в России и в западных странах, что позволило сравнить результаты исследований по оценке параметров всасывания радионуклидов в ЖКТ, представленных в настоящей работе, с результатами аналогичных исследований, проведенных в других странах. В настоящей работе использовали обозначение коэффициента всасывания в виде отношения содержания радионуклида в организме при оральном *per os* (A_o) и внутривенном поступлении (A_i) радионуклида, т.е. как долю сорбированного радионуклида.

В большинстве экспериментов радионуклиды в виде хлористых солей (для катионов) добавляли в воду, используемую при поении животных, или вносили в корма рациона, затем определяли концентрацию радионуклидов в рационе и количество потребленных кормов и воды. рН применяемых растворов, внесенных как в корма, так и в воду, составляла 3.0 для хлоридов. При использовании радиоактивных солей нитратов рН растворов варьировала в пределах от 1.5 до 1.7. Для введения радионуклидов подсосным животным специально был сконструирован шприц-катетер, позволяющий без потерь проводить затравку молодняка. Однако в некоторых экспериментах телятам-молочникам выпаивали предварительно загрязненное радионуклидами молоко.

Данные были введены в базу данных, созданную с помощью программы EXCEL Microsoft, обработку данных и графическое представление результатов осуществляли с помощью программ EXCEL, STATISTICA v. 10 и GRAPHER v. 9.

Таблица 1. Коэффициенты всасывания (f_1) в ЖКТ взрослого крупного рогатого скота
Table 1. Absorption coefficient (f_1) values in the GIT of the adult cattle

Радионуклид	Физико-химическая форма	f_1^*	N	Возраст (лет)	Ссылка
^3H	HTO	0.92 ± 0.014	НД**	НД	[29]
^{22}Na	NaCl	$(9.6 \pm 0.14) \times 10^{-2}$	10	6	[10]
^{45}Ca	CaCl_2	0.11 ± 0.021	10	5	[33]
^{54}Mn	MnCl_2	$(5.0 \pm 0.8) \times 10^{-3}$	4	НД	[29]
^{59}Fe	FeCl_3	$(4.2 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	12	3.3	[21]
^{60}Co	CoCl_2	0.024	4	10	[32]
^{65}Zn	ZnCl_2	0.2	4	1.5	[32]
^{65}Zn	ZnCl_2	0.11	4	8	[32]
$^{89/90}\text{Sr}$	SrCl_2	0.11 ± 0.009	5	8	[9]
^{90}Sr	SrCl_2	0.16 ± 0.04	4	НД	[29]
^{90}Sr	SrCl_2	$(6.4 \pm 0.5) \times 10^{-2}$	7	1.48	[11]
^{95}Zr	ZrCl_2	$(6.8 \pm 1.5) \times 10^{-3}$	5	НД	[31]
^{106}Ru	$\text{Ru}(\text{NO}_3)_2$	$(2.3 \pm 0.3) \times 10^{-2}$	5	НД	[31]
^{131}I	KI	1.00	4	НД	[30]
^{137}Cs	CsCl	0.50 ± 0.056	НД	НД	[17]
^{137}Cs	CsCl	0.54	5	5	[31]
^{140}Ba	BaCl_2	0.05	4	НД	[30]
^{144}Ce	CeCl_3	$(5.5 \pm 1.0) \times 10^{-4}$	5	5	[31]
^{210}Pb	НД	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^{-2}$	6	НД	[35]
^{238}U	$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$(1.2 \pm 0.2) \times 10^{-2}$	6	5–9	[25]
^{238}U	$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$(1.0 \pm 0.1) \times 10^{-2}$	НД	НД	[22]

* Среднее $\pm$ станд. откл.

** НД – нет данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика концентрации радионуклидов в крови сельскохозяйственных животных после однократного введения

Изучение всасывания радионуклидов проведено в основном в краткосрочных экспериментах с однократным введением радионуклидов в организм животных. Концентрация радионуклидов в крови достаточно быстро нарастала, достигая максимума, и затем плавно уменьшалась вследствие выведения радионуклидов из организма [36].

Время достижения максимального значения концентрации радионуклидов в крови являлось важным параметром, характеризующим динамику перехода радионуклидов из кормов в кровь (табл. 8). Данные табл. 8 суммированы из обзоров [29, 38] и результатов экспериментов со свежими продуктами деления, проведенных на площадке НПО «Маяк» [36], а также данных, приведенных в публикациях [29, 38].

В некоторых ситуациях данные табл. 8 представляли дополнительный результат радиобиологических исследований, направленных на оценку последствий облучения животных инкорпорированными радионуклидами. Так, Фёдоров и др. [36], изучая биологические эффекты внутреннего облучения 40 коров в возрасте 4–7 лет со средним живым весом 472 ± 23 кг, получил данные по динамике содержания ^{89}Sr , ^{131}I , ^{132}Te , ^{140}Ba и ^{99}Mo в различных тканях животных. Отметим, что полученные в этих исследованиях значения достаточно хорошо согласуются с данными обзора [29].

Следует также отметить, что у овец и коз максимальные концентрации радионуклидов наблюдали раньше, чем у крупного рогатого скота, а для моногастричных животных (свиньи) были зарегистрированы наименьшие сроки регистрации пика содержания радионуклидов в крови.

Наименьшее время (3–7 ч), необходимое для достижения максимальной концентрации в кро-

Таблица 2. Коэффициенты всасывания (f_1) радионуклидов в ЖКТ взрослых овец
Table 2. Absorption coefficient (f_1) values in the GIT of the adult sheep

Радионуклид	Физико-химическая форма	F_1^*	N	Возраст (лет)	Ссылка
^{45}Ca	CaCl_2	0.35	14	НД**	[28]
^{60}Co	CoCl_2	3.5×10^{-2}	10	1.48	[28]
^{65}Zn	ZnCl_2	$(8.4 \pm 1.9) \times 10^{-2}$	6	1.48–1.97	[3]
^{65}Zn	В составе кормов	$(5.3 \pm 1.6) \times 10^{-2}$	6	1.48–1.97	[3]
^{65}Zn	ZnCl_2	0.10 ± 0.026	6	1.48	[28]
^{90}Sr	SrCl_2	$(8.5 \pm 1.7) \times 10^{-2}$	4	3	[6]
^{90}Sr	SrCl_2	$(8.3 \pm 2.1) \times 10^{-2}$	НД	2.3	[6]
^{90}Sr	SrCl_2	$(9.0 \pm 0.5) \times 10^{-2}$	НД	3	[13]
^{91}Y	$\text{Y}(\text{NO}_3)_2$	$(5.0 \pm 1.5) \times 10^{-4}$	НД	НД	[23]
^{131}I	NaI	1.0	НД	НД	[28]
^{106}Ru	$\text{Ru}(\text{NO}_3)_2$	$(1.5 \pm 0.4) \times 10^{-3}$	НД	НД	[28]
^{137}Cs	CsCl	0.57 ± 0.14	НД	НД	[28]
^{137}Cs	CsCl	0.56	4	3	[12]
^{144}Ce	CeCl_3	$(3.0 \pm 0.4) \times 10^{-4}$	4	3	[6]
$^{141/144}\text{Ce}$	CeCl_3	9.0×10^{-4}	6	0.5	[8]
^{144}Ce	CeCl_3	3.0×10^{-4}	6	1.5 г	[8]

* Среднее $\pm$ станд. откл.

** НД — нет данных.

Таблица 3. Коэффициенты всасывания (f_1) в ЖКТ взрослых коз
Table 3. Absorption coefficient (f_1) values in the GIT of the adult goat

Радионуклид	Физико-химическая форма	f_1^*	N	Возраст (лет)	Ссылка
^{45}Ca	CaCl_2	0.20 ± 0.034	12	1.48	[23]
^{60}Co	CoCl_2	$(4.7 \pm 0.5) \times 10^{-2}$	6	1.07	[28]
	CoCl_2	$(6.3 \pm 1.1) \times 10^{-2}$	4	1.48	[32]
	CoCl_2	$(6.7 \pm 0.9) \times 10^{-2}$	4	2.14	[32]
^{90}Sr	SrCl_2	$(5.9 \pm 0.6) \times 10^{-2}$	20	3.0	[28]
	SrCl_2	$(8.6 \pm 3.4) \times 10^{-2}$	12	НД	[40]
	SrCl_2	$(9.8 \pm 0.4) \times 10^{-2}$	6	2.46	[13]
^{106}Ru	$\text{Ru}(\text{NO}_3)_2$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	10	2.0	[28]
^{131}I	Iodide	0.70	НД	НД	[16]
^{137}Cs	CsCl	0.68 ± 0.073	20	3.0	[28]

* Среднее $\pm$ станд. откл.

** НД — нет данных.

ви крупного рогатого скота, отмечено для ^{32}P и ^{131}I , промежуточное время (12–24 ч) характерно для ^3H , ^{60}Co , ^{45}Ca , $^{89,90}\text{Sr}$, ^{137}Cs , ^{140}Ba , ^{59}Fe , ^{140}Ba , и наибольшее время достижения максимум (30–60 ч) наблюдалось для ^{132}Te и ^{185}W .

Существует два вида возможных неопределенностей, представленных в табл. 8, связанных с оценкой коэффициента всасывания радионуклидов в ЖКТ животных, проведенных в Советском Союзе [40]. Так, исследования были относитель-

Таблица 4. Коэффициенты всасывания (f_1) радионуклидов в ЖКТ свиней
Table 4. Absorption coefficient (f_1) values in the GIT of the adult pigs

Радионуклид	Физико-химическая форма	f_1^*	N	Возраст (лет)	Ссылка
^{32}P	Na_2HPO_4	0.50	14	0.29	[18]
^{59}Fe	FeCl_3	0.21 ± 0.7	7	0.56	[32]
^{60}Co	CoCl_2	0.028	7	2.0	[32]
^{65}Zn	ZnCl_2	0.59	10	0.33	[32]
^{65}Zn	ZnCl_2	0.51 ± 0.018	12	0.33	[28]
^{90}Sr	SrCl_2	0.14 ± 0.032	6	3.0	[26]
^{90}Sr	SrCl_2	0.13 ± 0.011	10	3.0	[23]
^{90}Sr	SrCl_2	0.19 ± 0.014	7	3.0	[14]
^{106}Ru	$\text{Ru}(\text{NO}_3)_2$	0.011 ± 0.001	24	0.6	[15]
^{137}Cs	CsCl	0.73	6	0.57	[37]
^{185}W	$\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.13	6	30 дней	[32]
^{239}Pu	Nitrate	$(1.7 \pm 0.5) \times 10^{-5}$	6	540 дней	[28]
^{239}Pu	Citrate	1.9×10^{-3}	6	75 дней	[7]
^{238}U	$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.012 ± 0.004	7	15 дней	[22]

* Среднее $\pm$ станд. откл.

Таблица 5. Коэффициенты всасывания (f_1) в ЖКТ взрослых кур
Table 5. Absorption coefficient (f_1) values in the GIT of the adult hens

Радионуклид	Физико-химическая форма	f_1^*	N	Возраст (лет)	Ссылка
^3H	НТО	0.9 ± 0.005	НД**	НД	[28]
^{45}Ca	CaCl_2	0.60 ± 0.07	10	0.66	[38]
^{59}Fe	FeCl_3	0.72 ± 0.056	НД	НД	[28]
^{60}Co	CoCl_2	0.35 ± 0.02	НД	НД	[28]
^{65}Zn	ZnCl_2	0.68 ± 0.07	НД	НД	[28]
^{65}Zn	ZnCl_2	0.64 ± 0.08	НД	НД	[28]
^{90}Sr	SrCl_2	0.60 ± 0.1	10	0.66	[19]
^{90}Sr	SrCl_2	0.60 ± 0.055	12	3.01	[23]
^{106}Ru	$\text{Ru}(\text{NO}_3)_2$	0.031 ± 0.04	НД	НД	[28]
^{137}Cs	CsCl	0.68 ± 0.05	10	0.74	[19]
^{238}U	$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	0.015 ± 0.002	6	0.74	[25]

* Среднее $\pm$ станд. откл.

** НД – нет данных.

но кратковременными, в результате чего животных забивали на следующий день после введения радионуклидов. Определение коэффициента всасывания с помощью подхода, описанного выше, требует, чтобы вводимые и поглощаемые радионуклиды находились в равновесии во всех измеренных путях (органах и тканях). В течение пер-

вых 24 ч после поступления радионуклидов в организм могут все еще происходить быстрые изменения в концентрации радионуклидов в тканях животных как при внутривенном, так и пероральном введении изотопов, препятствуя достижению равновесия между содержанием радионуклидов в некоторых органах и тканях. Так,

Таблица 6. Параметры статистической модели, описывающей всасывание радионуклидов в ЖКТ животных в зависимости от возраста**Table 6.** Parameters of a statistical model describing the absorption of radionuclides in animal gastrointestinal tract as a function of age

Радионуклид	Вид животных	N	A	$B, \text{сут}^{-1}$	$T_{1/2}, \text{сут}$	Период наблюдения, сут	C	R^2	Ссылка
^{90}Sr	КРС	6	0.85	0.011	63	3–1100	0.08	0.98	[13]
^{90}Sr	КРС	2	2.8	0.53			0.08	0.80	[13]
^{90}Sr	Овцы	3–5	0.99	0.012	57.75	3–240	0.05	0.96	[28]
^{90}Sr	Овцы	6	2.83	0.53				0.80	[28]
^{90}Sr	Козы	5	1.4	0.025	27.72	20–1080	0.05	0.97	[28]
^{90}Sr	Козы	6	2.3	0.49				0.83	[28]
^{90}Sr	Свиньи	6	0.9	0.01	69.3	30–900	0.1	0.98	[13]
^{90}Sr	Свиньи	10	3.1	0.45				0.97	[13]
^{60}Co	Овцы	7–9	0.96	0.007	99	1–1080	0.04	0.92	[32]
^{60}Co	Овцы	5–6	0.99	0.35				0.68	[32]
^{137}Cs	Овцы	13	0.4	0.09	7.7	1–300	0.58	0.94	[12]
^{137}Cs	Овцы	10	0.88	0.085				0.65	[12]
^{137}Cs	Козы	12	0.35	0.05	13.86	1–300	0.55	0.96	[12]
^{137}Cs	Козы	10	0.87	0.07				0.63	[12]
^{59}Fe	КРС	6	0.95	0.025	27.72	1–1190	0.04	0.97	[32]
^{59}Fe	КРС	12	0.54	0.33				0.94	[32]
^{59}Fe	Свиньи	7	0.85	0.022	31.5	1–210	0.15	0.97	[32]
^{59}Fe	Свиньи	10	0.72	0.16				0.74	[32]
^{65}Zn	КРС	4–5	0.66	0.2		1–2920		0.99	[32]

значения концентрации в плазме крови не достигали пика для некоторых радионуклидов на протяжении более чем 20 ч после введения, а максимум концентрации во всех других тканях наступал значительно позднее (табл. 8). В зависимости от массы тела и интенсивности межклеточного обмена будут наблюдаться различия этого показателя между видами животных.

В зависимости от путей поступления в некоторых случаях с увеличением возраста при оральном введении величина всасывания уменьшается, а после внутривенного введения остается постоянной. Бутовым [12] показано, что содержание ^{137}Cs в организме коз при оральном введении уменьшается с возрастом (10–84 дней) в 1.65 раза, а при внутривенном введении практически не изменяется. Содержание ^{137}Cs в организме овец при оральном введении с возрастом (1–96 мес.) уменьшается в 2 раза, в то время как при внутривенном введении — лишь в 1.3 раза [12]. Аналогичные закономерности на лактирующих коровах

и телятах были выявлены Сироткиным и соавт. [28, 31].

По данным Бересфорда и соавт. [41] поведение Cs , Sr , I в плазме крови жвачных животных (овцы) после перорального и внутривенного введения можно считать одинаковым (при условии, что радионуклид был введен в растворимой форме). Вместе с тем есть свидетельства того, что применение этого подхода для оценки всасывания $^{110\text{m}}\text{Ag}$ в ЖКТ имеет свои особенности, поскольку распределение этого радионуклида между тканями животных и скорость его выведения из их организма зависят от места поступления. Оказалось, что эти показатели отличались при введении $^{110\text{m}}\text{Ag}$ в яремную или печеночную портальную вену [39].

По мере увеличения скорости переноса радионуклидов с кровотоком в организме может произойти занижение оценки их абсорбции с увеличением массы тела (например, крупный рогатый скот может иметь более низкий коэффициент всасывания, чем овцы). Кроме того, перенос ра-

Таблица 7. Сравнение коэффициентов всасывания радионуклидов в ЖКТ животных разного возраста
Table 7. Comparison of absorption coefficients of radionuclides in GIT of animals of different age

Радионуклид	Вид	N	Возраст, дни		F_1		Кратность снижения	Ссылка
			молодняк	взрослые	молодняк	взрослые		
^{60}Co	КРС		1	3600	0.47	0.024	20	[32]
^{nat}U	КРС		30	1080	0.09 ± 0.03	0.01 ± 0.001	9.0	[22]
^{90}Sr	Куры	12	20	90	0.5	0.18	2.8	[23]
^{90}Sr	Куры	14	20	1100	0.5	0.6	0.83	[23]
^{nat}U	Куры		1	300	0.10 ± 0.02	0.015 ± 0.00	6.6	[22, 25]
^{65}Zn	Овцы	6	1	720	0.47 ± 0.05	0.084 ± 0.02	5.5	[3]
^{1106}Ru	Свиньи	48	20	220	0.02 ± 0.003	0.011 ± 0.001	1.8	[15]
^{137}Cs	Свиньи		0.57	180	0.73	0.51	1.4	[37]
^{60}Co	Свиньи		60	3600	0.68	0.028	24	[32]
^{65}Zn	Свиньи		60	129	0.71	0.59	1.2	[32]

дионуклидов из желудочно-кишечного тракта в кровь у моногастрических (свиньи) протекает более быстрыми темпами по сравнению со жвачными видами животных (табл. 8).

Всасывание радионуклидов в ЖКТ взрослых животных

Крупный рогатый скот. Первые эксперименты по изучению всасывания ^{90}Sr и ^{137}Cs в ЖКТ крупного рогатого скота были выполнены в середине 1950-х годов Ильиным и Москалёвым [17]. В последующем, в рамках программы исследований на Южном Урале, была поставлена серия экспериментов с целью определения количественных параметров миграции радионуклидов в трофической цепи сельскохозяйственных животных [9–11, 21, 29–31]. Большинство опытов проводилось на взрослых дойных коровах в возрасте 5–6 лет с живой массой 450–470 кг и низкой молочной продуктивностью 8–10 л в сутки (табл. 1).

При выборе значений, приведенных в табл. 1, в общей сложности были проанализированы результаты 20 экспериментов из 13 публикаций. К числу наиболее важных литературных источников можно отнести работы Сироткина и др. [28–31], Бурова [9] и Мартюшова и соавт. (1984) [22].

Анализ этих данных, приведенных в табл. 1, показывает широкий диапазон варьирования коэффициентов всасывания радионуклидов в ЖКТ в зависимости от изотопа, вида и возраста животных. Данные по коэффициентам всасывания некоторых радионуклидов в желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота показывают, что его величина изменяется от 0.01 до 1.0. Наиболее плохо всасываются трудно растворимые радионуклиды, а коэффициенты всасывания для

изученных радионуклидов по величине могут быть расположены в ряд: ^{144}Ce , ^{54}Mn , ^{95}Zr ($0.5\text{--}7.0$) $\times 10^{-3} < ^{238}\text{U}$, ^{210}Pb , ^{106}Ru , ^{60}Co , ^9Fe , ^{140}Ba ($1.0\text{--}5.0$) $\times 10^{-2} < ^{22}\text{Na}$, ^{45}Ca , ^{65}Zn , ^{90}Sr , ^{65}Zn ($1.0\text{--}2.0$) $\times 10^{-1} < ^{137}\text{Cs}$ (5.0) $\times 10^{-1} < ^3\text{H}$, ^{131}I ($0.9\text{--}1.0$).

Полученные в отечественных исследованиях значения коэффициентов всасывания хорошо согласуются с данными зарубежных исследований, несмотря на различия в породном составе животных, возрасте, рационах кормления и продуктивности. Значения коэффициентов всасывания ^{90}Sr , ^{140}Ba , ^{238}U и ^{210}Pb в желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота (табл. 1) также находятся в согласии с данными зарубежных источников [52, 56]. В статье Бересфорда и соавт. [39] приводится более высокое значение коэффициента всасывания для молочного скота (0.73), в результате введения *per os* раствора CsCl. В ряде работ отечественных авторов приводятся более низкие значения поглощения Cs, заданного таким же способом (CsCl) у крупного рогатого скота и овец. Значение f_1 для ^{106}Ru (2.3 ± 0.3) $\times 10^{-2}$, введенного в форме $\text{Ru}(\text{NO}_3)_2$, достаточно хорошо совпадает со средним значением коэффициентов всасывания, приведенных в обзоре Котри [51] для взрослых животных при поступлении в составе для хлоридов и оксидов (0.05), хотя и существенно меньше значения, полученного при внесении рутения в качестве комплексного соединения — аммонийной соли нитрозопентахлорида рутения (0.15). Значение коэффициентов всасывания Pb из ЖКТ в организм крупного рогатого скота составило 0.027 (табл. 1). Это значение достаточно близко к диапазону значений f_1 для жвачных животных, приведенных в рекомендациях по питанию молочного скота NRC (0.03–0.10) и в обзоре

Таблица 8. Периоды времени для достижения максимальных концентраций радионуклидов в крови взрослых животных после однократного перорального введения

Table 8. Time for achieving radionuclide peak concentrations in animal blood after single oral administration to adult animals

Радионуклид	Время достижения максимальной концентрации в крови, ч	Ссылка
Крупный рогатый скот		
^3H	12*	[29]
^{32}P	3–5**	[29]
^{45}Ca	14–20	[29]
^{59}Fe	22–26	[28]
^{60}Co	12	[29]
$^{89/90}\text{Sr}$	12–24	[29]
^{89}Sr	36	[36]
^{99}Mo	6	[36]
^{99}Mo	6–8	[29]
^{131}I	4–6	[29]
^{131}I	3	[36]
^{132}Te	48	[36]
^{137}Cs	16–22	[29]
^{140}Ba	20–28	[29]
^{140}Ba	24	[36]
^{185}W	60	[29]
Овцы		
^{59}Fe	12	[38]
^{65}Zn	16–20	[29]
^{137}Cs	12–24	[29]
Козы		
^{90}Sr	10–12	[29]
^{99}Mo	4–8	[29]
^{137}Cs	12–24	[29]
Свиньи		
^{32}P	1	[38]
^{59}Fe	2–3	[38]
^{90}Sr	6–12	[29]
^{137}Cs	6–12	[29]

* Среднее арифметическое из одного эксперимента.

** Диапазон по набору экспериментов с животными разного возраста.

по метаболизму токсических элементов у домашних животных (0.01–0.18) [47, 59].

Овцы и козы. Для оценки параметров всасывания радионуклидов в организме овец и коз были проанализированы результаты 25 экспериментов (табл. 2). Основными источниками информации при подготовке таблицы служили оригинальные работы Булдакова [5, 6, 8], Бурова [11–13], а также обзор Сироткина [28].

В экспериментах с овцами было задействовано от 10 до 30 голов взрослых овец 2–3 лет возраста (живая масса 38–42 кг) (табл. 2). Помимо радионуклидов в составе растворов солей хлорида или нитрата, ^{65}Zn задавали вместе с инкорпорированным в корм радионуклидом (выращенным на почвах, загрязненных ZnCl_2).

Ранжирование радионуклидов на основе коэффициентов всасывания в целом повторяет аналогичный ряд, полученный для крупного рогатого скота: ^{144}Ce , ^{91}Y (3.0×10^{-4} – 9.0×10^{-4}) < ^{106}Ru (1.5×10^{-3}) < ^{60}Co (3.5×10^{-2}) < ^{90}Sr , ^{65}Zn , ^{45}Ca (0.1–0.3) < ^{137}Cs (0.6) < ^{131}I (1.0).

На основе экспериментов с ^{137}Cs , вводимым как в виде CsCl , так и в составе загрязненных кормов, Бересфорд [50], получил коэффициент всасывания в диапазоне 0.63–0.99 (среднее значение 0.8). Отметим, что это значение выше среднего значения f_1 (0.57 ± 0.14), опубликованного Сироткиным [28] и существенно выше значения 0.17, представленного в ранней работе Булдакова [6].

Среднее значение f_1 для ^{106}Ru в табл. 2 (1.5 ± 0.4) $\times 10^{-3}$ в целом согласуется со средним значением f_1 для ^{106}Ru , введенного в виде хлористой соли в организм 5-месячных ягнят 3.4×10^{-3} , полученное Бересфордом [50]. В исследованиях на 5-месячных ягнятах, которым вводили радиоцезий в виде хлорида, Бересфорд [50] получил коэффициент всасывания, равный 3.4×10^{-3} . Это значение согласуется с большинством результатов, полученных отечественными авторами для жвачных животных.

При проведении экспериментов на козах обычно использовали взрослых животных в возрасте 2–3 лет с живой массой 33–37 кг. Выполнен анализ данных девяти публикаций, содержащих результаты двенадцати экспериментов с шестью радионуклидами (табл. 3). В целом коэффициенты всасывания для коз и овец довольно близки, а ранжирование радионуклидов на основе коэффициентов всасывания можно представить в виде следующего ряда: ^{106}Ru (1.4×10^{-3}) < ^{60}Co (4.7 – 6.7) $\times 10^{-2}$ < ^{90}Sr , ^{45}Ca (0.59 – 2.0) $\times 10^{-1}$ < ^{137}Cs $\approx$ ^{131}I (0.7).

При анализе данных табл. 3 стоит отметить довольно низкие значения коэффициента всасывания ^{131}I у коз, приведенные в работе Дмитро-

ченко [16]. Достаточно низкие значения коэффициента всасывания также отмечены для ^{45}Ca . В то же время данные по ^{90}Sr и ^{137}Cs для коз находятся в полном согласии с аналогичными значениями для овец.

Свины. Информация, представленная в табл. 4, включает в себя сведения как по взрослым, так и по молодым животным, для некоторых радионуклидов имеются данные только по молодым животным [7, 22]. Были рассмотрены результаты 29 экспериментов на свиньях (табл. 4). Живая масса свиней (крупной белой породы) изменялась с возрастом следующим образом: 1.6–3.0 кг для поросят в возрасте 5–10 дней; 4.5–12.0 кг для поросят в возрасте 20–60 дней; 30–70 кг для поросят в возрасте от 120–260 дней и 140–160 кг для свиней в возрасте от 360–450 дней.

Несмотря на то что большинство исследований было посвящено вопросам, связанным с поступлением ^{90}Sr в организм животных, количественные параметры миграции некоторых менее изученных радионуклидов (^{32}P , ^{185}W и ^{239}Pu), введенных в составе цитрата или нитрата, также представлены в работах [7, 18, 28].

Значения коэффициентов всасывания в ЖКТ свиней существенно выше параметров всасывания, полученных в аналогичных экспериментах с крупным рогатым скотом, овцами и козами. По-видимому, это связано с анатомо-физиологическими особенностями строения однокамерного желудка.

Величина абсорбции радиоцезия из желудочно-кишечного тракта свиней, оцененная на основе зарубежных источников и обзоров, считается близкой к 1.0 [40, 51]. Значение, полученное отечественными исследователями для свиней, оказалось несколько ниже, чем приведено в международных обзорах [46, 51]. Это может быть связано как с различиями физико-химических свойств введенного в организм изотопа, так и с использованием в экспериментальных работах животных различных возрастных категорий.

На основе данных табл. 4, коэффициенты всасывания радионуклидов в ЖКТ свиней можно представить в виде следующего ряда: ^{239}Pu $(0.017\text{--}1.9) \times 10^{-3} \ll ^{106}\text{Ru} \approx ^{238}\text{U}$, ^{60}Co $(1.0\text{--}2.8) \times 10^{-2} < ^{90}\text{Sr} \approx ^{185}\text{W} \approx ^{59}\text{Fe}$ $(1.3\text{--}2.1) \times 10^{-1} < ^{32}\text{P} \approx ^{65}\text{Zn}$ $(5.0\text{--}5.9) \times 10^{-1} < ^{137}\text{Cs}$ (0.73).

Полученные значения коэффициентов всасывания для свиней в большинстве случаев (за исключением ^{137}Cs) выше соответствующих значений для коз и овец. Относительно высокие значения f_1 для ^{185}W , что можно объяснить как физико-химическими свойствами элемента, так и специфичностью основного места депонирования радионуклида в костной ткани, почках, печени и селезенке.

Куры. Данные по коэффициентам всасывания радионуклидов в ЖКТ кур, приведенные в табл. 5, получены на основе анализа результатов 17 экспериментов.

В экспериментах, как правило, использовали кур Русской белой породы в возрасте 240–270 дней с живой массой приблизительно 1.5 кг. Большинство данных относятся к ^{90}Sr и были получены Колдаевой и соавт. [19, 20]. Однако в литературе также имеются данные и для менее изученных радионуклидов, таких как ^3H , ^{45}Ca и ^{238}U . Значения f_1 для кур образуют ряд, согласующийся с аналогичными рядами для других животных, представленными в настоящей работе: ^{238}U , $^{106}\text{Ru} < (1.5\text{--}3.1) \times 10^{-2} < ^{60}\text{Co}$, ^{45}Ca , ^{90}Sr , ^{65}Zn , ^{137}Cs , ^{59}Fe $(3.5\text{--}7.2) \times 10^{-1} < ^3\text{H}$ (0.9).

Коэффициенты всасывания для радионуклидов, относящихся к элементам с низкими значениями f_1 , в желудке кур оказались существенно выше, чем в ЖКТ млекопитающих. Значения f_1 радионуклидов с высокими показателями всасывания в ЖКТ млекопитающих находились на том же уровне.

При анализе данных табл. 5 обращает на себя внимание, что значения f_1 варьируют в гораздо более узком диапазоне, чем аналогичные данные для млекопитающих, а параметры всасывания в ЖКТ для многих радионуклидов важных для развития довольно близки. В целом коэффициенты всасывания ^{238}U в желудке кур находятся в соответствии с данными зарубежных публикаций [50, 55]. Следует отметить, что некоторые отечественные работы, такие как публикация Пристера [25], были переведены на английский язык и впоследствии использовались при составлении зарубежных обзоров.

Зависимость коэффициента всасывания от возраста животных

Всасывание радионуклидов в ЖКТ животных является сложным физиологическим процессом, который зависит от многих факторов. Отличия в строении желудка у жвачных животных от однокамерного желудка свиньи оказывают существенное воздействие на время пребывания кормовых масс в ЖКТ и доступность радионуклидов для всасывания радионуклидов. Желудок свиньи отличается от жвачных животных и физиологией пищеварения. Особенностью пищеварения у поросят является отсутствие в желудочном соке свободной соляной кислоты после рождения. Начиная с 3-й декады жизни поросят выделение соляной кислоты, а также интенсивность переваривания кормовых масс желудочным соком повышается. Свойства стенок ЖКТ и, в частности, способность к всасыванию за счет увеличения проницаемости клеточных мембран, а также скорость ме-

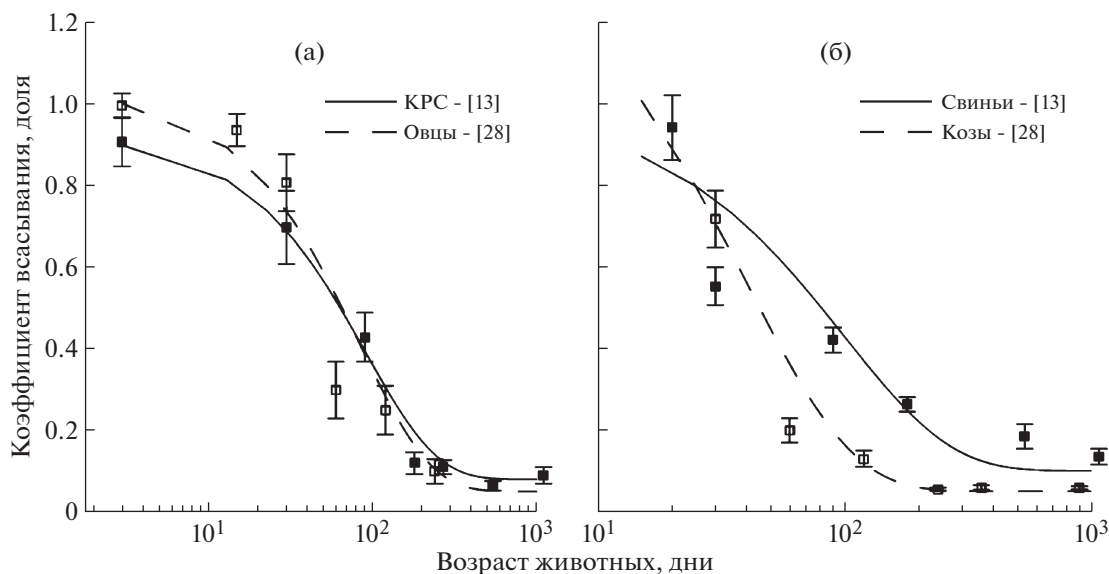


Рис. 1. Влияние возраста животных на коэффициенты всасывания ^{90}Sr для КРС и овец (а), свиней и коз (б).
Fig. 1. Variation with animal age in ^{90}Sr absorption factors for cattle and sheep (a), pigs and goats (b).

таболизма элементов в организме животных также изменяются с возрастом животных.

Оценка значений f_1 в зависимости от возраста в динамике является очень трудоемким экспериментом и требует существенно большего числа животных, чем это необходимо для оценки этого параметра для взрослых особей, поскольку основывается на забое животных различного возраста.

В то же время эти данные имеют как практическое значение, поскольку для потребления могут использоваться молодые животные, так и теоретическое — для изменения особенностей метаболизма в организме животных с возрастом. Так как большая часть этих исследований проводилась на Опытной станции химкомбината «Маяк» на Южном Урале, основное количество данных, описывающих изменение с возрастом коэффициента всасывания в ЖКТ, было получено для ^{90}Sr .

Результаты долгосрочных крупномасштабных экспериментов по влиянию возраста на коэффициент всасывания ^{90}Sr в ЖКТ крупного рогатого скота (189), овец (175) и коз (98) приведены в работах Бурова [11, 13, 14]. Аналогичные исследования на 70 свиньях представлены в работе Панченко и соавт. [24]. Показано, что существует значительное уменьшение этого показателя с возрастом для всех видов животных, которое обусловлено как высокой потребностью в кальции для развития костей скелета в постнатальный период, так и снижением эффективности усвоения кальция с возрастом (рис. 1) [42].

Аналогичные данные по ^{137}Cs были получены Буровым и др. [27] в эксперименте с 25 овцами и 16 козами (рис. 2). Анализ этих результатов

показывает, что зависимость коэффициента всасывания от возраста, как у овец, так и коз, может быть описана функцией вида:

$$f_1 = A \times e^{-B \times t} + C, \quad (1)$$

где t — возраст животного, A , B и C — константы.

$$f_1 = A \times t^{-B}. \quad (2)$$

Анализ этих данных позволяет сделать вывод, что в большинстве случаев зависимость изменения коэффициента всасывания от возраста может быть достаточно хорошо описана экспоненциальным уравнением. Параметры снижения коэффициентов всасывания варьируют в диапазоне от 0.007 до 0.025 (сут^{-1}), что соответствует периодам полуснижения от 7.7 до 99 дней. При этом следует отметить различия в динамике снижения коэффициентов всасывания в ЖКТ животных ^{137}Cs и других радионуклидов. Так, после быстрого снижения в течение примерно 100 дней с периодом 8–14 дней, коэффициенты всасывания выходят на плато, равное примерно половине максимально потенциально возможной величины, и остаются примерно на этом уровне ($f_1 = 0.55–0.58$). Эти величины примерно равны значениям коэффициентов всасывания для взрослых КРС и свиней.

Как уже отмечалось, наиболее детальные работы, связанные с оценкой влияния возраста животных на всасывание радионуклидов в ЖКТ, были выполнены со ^{90}Sr . В то же время существуют данные, позволяющие оценить снижение коэффициентов всасывания в процессе онтогенеза и для других радионуклидов.

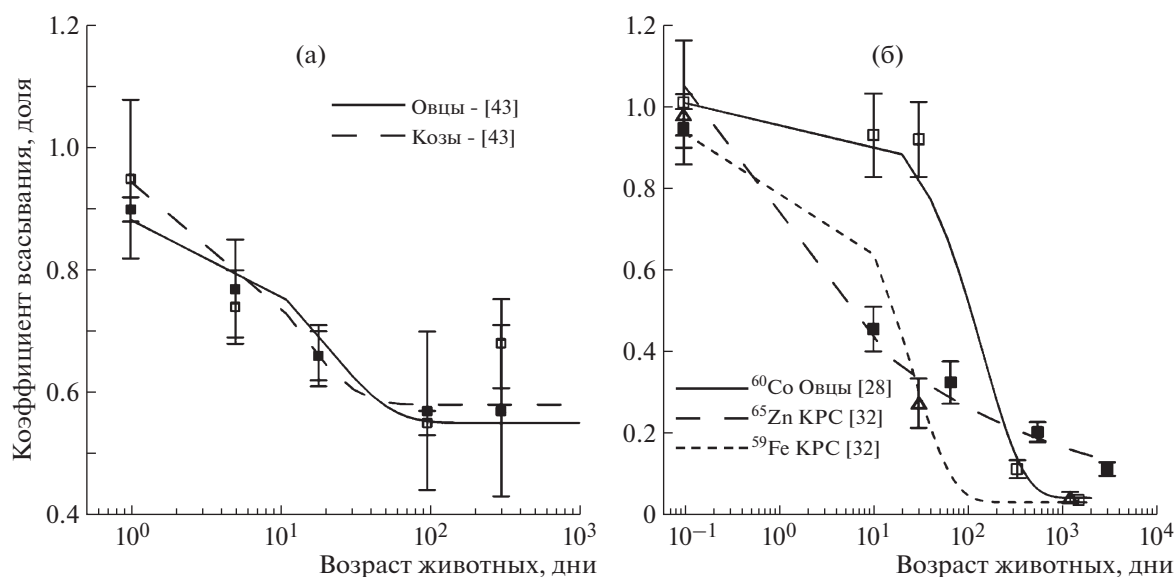


Рис. 2. Влияние возраста животных на коэффициенты всасывания ^{137}Cs в ЖКТ овец и коз (а), овец (^{60}Co) и КРС (^{65}Zn) (б).

Fig. 2. Variation with animal age in ^{90}Sr absorption factors in sheep and goats (a), sheep (^{60}Co) and cattle (^{59}Fe and ^{65}Zn) (b).

Данные о влиянии возраста на изменения значений коэффициента всасывания у кур были получены в экспериментах со ^{90}Sr и ^{238}U . Для ^{90}Sr отмечены снижение коэффициента всасывания с возрастом до периода зрелости и резкое возрастание значений f_1 у взрослых кур.

В период яйценоскости куры-несушки имеют повышенную потребность во многих минеральных элементах, таких как Ca и Fe [44]. Таким образом, регистрируется увеличение абсорбции макро- и микроэлементов в кишечнике (и их радиоактивных аналогов, таких как ^{90}Sr) по сравнению с всасыванием этих радионуклидов в ЖКТ непродуктивных животных. Как отмечалось выше для других сельскохозяйственных животных, более высокие значения ^{90}Sr , зарегистрированные для молодняка птицы, вероятно, являются следствием повышенной потребности в Ca в период роста и развития организма. Более высокие показатели абсорбции радиоизотопов основных жизненно важных для развития элементов (например, Zn, Fe) или их аналогов (например, Sr) могут быть связаны и с повышенной потребностью молодняка в этих элементах по сравнению с взрослыми животными [46, 47].

В частности, Майес [43] представил результаты исследований, посвященных изучению влияния возраста на абсорбцию радиоцезия (вводимого в виде раствора хлорида) у ягнят в возрасте от 11 до 59 нед. Ягнятам 11- и 16-недельного возраста выпаивали из бутылки затравленное ^{137}Cs молоко однократно. Во второй группе использовали ягнят 16-недельного и четырех последующих воз-

растных групп до 59 нед. включительно. Этим животным перорально через желудочный зонд вводили $^{137}\text{CsCl}$ в желатиновых капсулах. Оказалось, что значения коэффициентов абсорбции варьировали в диапазоне 0.80–0.85. Авторы предположили, что различия между параметрами всасывания ^{137}Cs , введенного в организм с молоком и посредством желатиновых капсул, было обусловлено особенностями анатомо-физиологического строения отделов желудочно-кишечного тракта. У подсосных ягнят ^{137}Cs с молоком поступает непосредственно в сычуг, минуя рубец, в то время как желатиновые капсулы, заданные через зонд, локализуются в рубце (подобно кормам растительного происхождения). Причиной высоких значений всасывания, наблюдаемых в подопытных группах молодняка коз и ягнят и описанных в отечественной литературе, является прямое поступление ^{137}Cs в сычуг при выпойке животным загрязненного молока. Для других радионуклидов подобный эффект не был обнаружен.

Влияние характеристик радионуклидов на всасывание в ЖКТ животных

Физико-химические свойства радионуклидов, формы их нахождения в ЖКТ также оказывают непосредственное влияние на всасывание. Во многих случаях радиоактивные изотопы являются аналогами элементов минерального питания животных. Так, ряд радионуклидов, коэффициенты всасывания которых приведены в табл. 1–5, являются радиоактивными изотопами таких основных питательных элементов, как P,

Ca, Na, Zn. Величину поступления большей части этих элементов можно корректировать добавлением к основному рациону минеральных добавок в зависимости от потребности организма. При этом в рационе следует соблюдать оптимальное соотношение таких элементов минерального питания как Ca и P, Na и K, Fe и Zn и др.

Существует значительное количество публикаций, посвященных вопросам минерального питания животных, в которых приводятся коэффициенты всасывания этих элементов в ЖКТ животных [38, 42, 46, 47]. Показано, что максимальные коэффициенты всасывания Ca у жвачных животных находятся в диапазоне от 0.55 (взрослые) до 0.7 (молодые животные). Коэффициенты всасывания ^{45}Ca (0.11–0.35), приведенные для жвачных животных, в табл. 1–3, в целом согласуются с данными, представленными в обзоре для животных с избыточным содержанием стабильного кальция в рационе [57].

Коэффициенты всасывания Zn, приведенные там же, составили 0.3 и 0.2 для молодых и взрослых жвачных соответственно. Эти значения достаточно хорошо согласуются с данными табл. 1 и 2, для крупного рогатого скота и овец. В то же время в документах по минеральному питанию животных сообщается о почти полном поглощении Zn свиньями в составе хлористых солей ($f_1 \sim 1.0$). Значения для $^{65}\text{ZnCl}_2$, приведенные в работе Сироткина и соавт. (0.5–0.6), являются относительно более низкими [3, 28] (табл. 3).

Значения коэффициента всасывания ^{22}Na (0.1) у взрослого крупного рогатого скота по данным отечественных публикаций [10] существенно ниже значений f_1 , представленных в публикации NRC [47]. В то же время в работе Бурова и Антаковой [12] отмечено влияние стабильного Na на абсорбцию ^{22}Na в желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота. Показано, что доля f_1 ^{22}Na в кишечнике была равна 0.096 при поступлении NaCl в количестве 30 г в день, в то время как при более высоком потреблении поваренной соли (80 г в день) этот показатель снизился до 0.045. Очевидно, что при более низких значениях содержания NaCl в рационе возможно существенное увеличение всасывания ^{22}Na в ЖКТ и значения f_1 могут быть существенно выше представленных в табл. 1.

Значение f_1 для ^{60}Co 0.2, приведенное в обзоре Котри и Торна [44] для жвачных животных, является максимальной оценкой этого параметра, предназначенной для радиологических расчетов. Это значение существенно выше значения коэффициента всасывания (0.024), приведенного Сироткиным и соавт. [32] для взрослых коров. В то же время, рекомендуя значение f_1 0.2 для ^{60}Co , Котри и Тортн отмечают, что в реальных условиях

это значение может быть до 10 раз ниже, что хорошо согласуется с данными работы [32].

В большинстве случаев всасывание радионуклидов в ЖКТ животных зависело от содержания в рационе элементов аналогов [28, 29]. В то же время абсорбция радиоактивного йода в желудочно-кишечном тракте жвачных животных не зависела от состава рациона и наличия в нем стабильного йода в [6]. Доля всасывания нуклида варьировала в пределах 0.8–0.9, что соответствует данным, приведенным как в зарубежных источниках по кормлению животных (NRC 2001) [42, 46, 47], так и в отечественной литературе. В работе В.А. Бударкова и др. показано влияние стабильного йода в рационе на уровень накопления ^{131}I щитовидной железой овец, получавших радионуклид в тиреотоксических дозах. У животных с пониженным уровнем йодного питания выявлено большее накопление радиоактивного йода щитовидной железой, что привело к формированию более высоких (в 2–5 раз) поглощенных доз в этом органе [58]. В то же время это обстоятельство свидетельствует только о влиянии содержания стабильного йода в рационе кормления животных на накопление радиойода щитовидной железой в этих условиях, а не на всасывание этого элемента в ЖКТ. Ограниченность данных по параметрам миграции, в том числе и по интактным животным из различных зон, эндемичных по этому элементу, затрудняет оценку данных по всасыванию йода в ЖКТ овец в этом эксперименте.

Значение f_1 в ЖКТ коров для ^{54}Mn ($(5.0 \pm 0.8) \times 10^{-3}$) практически совпадает с диапазоном величин коэффициента всасывания марганца дойными коровами, приведенным в западных источниках <0.004 до 0.01 (табл. 1). Величина поглощения ^{59}Fe (табл. 1) для взрослого крупного рогатого скота (0.042) существенно ниже значений, приводимых NRC для взрослых животных (0.1–0.2) [42]. Значение f_1 ^{59}Fe у телят, равное 0.27 [32], практически совпадает с данными работы [42] (0.15–0.4) для телят, получавших в качестве рациона жидкие кормовые смеси.

Степень всасывания изотопов в желудочно-кишечном тракте каждого из изученных видов животных варьировала в широких пределах. Наиболее высокие значения абсорбции были характерны для ^3H , ^{131}I и ^{137}Cs (0.7–1.0) и самые низкие для ^{144}Ce и ^{239}Pu (10^{-5} – 10^{-3}) (табл. 9). Для большинства радионуклидов максимальные значения коэффициента всасывания отмечаются для кур, что связано с большей интенсивностью метаболизма и более высокой потребностью кур в микроэлементах, особенно в период яйценоскости. Некоторым исключением из этого правила является всасывание в ЖКТ животных и птицы ^{137}Cs ,

Таблица 9. Распределение радионуклидов по категориям коэффициентов всасывания (f_1)
Table 9. Distribution of radionuclides by category of absorption factor

Категория f_1	КРС, овцы, козы и свиньи	Куры	МКРЗ [48]
10^{-5} – 10^{-4}	^{239}Pu (нитрат)		^{239}Pu (оксид, нитрат)
10^{-4} – 10^{-3}	^{144}Ce , ^{91}Y		^{144}Ce , ^{239}Pu (другие формы)
10^{-3} – 10^{-2}	^{54}Mn , ^{95}Zr , ^{106}Ru , ^{239}Pu (цитрат)		^{238}U , ^{239}Pu (цитрат)
10^{-2} – 10^{-1}	^{238}U , ^{210}Pb , ^{60}Co , ^{59}Fe , ^{140}Ba	^{238}U , ^{106}Ru	^{60}Co , $^{110\text{m}}\text{Ag}$, ^{140}Ba , ^{210}Po , ^{185}W (вольфрамовая кислота), ^{238}U
10^{-1} –0.5	^{45}Ca , ^{65}Zn , ^{90}Sr , ^{185}W	^{60}Co	^{90}Sr , ^{185}W , ^{65}Zn , Te , ^{210}Pb , ^{226}Ra
0.5–0.9	^{137}Cs , ^{32}P	^{45}Ca , ^{65}Zn , ^{90}Sr , ^{65}Zn	^{99}Tc , ^{65}Zn
0.9–1.0	^3H , ^{131}I	^{131}I , ^{137}Cs , ^3H	^{137}Cs , ^{131}I , ^3H

для которого значения f_1 для свиней, коз и птицы довольно близки (табл. 2–5).

Сравнение этих показателей f_1 у жвачных с данными, полученными для свиней и кур, показывают, что интенсивность поглощения радионуклида в кишечнике животных с однокамерным желудком (свиней и кур) выше, чем у жвачных (рис. 3).

Максимальные различия в коэффициентах всасывания отмечены для ^{60}Co ; значение f_1 для кур превышало f_1 для КРС примерно в 15 раз. Минимальные отличия между коэффициентами всасывания отмечены для ^{137}Cs и ^{238}U , различия между минимальным и максимальным значениями f_1 были менее 2 раз. Для ^{45}Ca , ^{65}Zn и ^{90}Sr коэффициенты всасывания в желудке кур были в 5–6 выше соответствующих величин для КРС, отражая различную потребность в минеральных веществах у взрослых животных и кур.

На всасывание радионуклидов в ЖКТ существенное значение оказывает и химическая форма радионуклида, поступающего в организм животного. Особенное значение это имеет для радионуклидов, образующих сложные комплексные образования в окружающей среде. Так, данные, представленные Булдаковым [7], свидетельствуют о том, что значение коэффициента всасывания при введении ^{239}Pu свиньям в составе цитрата было на два порядка больше, чем случае поступления радионуклида в составе нитратных солей (табл. 4). Эти данные согласуются с результатами, используемыми в Публикации 67 МКРЗ, где предполагается, что значение f_1 равно 1.0×10^{-5} для оксида плутония, 1.0×10^{-4} для нитрата плутония, 1.0×10^{-4} – 1.0×10^{-3} для цитрата и 1.0×10^{-4} для других солей [48, 49].

Значение f_1 ^{106}Ru в виде хлористых солей или двуокисных соединений в желудочно-кишечном тракте кроликов оказалось значительно ниже (0.003) по сравнению с f_1 для ^{106}Ru , вводимого в

виде нитратного комплекса 0.13 [28]. Абрамова и соавт. [3] представили данные о более низком всасывании ^{65}Zn в желудочно-кишечном тракте овец в условиях потребления загрязненного ^{65}Zn корма, нежели заданного *per os* в составе раствора $^{65}\text{ZnCl}_2$ (табл. 2).

Величина абсорбции Sr во многом определяется содержанием кальция в кормах рациона, потребностями животного в этом макроэлементе. В работе [41] представлено соотношение между коэффициентом адсорбции стронция в ЖКТ и коэффициентом потребления Ca, обусловленным его необходимостью в питании жвачных животных. Отмеченные выше значения коэффици-

Значения f_1 для овец, коз, свиней и птицы, нормированные на значения f_1 для КРС

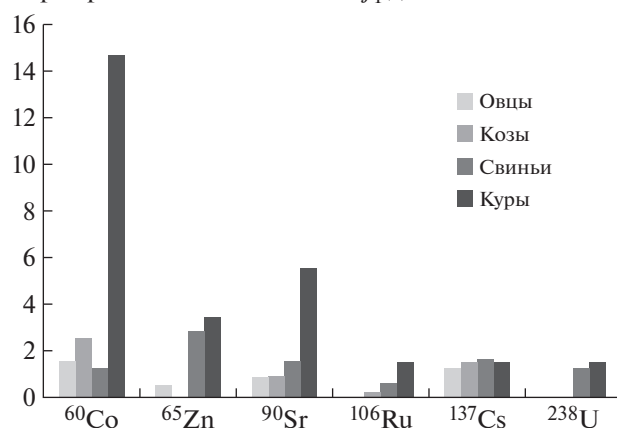


Рис. 3. Сравнение значений коэффициентов всасывания (f_1) некоторых радионуклидов у различных видов взрослых животных и кур. Значения f_1 для овец, коз, свиней и птицы нормированы на соответствующее значение для КРС.

Fig. 3. Comparison of absorption factor values (f_1) of some radionuclides in different species of adult animals and chickens. The f_1 values for sheep, goats and poultry are normalized to the corresponding value for cattle.

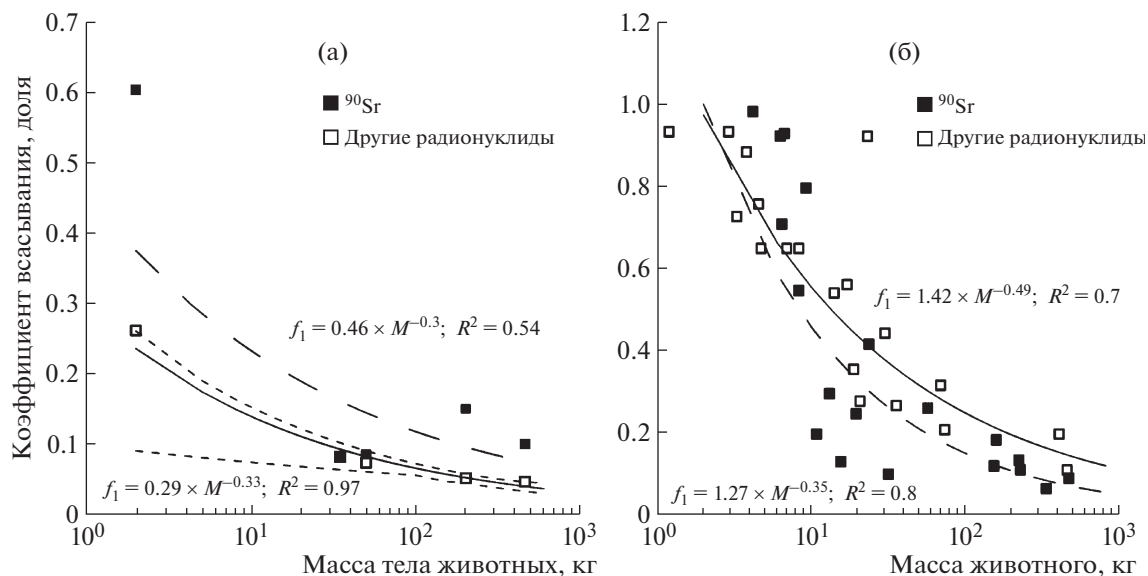


Рис. 4. Зависимость коэффициентов всасывания радионуклидов массы тела животного. а – соотношения, основанные на межвидовом аллометрическом подходе и б – соотношения, основанные на онтогенетическом аллометрическом подходе.

Fig. 4. Dependence of absorption coefficients on animal body weight. а – is the ratio based on the interspecies approach and б – is the ratio based on the ontogenetic approach.

ентов всасывания Sr для жвачных животных (дойные коровы, молочные козы, взрослые овцы и ягнята) по данным работы [42] варьировали в диапазоне от 0.1 до 0.7. Считается, что более высокая величина 0,7 отражает максимальное значение коэффициента поглощения для Sr [44, 46, 47]. За исключением значений для молодых (≤ 1 -месячного возраста) животных результаты, полученные для разных видов жвачных животных и свиней, находятся в пределах этих величин. При этом оказалось, что значения коэффициентов всасывания для свиней были не намного выше, чем для жвачных (рис. 2), но в несколько раз ниже, чем для кур, что отражает выведение Ca из организма продуктивных птиц [19–21].

Аллометрические соотношения

Для прогнозирования и интерполяции данных, касающихся процессов, связанных с метаболизмом питательных веществ в организме животных, часто используют аллометрические соотношения. Так, Клайбер [60], анализируя факторы, определяющие скорость основного обмена у животных, отметил, что для подавляющего большинства теплокровных животных минимальное количество энергии (R), необходимое для поддержания жизнедеятельности, пропорционально массе организма. В этом соотношении, известном как закон Клайбера, скорость основного обмена рассматривается как функция массы животных, относящихся к одной таксономической

группе, M – масса тела животного (кг), A – нормировочная константа и B равно 0.75.

$$R = A \times M^B. \quad (3)$$

Рассматривают несколько видов аллометрических соотношений. Выделяют онтогенетическую аллометрию, прослеживаемую в ходе онтогенеза особи или устанавливаемую при сравнении разновозрастных особей одного вида, внутривидовую и межвидовую аллометрию, обнаруживаемую при сравнении особей на одной стадии развития (обычно взрослых), которые отличаются друг от друга по размеру и/или виду. Учитывая, что всасывание радионуклидов во многом определяется процессами метаболизма химических элементов в организме животного, представляет интерес анализ зависимостей функции f_1 от массы животных, используемых при проведении экспериментов.

Результаты применения аллометрического подхода к оценке зависимостей коэффициентов всасывания радионуклидов от массы тела животного на онтогенетическом и межвидовом уровнях приведены на рис. 4. Данные по коэффициентам всасывания были разделены на две группы: ^{90}Sr , который накапливается в основном в костной ткани, и остальные радионуклиды, распределение которых в организме животных более равномерно.

Видно, что при диффузном типе распределения радионуклидов аппроксимация данных урав-

нением (1) достаточно достоверна, а значения R^2 , характеризующие достоверность аппроксимации, находятся в диапазоне от 0.8 до 0.97. Аппроксимация зависимостей всасывания ^{90}Sr в ЖКТ в обоих случаях существенно хуже, чем для других радионуклидов. Во многом это определяется особенностями потребности животных в Са в различные периоды онтогенеза. В частности, высокое значение f_1 для кур (вес 2 кг) объясняется повышенной потребностью в Са и его аналоге Sr в период яйценоскости (рис. 4).

В целом можно сделать вывод, что применение аллометрического подхода позволяет осуществить адекватное описание процессов в реальной системе, что определяет возможность использования аллометрических соотношений для прогнозирования параметров всасывания для различных животных, разной массы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен критический обзор данных о характере поглощения радионуклидов из желудочно-кишечного тракта жвачных животных, свиней и кур. Подтверждено влияние модифицирующих факторов, таких как состав рациона животных (в том числе присутствие в нем аналоговых макро- и микроэлементов), физико-химические свойства радионуклидов, возраста животного. Полученные нами данные позволили провести комплексное сравнение количественных показателей абсорбции радионуклидов из желудочно-кишечного тракта жвачных животных и животных с однокамерным желудком. Показана высокая сходимость численных параметров в работах отечественных и зарубежных исследователей, что позволяет объединить эти данные для получения более достоверных оценок параметров всасывания радионуклидов в ЖКТ. Полученные данные могут быть использованы для оценки и прогнозирования последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды, построения моделей поступления и выведения радионуклидов из организма животных и разработки методов снижения перехода радионуклидов в сельскохозяйственную продукцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. UNSCEAR, 1958. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Sources, effects and risks of ionizing radiation, Report to the General Assembly with Scientific Annexes: Radioactive contamination of the environment by nuclear tests. New York, 1964.
2. Scott R. Radioactivity and human diet. Oxford, New York: Pergamon Press, 1966. 552 p.
3. Абрамова Т.Н., Сироткин А.Н., Расин И.М. Миграция Zn-65 в трофической цепи овец и вопросы

нормирования поступления его в воду, почву и корма // II Всесоюз. Конф. по сельскохозяйственной радиологии: Тез. докл. Т. II. Обнинск, 1984. С. 116–117. [Abramova T.N., Sirotkin A.N., Rasin I.M. ^{65}Zn migration in the trophic chain of sheep and problems of regulation of its uptake to water // II Vserosousnaya konf. po selskochozyestvenoi radiologii (Conf. proc.). Obninsk, 1984. P. 116–117. (In Russian)]

4. Анненков Б.Н. Миграция ^{90}Sr , ^{137}Cs и ^{131}I по цепи корм-сельскохозяйственные животные-продукты животноводства // Проблемы и задачи радиоэкологии животных. М.: Наука, 1980. С. 131–144. [Annenkov B.N. Migration of ^{90}Sr , ^{137}Cs and ^{131}I via the fodder-farm animals-animal products chain // Problems and Tasks of Animal Radioecology. M.: Nauka, 1980. P. 131–144. (In Russian)]
5. Булдаков Л.А. К обмену и биологическому действию цезия-137 у овец: распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1964. С. 167–182. [Buldakov L.A. On the exchange and biological effect of ^{137}Cs in sheep. Distribution, Biological Effect, Acceleration of Radioactive Isotope Removal. M.: Medicine, 1964. P. 167–173. (In Russian)]
6. Булдаков Л.А. О биологическом влиянии некоторых долгоживущих радиоизотопов при длительном энтеральном поступлении в организм овец // Биологическое действие радиации и вопросы распределения радиоактивных изотопов / Под ред. А.В. Лебединского, Ю.И. Москалева. М.: Госатомиздат, 1961. С. 80–87. [Buldakov L.A. O biologicheskome vliyaniy nekotorykh dolgozhivuchich izotopov pri dlitelnom entoretalnom postuplenii v orgazim ovets // Biological Radiation Effects and Issues of Radioactive Isotope Distribution. M.: Gosatomizdat; 1961 P. 70–79. (In Russian)]
7. Булдаков Л.А. Поведение плутония (^{239}Pu) в организме поросят // Радиобиология. 1968. Т. 8. № 1. С. 62–64. [Buldakov L.A. Povedenie ^{239}Pu v organisme porisyat // Radiobiologiy. 1968. V. 8. № 1. P. 62–64 (In Russian)]
8. Булдаков Л.А., Буров Н.И. Поведение радиоцезия (^{144}Ce) в организме овец разного возраста // Радиобиология. 1967. Т. 7. № 6. С. 881–885. [Buldakov L.A., Burov N.I. Povedenie radioceria (^{144}Ce) v ovtsach raznogo vozrasta. 1967. V. 7. № 6. P. 881–885. (In Russian)]
9. Буров Н.И. Вопросы миграции радиоактивного стронция в организме стельных коров // Биологическое действие радиации и вопросы распределения радиоактивных изотопов. М.: Госатомиздат, 1961. С. 88–94. [Burov N.I. Voprosy migracii radioaktivnogo stroncija v organizme stel'nyh korov // Biologicheskoe dejstvie radiacii i voprosy raspredeleniya radioaktivnyh izotopov. M.: Medicine, 1961. P. 88–94. (In Russian.)]
10. Буров Н.И., Антакова Н.Н. Влияние увеличения хлорида натрия в рационе на обмен ^{22}Na в организме крупного рогатого скота // II Всесоюзная конференция по сельскохозяйственной радиологии: Тез. докл. Т. II. Обнинск, 1984. С. 152. [Burov N.I., Antakova N.N. Vlijanie uvelicheniya hlorida natrija v racione na obmen ^{22}Na v organizme krupnogo rogatogo

- skota // II Vsesojuznaja konferencija po sel'skhozjajstvennoj radiologii (Conf. Proc.) Obninsk, 1984. P. 152–153. (In Russian)]
11. Буров Н.И. Метаболизм стронция-90 в некоторых видах домашних животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1974. 18 с. [Burov N.I. Metabolizm stroncija-90 v nekotoryh vidah domashnih zhivotnyh (dissertation) M., 1974. 18 p. (In Russian)]
 12. Буров Н.И., Антакова Н.Н., Панченко И.Я. Метаболизм Cs-137 в организме овец и коз // Радиоэкология позвоночных животных. М.: Наука, 1978. С. 80–90. [Burov N.I., Antakova N.N., Panchenko I.Ya. Cs-137 metabolism in sheep and goats // Radioecology of Vertebrates. M.: Nauka, 1978. P. 71–79. (In Russian)]
 13. Буров Н.И., Антакова Н.Н., Панченко И.Я., Сарapultsev И.А. Накопление и распределение стронция-90 в организме овец и коз при однократном и хроническом поступлении // Радиоактивные изотопы и организм / Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Медицина, 1969. С. 19–23. [Burov N.I., Antakova N.N., Panchenko I.A., Sarapultsev I.A. Accumulation and distribution of ^{90}Sr in sheep and goats in a single and chronic uptake // Radioactive Isotopes and Organisms. M.: Medicina, 1969. P. 19–23. (In Russian)]
 14. Буров Н.И., Корнеев Н.А., Никитина З.А. Обмен стронция-90 в организме свиней // Докл. ВАСХНИЛ. 1971. № 1. С. 33–35. [Burov N.I., Korneev N.A., Nikitina Z.A. Obmen stroncija-90 v organizme svinej // Doklady VASHNIL 1971. № 1. P. 3–35. (In Russian)]
 15. Буров Н.И., Сарapultsev И.А. Некоторые закономерности обмена рутения-106 в организме свиней // Сельскохозяйственная биология. 1974. Т. IX № 1. С. 114–118. [Burov N.I., Sarapultsev I.A. Nekotorye zakonomernosti obmena rutenija-106 v organizme svinej // Sel'skhozjaistvennaya biologiya. 1974. V. 9. № 1. P. 114–118. (In Russian)]
 16. Дмитроченко А.П. Результаты исследований по минеральному кормлению сельскохозяйственных животных. М.: Колос, 1973. С. 5–12. [Dmitrichenko A.P. Rezul'taty issledovanij po mineral'nomu kormleniju sel'skhozjajstvennyh zhivotnyh. M.: Kolos, 1973. P. 5–12. (In Russian)]
 17. Ильин Д.И., Москалев Ю.И. О проблеме метаболизма цезия, стронция и смеси бета-излучателей у коров // Атомная энергия. 1957. № 2. С. 163–168. [Ilyin D.I., Moskalev Yu.I. O probleme metabolizma cezija, stroncija i smesi beta-izluchatelej u korov // Atomnaja Jenergija. 1957. № 2. P. 163–168. (In Russian)]
 18. Ильин Д.А., Москалев Ю.И. О распределении и коэффициентах накопления ^{90}Sr , ^{137}Cs и ^{32}P в органах свиней и собак // Распределение, биологическое воздействие и миграция радиоактивных изотопов. М.: Медгиз, 1961. С. 53–78. [Ilyin D.A., Moskalev Yu.I. O raspredelenii i koeficientah nakoplenija ^{90}Sr , ^{137}Cs i ^{32}P v organah svinej i sobak // Raspredelenie, biologicheskoe vozdejstvie i migracija radioaktivnyh izotopov. Moscow: Medgiz, 1961. S. 19–26. (In Russian)]
 19. Колдаева К.А., Анненков Б. Н., Панченко И.Я., Сарapultsev И.А. Накопление и распределение стронция-90 у кур при однократном и хроническом поступлении // Радиоактивные изотопы и организм / Под ред. Ю.И. Москалева. М.: Медицина, 1969. С. 23–29. [Koldaeva K.A., Annenkov B., Panchenko I.Ya., Sarapultsev I.A. Nakoplenie i raspredelenie stroncija-90 u kur pri odnokratnom i hronicheskom postuplenii // Radioaktivnye izotopy i organism. M.: Medicina, 1969. P. 23–29. (In Russian)]
 20. Колдаева К.А., Сарapultsev И.А. Содержание стронция-90 в скелете и мышцах цыплят после однократного и хронического введения // Докл. ВАСХНИЛ. 1968. № 8. С. 32–35. [Koldaeva K.A., Sarapultsev I.A. Soderzhanie stroncija-90 v skelete i myshchah cypljat posle odnokratnogo i hronicheskogo vvedenija // Doklady VASHNIL. 1968. № 1. P. 32–35. (In Russian)]
 21. Корнеев Н.А., Сироткин А.Н., Корнеева Н.В. Всасывание радионуклидов в желудочно-кишечном тракте взрослых сельскохозяйственных животных и кур // Снижение радиоактивности в растениях и продуктах животноводства. М.: Колос, 1977. С. 107. [Korneev N.A., Sirotkin A.N., Korneeva N.V. Vsasyvanie radionuklidov v zheludочно-kishechnom trakte vzroslyh sel'skhozjajstvennyh zhivotnyh i kur // Snizhenie radioaktivnosti v rastenijah i produktah zhivotnovodstva. M.: Kolos; 1977. P. 107. (In Russian)]
 22. Мартюшов В.З., Буров Н.И., Антакова Н.Н. Метаболизм урана в организме сельскохозяйственных животных // II Всесоюз. Конф. по сельскохозяйственной радиологии: Тез. докл. Т. II. Обнинск, 1984. С. 150–151. [Martyushov V.Z., Burov N.I., Antakova N.N. Metabolizm urana v organizme sel'skhozjajstvennyh zhivotnyh // II Vserossousnaya konf. po sel'skhozjaistvennoj radiologii (Conf. Proc.). Obninsk, 1984. P. 150–151. (In Russian)]
 23. Панченко И.Я., Ивин И.С., Буров Н.И., Сироткин А.Н. Накопление ^{90}Sr в организме различных животных // Сельскохозяйственная биология. 1974. Т. 9. № 1. С. 124–127. [Panchenko I.Ya., Ivin I.S., Burov N.I., Sirotkin A.N. Nakoplenie ^{90}Sr v organizme razlichnyh zhivotnyh // Sel'skhozjaistvennaya biologiya. 1974. V. 9. № 1. P. 124–127. (In Russian)]
 24. Панченко И.Я., Сарapultsev И.А., Педченко В.И., Поваляев А.П. Динамика ^{90}Sr в организме кур при продолжительном поступлении с кормом // Ветеринария. 1966. № 4. С. 63–64. [Panchenko I.Ya., Sarapultsev I.A., Pedchenko V.I., Povolliaev A.P. Dinamika ^{90}Sr v organizme kur pri prodolzhitel'nom postuplenii s kormom // Veterinaria. 1966. № 4. P. 63–64. (In Russian)]
 25. Пристер Б.С. О поведении U в некоторых звеньях биологической цепи // Докл. ВАСХНИЛ. 1967. № 1. С. 31–33. [Prister B.S. O povedenii U v nekotoryh zven'jah biologicheskoy cepi // Doklady VASHNIL. 1967. № 1. P. 31–33. (In Russian)]
 26. Анненков Б.Н. Метаболизм продуктов деления у сельскохозяйственных животных // Радиобиология и радиоэкология сельскохозяйственных животных / Под ред. Б.Н. Анненкова, И.К. Дибобеса, Р.М. Алексахина. М.: Атомиздат, 1973. С. 28–44. [Annenkov B.N. Metabolizm produktov delenija u sel'skhozjajstvennyh zhivotnyh // Radiobiology and Radioecology of Farm Animals. M.: Atomizdat, 1973. P. 28–44. (In Russian)]

27. Анненков Б.Н., Дибобес И.К., Алексахин Р.М. (Ред.) Радиобиология и радиоэкология сельскохозяйственных животных. М.: Атомиздат, 1973. 224 с. [Annenkov B.N., Dibobes I.K., Alexakhin R.M. Radiobiology and Radioecology of Farm Animals. M.: Atomizdat, 1973. 224 p. (In Russian)]
28. Сироткин А.Н. Всасывание радиоактивных веществ // Снижение радиоактивности в растениях и продуктах животноводства. М.: Колос, 1977. С. 100–112. [Sirotkin A.N. Vssasyvanie radioaktivnykh veshchestv // Snizhenie radioaktivnosti v rastenijah i produktah zhivotnovodstva. M.: Kolos, 1977. P. 100–112. (In Russian)]
29. Сироткин А.Н. Закономерности обмена радионуклидов в организме животных // Основы радиоэкологии сельскохозяйственных животных. М.: Энергоатомиздат, 1987. С. 21–99. [Sirotkin A.N. Zakonomernosti obmena radionuklidov v organizme zhivotnykh // Osnovy radiojologii sel'skhozajstvennykh zhivotnykh. M.: Energoatomizdat, 1987. P. 21–99. (In Russian)]
30. Сироткин А.Н. Поступление радионуклидов в продукцию животноводства // Сельскохозяйственная радиоэкология. М.: Экология, 1991. С. 106–115. [Sirotkin A.N. ostuplenie radionuklidov v produkciju zhivotnovodstva // Sel'skhozajstvennaja radiojekologija. M.: Ecologiya, 1991. P. 106–115. (In Russian)]
31. Сироткин А.Н., Буров Н.И., Тюменев Л.Н., Гришин А.И. О поведении стронция-90, цезия-137, церия-144, рутения-106, сурьмы-125 и циркония-95 у крупного рогатого скота // Радиобиология. 1970. Т. 10. № 4. С. 629. [Sirotkin A.N., Burov N.I., Tyumenev L.N., Grishin A.I. O povedenii stroncija-90, cezija-137, cerija-144, rutenija-106, sur'my-125 i cirkonija-95 u krupnogo rogatogo skota // Radiobiologiya. 1970. V. 10. № 4. P. 629. (In Russian)]
32. Сироткин А.Н., Гришин А.И., Тюменев Л.Н. Миграция в трофической цепи и метаболизм в организме сельскохозяйственных животных радиоактивных продуктов нейтронной активации // Проблемы и задачи радиоэкологии животных. М.: Наука, 1980. С. 144–171. [Sirotkin A.N., Grishin A.I., Tyumenev L.N. Migracija v troficheskoj cepi i metabolizm v organizme sel'skhozajstvennykh zhivotnykh radioaktivnykh produktov nejtronnoj aktivacii // Problemy i zadachi radiojologii zhivotnykh. M.: Nauka, 1980. S. 144–171. (In Russian)]
33. Сироткин А.Н., Панченко И.Я. Поведение 90-Sr и 45-Ca в организме коров при различном содержании кальция стабильного в рационе // Докл. ВАСХНИЛ. 1967. № 7. С. 30. [Sirotkin A.N., Panchenko I.Ya. On the behaviour of ⁹⁰Sr and ⁴⁵Ca in calves in case of simultaneous administration of these isotopes // Doklady VASHNIL. 1967. № 7. P. 30. (In Russian)]
34. Сироткин А.Н., Сарапульцев И.А. Панченко И.Я., Шилов В.П., Самарина А.А. Кинетика обмена ¹³⁷Cs у крупного рогатого скота // Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации / Под ред. Ю.И. Москалева, В.С. Калистратовой. М.: Медицина, 1972. С. 149–151. [Sirotkin A.N., Sarapultsev I.A., Panchenko I.Ya., Shilov V.P., Samarina A.A. Kinetika obmena ¹³⁷Cs u krupnogo rogatogo skota: Biologicheskoe dejstvie vneshnih i vnutrennih istochnikov radiacii // Biologicheskoe dejstvie vneshnih i vnutrennih istochnikov radiacii. M.: Medicine, 1972. S. 149–151. (In Russian)]
35. Смирнова А.П. Свинец-210 и полоний 210 в органах и тканях крупного рогатого скота: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ленинград, 1974. 24 с. [Smirnova A.P. Svinec-210 i polonij 210 v organah i tkanjah krupnogo rogatogo skota (dissertation). Leningrad, 1973. 24 p. (In Russian)]
36. Федоров Е.А., Пристер С.Б., Буров Н.И., Романов Г.Н. Булдаков Л.А., Панченко И.Я., Осанов Д.П. Биологическое действие молодых продуктов деления на молочный скот и их переход в продукцию животноводства // Радиобиология и радиоэкология сельскохозяйственных животных / Под ред. Б.Н. Анненкова, И.К. Дибобеса, Р.М. Алексахина. М.: Атомиздат, 1973. С. 70–139. [Fedorov E.A., Prister S.B., Burov N.I., Romanov G.N., Buldakov L.A., Panchenko I.Ya., Osanov D.P. Biologicheskoe dejstvie molodykh produktov delenija na molochnyj skot i ih perehod v produkciju zhivotnovodstva // Radiobiologija i radiojekologija sel'skhozajstvennykh zhivotnykh. M.: Atomizdat, 1973. S. 70–139. (In Russian)]
37. Шилов В.П. Метаболизм ¹³⁷Cs у свиней в возрастном аспекте // Сельскохозяйственная биология. 1980. Т. XY. № 5. С. 766–769. [Shilov V.P. Metabolizm ¹³⁷Cs u svinej v vozrastnom aspekte // Sel'skhozajstvennaja biologiya. 1980. V. 15. № 5. P. 766–769. (In Russian)]
38. Георгиевский В.И., Анненков Б.Н., Самохин В.Т. Минеральное питание животных. М.: Колос, 1979. 471 с. [Georgievsky V.I., Annenkov B.N., Samokhin V.T. Mineral'noe pitanie zhivotnykh. M.: Kolos, 1979. 471 p. (In Russian)]
39. Mayes R.W., Beresford N.A., Howard B.J., Vandecasteele C.M., Stakelum G. Use of the true absorption coefficient as a measure of the bioavailability of radio-caesium in ruminants // Radiat. Environ. Biophys. 1996. V. 35. P. 101–109.
40. Fesenko S., Isamov N., Howard B.J., Voigt G., Beresford N.A., Sanzharova N. Review of Russian language studies on radionuclide behaviour in agricultural animals: part 1. Gut absorption // J. Environ. Radioact. 2007. V. 98. P. 85–103.
41. Beresford N.A., Mayes R.W., Cooke A.I., Barnett C.L., Howard B.J., Lamb C.S., Naylor G.P.L. The importance of source dependent bioavailability in determining the transfer of ingested radionuclides to ruminant derived food products // Environ. Sci. a Technol. 2000. V. 34. P. 4455–4462.
42. National Research Council (NRC). Nutrient Requirements of Dairy Cattle, seventh ed. Washington DC: National Academic Press, 2001.
43. Mayes R.W., Eayres H.F., Beresford N.A., Lamb C.S., Howard B.J. Changes with age in the absorption of radio-caesium by sheep // Radiat. Prot. Dosim. 1992. V. 41. P. 83–86.
44. Coughtrey P.J., Thorne M.C. Radionuclide Distribution and Transport in Terrestrial and Aquatic Ecosystems. V. 1. Rotterdam: A ABalkema, 1983.
45. McDonald P., Edwards R.A., Greenhalgh J.F.D., Morgan C.A. Animal Nutrition. Fifth ed. Harlow: Longman Scientific and Technical, 1995.

46. National Research Council (NRC). Nutrient requirements of swine. 10th Ed. Washington DC: National Academic press, 1998.
47. National Research Council (NRC). Nutrient requirements of dairy cattle. Seventh ed. Washington DC: National Academic press, 2001.
48. ICRP Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides, part 2 – ingestion dose coefficients. Annals of the ICRP. ICRP Publication 67. Annals of the ICRP 23, (3/4). Oxford: Pergamon Press, 1993.
49. Harrison J.D. The gastrointestinal absorption of the actinide elements // Sci. Total Environ. 1991. V. 100. P. 43–60.
50. Beresford N.A., Crout N.M.J., Mayes R.W., Howard B.J., Lamb C.S. Dynamic distribution of radioisotopes of cerium, ruthenium and silver in sheep tissues // J. Environ. Radioact. 1998. V. 38. P. 317–338.
51. Coughtrey P.J., Thorne M.C. Radionuclide Distribution and Transport in Terrestrial and Aquatic Ecosystems. V. 1. Rotterdam: A ABalkema, 1983.
52. Никитина З.А., Панченко И.И., Буров Н.И. Накопление и распределение ^{137}Cs в организме свиней при длительном поступлении изотопа // Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. М.: Медицина, 1972. С. 145–148. [Nikitina Z.A., Panchenko I.Ya., Burov N.I. Nakoplenie i raspredelenie ^{137}Cs v organizme svinej pri dlitel'nom postuplenii izotopa // Biologicheskoe dejstvie vneshnih i vnutrennih istochnikov radiacii. M.: Medicine, 1972. P. 145–148. (In Russian)]
53. Garner R.J., Jones H.G., Sanson B.F. Fission products and dairy cow. 2. Some aspects of the metabolism of the alkaline-earth elements calcium, strontium and barium // Biochemical. J. 1960. V. 76. P. 572–579.
54. Morgan J.E. The metabolism of toxic metals by domestic animals – lead, cadmium, mercury and arsenic. 1991. ANS Report No. 2437-R1. ANS Consultants Ltd, Epsom.
55. Thorne M.C. Estimation of animal transfer factors for radioactive isotopes of iodine, technetium, selenium and uranium // J. Environ. Radioact. 2003. V. 70. P. 3–20.
56. Beresford N.A., Barnett C.L., Mayes R.W., Pollaris K., Vandecasteele C.M., Howard B.J. The use of an in-vitro technique to predict the absorption of dietary radiocesium by sheep // Radiat. Environ. Biophys. 1995. V. 34. P. 191–194.
57. Agricultural research Council (ARC). The nutrient requirements of ruminant livestock. Technical review by an Agricultural Research Council working party. Wallingford: C.A.B International, 1980.
58. Бударков В.А., Зенкин А.С., Архипов Н.И. и др. Влияние йода-131 на овец зависимости от содержания стабильного йода в рационе // Радиобиология. 1992. Т. 32. № 3. С. 451–458. [Budarkov V.A., Zenkin A.S., Arkhipov N.I. et al. The influence of iodine-131 on sheep depending on the content of stable iodine in a diet // Radiobiologiya. 1992. V. 32. № 3. P. 451–458 (In Russian)]
59. Squire H.M., Middleton L.J., Sansom B.F., Coid C.R. Experiments on the metabolism of certain fission products in dairy cows: Radioisotopes in Scientific Research // Proc. First UNESCO Int. Conf. 1958. V. 4. Pergamon Press, London.
60. Morgan J.E. The metabolism of toxic metals by domestic animals e lead, cadmium, mercury and arsenic // ANS rep. № 2437-R1. 1991. ANS Consultants Ltd., Epsom.
61. Kleiber M. Body size and metabolic rate // Physiol. Rev. 1947. V. 27. № 4. P. 511–541.

Analysis of Data on the Radionuclide Adsorption in the Gastrointestinal Tract of Farm Animals

N. N. Isamov^{a, #} and S. V. Fesenko^a

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

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

The analysis of data on the radionuclide adsorption in the gastrointestinal tract of farm animals and poultry obtained in field and laboratory experiments from 1960s up to present time is given. Radionuclides adsorption coefficients can be ranked as follows: $^{239}\text{Pu} < ^{144}\text{Ce} \approx ^{91}\text{Y} < ^{54}\text{Mn} \approx ^{95}\text{Zr} \approx ^{106}\text{Ru} \approx ^{238}\text{U} < ^{210}\text{Pb} \approx ^{60}\text{Co} \approx ^{59}\text{Fe} \approx ^{140}\text{Ba} \approx ^{110\text{m}}\text{Ag} \approx ^{210}\text{Po} \approx ^{185}\text{W} < ^{45}\text{Ca} \approx ^{65}\text{Zn} \approx ^{90}\text{Sr} \approx \text{Te} \approx ^{226}\text{Ra} < ^{137}\text{Cs} \approx ^{32}\text{P} \approx ^{99}\text{Tc} < ^3\text{H} < ^{131}\text{I}$. The information presented can be used for: 1) assessing consequences of radioactive contamination of the environment, 2) models development of radionuclide transfer to animals, (iii) estimation of acceptable levels of radionuclide concentrations in the animal tissues and to develop measures to reduce the radionuclides transfer from feed to animal products.

Keywords: radionuclides, cattle, sheep, goats, pigs, hens, radionuclides absorption in the gastrointestinal tract of animals

УДК 504.75:504.03

ОЦЕНКА ЭКОЛОГО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО УЩЕРБА ОТ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

© 2021 г. И. И. Крышев¹, А. А. Бурякова^{1,*}, Т. Г. Сазыкина¹

¹ Научно-производственное объединение “Тайфун” (НПО “Тайфун”), Обнинск, Россия

*E-mail: buryakova@rpatyphoon.ru

Поступила в редакцию 23.01.2020 г.

После доработки 15.07.2020 г.

Принята к публикации 11.11.2020 г.

Представлено описание методологии оценки эколого-экономического ущерба от радиоактивного загрязнения окружающей среды, под которым понимается оцененная в денежном эквиваленте величина ущерба за счет нанесения вреда объектам живой природы вследствие радиационного воздействия. Оценка эколого-экономического ущерба проводится на основе расчета мощности дозы облучения референтных организмов живой природы на территории воздействия объекта использования атомной энергии и сравнения полученных значений с критериями радиоэкологической безопасности, обеспечивающими сохранение благоприятной окружающей среды. При превышении этих критериев организмы биоты консервативно признаются “уничтоженными” по результатам вычислений мощности дозы облучения, с учетом площади участка и данных по средней численности. Определение совокупного размера возможного вреда окружающей среде выполняется в соответствии с нормативно-методическими документами в области охраны окружающей среды с использованием установленных такс и нормативов за ущерб, причиненный уничтожением объектов животного и растительного мира. На основе оценки мощности дозы облучения референтных организмов биоты показано, что для большинства объектов использования атомной энергии не превышаются критерии радиоэкологической безопасности, что свидетельствует об отсутствии значимого эколого-экономического ущерба. Представлен пример оценки эколого-экономического ущерба от радиационного воздействия на организмы вблизи хранилища радиоактивных отходов — водоема Карачай, обусловленного прошлой деятельностью ПО “Маяк”.

Ключевые слова: эколого-экономический ущерб, окружающая среда, биота, референтные организмы, дозы облучения, критерии радиоэкологической безопасности, объекты использования атомной энергии, Карачай

DOI: 10.31857/S0869803121010070

Специфическим фактором экологического риска при использовании ядерных технологий является дополнительное облучение организмов, обусловленное радиоактивным загрязнением окружающей среды в современных условиях эксплуатации объектов использования атомной энергии (ОИАЭ), а также в результате их прошлой деятельности. Предметом настоящей статьи являются разработка и апробация методологии оценки эколого-экономического ущерба от воздействия ионизирующего излучения на объекты живой природы, основанной на существующих нормативных и научно-методических документах в области охраны окружающей среды и радиоэкологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Под эколого-экономическим ущербом от радиоактивного загрязнения окружающей среды понимается оцененная в денежном эквиваленте

величина ущерба за счет нанесения вреда объектам живой природы вследствие радиационного воздействия.

Оценка проводится на основе расчета мощности дозы облучения референтных организмов на территории радиационного воздействия и сравнения полученных значений с критериями обеспечения радиоэкологической безопасности [1]. В качестве консервативного критерия экологически безопасного уровня облучения в соответствии с рекомендациями МКРЗ принимается значение $БУОБ_1 = 0.001$ Гр/сут для млекопитающих, позвоночных животных и сосны, и $БУОБ_2 = 0.01$ Гр/сут для организмов растительного мира (кроме сосны) и беспозвоночных животных [2, 3]. Непревышение этих уровней позволяет утверждать об отсутствии возможного радиационного вреда биоте. В целях не допустить занижения оценки вреда в случае превышения этих уровней

консервативно предполагается гибель объектов живой природы, т.е. возможный ущерб от радиационного воздействия консервативно оценивается как уже состоявшийся. Расчет эколого-экономического ущерба от потенциальной гибели объектов живой природы производится в соответствии с законодательством об охране окружающей среды и установленными в нормативных документах расценками [4–11].

В качестве референтных объектов в соответствии с рекомендациями [2, 3] определены следующие наземные и водные организмы: трава, сосна, мышь, олень/косуля, улитка, змея, дождевой червь, водные растения, моллюски, рыба пелагическая и придонная, утка, пчела.

Оценка эколого-экономического ущерба включает в себя следующие этапы.

1. На основе данных мониторинга радиационной обстановки и радиоэкологического обследования формируется таблица с данными по содержанию радионуклидов в почве в районе расположения ОИАЭ или на отдельных участках с различными уровнями радиоактивного загрязнения. В случае если в зону радиационного влияния попадают водоемы, для них также отдельно заполняется таблица, содержащая сведения об удельной активности радионуклидов в воде и донных отложениях.

2. Выполняются расчеты мощности дозы облучения организмов биоты в соответствии с моделями, представленными в [2, 3, 12], адаптированными к местным условиям.

Суммарная мощность дозы облучения референтного объекта определяется путем суммирования мощностей дозы облучения этого объекта от всех рассматриваемых радионуклидов. Полный вклад радионуклида в мощность дозы облучения референтного организма, обитающего на рассматриваемой территории, складывается из мощности дозы внутреннего облучения от радионуклида, инкорпорированного в ткани и органы организма, мощности дозы внешнего облучения от радионуклидов, содержащихся в почве и атмосферном воздухе.

В расчетах используются факторы дозовой конверсии для внутреннего и внешнего облучения объекта биоты от радионуклидов, характерных для рассматриваемой территории, факторы накопления радионуклидов в референтном организме. Рекомендуемые значения данных параметров для различных радионуклидов и референтных объектов водной и наземной биоты приведены в [2, 12–14].

3. Проводится оценка численности объектов живой природы, соответствующих референтным организмам, консервативно признанным “уничтоженными” по результатам предшествующих оценок мощности дозы облучения, с учетом пло-

щади участка радиационного воздействия и на основе данных по средней численности, приведенных в [14]. При наличии местной экологической информации данные по средней численности должны быть скорректированы по условиям местонахождения ОИАЭ. Для беспозвоночных животных (улитка, дождевой червь, моллюски, пчела) численность не рассчитывается, поскольку соответствующие таксы определены на 1 м² площади.

4. Проводится оценка денежного эквивалента совокупного размера возможного эколого-экономического ущерба в соответствии с нормативно-методическими документами в области охраны окружающей среды [4–11]. Для оценки эколого-экономического ущерба рекомендуется использовать таксы/нормативы за ущерб, причиненный уничтожением объектов животного и растительного мира, а также таксы/нормативы, утвержденные в соответствии с порядком, установленным законодательством Российской Федерации.

При уничтожении объектов животного мира вследствие потенциального воздействия ОИАЭ исчисление размера вреда производится в соответствии с методикой [4]. Под воздействием в данной методике понимаются любые формы антропогенных воздействий, в том числе хозяйственной и иной деятельности, на объекты животного мира и/или их среду обитания. Для исчисления ущерба рекомендуется использовать установленные показатели стоимости объектов животного мира – таксы для исчисления размера взыскания за ущерб, причиненный незаконным добытием или уничтожением объектов животного и растительного мира.

Оценка размера ущерба от вреда, причиненного объектам растительного мира, занесенным в Красную книгу Российской Федерации, осуществляется в соответствии с таксами, утвержденными Приказом Минприроды России от 1 августа 2011 г. № 658 [10].

Размер экономического ущерба от вреда, причиненного лесам, определяется в соответствии с “Особенностями возмещения вреда, причиненного лесам и находящимся в них природным объектам вследствие нарушения лесного законодательства”, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 29.12.2018 № 1730 [8]. Размер ущерба исчисляется путем суммирования размеров экономического ущерба от вреда объектам растительного мира, для которых были превышены безопасные уровни облучения 0.01 Гр/сут. Для сосны как для наиболее радиочувствительного вида растительного мира в качестве экологически безопасного уровня облучения используется значение мощности дозы – 0.001 Гр/сут [2, 3].

Исчисление размера экономического ущерба от вреда, причиненного водным биологическим ресурсам, проводится по методике [6], а также согласно соответствующим таксам [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная выше методология оценки эколого-экономического ущерба от радиоактивного загрязнения окружающей среды апробирована для территории, примыкающей к промышленному водоему В-9 (Карачай). Этот водоем расположен в южной части территории промышленной площадки ФГУП “ПО “Маяк”. В естественном состоянии представлял собой мелководный заболоченный водоем средней глубиной 0.8–0.9 м и площадью 0.26–0.28 км² [15]. С 1951 г. водоем В-9 является хранилищем жидких среднеактивных отходов радиохимического производства. Использование водоема в качестве хранилища РАО привело к накоплению в нем 4.5×10^{18} Бк активности долгоживущих радионуклидов. В результате инфильтрации радионуклидов из донных отложений под озером сформировалась линза загрязненных подземных вод.

Весной 1967 г. произошло радиоактивное загрязнение территории, примыкающей к площадке ПО “Маяк” вследствие ветрового переноса загрязненных донных отложений с оголившихся берегов водоема Карачай. С целью предотвращения ветрового выноса радионуклидов с поверхности водоема были выполнены масштабные работы по засыпке водоема В-9. В конце ноября 2015 г. была завершена ликвидация акватории водоема Карачай путем засыпки скальным грунтом [16].

Высокие уровни загрязнения водоема привели к значительным дозам облучения водных организмов. Например, для рыб согласно расчетным оценкам мощности дозы превышали 20 Гр/сут и, вероятно, привели к их гибели уже на раннем этапе сброса радиоактивных отходов в водоем [17]. В 2010 г. расчетная мощность дозы для фитопланктона оценивается в 130 Гр/сут, зоопланктона – 4 Гр/сут [18], что в 400–13000 раз выше БУОБ.

В связи с засыпкой акватории водоема В-9 оценка эколого-экономического ущерба проводилась для организмов наземной биоты. В качестве исходных данных использовали данные радиационного мониторинга за содержанием радионуклидов в почве в районе расположения водоема Карачай в период его засыпки [15] (табл. 1). Расчетную оценку содержания радионуклидов в приземном воздухе проводили на основе данных о содержании радионуклидов в почве с использованием коэффициентов ресуспензии, рассчитанных для СЗЗ ПО “Маяк” по данным [19].

Численные значения факторов дозовой конверсии для внутреннего и внешнего облучения,

Таблица 1. Содержание радионуклидов в почве в районе расположения водоема Карачай, кБк/кг воздушно-сухой массы [15]

Table 1. Radioactive contamination of soils near the Lake Karachay, kBq/kg of air-dry mass

Участок	¹³⁷ Cs	⁹⁰ Sr	Pu
Отсыпанная акватория водоема			
1	0.7 ± 0.3	4.3 ± 2.0	0.07 ± 0.03
2	40 ± 10	160 ± 10	0.15 ± 0.05
3	10000	750	0.2
4	140	360	2.5
Диапазон изменений	0.4–10000	2.3–750	0.04–2.5
Прибрежная территория			
5	3200 ± 2800	1700 ± 1300	4.9 ± 2.5
6	1200 ± 400	1700 ± 1300	4.9 ± 2.4
7	5.5 ± 0.5	20 ± 5	0.25 ± 0.05
8	1750 ± 250	2750 ± 250	6 ± 2
9	22 ± 15	45 ± 25	0.15 ± 0.05
10	90 ± 40	130 ± 30	0.4 ± 0.1
11	80	20	0.2
12	130	10	0.3
13	1.9 ± 1.4	2.9 ± 1.3	0.15 ± 0.05
14	75 ± 25	825 ± 75	1.0 ± 0.7
15	330 ± 270	600 ± 250	0.9 ± 0.6
16	300	1400	3.6
17	200 ± 100	535 ± 85	0.75 ± 0.25
Диапазон изменений	0.5–6000	1.6–3000	0.1–8.0

используемые для оценки дозовой нагрузки на рассматриваемые референтные организмы биоты, представлены в табл. 2 [2, 12].

Величины коэффициентов перехода радионуклидов из почвы в референтные организмы приведены в табл. 3 [2, 14, 15].

Основной вклад в мощность дозы облучения референтных организмов в районе расположения водоема Карачай вносят ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs, вклад изотопов плутония менее значителен (табл. 4).

Для большинства референтных организмов преобладающим является внутреннее облучение, которое составляет: для мыши – 80–94%, для утки – 56–86%, для лягушки – 46–88%, для змеи и ужа – 91–99%, для травы – 49–73%, для дерева/сосны – 44–86%. Преобладание вклада внешнего облучения от почвы характерно для следую-

Таблица 2. Факторы дозовой конверсии для оценки мощности дозы облучения референтных организмов в районе расположения водоема Карачай

Table 2. Dose conversion factors for reference organisms near the Lake Karachay

Референтные организмы	^{90}Sr	^{137}Cs	Pu
Внутреннее облучение, (мкГр/ч)/(Бк/кг сырой массы)			
Дождевой червь	5.2×10^{-4}	1.4×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Мышь	6.2×10^{-4}	1.7×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Утка	6.3×10^{-4}	1.9×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Лягушка	5.9×10^{-4}	1.5×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Насекомое летающее	4.3×10^{-4}	1.3×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Змея/уж	6.0×10^{-4}	1.7×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Трава	5.1×10^{-4}	1.4×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Дерево/сосна	6.5×10^{-4}	3.2×10^{-4}	3.0×10^{-3}
Внешнее облучение от почвы, (мкГр/ч)/(Бк/кг сырой массы)			
Дождевой червь	3.9×10^{-11}	1.4×10^{-4}	6.0×10^{-8}
Мышь	1.8×10^{-11}	1.4×10^{-4}	2.7×10^{-8}
Утка	1.4×10^{-11}	1.3×10^{-4}	1.9×10^{-8}
Лягушка	2.9×10^{-11}	1.4×10^{-4}	4.5×10^{-8}
Насекомое летающее	3.5×10^{-13}	1.4×10^{-4}	7.5×10^{-8}
Змея/уж	1.5×10^{-11}	1.1×10^{-4}	5.7×10^{-8}
Трава	9.4×10^{-11}	1.1×10^{-4}	1.3×10^{-7}
Дерево/сосна	8.5×10^{-12}	9.0×10^{-5}	1.2×10^{-8}
Внешнее облучение от облака, (мкГр/ч)/(Бк/м ³)			
Дождевой червь	1.5×10^{-10}	1.6×10^{-4}	2.2×10^{-7}
Мышь	6.2×10^{-11}	1.6×10^{-4}	9.5×10^{-8}
Утка	6.9×10^{-11}	1.7×10^{-4}	1×10^{-7}
Лягушка	1×10^{-10}	1.6×10^{-4}	1.6×10^{-7}
Насекомое летающее	2.7×10^{-10}	1.6×10^{-4}	3.5×10^{-7}
Змея/уж	6.9×10^{-11}	1.7×10^{-4}	1×10^{-7}
Трава	1.7×10^{-10}	1.6×10^{-4}	2.4×10^{-7}
Дерево/сосна	2.7×10^{-10}	1.6×10^{-4}	2.4×10^{-7}

щих объектов биоты: дождевой червь (85–92%) и пчела (70–94%). Вклад внешнего облучения референтных организмов от облака в суммарную мощность дозы пренебрежимо мал по сравнению с дозой от почвы.

Частота превышения экологически безопасного уровня облучения (БУОБ) референтных организмов на рассмотренных площадках изменяется в пределах 9% (дождевой червь) – 88% (змея и уж) (табл. 5).

Расчет ущерба от радиационного воздействия осуществляется в случае превышения БУОБ. В ситуации, когда уровни БУОБ не превышаются, величина ущерба принимается равной нулю. Для организмов биоты, подвергшихся радиационному воздействию выше экологически безопасного уровня, при оценке ущерба делается консервативное предположение об уничтожении организмов в пределах участка повышенного радиоактивного загрязнения.

Рассмотрим оценку ущерба от радиационного воздействия на биоту, обитающую вблизи водоема Карачай на площади 1 га. Размер ущерба от вреда дождевым червям и другим беспозвоночным животным, причиненного радиоактивным загрязнением почвы (подстилки), определяется по формуле (1):

$$B_{\text{почв}} = Z_{\text{кр}}V + HC_{\text{пб}}SK_{\text{Ит}} + HC_{\text{иб}}SK_{\text{Ит}}, \quad (1)$$

где: $Z_{\text{кр}}$ – затраты на выполнение комплекса работ, связанных с приобретением, транспортировкой и размещением растительного грунта, по замене загрязненной почвы (подстилки); $Z_{\text{кр}} = 1000 \text{ руб./м}^3$ [5]; V – объем загрязненной почвы (подстилки); с учетом результатов оценки, представленных в табл. 2, при глубине загрязнения 0.5 м; $V = 10000 \text{ м}^2 \times 0.09 \times 0.5 \text{ м} = 450 \text{ м}^3$; $HC_{\text{пб}}$ – норматив стоимости почвенных беспозвоночных животных, обитающих на 1 м² земельного участка; $HC_{\text{пб}} = 143 \text{ руб./м}^2$ для зоны смешанных лесов [5]; S – площадь земельного участка, на котором уничтожены почва, подстилка и иные местообитания беспозвоночных животных; с учетом результатов оценки, представленных в табл. 2, $S = 10000 \text{ м}^2 \times 0.09 = 900 \text{ м}^2$; $HC_{\text{иб}}$ – норматив стоимости объектов животного мира, относящихся к иным беспозвоночным животным (непочвенным), исключая беспозвоночных животных, занесенных в Красную книгу Российской Федерации, $HC_{\text{иб}} = 50 \text{ руб./экз.}$ [5]; $K_{\text{Ит}}$ – показатель, учитывающий инфляцию, для оценки в текущем году $K_{\text{Ит}} = 1$.

Используя значения вышеперечисленных параметров для вычислений по формуле (1), получаем, что размер ущерба от вреда беспозвоночным животным, причиненного радиационным воздействием от загрязнения почвы (подстилки) и иных местообитаний, составляет 623700 руб.

Таблица 3. Коэффициенты перехода радионуклидов в референтные организмы, (Бк/кг сырой массы)/(Бк/кг сухой массы почвы)**Table 3.** Transfer coefficients of radionuclides from soil to reference organisms, (Bq/kg of raw mass)/(Bq/kg of soil)

Референтные организмы	^{90}Sr	^{137}Cs	Pu
Дождевой червь	9.0×10^{-3}	8.9×10^{-2}	2.9×10^{-2}
Мышь	1.7	2.9	2.3×10^{-2}
Утка	5.5×10^{-1}	7.5×10^{-1}	2.3×10^{-2}
Лягушка	8.3×10^{-1}	5.4×10^{-1}	2.3×10^{-2}
Насекомое летающее	6.3×10^{-2}	5.5×10^{-2}	1.7×10^{-2}
Змея/уж	1.2×10^1	3.6	2.3×10^{-2}
Трава	2.1×10^{-1}	6.9×10^{-1}	1.4×10^{-2}
Дерево/сосна	4.9×10^{-1}	1.6×10^{-1}	3.2×10^{-2}

Также, помимо референтных организмов биоты, расчеты выполнялись и для других организмов животного мира, для которых ожидается превышение БУОБ. Результаты расчетов ущерба от радиационного воздействия на организмы животного мира (кроме беспозвоночных почвы), выполненные по формуле (1), представлены в табл. 6.

Согласно расчетным оценкам размер ущерба от вреда, причиненного другим объектам животного мира (кроме беспозвоночных почвы), составляет 830250 руб. на 1 га загрязненной прибрежной территории.

Размер ущерба от вреда, причиненного лесам вследствие радиационного воздействия, определяется в соответствии с таксами [8] и составляет 3387780 руб. на 1 га загрязненной прибрежной территории.

Таким образом, консервативная оценка совокупного размера ущерба от радиационного воздействия на объекты биоты прибрежной территории водоема Карачай площадью 1 га до проведения работ по реабилитации загрязненной территории составляет:

623700 руб. + 830250 руб. + 3387780 руб. = 4841730 руб. (пять миллионов сто девяносто одна тысяча восемьсот десять рублей).

Ширина прибрежной территории водоема Карачай, на которой превышаются экологически безопасные уровни облучения организмов биоты, достигает 30–50 м [15]. Тогда площадь загрязнен-

Таблица 4. Оценка мощности дозы облучения референтных организмов биоты в районе расположения водоема Карачай от ^{90}Sr , ^{137}Cs и Pu, мГр/сут**Table 4.** Assessment of the radiation dose rates for reference biota near the Lake Karachay from ^{90}Sr , ^{137}Cs and Pu, $\mu\text{Gy/d}$

Референтные организмы	^{90}Sr	^{137}Cs	Pu
Дождевой червь	0.0001–0.23	0.0009–24.4	0.0004–0.11
Мышь	0.03–50.6	0.004–101	0.0003–0.09
Утка	0.009–16.6	0.002–43.6	0.0003–0.09
Лягушка	0.01–23.5	0.001–35.4	0.0003–0.09
Насекомое летающее	0.0007–1.3	0.0009–23.5	0.0002–0.07
Змея/уж	0.2–346	0.005–116	0.0003–0.08
Трава	0.003–5.14	0.001–33.1	0.0002–0.05
Дерево/сосна	0.01–12.8	0.0009–22.6	0.0005–0.1

Примечание. Приведены минимальные и максимальные величины мощности дозы облучения объектов биоты.

ной территории составит 6–10 га, а величина ущерба от радиационного воздействия на объекты окружающей среды до реабилитации загряз-

Таблица 5. Обобщенные оценки мощности дозы облучения референтных организмов в районе расположения водоема Карачай**Table 5.** Total dose rates for reference organisms in the area of the Lake Karachay; comparison with derived consideration reference levels (DCRL)

Референтные организмы	Мощность дозы, мГр/сут	БУОБ, мГр/сут	Частота превышения БУОБ, %
Дождевой червь	0.002–24	10	9
Мышь	0.03–114	1	80
Утка	0.01–48	1	59
Лягушка	0.02–45	1	62
Насекомое летающее	0.002–24	10	9
Змея/уж	0.2–415	1	88
Трава	0.005–34	10	15
Дерево/сосна	0.01–26	1	59

Таблица 6. Оценка ущерба от радиационного воздействия на организмы животного мира, не относящиеся к беспозвоночным видам на прибрежной территории водоема Карачай площадью 1 га**Table 6.** Estimation of damage to the environment in monetary terms from radiation exposure to terrestrial species in the coastal 1 ha area near the Lake Karachay

Животные организмы	Численность, экз.	Норматив стоимости, руб./экз.	Частота превышения порогового уровня облучения	Размер ущерба, руб.
Млекопитающие				
Семейство мышиные	2000	100	0.80	160000
Семейство ежовые	50	1000	0.80	40000
Семейство кротовые	100	100	0.80	8000
Птицы				
Утки	20	3000	0.59	35400
Отряд Воробьинообразные	500	1000	0.59	295000
Отряд Дятлообразные	10	3500	0.59	20650
Земноводные				
Лягушка	100	100	0.62	6200
Пресмыкающиеся				
Ящерицы	200	500	0.88	88000
Змеи	50	3000	0.88	132000
Насекомые летающие	10000*	50**	0.09	45000
Итого:			830250	

Примечание. * м²; ** руб/м².**Таблица 7.** Сравнительные оценки мощности дозы облучения наземной биоты от радиоактивного загрязнения окружающей среды (2011–2018 гг.), мГр/сут**Table 7.** Comparison of radiation doses to terrestrial biota in the areas of nuclear power facilities, Russia (2011–2018), µGy/d

Объект использования атомной энергии	Водная биота	Наземная биота	БУОБ
Белоярская АЭС	0.02–0.2	$6 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	1–10
Ленинградская АЭС	$1.7 \times 10^{-4} - 1.8 \times 10^{-4}$	$8 \times 10^{-6} - 4 \times 10^{-4}$	
Нововоронежская АЭС	$1.6 \times 10^{-4} - 1.7 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-7} - 5 \times 10^{-3}$	
ПО “Маяк” ВУРС	0.2–0.7	0.001–1	
Горно-химический комбинат	$6.7 \times 10^{-4} - 1.7 \times 10^{-3}$	$1 \times 10^{-5} - 5 \times 10^{-4}$	
Приаргунское ПГХО	0.01–0.23	$4 \times 10^{-3} - 5 \times 10^{-2}$	

ненной территории оценивается в 29–48 млн рублей. Представленный пример является достаточно условным, его следует рассматривать в основном в качестве иллюстрации предлагаемой методики в качестве приближенной скрининговой оценки эколого-экономического ущерба.

Из представленных в табл. 7 данных [20, 21] следует, что для большинства объектов использования атомной энергии мощность дозы облучения наземной биоты на несколько порядков ниже

экологически безопасных уровней облучений организмов. Как упоминалось ранее, непревышение уровней БУОБ свидетельствует об отсутствии возможного радиационного вреда объектам биоты и не требует проведения оценки возможного вреда окружающей среде.

Особым исключением среди всех объектов является ПО “Маяк”, где достигаются установленные безопасные уровни радиационного воздействия на организмы: для млекопитающих, позво-

ночных животных и сосны — 1 мГр/сут, для растений (кроме сосны) и беспозвоночных животных — 10 мГр/сут [2]. Кроме водоема В-9 (Карачай) в качестве исключительного случая можно выделить водоем В-17 (Старое болото), где также наблюдалось превышение БУОБ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная методология оценки эколого-экономического ущерба может быть использована в ситуациях, когда стоит задача проведения реабилитации территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате прошлой деятельности объектов использования атомной энергии и радиационных аварий, а также при реализации процедуры ОВОС и планировании природоохранных мероприятий в атомной отрасли. В условиях штатной деятельности ОИАЭ, в районах их расположения дозы облучения организмов биоты значительно ниже БУОБ, что свидетельствует об отсутствии негативного радиационного воздействия и значимого эколого-экономического ущерба.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крышев И.И., Курьндина Л.А., Линге И.И. Оценка ущерба окружающей среде при использовании атомной энергии // Атомная энергия. 2014. Т. 117. № 3. С. 159–164. [Kryshch I.I., Kuryndina L.A., Linge I.I. Ocenka ushherba okruzhajushhej srede pri ispol'zovanii atomnoj jenerгии // Atomnaja jenerгија. 2014. V. 117. № 3. P. 159–164. (In Russian)]
2. Рекомендации Р 52.18.820-2015. Оценка радиационно-экологического воздействия на объекты природной среды по данным мониторинга радиационной обстановки (Утверждены Росгидрометом Минприроды России 17.04.2015 г.). [Rekomendacii R 52.18.820-2015. Ocenka radiacionno-jekologicheskogo vozdejstviya na ob'ekty prirodnoj srede po dannym monitoringa radiacionnoj obstanovki (Utverzhdeny Rosgidrometom Minprirody Rossii 17.04.2015 g.) (In Russian)]
3. Environmental Protection: the Concept and Use of Reference Animals and Plants. ICRP Publication 108 // Ann. ICRP. 2008. V. 38. № 4–6.
4. Методика исчисления размера вреда, причиненного объектам животного мира, занесенным в Красную книгу Российской Федерации, а также иным объектам животного мира, не относящимся к объектам охоты и рыболовства и среде их обитания. Утв. Приказом МПР России от 28.04.2008 № 107. [Metodika ischislenija razmera vreda, prichinnennogo ob'ektam zhivotnogo mira, zanesennym v Krasnuju knigu Rossijskoj Federacii, a takzhe inym ob'ektam zhivotnogo mira, ne odnosjashhimsja k ob'ektam ohoty i rybolovstva i srede ih obitanija. Utv. Prikazom MPR Rossii ot 28.04.2008 № 107. (In Russian)]
5. Методика исчисления размера вреда, причиненного почвам как объекту охраны окружающей среды. Приказ МПР России № 238 от 08.07.2010. [Metodika ischislenija razmera vreda, prichinnennogo pochvam kak ob'ektu ohrany okruzhajushhej srede. Prikaz MPR Rossii № 238 ot 08.07.2010. (In Russian)]
6. Методика исчисления размера вреда, причиненного водным биологическим ресурсам. Федеральное агентство по рыболовству. Приказ № 1166 от 25 ноября 2011 года. [Metodika ischislenija razmera vreda, prichinnennogo vodnym biologicheskim resursam. Federal'noe agentstvo po rybolovstvu. Prikaz № 1166 ot 25 nojabrja 2011 goda. (In Russian)]
7. Методика исчисления размера вреда, причиненного охотничьим ресурсам. Утв. приказом Минприроды России от 8 декабря 2011 г. № 948. [Metodika ischislenija razmera vreda, prichinnennogo ohotnich'im resursam. Utv. prikazom Minprirody Rossii ot 8 dekabrja 2011 g. № 948. (In Russian)]
8. Постановление Правительства РФ от 29.12.2018 г. № 1730 “Об утверждении особенностей возмещения вреда, причиненного лесам и находящимся в них природным объектам вследствие нарушения лесного законодательства”. [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.12.2018 g. № 1730 “Ob utverzhdenii osobennostej vozmeshheniya vreda, prichinnennogo lesam i nahodjashhimsja v nih prirodnyim ob'ektam vsledstvie narushenija lesnogo zakonodatel'stva”. (In Russian)]
9. Постановление Правительства РФ от 25 мая 1994 г. № 515 “Об утверждении такс для исчисления размера взыскания за ущерб, причиненный уничтожением, незаконным выловом или добычей водных биологических ресурсов” [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 25 maja 1994 g. № 515 “Ob utverzhdenii taks dlja ischislenija razmera vyzskanija za ushherb, prichinnennyj unichtozheniem, nezakonnym vylovom ili dobychej vodnyh biologicheskikh resursov”. (In Russian)]
10. Приказ Минприроды России от 1.08.2011 г. № 658 “Об утверждении такс для исчисления размера вреда, причиненного объектам растительного мира, занесенным в Красную книгу Российской Федерации, и среде их обитания вследствие нарушения законодательства в области охраны окружающей среды и природопользования” (Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.09.2011 № 21841) [Prikaz Minprirody Rossii ot 1.08.2011 g. № 658 “Ob utverzhdenii taks dlja ischislenija razmera vreda, prichinnennogo ob'ektam rastitel'nogo mira, zanesennym v Krasnuju knigu Rossijskoj Federacii, i srede ih obitanija vsledstvie narushenija zakonodatel'stva v oblasti ohrany okruzhajushhej srede i prirodopol'zovanija” (Zaregistrirvano v Minjuste RF 20.09.2011 № 21841). (In Russian)]
11. Приказ Минприроды России от 11.07.2018 № 316 “О внесении изменений в методику исчисления вреда причиненного почвам как объекту охраны окружающей среды”, утвержденную приказом Минприроды России от 8 июля 2010 г. № 238 [Prikaz Minprirody Rossii ot 11.07.2018 № 316 “O vnesenii izmenenij v metodiku ischislenija vreda prichinnennogo pochvam kak ob'ektu ohrany okruzhajushhej srede”, utverzhdennuju prikazom Minprirody Rossii ot 8 julja 2010 g. № 238. (In Russian)]
12. ICRP — International Commission on Radiological Protection. Publication 136. Dose Coefficients for

- Non-Human Biota Environmentally Exposed to Radiation. Annals of the ICRP, 2017. 92 p.
13. ICRP — International Commission on Radiological Protection. Publication 114. Environmental Protection: Transfer Parameters for Reference Animals and Plants. Annals of the ICRP, 2009. 111 p.
 14. Научно-техническое пособие по подготовке обосновывающих материалов для принятия решения об отнесении радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам / Под ред. И.И. Линге. Версия 2.0. М.: ИБРАЭ РАН, 2014. 157 с. [Nauchno-tehnicheskoe posobie po podgotovke obosnovyvajushhih materialov dlja prinjatija reshenija ob otnesenii radioaktivnyh othodov k osobym radioaktivnym othodam / Pod red. I.I. Linge. Versija 2.0. M.: IBRAE RAN, 2014. 157 s.]
 15. Линге И.И., Ведерникова В.В., Уткин С.С. и др. Оценка ущерба от радиационного воздействия на окружающую среду в районе расположения водоема Карачай // Вопр. радиац. безопасности. 2014. Т. 74. № 2. С. 34–42. [Linge I.I., Vedernikova V.V., Utkin S.S. i dr. Ocenka ushherba ot radiacionnogo vozdejstviya na okruzhajushhuyu sredu v rajone raspolozhenija vodoema Karachaj. Voprosy radiacionnoj bezopasnosti. 2014. V. 74. № 2. P. 34–42. (In Russian)]
 16. Отчет по экологической безопасности ФГУП “ПО “Маяк” за 2018 год. Озерск, 2019. 44 с. [Otchet po jekologicheskoj bezopasnosti FGUP “PO “Majak” za 2018 god. Ozersk, 2019. 44 s. (In Russian)]
 17. Kryshev I.I. Radioactive Contamination of Aquatic Ecosystems in the Areas of Nuclear Power Plants and Other Nuclear Facilities in Russia // Radiochim. Acta. 1996. V. 74. P. 199–202.
 18. Пряхин Е.А., Тряпицына Г.А., Атаманюк Н.И. и др. Фито- и зоопланктон специального промышленного водоема В-9 (озеро Карачай) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 4. С. 419–427. [Prjahn E.A., Trjapitsyna G.A., Atamanjuk N.I. i dr. Fit- i zooplankton special'nogo promyshlennogo vodoema V-9 (ozero Karachaj). Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 4. P. 419–427. (In Russian)]
 19. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2000–2018 гг. Ежегодники. Обнинск: ФГБУ “НПО “Тайфун”. Росгидромет, 2001–2019. [Radiacionnaja obstanovka na territorii Rossii i sopredel'nyh gosudarstv v 2000-2018 gg. Ezhegodniki. (Radiation situation in Russia and neighboring countries in 2000–2018. Yearbooks). Obninsk — FGBU “NPO “Tajfun”. Rosgidromet, 2001–2019. (In Russian)]
 20. Крышев И.И., Сазыкина Т.Г., Крышев А.И. Опыт апробации радиоэкологических критериев безопасности окружающей среды для Восточно-Уральского радиоактивного следа и районов расположения объектов использования атомной энергии // Радиоэкологические чтения В.М. Клеchkовского (30 ноября 2017 г., ВНИИРАЭ, Обнинск): Сб. мат. Обнинск: ФГБНУ ВНИИРАЭ, 2017. С. 29–58. [Kryshev I.I., Sazykina T.G., Kryshev A.I. Experience of approbation of radioecological criteria environmental safety for the East Ural radioactive trace and areas of nuclear energy facilities location // Radiojekologicheskie chtenija V.M. Klechkovskogo (30 nojabrja 2017 g., VNIIRAJe, Obninsk): Sbornik materialov. Obninsk: FGBNU VNIIRAJe, 2017. P. 29–58. (In Russian)]
 21. Крышев И.И. Радиационный мониторинг окружающей среды / Под ред. В.М. Шершакова и А.Ф. Нерушева // Альманах научных трудов к 60-летию НПО “Тайфун”. М.: ООО “Информполиграф”, 2018. С. 85–110. [Kryshev I.I. Radiacionnyj monitoring okruzhajushhej sredy / Pod red. V.M. Sher-shakova i A.F. Nerusheva // Al'manah nauchnyh trudov k 60-letiju NPO “Tajfun”. M.: ООО “Informpoligraf”, 2018. P. 85–110. (In Russian)]
 22. Особые радиоактивные отходы / Под общей ред. И.И. Линге. М.: ООО “САМ полиграфист”, 2015. 240 с. [Osobyje radioaktivnye othody / Pod obshhej red. I.I. Linge. M.: ООО “SAM poligrafist”, 2015. 240 p. (In Russian)]

Assessment of Environmental and Economic Damage from Radioactive Contamination of the Environment

I. I. Kryshev^a, A. A. Buryakova^{a, #}, and T. G. Sazykina^a

^a Research and Production Association “Typhoon”, Obninsk, Russia

[#]E-mail: buryakova@rpatyphoon.ru

A description of the methodology for assessing environmental and economic damage from radioactive contamination of the environment is presented. Radiation damage to biota was estimated in monetary terms. Assessment of environmental and economic damage was based on the dose rate calculation for reference wildlife organisms in the impact area of nuclear power facilities. Dose rates were compared with the criteria for radioecological safety of the environment. If these criteria were exceeded, organisms were conservatively recognized as «destroyed». Numbers of destroyed organisms were proportional to population density and area of contaminated site. In monetary terms, damage to the environment was estimated in accordance with the regulatory and methodological documents using national taxes and standards for compensating the destruction of wildlife objects. The criteria for radioecological safety are satisfied for the majority of nuclear power facilities; therefore for these nuclear power facilities there is no significant environmental and economic damage. Application of the new methodology was demonstrated for the case of biota damage in the area of Lake Karachay, contaminated by past activity of the Mayak Production Association.

Keywords: environmental and economic damage, environment, biota, reference organisms, radiation doses, criteria for radioecological safety, nuclear power facilities, Lake Karachay