
СОДЕРЖАНИЕ

Том 61, номер 5, 2021

Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии

Матрица хитозана как фотомодулятор для бромелина

*С. М. Панкова, М. Г. Холявка, М. С. Кондратьев,
Ю. М. Вышковкина, А. Н. Лукин, В. Г. Артюхов*

451

Изучение динамики накопления фотосенсибилизатора — липосомального борируванного хлорина Е6 — в экспериментальных опухолях различных морфологических типов

*О. Б. Абрамова, В. В. Дрожжина, Е. А. Береговская,
Т. П. Чурикова, М. А. Каплан*

460

Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей

Постлучевой апоптоз лимфоцитов периферической крови

как маркер индивидуальной радиочувствительности: краткий обзор

А. А. Фильченков

471

Модификация радиационных эффектов

Влияние препаратов йода и селена на течение и исход острого радиационного поражения

*Р. О. Васильев, И. С. Драчёв, Н. Ю. Югатова, Е. И. Трошин,
В. А. Мясников, А. Н. Гребенюк*

480

Фармакотерапия повреждений желудочно-кишечного тракта животных радиоактивными частицами

В. А. Бударков, А. С. Зенкин, Н. В. Грехова, Г. В. Козьмин

492

Радиационная иммунология

Цитокиновый профиль лиц, подвергшихся хроническому

радиационному воздействию, в отдаленные сроки после облучения

Е. А. Козинцева, А. А. Аксеев, Е. А. Блинова

506

Общая радиобиология

Лейкемия-ингибирующий фактор и система клеточного обновления при различных вариантах легочного фиброза у работников плутониевого производства

*Г. В. Сычугов, Е. Л. Казачков, С. В. Осовец, Е. С. Григорьева,
А. Г. Сычугов, Т. В. Азизова*

515

Радиоэкология

Изменение радиационной обстановки в сосняках мшистых в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС

Д. К. Гарбарук, А. В. Углянец, М. В. Кудин

524

Радионуклиды

Мониторинг трития в районе расположения г. Озёрск

М. Я. Чеботина

536

Влияние хлористого кальция на вертикальную миграцию ^{90}Sr в серой лесной почве

В. Г. Граковский, А. С. Фрид

543

Хроника

Международная научно-практическая конференция

“Радиоэкологические последствия радиационных аварий: к 35-й годовщине аварии на ЧАЭС”

С. И. Санжарова, О. Э. Пронина

555

Contents

Vol. 61, No. 5, 2021

Experimental Aspects of Photodynamic Therapy

Chitosan Matrix as a Photomodulator for Bromelain

*S. M. Pankova, M. G. Holyavka, M. S. Kondrat'ev,
Yu. M. Vyshkvorkina, A. N. Lukin, V. G. Artyukhov*

451

Study of the Dynamics of the Accumulation of the Photosensitizer –
Liposomal Borinated Chlorine E6 – in Experimental Tumors
of Various Morphological Types

*O. B. Abramova, V. V. Drozhzhina, E. A. Beregovskaya,
T. P. Churikova, M. A. Kaplan*

460

Radiobiological Foundations of Radiation Therapy for Tumors

Postirradiation Apoptosis of Peripheral Blood Lymphocytes as a Marker
of Individual Radiosensitivity: A Mini-Review

A. A. Philchenkov

471

Modification of Radiation Effects

The Effect of Iodine and Selenium Preparations on the Course
and Outcome of Acute Radiation Damage

*R. O. Vasiliev, I. S. Drachev, N. U. Yumatova, E. I. Troshin,
V. A. Myasnikov, A. N. Grebenyuk*

480

Pharmacotherapy of Gastrointestinal Tract Injuries Caused
by Radioactive Particles in Animals

V. A. Budarkov, A. S. Zenkin, N. B. Grekhova, G. V. Kozmin

492

Radiation Immunology

The Cytokine Profile of Chronically Irradiated People in Long Terms
after the Beginning of Irradiation

E. A. Kodintseva, A. A. Akleyev, E. A. Blinova

506

General Radiobiology

Leukemia Inhibitory Factor and Cellular Turnover in Various Types
of Pulmonary Fibrosis in Plutonium Production Workers

*G. V. Sychugov, E. L. Kazachkov, S. V. Osovets, E. S. Grigoryeva,
A. G. Sychugov, T. V. Azizova*

515

Study of the Consequences of the Chernobyl Accident

Changes in the Radiation Situation in the Mossy Pine Forests
of the Chernobyl NPP Exclusion Zone

D. K. Garbaruk, A. V. Uglyanets, M. V. Kudin

524

Radionuclides

Monitoring of Tritium in the Area of Ozyorsk Location

M. Ya. Chebotina

536

Influence of Calcium Chloride on Vertical Migration of ^{90}Sr
in Gray Forest Soil

V. G. Grakovsky, A. S. Frid

543

Chronicle

International Scientific and Practical Conference
“Radioecological Consequences of Radiation Accidents:
to the 35th anniversary of the Chernobyl accident”

S.I. Sanzharova, O.E. Pronina

555

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

УДК 615.355:577.344

МАТРИЦА ХИТОЗАНА КАК ФОТОМОДУЛЯТОР ДЛЯ БРОМЕЛИНА

© 2021 г. С. М. Панкова^{1,2}, М. Г. Холявка^{1,3,*}, М. С. Кондратьев⁴, Ю. М. Вышкворкина⁵,
А. Н. Лукин¹, В. Г. Артюхов¹

¹ Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

³ Севастопольский государственный университет, Севастополь, Россия

⁴ Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия

⁵ Московский физико-технический институт, Москва, Россия

*E-mail: holyavka@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.05.2021 г.

После доработки 26.06.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Показано, что при воздействии УФ-излучения в дозе 151 Дж/м² активность свободного бромелина (КФ 3.4.22.4) увеличивается на 86%, при использовании дозы 6040 Дж/м² зарегистрировано снижение каталитической способности на 15%. Изменений размера (радиуса) молекулы энзима не наблюдается в диапазоне доз 151–6040 Дж/м². После адсорбции бромелина на матрице высокомолекулярного (350 кДа) хитозана активность ферментного препарата, облученного во всем диапазоне используемых нами доз, сохранялась в пределах 97%, после иммобилизации на среднемoleкулярном (200 кДа) хитозане — до 89%. Анализ ИК-спектров иммобилизованного бромелина показал, что в характеристических полосах амид I, амид II, амид III не происходит существенных изменений, следовательно, можно констатировать, что матрица хитозана выступает в качестве фотомодулятора для адсорбированного на ней фермента.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, бромелин, хитозан, адсорбционная иммобилизация, УФ-облучение

DOI: 10.31857/S0869803121050088

Высокий бактерицидный эффект коротковолнового УФ-излучения (100–280 нм) открывает широкие перспективы использования его в медицине и фармакологии. Особый интерес представляет изучение механизмов фототерапии для лечения и профилактики кожных заболеваний. Бактерицидный эффект УФ-излучения обусловлен его влиянием на процессы жизнедеятельности клетки. Эритемные дозы УФ-света с длиной волны 250–320 нм стимулируют рост ангиобластов, активизируют образование соединительной ткани, ускоряют процессы эпителизации кожи, что имеет важное практическое значение при лечении медленно заживающих ран и язв. Бактерицидное воздействие ультрафиолета гарантирует создание надежного антимикробного барьера для бактериальных патогенов. Помимо воздействия УФ-облучения в качестве защитного агента в отношении патогенных микроорганизмов могут выступать протеазы [1–4].

Протеолитические ферменты — это группа молекул энзимов, основная функция которых — расщепление пептидных связей, приводящее к деградации поврежденных, неправильно свернутых и потенциально вредных протеинов и, следова-

тельно, обеспечению клетки аминокислотами, необходимыми для синтеза новых белков. Протеазы играют важную роль в качестве сигнальных молекул и участвуют во множестве ферментных каскадов для поддержания жизненно важных процессов в организме [5–7]. Энзимы растений не являются исключением, более того, они обладают уникальными свойствами, такими как высокая стабильность и субстратная специфичность, широкий диапазон pH для проявления каталитической активности. В связи с этим цистеиновые протеазы, в том числе бромелин, являются широко применяемыми в медицине и фармакологии [8–10].

Бромелин (КФ 3.4.22.4) — это сульфгидрильная растительная протеаза, обнаруженная у представителей семейства *Bromeliaceae*. Наиболее высокую каталитическую активность фермент проявляет при pH 6–8, изоэлектрическая точка составляет 9.5 единиц pH. Температурный оптимум — 62°C [11–14]. В медицинских целях бромелин применяют для подавления процессов агрегации тромбоцитов, увеличения абсорбции антибиотиков. А. Friesen и соавт. (1987) в своих исследованиях подтвердили способность энзима повышать проницаемость тканей для антибиоти-

ков группы пенициллинов и тетрациклинов [15, 16]. Бромелин также используется как противоопухолевое средство, модулятор иммунитета, помогает процессам пищеварения, способствует заживлению ран и улучшает кровообращение [17, 18].

Основным недостатком растворимой формы ферментов является их быстрая инактивация при действии различных факторов окружающей среды, одним из которых является продолжительное воздействие УФ-излучения. Современные методы модификации энзимов, например, адсорбционная иммобилизация на полимерных носителях, позволяют увеличить их стабильность к воздействию различных химических реагентов, физических факторов и предоставляют возможность многократного использования биокатализатора [19, 20]. В этой связи целью нашей работы стало выявление особенностей воздействия УФ-излучения на процессы фотомодуляции свободного и иммобилизованного на матрице хитозана бромелина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В качестве объекта исследования был выбран бромелин фирмы “Sigma” (США), субстратом для гидролиза служил бычий сывороточный альбумин (БСА) фирмы “Sigma” (США), носителями для иммобилизации — два вида хитозана, синтезированных ЗАО “Биопрогресс” (Россия): хитозан пищевой кислоторастворимый среднемолекулярный ($M_r = 200$ кДа), степень деацетилирования (СД) — 82%, хитозан кислоторастворимый высокомолекулярный ($M_r = 350$ кДа, СД = 94.85%). Иммобилизацию бромелина на матрице хитозанов осуществляли адсорбционным методом. К 1 г носителя добавляли 20 мл раствора фермента в концентрации 1 мг/мл в 0.05 моль/л трис-глициновом буфере (рН 8.5) для высокомолекулярного хитозана и в 0.05 моль/л трис-глициновом буфере (рН 9.0) для среднемолекулярного хитозана, инкубировали в течение 4 ч с периодическим перемешиванием при температуре 25°C. Полученную смесь центрифугировали 10 мин при 1500 g, осадок промывали 0.05 моль/л трис-НСI буфером (рН 7.5) до отсутствия бромелина в промывных водах, контроль за содержанием белка осуществляли на спектрофотометре СФ-2000 при 280 нм [21, 22].

Определение количества белка проводили модифицированным методом Лоури. Сущность модификации заключалась в том, что на первом этапе анализа осуществляли разрушение связей и взаимодействий между матрицей носителя и молекулой фермента. Для этого обрабатывали иммобилизованный препарат раствором K,Na-гартрата, приготовленным на 1 моль/л NaOH при 50°C в течение 10 мин [23].

Для определения протеолитической активности бромелина в качестве субстрата использовали бычий сывороточный альбумин (66.4 кДа) в концен-

трации 10^{-5} моль/л, растворенный в 0.05 моль/л трис-НСI буфере (рН 7.5), гидролиз субстрата осуществляли в течение 30 мин при 37°C. Далее пробирки центрифугировали в течение 10 мин при 11700 g для удаления иммобилизованного бромелина. О протеолитической активности образцов судили по разности концентрации альбумина в растворе до начала реакции гидролиза и в надосадочной жидкости после протекания реакции. За единицу активности свободного и иммобилизованного бромелина принимали количество фермента, которое в условиях эксперимента гидролизует 1 мкмоль бычьего сывороточного альбумина за 1 мин. Для определения каталитической активности образцов мы также применяли метод Лоури, но с другой модификацией — без добавления в реакционную среду сульфата меди [24]. Ранее в процессе сравнения ряда методик определения количества белка в растворе мы установили, что наименьший вклад в окрашивание реакционной среды матрица хитозана вносит при использовании модифицированного метода Лоури (без добавления сульфата меди). Кроме того, данный метод незначительно “реагирует” на отдельные аминокислоты, в частности изолейцин, а его применение позволяет минимизировать вклад в ход реакции молекул самого хитозана, а также процессов связывания бычьего сывороточного альбумина с матрицей хитозана и реакции автолиза бромелина [23].

Процесс УФ-облучения бромелина происходил при непрерывном перемешивании раствора свободного энзима или суспензии иммобилизованного фермента в объеме 4 мл (толщина слоя в середине кюветы — 7 мм) магнитной мешалкой в круглодонной термостатируемой кювете ($20 \pm 1^\circ\text{C}$) с помощью ртутно-кварцевой лампы типа ДРТ-400 через светофильтр УФС-1 с полосой пропускания 240—390 нм в течение 1, 3, 5, 10, 20, 30 или 40 мин. Доза облучения составила соответственно 151, 453, 755, 1510, 3020, 4530 и 6040 Дж/м².

Регистрацию ИК-спектров анализируемых образцов осуществляли в Центре коллективного пользования научным оборудованием Воронежского государственного университета с помощью ИК-Фурье спектрометра Bruker Vertex-70 (Германия). Спектры снимали с неориентированных порошковых образцов. Визуализацию аминокислотных остатков — хромофоров для УФ-света — проводили в программе Maestro. Подготовку структуры фермента для докинга выполняли по стандартной для AutodockVina схеме, описанной авторами пакета на сайте: из входного файла PDB были удалены координаты атомов (и сами атомы) молекул растворителя, буфера и лигандов. Перед проведением численных расчетов была выполнена расстановка зарядов на поверхности белков с помощью MGLTools 1.5.6. Центр молекулы и параметры бокса (“ячейки”) мы задавали вручную,

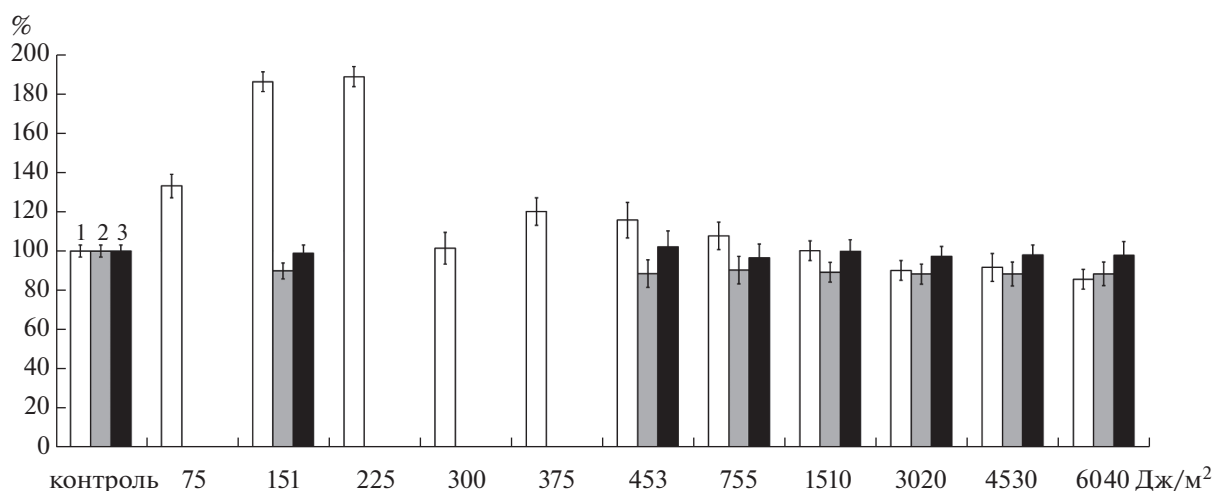


Рис. 1. Влияние УФ-света на удельную каталитическую активность (%) свободного и иммобилизованного на матрице хитозана бромелина: 1 – свободный бромелин, 2 – бромелин, иммобилизованный на среднемoleкулярном хитозане, 3 – бромелин, иммобилизованный на высокомолекулярном хитозане.

Fig. 1. Influence of UV light on the specific catalytic activity (%) of free and immobilized on the chitosan matrix bromelain: 1 – free bromelain, 2 – bromelain immobilized on medium molecular weight chitosan, 3 – bromelain immobilized on high molecular weight chitosan.

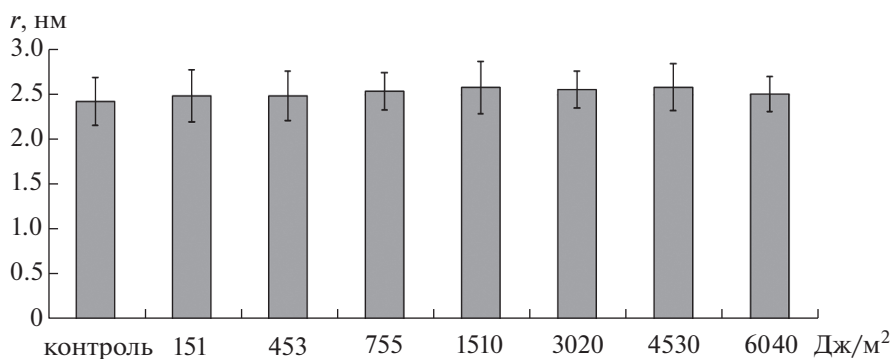


Рис. 2. Влияние УФ-света на радиус молекул бромелина.

Fig. 2. Influence of UV light on the radius of bromelain molecules.

добиваясь того, чтобы молекула протеазы полностью была внутри расчетной области пространства. Модель структуры хитозана была нарисована в молекулярном конструкторе NupurChem, последовательно оптимизирована сначала в силовом поле AMBER, а потом квантово-химически в PM3. Лиганд в расчетах докинга имел максимальную конформационную свободу: допускалось вращение функциональных групп вокруг всех одинарных связей. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После УФ-облучения раствора бромелина в дозе 151 Дж/м² наблюдалось увеличение его активности на 86% по сравнению с контрольным образцом. При действии дозы 453 Дж/м² катали-

тическая способность фермента соответствовала первоначальному уровню и сохранялась в его пределах при дальнейшем УФ-облучении препарата в диапазоне доз 755–4530 Дж/м². При использовании дозы 6040 Дж/м² зарегистрировано снижение активности свободного бромелина на 15%.

После иммобилизации бромелина на матрице высокомолекулярного хитозана при УФ-облучении в дозе 151 Дж/м² зафиксировано снижение активности на 2%, при использовании дозы 6040 Дж/м² – на 3%. После иммобилизации бромелина на матрице среднемoleкулярного хитозана при УФ-облучении в диапазоне доз 151–6040 Дж/м² детектировано уменьшение его каталитической способности в пределах 11% (рис. 1). Изменение размера молекулы свободного бромелина при действии УФ-света не выявлено во всем диапазоне используемых доз (рис. 2).

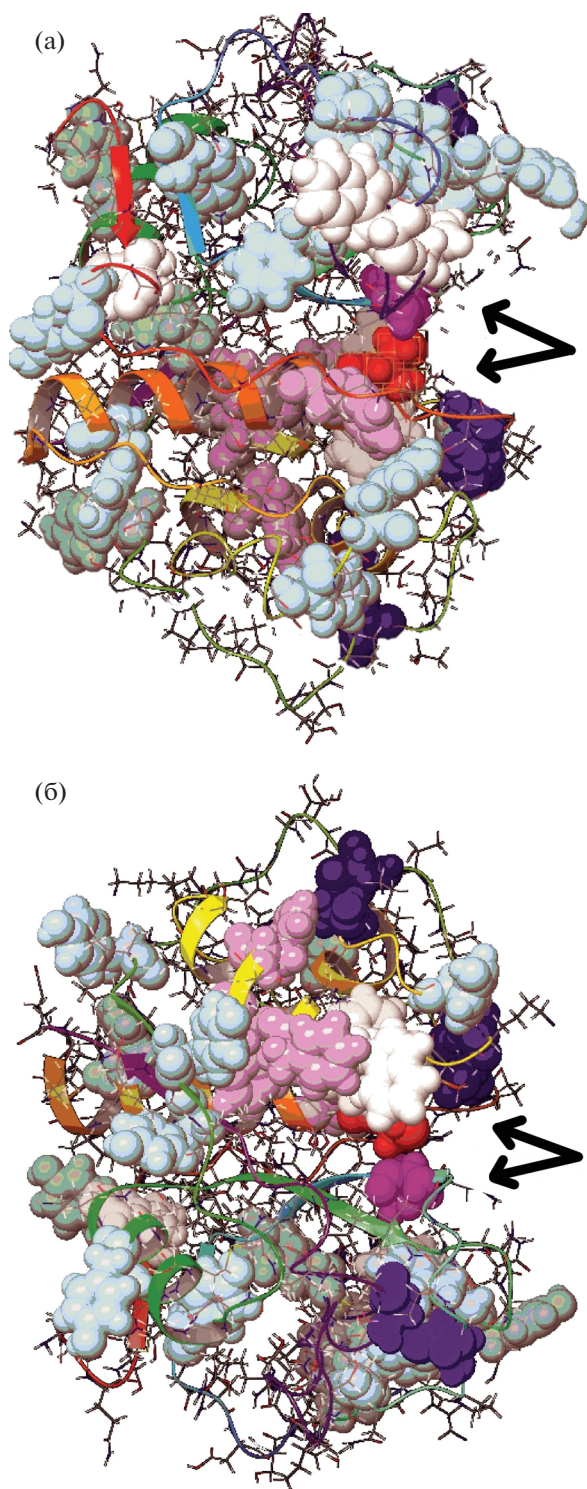


Рис. 3. Хромофоры для УФ-света в молекуле бромелина (PDB ID: 1W0Q): атомы аминокислотных остатков, входящих в их состав, обозначены шарами, активный центр фермента указан стрелками; б — повернутая на 180° вокруг горизонтальной оси форма а.

Fig. 3. Chromophores for UV light in the bromelain (PDB ID: 1W0Q): the atoms of the amino acid residues that make up their composition are indicated by balls, the active site of the enzyme is indicated by arrows; b — rotated 180° around the horizontal axis form a.

Для более детального анализа полученных данных была произведена визуализация хромофоров УФ-излучения для молекулы бромелина (PDB ID: 1W0Q) по отношению к активному центру энзима (рис. 3). В активном центре бромелина находится His 158, в непосредственной близости к нему располагается Trp 172, который, вероятно, будет принимать участие в фотохимических реакциях, приводящих к активации молекулы бромелина в дозе 151 Дж/м² и к инактивации фермента при дальнейшем облучении.

Проанализированы связи и взаимодействия между молекулой бромелина (PDB ID: 1W0Q) и матрицей хитозана, образующиеся в ходе иммобилизации фермента (рис. 4). В процессе адсорбции на носителе у бромелина задействованы Trp 180 и Phe 29. При иммобилизации фермента эти хромофоры вступают во взаимодействие с носителем и не принимают участия в фотохимических реакциях, следовательно, матрица хитозана является фотомодулятором и может экранировать УФ-свет.

Для более глубокого анализа наблюдаемых эффектов были зарегистрированы ИК-спектры бромелина, иммобилизованного на матрице среднемолекулярного и высокомолекулярного хитозанов, до и после УФ-облучения образцов в дозах 151, 453, 755, 1510, 3020, 4530, 6040 Дж/м².

Основные изменения на ИК-спектрах бромелина, иммобилизованного на матрице высокомолекулярного хитозана, детектированы при максимальной дозе облучения 6040 Дж/м². В области 602–618 см⁻¹ пропадает максимум 602 см⁻¹ при использовании дозы 6040 Дж/м²; при облучении дозами 151–4530 Дж/м² зафиксировано смещение полосы в области 612–618 см⁻¹ в сторону уменьшения значений волновых чисел. Эти изменения соответствуют деформационным колебаниям С–С, С–О, С–N связей. При дозе облучения 1510 Дж/м² в области 858–865 см⁻¹ зафиксировано расщепление полосы на два пика — 824 и 862 см⁻¹, свидетельствующие об асимметричных валентных колебаниях связей С–С. При дозах 1510 и 4530 Дж/м² зарегистрированы пики 955 и 956 см⁻¹ соответственно, они обусловлены деформационными колебаниями NH₂-групп, следовательно, происходит образование водородных связей в иммобилизованном препарате. При облучении дозой 6040 Дж/м² детектировано смещение полосы, которая ответственна за валентные колебания С–О групп, с 1060 до 1032 см⁻¹. При увеличении дозы облучения зафиксировано смещение полосы 1321–1316 см⁻¹ в сторону уменьшения волновых чисел, что указывает на изгибание связи N–H и появление деформационного колебания С–N связи. В полосе амид II, соответствующей деформационным колебаниям N–H и С–N связей, выявля-

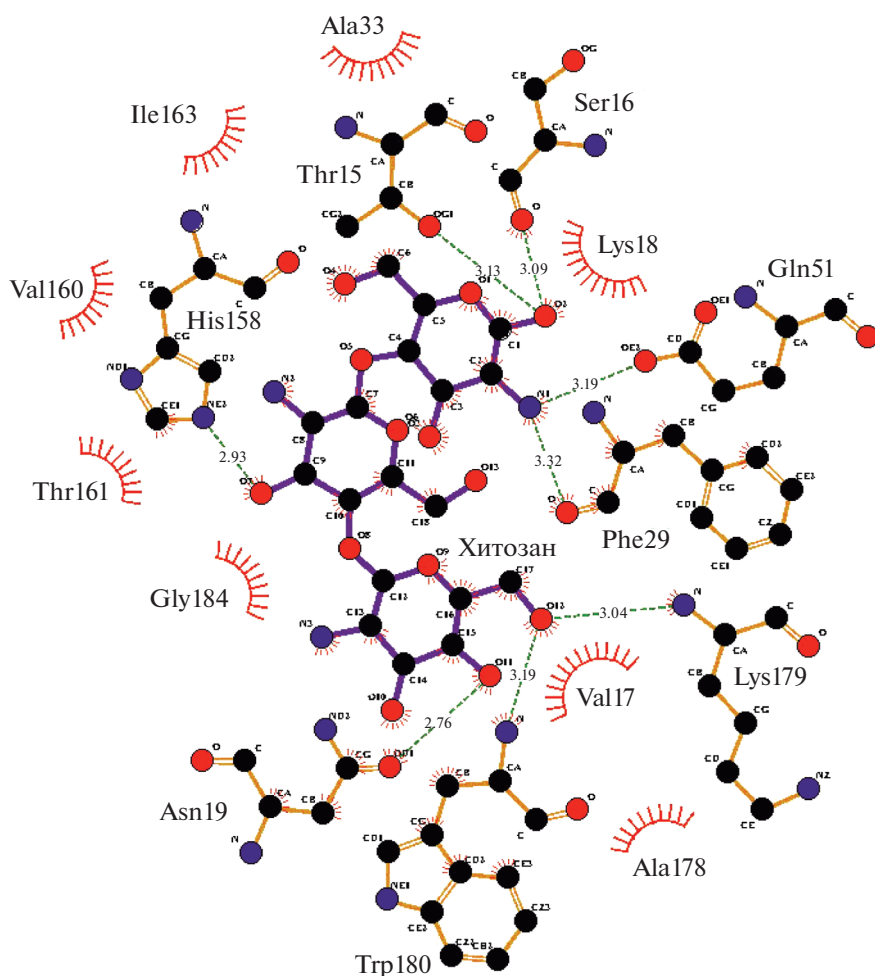


Рис. 4. Связи и взаимодействия между молекулой бромелина (PDB ID: 1W0Q) и матрицей хитозана (пунктирными линиями обозначены водородные связи).

Fig. 4. Bonds and interactions between the bromelain molecule (PDB ID: 1W0Q) and the chitosan matrix (the dotted lines indicate hydrogen bonds).

но небольшое смещение в области $1555\text{--}1549\text{ см}^{-1}$ в сторону уменьшения волнового числа при дозе облучения 6040 Дж/м^2 . В области характеристической полосы амид I изменений интенсивности пиков не наблюдалось. При дозах УФ-облучения 151 , 453 и 755 Дж/м^2 появляются пики 1983 , 1984 , 1987 см^{-1} , находящиеся в области валентных колебаний двойных связей $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$. При использовании дозы 453 Дж/м^2 выявлены пики 2178 и 2223 см^{-1} , при дозе 4530 Дж/м^2 — пик 2170 см^{-1} , они обусловлены валентным колебанием $\text{C}\equiv\text{N}$. При дозе облучения 453 Дж/м^2 в полосе $2875\text{--}2878\text{ см}^{-1}$ зарегистрирован пик 2909 см^{-1} , а при использовании дозы 755 Дж/м^2 происходит его расщепление на пики 2916 и 2867 см^{-1} , это обусловлено валентными колебаниями алифатических $\text{C}\text{--}\text{H}$ связей и может указывать на изменения (деструкцию) матрицы хитозана. О присутствии валентной $=\text{NH}\text{--}\text{C}$ связи свидетельствует

полоса $2875\text{--}2878\text{ см}^{-1}$. О наличии антисимметричных валентных колебаний групп $\text{N}\text{--}\text{H}$, участвующих в образовании водородных связей, указывает появление пика 3436 см^{-1} после УФ-облучения в дозе 1510 Дж/м^2 (рис. 5).

При иммобилизации бромелина на среднемoleкулярном хитозане при использовании дозы облучения 6040 Дж/м^2 в ИК-спектре появляются пики 1064 , 1552 и 2051 см^{-1} , что соответствует колебаниям гидроксильных групп, симметричным деформационным колебаниям NH_3^+ -группы и колебаниям --COO^- соответственно. Зарегистрировано смещение полосы $1150\text{--}1147\text{ см}^{-1}$ во всем диапазоне использованных доз, что обусловлено изменениями при участии $\text{--CH}_2\text{--O--CH}_2\text{--}$ фрагментов. В полосе $1255\text{--}1261\text{ см}^{-1}$ детектировано смещение пика в сторону увеличения значений волновых чисел, что связано с деформационными колеба-

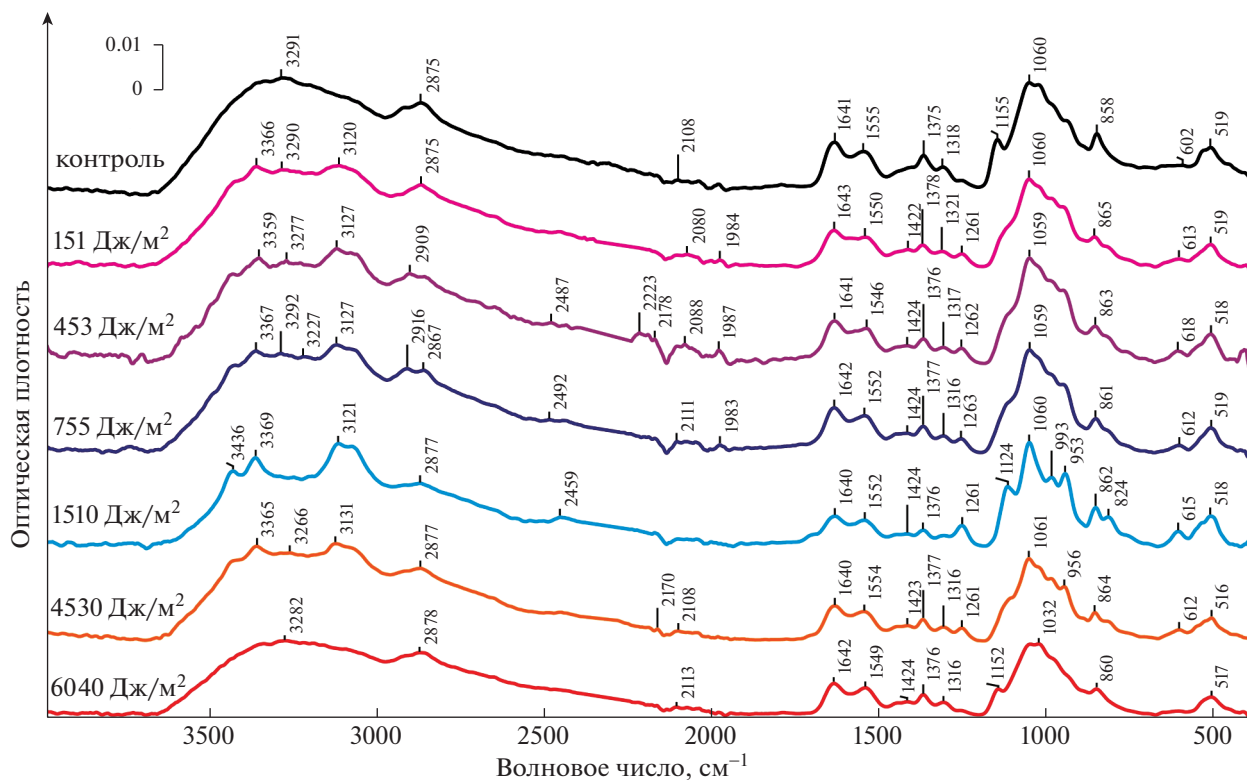


Рис. 5. ИК-спектры бромелина, иммобилизованного на матрице высокомолекулярного хитозана, до и после УФ-облучения в диапазоне доз 151–6040 Дж/м².

Fig. 5. IR spectra of bromelain immobilized on a matrix of high molecular weight chitosan before and after UV irradiation in the dose range 151–6040 J/m².

ниями С–N связи. В области характеристической полосы амид III при дозах облучения 151 и 3020 Дж/м² пропадают пики, следовательно, происходят изменения во вторичной структуре белка. В полосе 1377–1378 см⁻¹ при максимальной дозе облучения наблюдается сглаживание пика. Данную полосу характеризуют деформационные колебания N–H связей. В полосе амид II при дозе облучения 755 Дж/м² выявлено расщепление пика на 1546 и 1590 см⁻¹, указывающее на изменения в бензольном кольце. При дозе 6040 Дж/м² зарегистрировано смещение пика 1552 см⁻¹, вызванное деформационными колебаниями NH₃⁺-группы. В области характеристической полосы амид I, ответственной за валентные колебания С=О связи в пептидной группе белков, в случае использования доз облучения 453, 3020, 6040 Дж/м² пропадают пики, что может быть обусловлено реакциями образования/разрыва пептидной связи. На наличие карбонильных групп и валентных колебаний N–H связи в NH₃⁺-группе указывает присутствие полосы 2879–2875 см⁻¹ во всем диапазоне доз. При облучении дозами 151–6040 Дж/м² наблюдается смещение полос 3287–3257 и 3359–

3352 см⁻¹ в сторону уменьшения волновых чисел, данные полосы вызваны антисимметричными валентными колебаниями N–H группы, что свидетельствует об образовании водородной связи фермента с носителем. При использовании доз 1510, 3020 и 4530 Дж/м² появляются новые пики 3195, 3194 и 3199 см⁻¹, обусловленные валентными колебаниями NH₃⁺-групп в аминокислотах (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ ИК-спектров бромелина, иммобилизованного на матрице среднемолекулярного и высокомолекулярного хитозанов, до и после УФ-облучения образцов в дозах 151–6040 Дж/м², показывает, что изменения в области характеристических полос (амид I, амид II, амид III) незначительны, поэтому можно предположить, что матрица хитозана стабилизирует структуру молекулы фермента и может выступать в качестве фотомодулятора для иммобилизованного на ней бромелина.

Наши экспериментальные данные подтверждают, что ферментативная активность свободного бромелина подвержена изменению в большей сте-

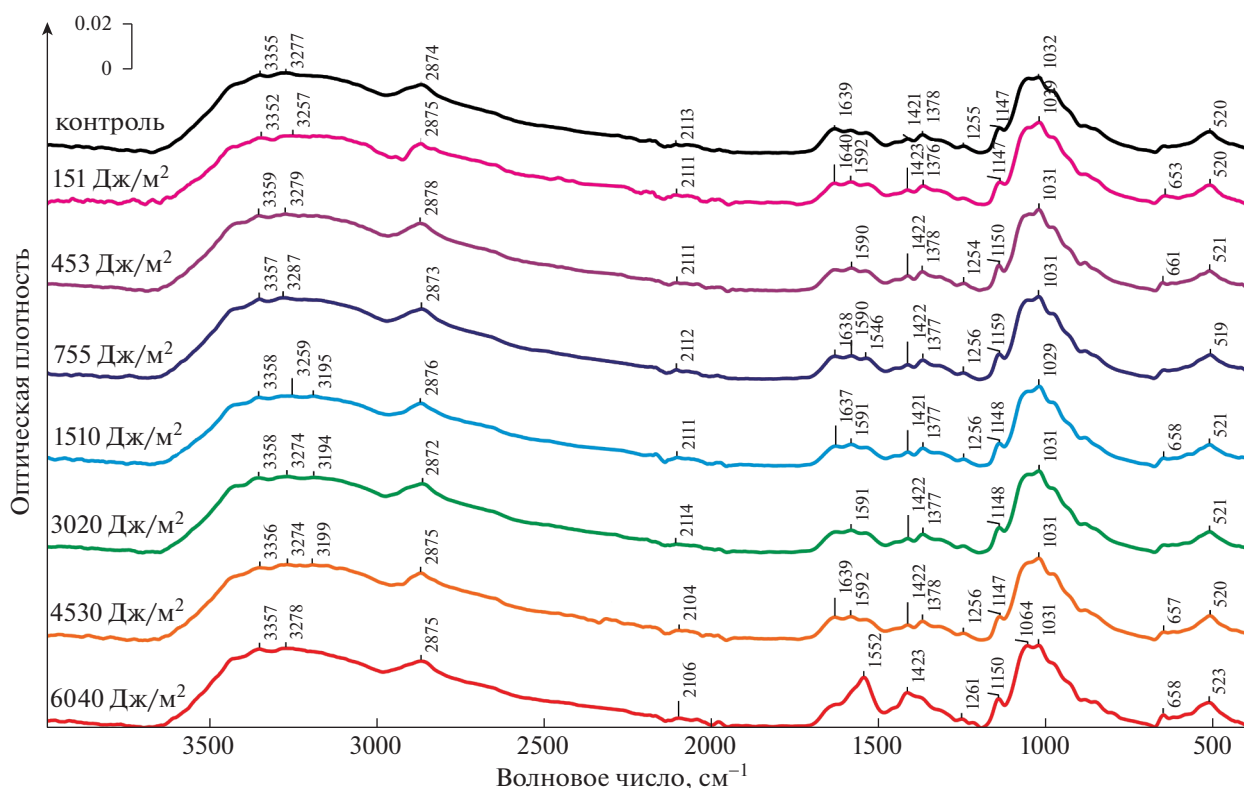


Рис. 6. ИК-спектры бромелина, иммобилизованного на матрице среднмолекулярного хитозана, до и после УФ-облучения в диапазоне доз 151–6040 Дж/м².

Fig. 6. IR spectra of bromelain immobilized on a matrix of medium molecular weight chitosan, before and after UV irradiation in the dose range 151–6040 J/m².

пени, чем в иммобилизованном состоянии. Анализ модели адсорбционной иммобилизации фермента показал, что связи и взаимодействия, которые могут образовываться между энзимом и матрицей хитозана, увеличивают устойчивость ферментного комплекса к действию УФ-лучей; нами показано, что при иммобилизации гетерогенного биокатализатора его каталитическая активность сохраняется до ~90% во всем диапазоне используемых доз.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы в медицине при комплексном применении бромелина, хитозана и УФ-излучения для ускорения заживления раневой поверхности и защите от патогенных микроорганизмов, а также при подборе условий стерилизации УФ-светом лекарственных препаратов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Экспериментальные исследования были проведены с использованием научно-технической базы ЦКПНО ВГУ.

Работа выполнена при финансовой поддержке в форме гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских уче-

ных — докторов наук МД-1982.2020.4. Соглашение 075-15-2020-325.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рощупкин Д.И., Артюхов В.Г. Основы фотобиофизики: Учебное пособие. Воронеж: ВГУ, 1997. 116 с. [Roshchupkin D.I., Artyuhov V.G. Osnovy fotobiiofiziki: ucheb. posobie. Voronezh: VGU, 1997. 116 p. (In Russian)]
2. Артюхов В.Г., Ковалева Т.А., Наквасина М.А. и др. Биофизика. М.: Академический Проект, 2009. 294 с. [Artyuhov V.G., Kovaleva T.A., Nakvasina M.A. et al. Biofizika. M.: Akademicheskij Proekt, 2009. 294 p. (In Russian)]
3. Фрайкин Г.Я. Актуальные направления фотобиологических исследований // Альманах мировой науки. 2018. № 3 (23). С. 36–39. [Frajkin G. Ya. Aktual'nye napravleniya fotobiologicheskikh issledovanij // Al'manah mirovoj nauki. 2018. № 3 (23). P. 36–39. (In Russian)]
4. Ahmad S. Ultraviolet light in human health, diseases and environment // Adv. Experim. Med. Bio. 2017. V. 996. P. 365. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5>

5. Gurumalles P., Alagu K., Ramakrishnan B., Muthusamy S. A systematic reconsideration on proteases // *Inte. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 128. P. 254–267.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.081>
6. Kumari A., Kaur B., Srivastava R., Sangwan R.S. Isolation and immobilization of alkaline protease on mesoporous silica and mesoporous ZSM-5 zeolite materials for improved catalytic properties // *Biochem. Biophys. Rep.* 2015. V. 2. P. 108–114.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2015.05.009>
7. Ramachandran R., Noorbakhsh F., Defea K., Hollenberg M.D. Targeting proteinase-activated receptors: Therapeutic potential and challenges // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. V. 11. P. 69–86.
<https://doi.org/10.1038/nrd3615>
8. Rao M.B., Tanksale A.M., Ghatge M.S., Deshpande V.V. Molecular and Biotechnological Aspects of Microbial Proteases // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998. V. 62. P. 597–635.
<https://doi.org/publication/uuid/E58ABF6D-8C97-4209-810D-A452EE30B2CD>
9. Yadav R.P., Patel A.K., Jagannadham M.V. Purification and biochemical characterization of a chymotrypsin-like serine protease from *Euphorbia neriiifolia* Linn // *Process Biochem.* 2011. V. 46. P. 1654–1662.
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2011.05.013>
10. Badgujar S.B., Mahajan R.T., Proteolytic enzymes of some laticiferous plants belonging to Khandesh region of Maharashtra, India // *J. Pharm. Res.* 2009. V. 2. № 9. P. 1434–1437. Available at: <http://jpronline.info/article/view/562/482>.
11. Antão C.M., Malcata F.X. Plant serine proteases: biochemical, physiological and molecular features // *Plant Physiol. Biochem.* 2005. V. 43. P. 637–650.
<https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2005.05.001>
12. Arshad Z.I.M., Amid A., Yusof F. et al. Bromelain: An overview of industrial application and purification strategies // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014. V. 98. P. 7283–7297.
<https://doi.org/10.1007/s00253-014-5889-y>
13. Novaes L.C. et al. Stability, purification, and applications of bromelain: a review // *Biotechnol. Progress.* 2016. V. 32. № 1. P. 5–13.
<https://doi.org/10.1002/btpr.2190>
14. Sarkar S., Ahmed M., Mozumder N.H.M.R., Saeid A. Isolation and characterization of bromelain enzyme from pineapple and its utilization as anti-browning agent // *Process Engineer. J.* 2017. V. 1. P. 52–58. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/321034752>
15. Friesen A., Schilling A., Hofstetter A., Adam D. Tetracyclin-Konzentration im Prostata-Sekret // *Z. Antimikrob. Antineoplast. Chirurgie.* 1987. V. 2. P. 61–65.
16. Maurer H. R. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use CMLS // *Cell. Mol. Life Sci.* 2001. V. 58. P. 1234–1245.
<https://doi.org/10.1007/PL00000936>
17. Jutamongkon R., Charoenrein S. Effect of Temperature on the Stability of Fruit Bromelain from Smooth Cayenne Pineapple // *Kasetsart J. (Nat. Sci.)*. 2010. V. 44. № 5. P. 943–948.
18. Nathania D.S., Bratadiredja M.A. Review: isolasi dan uji stabilitas enzim bromelin dari nanas (*Ananas comosus* L.) // *Источники!* 2018. V. 16. № 1. P. 374–379.
<https://doi.org/10.24198/jf.v16i1.17508.g8663>
19. Березин И.В. Биотехнология: Учеб. пособие для вузов. В 8 кн. / Под ред. Н.С. Егорова, В.Д. Самуилова. Кн. 7: Иммуобилизованные ферменты. М.: Высшая школа, 1987. 159 с. [Berezin I.V. Biotekhnologiya: Ucheb. Posobie dlya vuzov. V 8 kn. / Pod red. N.S. Egorova, V.D. Samuilova. Kn. 7: Immobilizovannye fermenty. M.: Vyssh. Shkola, 1987. 159 p. (In Russian)]
20. Егорова Т.А., Клунова С.М., Живухина Е.А. Основы биотехнологии. М.: Изд. центр “Академия”, 2003. 208 с. [Egorova T.A., Klunova S.M., Zhivuhina E.A. Osnovy biotekhnologii. M.: Izdat. centr “Akademiya”, 2003. 208 p. (In Russian)]
21. Логинова О.О., Холявка М.Г., Артюхов В.Г. Физико-химические и кинетические свойства гетерогенного биокатализатора на основе трипсина, иммобилизованного на матрице хитозана // *Биофарм. журн.* 2015. № 2. С. 13–16. [Loginova O.O., Holiavka M.G., Artyuhov V.G. Fiziko-himicheskie i kineticheskie svoystva geterogennogo biokatalizatora na osnove tripsina, immobilizovannogo na matrice hitozana // *Biofarmaceuticheski zhurnal.* 2015. № 2. P. 13–16. (In Russian)]
22. Логинова О.О., Холявка М.Г., Артюхов В.Г., Беленова А.С. Разработка методики получения гетерогенного биокатализатора на основе трипсина, иммобилизованного на матрице хитозана // *Фунд. исслед.* 2013. № 11 (3). С. 484–487. [Loginova O.O., Holiavka M.G., Artyuhov V.G., Belenova A.S. Razrabotka metodiki polucheniya geterogennogo biokatalizatora na osnove tripsina, immobilizovannogo na matrice hitozana // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013. № 11 (3). P. 484–487. (In Russian)]
23. Логинова О.О., Холявка М.Г., Артюхов В.Г., Беленова А.С. Подбор методики количественного определения трипсина, иммобилизованного на матрице хитозана, и его каталитической активности // *Вестн. ВГУ. Сер.: “Химия. Биология. Фармация”*. 2013. № 2. С. 116–119. [Loginova O.O., Holiavka M.G., Artyuhov V.G., Belenova A.S. Podbor metodiki kolichestvennogo opredeleniya tripsina, immobilizovannogo na matrice hitozana, i ego kataliticheskoy aktivnosti // *Vestnik VGU. Seriya: “Himiya. Biologiya. Farmaciya”*. 2013. № 2. P. 116–119. (In Russian)]
24. Folin O., Ciocalteau V. On tyrosine and tryptophane determinations in proteins // *J. Biol. Chem.* 1929. V. 73. P. 627–650.

Chitosan Matrix as a Photomodulator for Bromelain

**S. M. Pankova^{a, b}, M. G. Holyavka^{a, c, #}, M. S. Kondrat'ev^d, Yu. M. Vyshkvorkina^e,
A. N. Lukin^a, and V. G. Artyukhov^a**

^a *Voronezh State University, Voronezh, Russia*

^b *Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia*

^c *Sevastopol State University, Sevastopol, Russia*

^d *Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

^e *Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia*

[#] *E-mail: holyavka@rambler.ru*

It was shown that when exposed to UV radiation the activity of free bromelain (EC 3.4.22.4) increases by 86% at a dose of 151 J/m². The decrease in catalytic capacity by 15% is recorded when a dose of 6040 J/m² is used. The change in the size (radius) of the enzyme molecule was not established in the dose range 151–6040 J/m². After the adsorption of bromelain on the matrix of high molecular weight (350 kDa) chitosan, the activity of the enzyme irradiated in the entire range of doses used by us remained within 97%, after immobilization on medium molecular weight (200 kDa) chitosan – up to 89%. In the analysis of the infrared spectra of the immobilized bromelain it was revealed that the characteristic bands of amide I, amide II, amide III, no significant changes, consequently, it can be assumed that the chitosan matrix will act as photomodulator for the enzyme adsorbed thereon.

Keywords: IR spectroscopy, bromelain, chitosan, adsorption immobilization, UV irradiation

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

УДК 616.006:577.344:57.085

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА – ЛИПОСОМАЛЬНОГО БОРИРОВАННОГО ХЛОРИНА Е6 – В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

© 2021 г. О. Б. Абрамова^{1,*}, В. В. Дрожжина¹, Е. А. Береговская¹,
Т. П. Чурикова¹, М. А. Каплан¹

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия

*E-mail: olyabramova@gmail.com

Поступила в редакцию 10.09.2020 г.

После доработки 21.04.2021 г.

Принята к публикации 28.04.2021 г.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является эффективным методом лечения поверхностных злокачественных опухолей. Важное значение для проведения ФДТ имеет определение лекарственно-временного интервала (времени от введения фотосенсибилизатора (ФС) до облучения опухоли лазером). Для этой цели была изучена фармакокинетика уровня накопления ФС липосомального борированного хлорина е6 в опухолях после его парентерального введения (внутрибрюшинного и внутривенного). В качестве экспериментальных моделей опухолей служили: саркома М-1 и альвеолярный рак печени РС-1 крыс, меланома В16 и карцинома Эрлиха мышей, которые перевивали подкожно в область бедра животных. Исследования проводили с помощью лазерной флуоресцентной установки ЛЭСА-01-“Биоспек” (Россия). В результате исследований были определены оптимальные сроки проведения ФДТ.

Ключевые слова: саркома М-1, альвеолярный рак печени РС-1, меланома В16, карцинома Эрлиха, фотосенсибилизатор, фармакокинетика накопления

DOI: 10.31857/S0869803121040032

Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями остается приоритетной для современного общества. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из наиболее перспективных методов полной эрадикации целого ряда солидных злокачественных новообразований. Метод основан на применении лазерного излучения и фотосенсибилизаторов (ФС), обладающих двумя основными свойствами: чувствительностью к свету с определенной длиной волны, под воздействием которого происходит фотохимическая реакция; и способностью избирательно накапливаться в некоторых клетках. Это клетки злокачественных опухолей (или же диспластические клетки, наличие которых может свидетельствовать о предраковом состоянии органа или ткани). В результате облучения образуются синглетный кислород и другие высокоактивные окислители, оказывающие деструктивное действие на злокачественные клетки. Фотохимические реакции индуцируют выделение медиаторов, вызывающих местную воспалительную реакцию. Следствием являются окклюзия сосудов опухоли и ин-

дуцированная цитотоксическая активность клеток воспаления в отношении опухолевых клеток. Важную роль в элиминации опухоли играет не только прямое цитотоксическое действие продуктов фотохимических реакций, но также остановка кровоснабжения за счет разрушения сосудов, что стимулирует цитокиновые реакции с активацией лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов. Разрушение клеток новообразования и эндотелия сосудов в процессе ФДТ запускает механизм развития противоопухолевого иммунного ответа. Тромбоз сосудов стромы опухолевого узла приводит к геморрагическому некрозу опухоли с постепенной резорбцией и замещением ее соединительной тканью [1–5].

Прогресс противоопухолевой ФДТ связан с созданием эффективных ФС, обеспечивающих терапевтический эффект при минимальном повреждении здоровых тканей, высокую избирательность накопления в опухоли, быстрое выведение из нормальных тканей и отсутствие общетоксического действия. В качестве перспективных ФС, обладающих высокой фотодинамической актив-

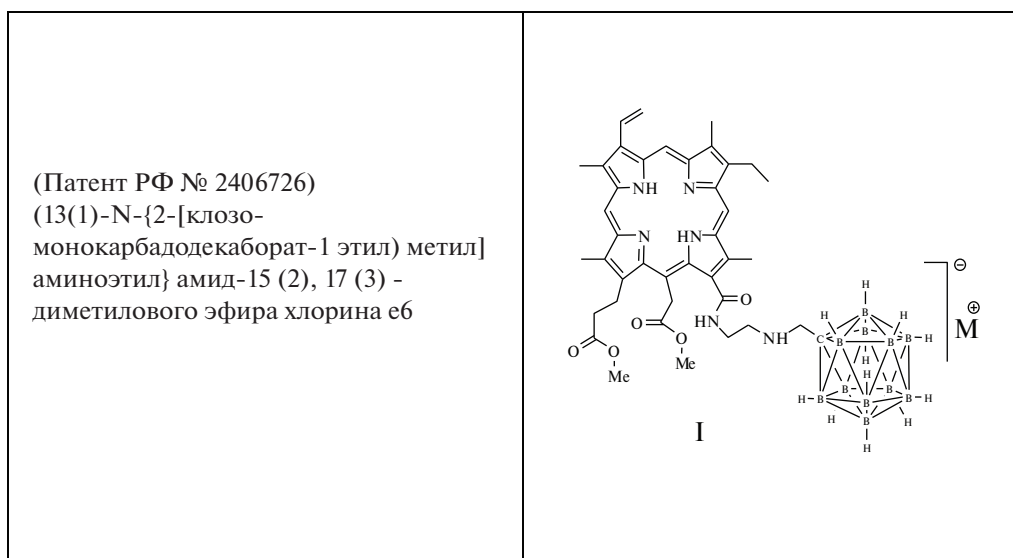


Рис. 1. Структурная формула борированного хлорина еб (БХ еб).

Fig. 1. The structural formula of boronfited chlorin e6 (BCh e6).

ностью в красной области спектра, рассматриваются хлорины [6–8]. Разрабатываются новые лекарственные формы хлориновых ФС – липосомальные ФС с повышенной внутриклеточной доставкой за счет слияния с мембранами опухолевых клеток, что увеличивает эффективность ФДТ [9–13]. Существующие ФС обладают хорошими фотоактивными качествами, однако использование их ограничено глубиной проникновения света в ткани. Нами проведены исследования ФС липосомального борированного хлорина еб (ЛБХ еб), полученного на основе препарата борированного хлорина еб (БХ еб).

Данные препараты могут использоваться для более глубокого воздействия на опухоль, позволяя проводить ФДТ и при необходимости дополнить ее нейтрон-захватной терапией (НЗТ). В препарат хлорина еб был введен бор и, таким образом, он приобрел нейтрон-захватные свойства, также при модификации ФС путем присоединения борных кластеров существенно оптимизировались свойства противоопухолевого препарата. Механизм действия борированных производных хлорина еб – глубокое проникновение в липидный бислой мембраны клеток и, благодаря свойствам борного полиэдра, обеспечение необратимого повреждения опухолевых клеток за счет индукции первичного некроза. Как показал патентный поиск, такой препарат был синтезирован впервые. А предварительные экспериментальные исследования свидетельствовали о его хороших фотоактивных свойствах и низкой токсичности. Поэтому на текущий момент у препарата нет конкурентов [14–19].

Для более эффективного проведения ФДТ была изучена фармакокинетика тканевого распре-

деления ФС (в опухоли и здоровой ткани бедра) с помощью спектрального анализа. Этот метод позволяет количественно определить степень накопления сенсibilизатора в тканях *in vivo* и контролировать параметры ФДТ во время самой процедуры. Основным преимуществом метода спектрального анализа тканей *in vivo* является его неинвазивность. Это позволяет получать информацию о состоянии тканей, не оказывая влияния на различные биологические процессы [20–22].

Цель исследования – изучение уровня накопления ФС в опухоли и здоровой ткани бедра, а также оценка индекса контрастности (ИК) (опухоль/здоровая ткань) для определения оптимального времени проведения ФДТ экспериментальных опухолей различных морфологических типов для получения максимального противоопухолевого эффекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Борированный хлорин еб был синтезирован в институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (рис. 1, рис. 2).

Новая лекарственная форма липосомальный борированный хлорин еб была разработана и синтезирована в ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии как мембраноактивный ФС на основе борированного хлорина еб для ФДТ опухолей (рис. 3).

Липосомальная форма состав: борхлорин/лецитин 1 : 200 и лецитин/холестерин 3 : 1, который обеспечивал включение борхлорина на уровне 99%, ПЭГ-ДГФА, приемлемый размер липосом

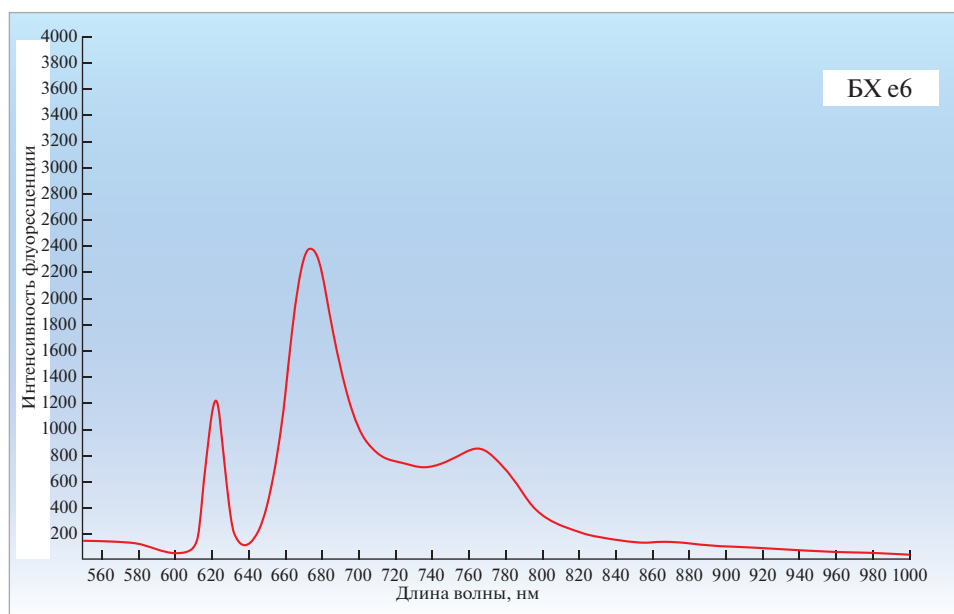


Рис. 2. Спектр флуоресценции борированного хлорина е6 (БХ е6).

Fig. 2. Fluorescence spectrum of boronated chlorin e6 (BCh e6).

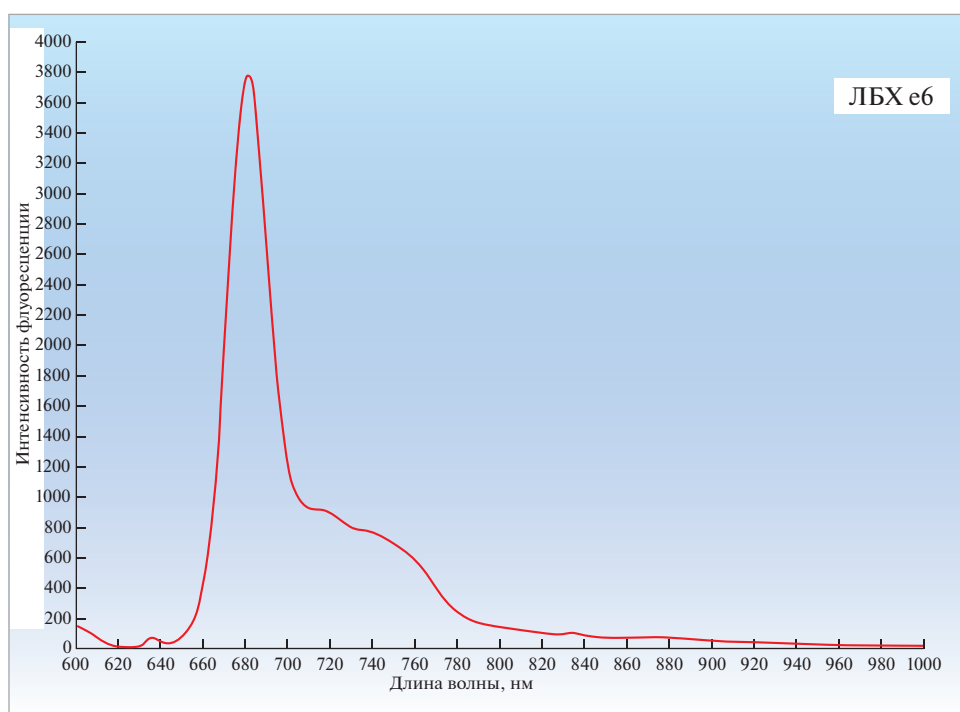


Рис. 3. Спектр флуоресценции липосомального борированного хлорина е6 ЛБХ е6).

Fig. 3. Fluorescence spectrum of liposomal boronated chlorin e6 (LBCh e6).

185 ± 10 нм и значение pH 6.9. В качестве растворителя для гидратации липидной пленки использовали воду для инъекций, раствор криопротектора (раствор сахарозы при молярном соотноше-

нии лецитин: сахароза 1 : 5) и изотонический раствор натрия хлорида.

Животные для исследований получены из питомника лабораторных животных ФГБУН ИЦБМТ

ФМБА России (филиал “Андреевка”). Они были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья, и прошли 14-суточный карантин в виварии МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Все экспериментальные работы с лабораторными животными выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, которые соответствуют правилам Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных целей.

Штаммы опухолевых клеток были получены из Банка опухолей ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН. В качестве экспериментальных моделей опухолей использовали: саркому М-1 (62 особи) и альвеолярный рак печени РС-1 (42 особи) крыс, меланому В16 (183 особи) и карциному Эрлиха (87 особей) мышей.

Саркома М-1 — соединительнотканная опухоль, относится к числу быстрорастущих с достаточно коротким инкубационным периодом, не превышающим 5–7 дней. Опухоль характеризуется большой биомассой и высокой степенью перевиваемости (97%). Исследования опухолей саркома М-1 проведены на аутбредных крысах массой 150–180 г в возрасте 3 мес. Перепассаж опухолей осуществляли подкожно в область бедра кусочками опухоли донора и на 7–9-й день (диаметры опухоли 0.8–1.0 см) проводили изучение уровня накопления ФС в опухоли и здоровой ткани бедра.

Альвеолярный рак печени РС-1 — первичная опухоль имела строение гепатомы и холангиомы. Прививаемость опухоли составляет 100%. Опухоль растет медленно. Исследования опухолей РС-1 проведены на аутбредных крысах массой 150–180 г в возрасте 3 мес. Перепассаж опухолей осуществляли подкожно в область бедра кусочками опухоли донора и на 11–13-е сутки (диаметры опухоли 1.0–1.1 см) проводили оценку уровня накопления ФС в опухоли и здоровой ткани бедра.

Меланома — самая агрессивная форма среди злокачественных опухолей кожи, обладающая способностью к раннему метастазированию. Клеточная популяция опухоли гетерогенна и включает как сильно пигментированные участки, так и фрагменты с незначительным содержанием или полным отсутствием меланина. Метастазирует в легкие (60–90%), в остальных случаях — в печень, селезенку. Для перевивной меланомы В16 характерны короткий инкубационный период, быстрый рост и типичное метастазирование. Штамм поддерживается на мышах-самках линии С57Bl/6j. Исследования с меланомой В16 проводили на мышах F1 — гибридах линий СВА × С57Bl/6j, массой 20 г в возрасте 3–4 мес. Опухоль перевивали в виде суспензии опухолевой ткани в объеме 0.10–

0.15 мл, опыт проводили на животных с диаметром опухоли 4–6 мм.

Карцинома Эрлиха — перевиваемость опухолевых клеток КЭ — составляет 100%. По гистологическому строению — это недифференцированная опухоль, утратившая эпителиальный характер. Опухоль Эрлиха существует в виде двух форм штамма: солидного и асцитного, исследование с карциномой Эрлиха проводили на беспородных мышах. Асцитическую жидкость по 0.05 мл вводили подкожно в область бедра, для воспроизведения солидной опухоли. Опыт проводили на 4-й день с диаметром опухоли 0.5–0.6 см.

Оценку концентрации липосомального борированного хлорина еб в опухоли и здоровой ткани бедра проводили на лазерной электронно-спектральной установке ЛЭСА-01-“Биоспек” (Россия).

Проведение данного исследования необходимо для определения лекарственно-светового интервала (ЛСВИ) (время от момента введения ФС до облучения лазером), который позволяет проводить лечение на высоком уровне накопления ФС в опухоли при минимальной концентрации его в нормальной ткани (при максимальном индексе контрастности).

По интенсивности флюоресценции в у. ед. оценивали уровень накопления ФС. Шерстный покров в области измерений депилировали. У животных измеряли спектры в опухоли и здоровой ткани бедра в различные сроки: до введения ФС (0 ч), затем через определенные промежутки времени (в ряде исследований до полного выведения из тканей животного). Для определения селективности накопления ФС в опухоли рассчитывали индекс контрастности (ИК) (опухоль/здоровая ткань).

Саркома М-1. Для изучения фармакокинетики ФС вводили крысам интраперитонеально в дозе 5.0 мг/кг. Измерения проводили до введения препарата (0 ч), затем через каждые 0.5 ч до 4.0 ч и далее с интервалом в 24 ч до 240 ч после введения.

РС-1. ФС вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 2.5 мг/кг. Измерения уровня концентрации препарата проведены — до введения (0 ч), затем с интервалом 0.5 ч до 4.5 ч и затем через 24 и 48 ч после введения.

Меланома В16. Мышам ФС вводили интраперитонеально в дозе 2.5 мг/кг. Первое измерение — до введения (0 ч), затем через 0.5 ч и до 4.0 ч и через 24; 48; 96 и 120 ч после введения.

Карцинома Эрлиха. ФС вводили мышам внутрибрюшинно и внутривенно в дозах 2.5 мг/кг.

Внутрибрюшинное введение — измерение проводили до введения препарата (0 ч), затем через каждые 15 мин до 3.5 ч и через 24 ч после введения.

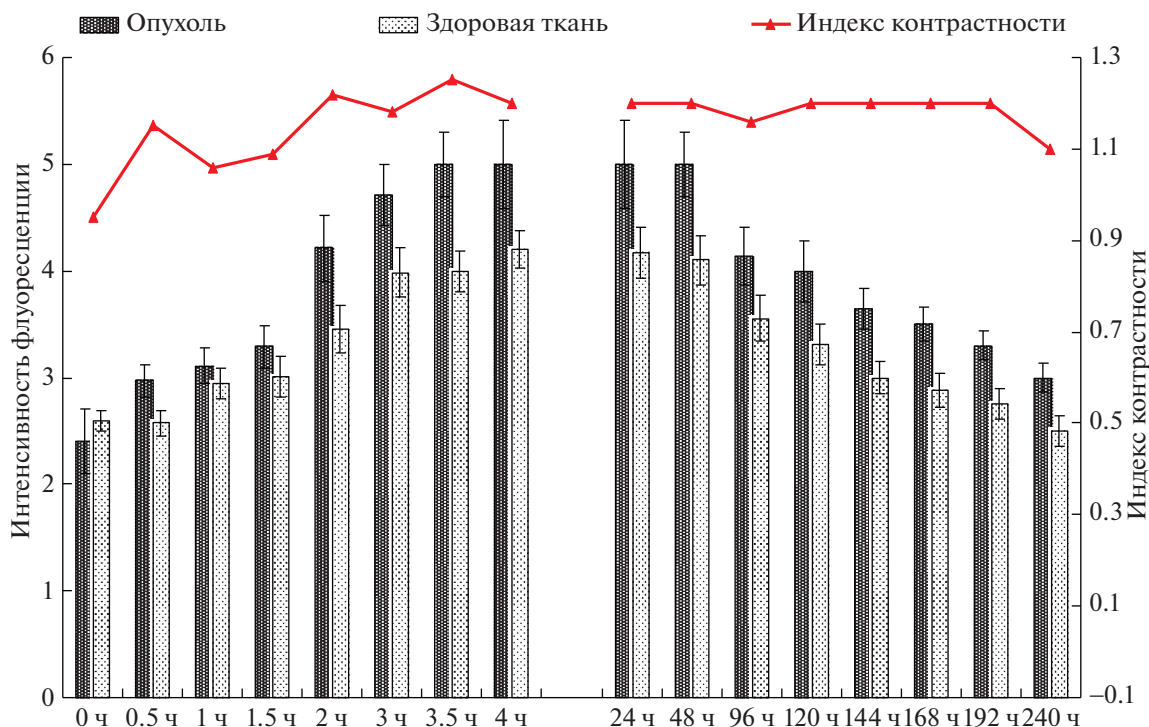


Рис. 4. Динамика уровня накопления и индекса контрастности липосомального борированного хлорина е6 в опухолевой и здоровой тканях крыс с саркомой М-1 после его внутрибрюшинного введения в дозе 5.0 мг/кг массы животного.
Fig. 4. Dynamics of the level of accumulation and contrast index of liposomal boronated chlorin e6 in tumor and healthy tissues of rats with M-1 sarcoma after its intraperitoneal injections at a dose of 5.0 mg/kg of animal weight.

Внутривенное введение — измерение до введения препарата (0 ч) и с интервалом 15 мин до 3.0 ч, а затем через 24; 96; 120 и 144 ч после введения ФС.

Статистическую обработку результатов исследований проводили в компьютерной программе “Statistica” непараметрическими методами для независимых групп (описательная статистика, значимость различий признаков). Статистическая значимость различий сравниваемых признаков в группах проводилась с помощью непараметрического метода *U* теста Манна–Уитни (Mann–Whitney *U* test). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Саркома М-1. Из данных, представленных на рис. 4, видно, что в течение 4 ч после введения ФС происходит постепенное увеличение уровня накопления его как в опухоли, так и в здоровой ткани.

При проведении статистического анализа выявлен высокий уровень достоверности накопления ФС в опухолевой ткани ($p < 0.010$) с 2 до 4 ч по сравнению с исходными величинами (собственная флуоресценция биологических тканей), который сохранялся до 48 ч. Высокая концентрация препарата отмечалась и в здоровой ткани на те же

сроки ($p < 0.05$). Максимальный уровень накопления ФС в опухоли наблюдался через 3.5–4.0 ч после введения (интенсивность флуоресценции в эти сроки в опухолевой ткани от 4.7 до 5.0 у. ед.). Затем концентрация ФС снижается — через 240 ч интенсивность флуоресценции в опухолевой ткани заметно снижена и почти равна исходной величине. Индекс контрастности (ИК) самый высокий 1.25 мы наблюдали через 3.5 ч ($p < 0.05$).

Уровень высокого и максимального накопления препарата в опухоли и самый высокий индекс контрастности наблюдали через 3–3.5 ч, в связи с этим сделан вывод, что данный ЛСВИ является оптимальным для проведения лазерного облучения. Практически полное выведение ФС из опухолевой и здоровой тканей бедра животных наступает через 240 ч.

И, хотя заметной селективности препарата в опухолевой ткани мы не получили на протяжении всего срока исследования, при проведении ФДТ в оптимальные сроки, которые были определены под контролем на приборе ЛЭСА, а также при подборе доз ФС и параметров лазерного облучения, получен максимальный противоопухолевый эффект (полная регрессия опухоли у 100% животных на 21-е сутки после ФДТ) [23, 24].

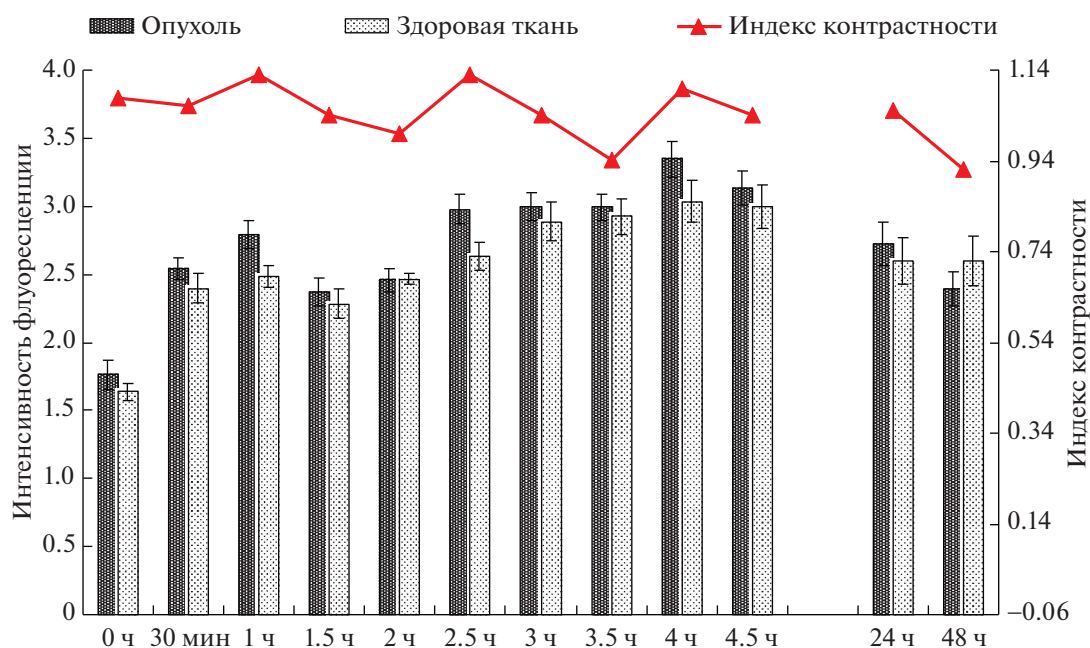


Рис. 5. Динамика уровня накопления и индекса контрастности липосомального борированного хлорина е6 в опухоли и здоровой ткани крыс с альвеолярным раком печени РС-1 после внутривентриального введения в дозе 2.5 мг/кг массы животного.

Fig. 5. Dynamics of the level of accumulation and contrast index of liposomal boronated chlorin e6 in the tumor and healthy tissue of rats with RC-1 alveolar liver cancer after intraperitoneal injections at a dose of 2.5 mg/kg of animal weight.

РС-1. Постепенное увеличение уровня накопления ФС в опухоли и в здоровой ткани бедра наблюдалось в течение 4 ч после его введения (рис. 5). Статистическим анализом выявлен высокий уровень достоверности накопления ФС в опухолевой ткани ($p < 0.001$) по всем срокам исследования, но высокая концентрация препарата была отмечена и в здоровых тканях на те же сроки ($p < 0.010$). Максимальный уровень накопления ФС в опухоли наблюдался через 4.0 ч. Затем отмечалось незначительное снижение и через 24 и 48 ч снижение уровня концентрации препарата от максимального накопления составило 87 и 76% соответственно. Что касается ИК, то самый высокий (1.13) наблюдался через 2.5 ч, хотя достоверного уровня селективности ФС по всем срокам исследования не было выявлено. Таким образом, оптимальное время проведения лазерного облучения после введения ФС наступает через 2.5–4 – т.е. в это время мы имеем высокое накопление ФС в опухоли и малое его накопление в здоровой ткани.

При проведении ФДТ в оптимальные сроки, определенные фармакокинетикой накопления ФС, также при подборе доз ФС и параметров лазерного облучения, был получен максимальный противоопухолевый эффект до 21 сут после ФДТ [25].

Меланома В16. В течение 3 ч после введения ФС наблюдалось заметное увеличение уровня накопления его в опухоли (рис. 6).

Через 2–3 ч уровень флуоресценции достигал 5-кратных значений по сравнению с исходным уровнем. В здоровой ткани наблюдалось незначительное увеличение концентрации ФС. Статистическим анализом выявлен высокий уровень достоверности накопления ФС в опухолевой ткани ($p < 0.001$) с 0.5 до 48 ч. Через 3 ч концентрация ФС в опухоли начинала незначительно снижаться и держалась примерно на одном уровне до 24 ч. Мы получили достоверную селективность в опухолевой ткани по всем срокам исследования (ИК от 1.5 до 2.8).

Уровень высокого и максимального накопления препарата в опухоли и самый высокий индекс контрастности наблюдали через 1.5–3 ч, в связи с этим сделан вывод, что данный ЛСВИ является оптимальным для проведения лазерного облучения. Практически полное выведение ФС из опухолевой и здоровой тканей бедра мышей наступает через 120 ч.

При проведении ФДТ в оптимальные сроки получен максимальный противоопухолевый эффект до 21 сут после терапии [26].

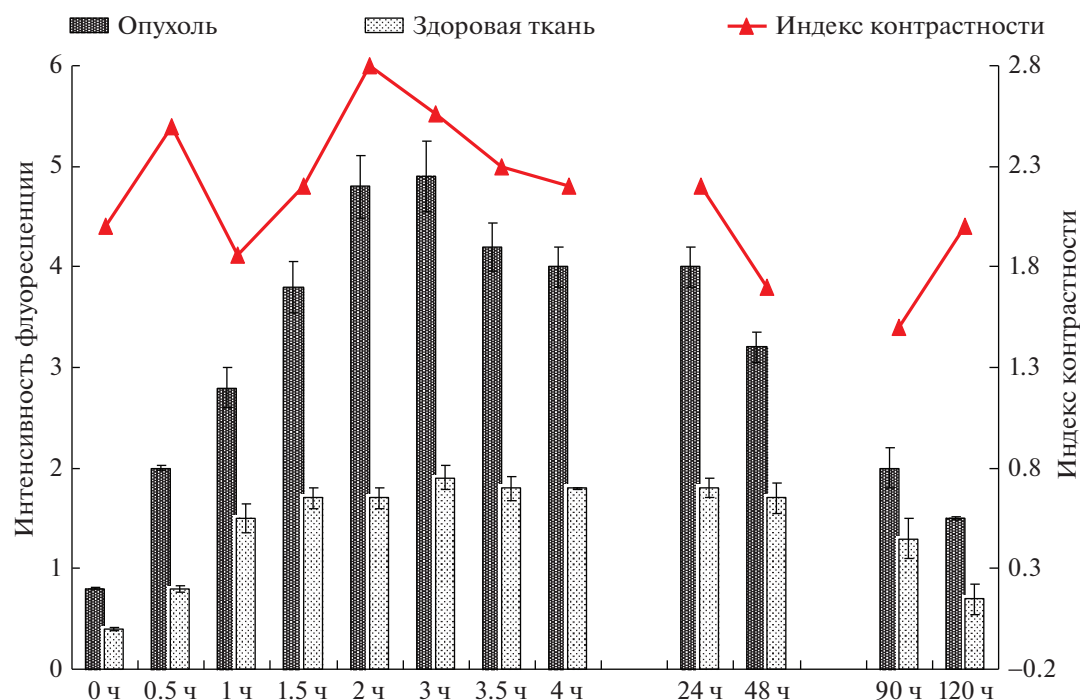


Рис. 6. Динамика уровня накопления и индекса контрастности липосомального борированного хлорина е6 в опухоли и здоровой ткани мышей с меланомой В16 после внутрибрюшинного введения в дозе 2.5 мг/кг массы животного.

Fig. 6. Dynamics of the level of accumulation and contrast index of liposomal boronated chlorin e6 in the tumor and healthy tissue of mice with B16 melanoma after intraperitoneal injections at a dose of 2.5 mg/kg of animal weight.

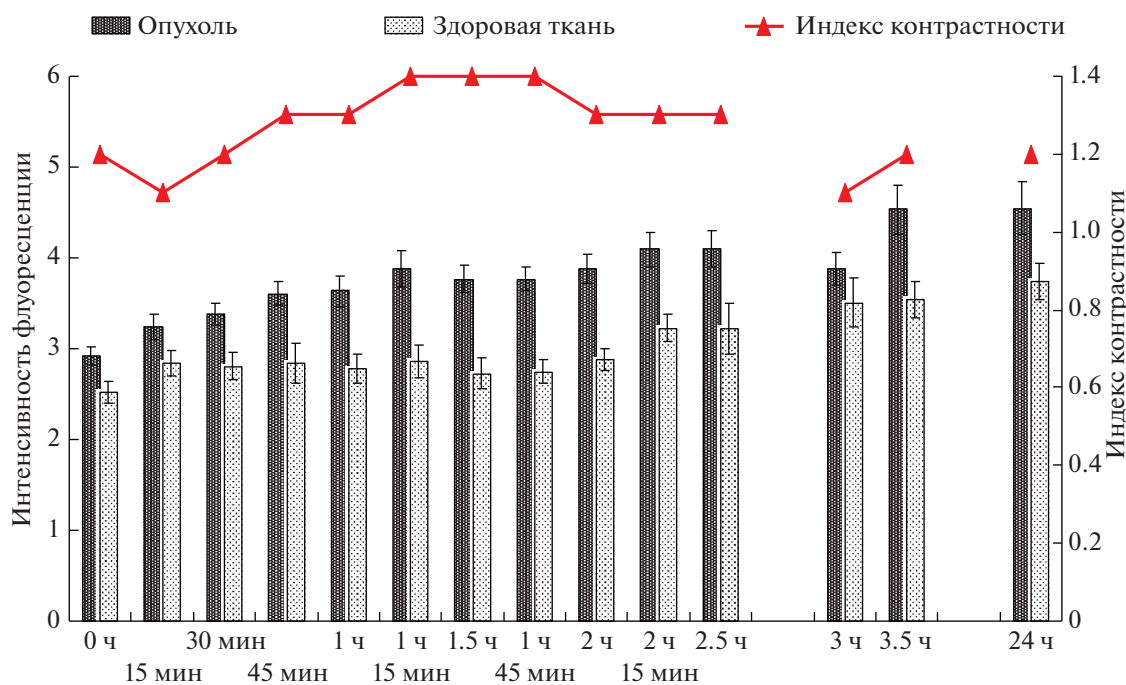


Рис. 7. Динамика уровня накопления и индекса контрастности липосомального борированного хлорина е6 в опухоли и здоровой ткани мышей с карциномой Эрлиха после внутрибрюшинного введения в дозе 2.5 мг/кг массы животного.

Fig. 7. Dynamics of the accumulation level and contrast index of liposomal boronated chlorin e6 in the tumor and healthy tissue of mice with Ehrlich carcinoma after intraperitoneal injections at a dose of 2.5 mg/kg of animal weight.

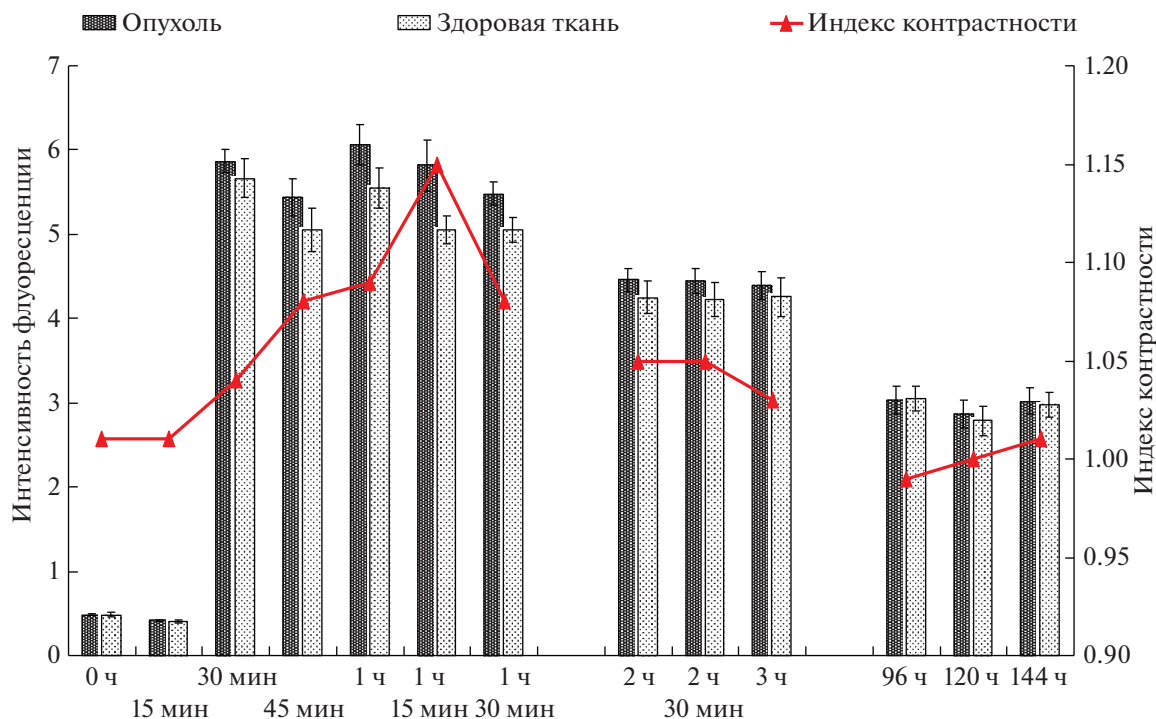


Рис. 8. Динамика уровня накопления и индекса контрастности липосомального борированного хлорина е6 в опухоли и здоровой ткани мышей с карциномой Эрлиха после внутривенного введения в дозе 2.5 мг/кг массы животного.

Fig. 8. Dynamics of the accumulation level and contrast index of liposomal boronated chlorin e6 in the tumor and healthy tissue of mice with Erlich carcinoma after intravenous injections at a dose of 2.5 mg/kg of animal weight.

Карцинома Эрлиха

Внутрибрюшинное введение. В течение 3.5 ч после внутрибрюшинного введения ФС наблюдалось постепенное увеличение накопления препарата в опухоли и здоровой ткани бедра (рис. 7).

Уровень достоверности накопления ФС в опухолевой ткани составил по сравнению с исходными величинами (собственная флуоресценция биологических тканей) ($p < 0.050$) через 45 мин и до 3.5 ч. Мы не получили высокой селективности накопления препарата в опухолевой ткани по всем срокам исследования. Самый высокий ИК = 1.4 отмечался через 1 ч 15 мин – 1.5 ч.

Таким образом, оптимальное время проведения лазерного облучения после внутрибрюшинного введения липосомального борированного хлорина е6 в дозе 2.5 мг/кг наступает через 1–2.5 ч, предпочтительно через 1 ч 15 мин – 1.5 ч (ИК достигает своего максимального значения). На 21-е сутки после ФДТ у 80% животных наблюдалась полная регрессия опухоли. При данных параметрах проведения терапии процент излеченных животных составил 80% на 90-е сутки после ФДТ.

Внутривенное введение. Из данных, представленных на рис. 8, видно, что через 30 мин после внутривенного введения липосомального бори-

рованного хлорина е6 в дозе 2.5 мг/кг происходит резкое увеличение уровня накопления ФС как в опухоли, так и в здоровой ткани, и через 1.5 ч концентрация ФС начинает снижаться. Максимальная концентрация ФС в опухоли наблюдалась через 30 мин – 1 ч 15 мин после введения ($p < 0.001$ по сравнению с исходными величинами), что касается индекса контрастности, то самый высокий (1.15) мы наблюдали через 1 ч 15 мин.

Таким образом, оптимальное время проведения лазерного облучения после внутривенного введения липосомального борированного хлорина е6 в дозе 2.5 мг/кг наступает через 30 мин – 1 ч 15 мин, когда наблюдается высокое накопление ФС в опухолевой ткани и низкое – в здоровой ткани (когда индекс контрастности достигает своего максимального значения). При проведении ФДТ получен максимальный противоопухолевый эффект на 21-е сутки после ФДТ (эрадикация опухоли у 100% животных) [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования фармакокинетики ФС липосомального борированного хлорина е6 в опухолевой и здоровой тканях бедра животных с различными морфологическими типами

опухолей показало, что ФС хорошо накапливается и быстро элиминируется из тканей. Были установлены оптимальные сроки лазерного облучения — лекарственно-световой интервал. Данный фактор наравне с другими (доза ФС, плотность мощности и плотность энергии лазерного излучения) является важной частью проведения эффективной терапии. В результате был достигнут максимальный противоопухолевый эффект на всех представленных для исследования опухолях.

При проведении ФДТ в оптимальные сроки, которые были определены под контролем на приборе ЛЭСА, а также при подборе доз ФС и параметров лазерного облучения получен максимальный противоопухолевый эффект (полная регрессия опухоли у 100% животных на 21-е сутки после ФДТ):

— саркома М-1 крыс на малой дозе ФС 2.5 мг/кг и невысоких параметрах лазерного воздействия (плотность энергии $E = 150 \text{ Дж/см}^2$; плотность мощности лазерного излучения $P_s = 0.25 \text{ Вт/см}^2$) [22, 24];

— альвеолярный рак печени РС-1 крыс — в дозе 5.0 мг/кг, при параметрах $E = 150 \text{ Дж/см}^2$ и $P_s = 0.25 \text{ Вт/см}^2$ лазерного излучения [26];

— меланома В16 мышей — при дозе ФС 10 мг/кг с последующим облучением опухоли при световой дозе 300 Дж/см^2 и плотности мощности 0.44 Вт/см^2 [27].

— карцинома Эрлиха мышей — внутрибрюшинное введение ФС — при дозе ФС 2.5 мг/кг, при плотности энергии 100 Дж/см^2 и плотности мощности 0.51 Вт/см^2 лазерного излучения; внутривенное введение ФС — при дозе ФС 1.25 мг/кг и облучением опухоли световой дозой 150 Дж/см^2 при плотности мощности 0.51 Вт/см^2 [28].

Изученный фотосенсибилизатор перспективен для дальнейших испытаний в качестве высокоэффективного клинического препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allison R.R. Photodynamic Therapy: PDT Mechanisms // R.R. Allison, K. Moghissi // Clin. Endosc. 2013. V. 46. P. 24–29.
2. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние ФДТ в России // Рос. биотерап. журн. 2012. Т. 11. № 2. С. 51. [Stranadko E.P. The main stages of development and the current state of PDT in Russia // The Russian Biotherapeutic Journal. 2012. V. 11. № 2. P. 51. (In Russian)]
3. Yakubovskaya R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A. et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development // Rus. J. Gen. Chem. 2015. V. 85. № 1. P. 217–239.
4. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия — обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинам. терапия и фотодиагностика. 2014. Т. 3. № 1. С. 3–7. [Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology // Photodynamic therapy and photodiagnosis. 2014. V. 3. № 1. P. 3–7. (In Russian)]
5. Абакушина Е.В., Романко Ю.С., Каплан М.А., Каприн А.Д. Противоопухолевый иммунный ответ и фотодинамическая терапия // Радиация и риск. 2014. Т. 23. № 4. С. 92–98. [Abakushina E.V., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Kaprin A.D. Anticancer immune response and photodynamic therapy // Radiatsiya i risk — Radiation and Risk. 2014. V. 23. № 4. P. 92–98. (In Russian)]
6. Juan Zhang, Chengshi Jiang, João Paulo, et al. An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2017. Review. P. 1–10.
7. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинам. терапия и фотодиагностика. 2013. № 3. С. 3–16. [Lukyanets E.A. Search for new photosensitizers in photodynamic therapy // Photodynamic therapy and photodiagnosis. 2013. № 3. P. 3–16. (In Russian)]
8. Чан Тху Хай Иен, Раменская Г.В., Оборотова Н.А. Фотосенсибилизаторы хлороинового ряда в фотодинамической терапии опухолей // Рос. биотерап. журн. 2009. Т. 8. № 4. С. 99–105. [Chan Thi Hai Yen, Ramenskaya G.V., Oborotova N.A. Chlorin Photosensitizers in the Photodynamic Therapy of Tumors // The Russian Biotherapeutic Journal. 2009. V. 8. № 4. P. 99–105. (In Russian)]
9. Райков А.О., Хашем А., Барышников М.А. Липосомы для направленной доставки противоопухолевых препаратов // Рос. биотерап. журн. 2015. Т. 15. № 2. С. 90–96. [Raikov A.O., Hashem A., Baryshnikova M.A. Liposomes for the targeted delivery of antitumor drugs. // Russian Biotherapeutic Journal. 2015. V. 15. № 2. P. 90–96. (In Russian)]
10. Круглякова А.А. Особенности фармакокинетики липосомальных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2012. № 1. С. 37–40. [Kruglyakova A.A. Features of pharmacokinetics of liposomal drugs // Development and registration of medicines. 2012. № 1. P. 37–40. (In Russian)]
11. Дмитриева М.В., Оборотова Н.А., Орлова О.Л. и др. Липосомальная лекарственная форма борхлорина // Рос. биотерап. журн. 2014. Т. 13. № 1. С. 31–36. [Dmitrieva M.V., Oborotova N.A., Orlova O.L. et al. Borchlorin liposomal dosage form // The Russian Biotherapeutic Journal. 2014. V. 13. № 1. P. 3–16. (In Russian)]
12. Ruud Weijer, Mans Broekgaarden, Milan Kos et al. Enhancing photodynamic therapy of refractory solid cancers: Combining second-generation photosensitizers with multi-targeted liposomal delivery // J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev. 2015. V. 23. P. 103–131.
13. Muehlmann L.A., Joanitti G. A., Silva J. R. et al. Liposomal photosensitizers: potential platforms for anticancer photodynamic therapy // Brazil. J. Med. Biol. Res. 2011. V. 44. P. 729–737.

14. *Ol'shevskaya V.A., Nikitina R.G., Zaitsev A.V. et al.* Boronated protohaemins: synthesis and in vivo antitumour efficacy // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2011. V. 4. № 20. P. 3815–3821.
15. *Каплан М.А., Никитина Р.Г., Ольшевская В.А. и др.* Изучение биологического действия многофункциональных комплексов конъюгатов борированных хлоринов // Тр. регионального конкурса научных проектов в области естественных наук. 2010. Вып. 15. С. 138–142. [*Kaplan M.A., Nikitina R.G., Ol'shevskaya V.A. et al.* Izuchenie biologicheskogo dejstviya mnogofunkcional'nyh kompleksov kon'yugatov borirovannykh hlorinov // *Trudy regional'nogo konkursa nauchnykh proektov v oblasti estestvennykh nauk*. 2010. Vyp. 15. S. 138–142. (In Russian)]
16. *Antonenko Yu.N., Kotova E.A., Omarova E.O. et al.* Photodynamic activity of the boronated chlorin e6 amide in artificial and cellular membranes // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. V. 1838. № 3. P. 793–801.
17. *Nikitina R.G., Kaplan M.A., Olshevskaya V.A. et al.* Photodynamic Therapy with Boronated Chlorin as a Photosensitizer // *J. Cancer Sci. Ther. Medical Radiology Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk, Russia*. 2011. № 9. P. 216–219.
18. *Asano R., Nagami A., Fukumoto Y. et al.* Synthesis and biological evaluation of new boron-containing chlorin derivatives as agents for both photodynamic therapy and boron neutron capture therapy of cancer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. V. 24. № 5. P. 1339–1343.
19. *Осипчук Ю.С., Каплан М.А., Дрожжина В.В. и др.* // Фотодинамическая терапия экспериментальной саркомы М-1 крыс с фотосенсибилизатором борированным хлорином // *Biomedical Photonics Engineering*. 2015. Т. 14. № 1. С. 11–13. [*Osipchuk Yu.S., Kaplan M.A., Drozhzhina V.V., Polyakova V.A.* Photodynamic therapy of experimental sarcoma M-1 rats with a boronated chlorin photosensitizer // *Biomedical Photonics Engineering*. 2015. V. 14. №1. P. 11–13. (In Russian)]
20. *Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И.* Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинам. терапия и фотодиагностика. 2013. № 4. С. 19–23. [*Machinskaya E.A., Ivanova-Radkevich V.I.* Review of selective accumulation of photosensitizers with different chemical structure in tumor tissue // *Photodynamic therapy and photodiagnostics*, 2013. № 4. P. 28–32. (In Russian)]
21. *Линьков К.Г., Березин А.Н., Лощенов В.Б.* Аппаратура для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // Рос. биотерап. журн. 2014. Т. 4. № 4. С. 114–119. [*Linkov K.G., Berezin V.N., Loschenov V.B.* Fluorescent diagnostics and photodynamic therapy devices // *The Russian Biotherapeutic Journal*. 2014. V. 4. № 4. P. 114–119. (In Russian)]
22. *Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А. и др.* Аппаратурное и инструментальное обеспечение флуоресцентной диагностики и ФДТ // Фотодинам. терапия и фотодиагностика. 2013. Т. 4. № 3. С. 17–25. [*Loschenov V.B., Linkov K.G., Savelyeva T.A. et al.* Hardware and tool equipment for fluorescence diagnostics and photodynamic therapy // *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika — Photodynamic therapy and photodiagnostics*. 2013. № 3. P. 17–25. (In Russian)]
23. *Осипчук Ю.С., Дрожжина В.В.* Фотодинамическая терапия саркомы М-1 крыс с использованием нового фотосенсибилизатора борхлорин липосомальный лиофилизат // Рос. биотерап. журн. 2013. Т. 12. № 4. С. 47–50. [*Osipchuk Yu.S., Drozhzhina V.V.* Photodynamic therapy of sarcoma M-1 of rats with use of a new photosensitizer boronated chlorine lyophilized liposome // *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal — Russian Biotherapeutic Journal*. 2013. V. 12. № 4. 47–50. (In Russian)]
24. *Дрожжина В.В., Осипчук Ю.С.* Сравнительный анализ противоопухолевой активности фотосенсибилизаторов борированного хлорина и борхлорина липосомального лиофилизата после фотодинамической терапии саркомы М-1 крыс // Рос. биотерап. журн. 2014. Т. 13. № 3. С. 45–50. [*Drozhzhina V.V., Osipchuk Yu.S.* Comparative analysis of antitumor activity of photosensitizers of boronated chlorin and borchlorin of liposomal lyophilisate after photodynamic therapy of rat sarcoma M-1 // *Russian Biotherapeutic Journal*. 2014. V. 13. № 3. P. 45–50. (In Russian)]
25. *Каплан М.А., Галкин В.Н., Романко Ю.С. и др.* Изучение эффективности фотодинамической терапии экспериментальной опухоли РС-1 с использованием липосомального фотосенсибилизатора на основе борированного хлорина е6 // Радиация и риск. 2016. Т. 25. № 3. С. 57–65. [*Kaplan M.A., Galkin V.N., Romanko. et Al.* Study of the effectiveness of photodynamic therapy of an experimental tumor of PC-1 using a liposomal photosensitizer based on boronated chlorin e6 // *Radiation and Risk*. 2016. V. 25. № 3. P. 57–65. (In Russian)]
26. *Осипчук Ю.С., Каплан М.А., Дрожжина В.В.* Фотодинамическая терапия меланомы В16 у мышей с новым фотосенсибилизатором борированным хлорином // *Biomedical Photonics Engineering*. 2015. Т. 4. № 2. С. 3–8. [*Osipchuk Yu.S., Kaplan M.A., Drozhzhina V.V.* Photodynamic therapy of B16 melanoma in mice with a new photosensitizer boronated chlorine // *Biomedical Photonics Engineering*. 2015. V. 4. № 2. P. 3–8. (In Russian)]
27. *Бурмистрова Н.В., Дрожжина В.В., Каплан М.А. и др.* Изучение эффективности фотодинамической терапии карциномы Эрлиха с внутривенным введением фотосенсибилизатора липосомального борированного хлорина е6. // Радиация и риск. 2019. Т. 28. № 4. С. 96–107. [*Burmistrova N.V., Drozhzhina V.V., Kaplan M.A. et al.* Study of efficiency of photodynamic therapy of Earlich carcinoma micewith intravenous introduction of photosensibilizer of liposomal boronatedchlorine e6 // *Radiation and Risk*. 2019. V. 28. № 4. P. 96–107. (In Russian)]

Study of the Dynamics of the Accumulation of the Photosensitizer – Liposomal Borinated Chlorine e6 – in Experimental Tumors of Various Morphological Types

O. B. Abramova^{a,#}, V. V. Drozhzhina^a, E. A. Beregovskaya^a, T. P. Churikova^a, and M. A. Kaplan^a

^a A. F. Tsyb Medical Radiological Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

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

Photodynamic therapy (PDT) is an effective treatment for superficial malignant tumors. Of great importance for PDT is the determination of the time interval from the injections of a photosensitizer (PS) to laser irradiation. For this purpose, the pharmacokinetics of the level of PS accumulation of liposomal boronated chlorin e6 in tumors and healthy tissues of the thigh after its parenteral injections (intraperitoneal and intravenous) was studied. The experimental tumor models were: sarcoma M-1 and rat alveolar liver cancer RS-1; B16 melanoma and Ehrlich carcinoma of mice that were subcutaneously transplanted into the thigh of animals. The studies were carried out using a laser fluorescent system LESA-01- “Biospek” (Russia). Studies have determined the optimal timing of PDT.

Keywords: sarcoma M-1, alveolar liver cancer RS-1, melanoma B16, Ehrlich carcinoma, photosensitizer, pharmacokinetics, accumulation of photosensitizer

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

УДК 612.112.94:616.65:616.006.6:539.1.04

Памяти Николая Александровича Дружины

ПОСТЛУЧЕВОЙ АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ: КРАТКИЙ ОБЗОР

© 2021 г. А. А. Фильченков^{1,*}

¹ Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины,
Киев, Украина

*E-mail: a.philch@gmail.com

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

После доработки 22.06.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Лучевая терапия представляет собой широко используемый метод лечения больных злокачественными новообразованиями. Несмотря на свою эффективность, она сопряжена с осложнениями из-за нежелательного облучения окружающих опухоль нормальных органов и тканей. Оптимальный способ минимизации этой проблемы – выявить пациентов, предрасположенных к поздним лучевым поражениям. За прошедшие годы было разработано множество методов для определения индивидуальной радиочувствительности, включая использование клеточных моделей. Один из таких многообещающих подходов основан на оценке радиационной чувствительности лимфоцитов периферической крови (ЛПК), в частности, на количественном учете постлучевых апоптотических изменений. Появляется все больше сообщений, которые демонстрируют значительную обратную корреляцию между выраженностью апоптоза, индуцированного в определенных субпопуляциях ЛПК ионизирующим излучением, и риском возникновения поздних лучевых осложнений и их тяжестью у пациентов с опухолями различной локализации. Хотя о механизмах, лежащих в основе такой взаимосвязи, известно мало, недавнее проспективное многоцентровое исследование подтвердило значимую прогностическую ценность высокого уровня апоптоза в облученных *ex vivo* CD8⁺ Т-лимфоцитах для выявления больных с минимальным риском развития позднего постлучевого фиброза. В обзоре раскрыта методология оценки радиационного апоптоза в ЛПК онкологических больных с помощью проточной цитометрии. Особое внимание уделяется модификациям этого функционального анализа, используемым в различных лабораториях. Обсуждаются возможности клинического применения метода с целью индивидуализации лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, ранние реакции, поздние осложнения, рак предстательной железы, рак молочной железы, прогноз, выживаемость онкологических больных, риск вторичного рака, CD8 и CD4 Т-клетки

DOI: 10.31857/S0869803121050052

Впервые предположение об индивидуальной чувствительности к действию рентгеновских лучей было высказано более 100 лет назад французским врачом Léon Bouchacourt (1865–1949) – одним из пионеров в области радиологии и лучевой терапии (ЛТ) [1]. Вопрос о существовании индивидуальных различий в чувствительности к ионизирующему излучению (ИИ) вновь поднял выдающийся немецкий радиолог Herman Holthusen (1886–1971). В одной из его работ [2] была представлена кривая “доза–эффект”, имеющая сигмовидную форму. В последующие годы результаты многочисленных исследований подтвердили высокую степень вариабельности клинического

ответа на терапевтическое облучение и показали, что индивидуальная радиочувствительность (ИР) имеет генетическую природу (например, повышенная чувствительность к рентгеновскому излучению больных с врожденной атаксией-телеангиоэктазией и мутациями гена *ATM* [3]). Как установили I. Turesson и соавт. [4], до 80% различий между пациентами в реакциях нормальных тканей и органов на ИИ обусловлено генетическими факторами. Согласно современным представлениям, ИР является полигенным признаком, зависящим от взаимодействия многих генов и их продуктов, участвующих в регуляции различных клеточных процессов [5]. Если гово-

речь о человеческой популяции в целом, то с точки зрения ИР она крайне неоднородна: для 14–20% людей характерна относительная радиорезистентность, для 10–20% — повышенная радиочувствительность и 7–10% обладают сверхрадиочувствительностью [6]. Более детально проблема ИР рассмотрена в одной из наших недавних работ [7].

ЛТ в сочетании с хирургическими методами, химио- и иммунотерапией составляет основу современного комплексного лечения онкологических больных. Свыше 60% всех больных злокачественными новообразованиями получают сегодня ЛТ [8]. В последнее десятилетие благодаря использованию высокотехнологических методов облучения и режимов фракционирования дозы было достигнуто значительное улучшение результатов терапевтического воздействия, однако все же полностью исключить облучение нормальных тканей не удастся. Побочные эффекты ЛТ могут не только отрицательно повлиять на качество жизни пациента (как во время, так и после проведения терапевтического курса), но также потребовать понижения дозы облучения, что может снизить эффективность проводимого лечения.

Для предотвращения или ослабления развития острых лучевых реакций и поздних осложнений разрабатывается несколько подходов, один из которых связан с индивидуализацией схем терапевтического облучения с учетом ИР больного до начала лечения. Целью данной работы был критический анализ данных литературы и результатов собственных исследований особенностей постлучевой гибели лимфоцитов периферической крови (ЛПК) онкологических больных и возможностей использования ее количественной оценки для проведения индивидуализированной ЛТ.

РАННИЕ И ПОЗДНИЕ РЕАКЦИИ ЗДОРОВЫХ ТКАНЕЙ НА ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

Тканевые реакции онкологических больных после локального лучевого воздействия на один и тот же участок тела с одинаковой лечебной дозой и на аналогичном оборудовании могут сильно различаться [9]. Даже при использовании современных высокоточных технологий лучевого лечения (ЛТ с модуляцией интенсивности дозы, трехмерная конформная ЛТ, стереотаксическая ЛТ, четырехмерная конформная ЛТ), позволяющих наиболее точно подводить требуемую дозу к опухоли, невозможно полностью избежать лучевой нагрузки на неопухолевые ткани. Для оценки степени тяжести лучевого поражения здоровых тканей и критических органов во время и после проведения терапевтического облучения используется классификация, разработанная радиотерапевтической онкологической группой совместно с Европейской организацией по исследованию и лече-

нию рака (RTOG/EORTC, 1995) и дополненная критериями кооперативной группы исследователей для более точной характеристики преимущественно ранних токсических эффектов [10]. Эта классификация основана главным образом на тканевых реакциях, которые включают воспаление и фиброз, и построена с учетом степени тяжести ранних и поздних радиационных повреждений. К ранним относят лучевые реакции, развивающиеся в процессе радиотерапии или в ближайшие 3 мес. после ее окончания (крайний период восстановления сублетально поврежденных клеток). Любые симптомы, развившиеся после указанного срока, считаются поздними лучевыми повреждениями. В отличие от ранних лучевых реакций, поздние радиационные повреждения носят необратимый, прогрессирующий характер, могут приводить к значительному снижению качества жизни больных и часто требуют дополнительного лечения. Для некоторых органов и тканей развитие поздних радиационных повреждений сопряжено с клиническим проявлением ранних лучевых реакций [11]. Однако острые лучевые реакции не обязательно свидетельствуют о предрасположенности к поздней радиационной токсичности [9]. Тяжесть лучевых повреждений в основном зависит от вида ИИ (его относительной биологической эффективности), величины дозы, режима фракционирования, объема облучения, использования противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, генетических особенностей [12] и ряда других факторов (например, курения [13]).

Согласно дополненной классификации RTOG/EORTC, реакцию здоровых тканей пациентов на ЛТ оценивают по шестибалльной (от 0 до 5) шкале. У большинства больных реакция практически отсутствует (0–1 баллов). Легкая реакция за пределами “нормального” диапазона оценивается в 2 балла, тогда как уровни “3–5” соответствуют ответам возрастающей степени тяжести вплоть до летального исхода (5 баллов). Как правило, у 10–15% пациентов наблюдаются реакции 2–4-й степени [14]. Подходы по оптимизации схемы терапевтического воздействия после выявления онкологических больных с различной степенью ИР представлены на рис. 1.

ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Исходя из сказанного выше, в радиологической клинике, где до сих пор не учитывается ИР пациентов, несомненно, необходим надежный и быстрый тест для прогнозирования вероятности развития лучевых повреждений. За последние 30 лет было предпринято немало усилий для разработки подобных тест-систем с целью персонифика-



Рис. 1. Прецизионная медицина и лучевая терапия. Схема условного разделения онкологических больных на разные когорты на основе ИР и риска постлучевой токсичности (адаптировано из [15]).

Fig. 1. Precision medicine and radiotherapy. Patients could be stratified into different cohorts based on predicted intrinsic radiosensitivity and risk of toxicity (adapted from [15]).

ции ЛТ. Значительная часть работ в этом направлении связана с проведением цитологических и цитогенетических исследований. Учитывая важность фиброза в развитии поздних лучевых эффектов, долгое время оптимальной моделью нормальной ткани для оценки радиационных повреждений считалась культура дермальных фибробластов. Одна из первых работ, связанная с использованием такой модели, появилась еще в 1992 г. [16]. Результаты нескольких исследований показали, что радиочувствительность фибробластов *in vitro* может коррелировать с ранними реакциями [17] или поздними радиационными осложнениями [18], наблюдавшимися при стандартных схемах лучевого лечения. Однако в последующих исследованиях, выполненных на большей выборке больных, статистически значимую связь между результатами клонированного анализа с использованием фибробластов и постлучевой токсичностью у пациентов подтвердить не удалось [19, 20]. На модели фибробластов были разработаны другие методы, основанные на регистрации радиационных повреждений ДНК и хромосом (образование фокусов фосфорилированной формы гистона H2AX (γ -H2AX), формирование микроядер, анализ ДНК-комет). Они показали обнадеживающие результаты, однако в настоящее время данных для их рутинного клинического использования недостаточно. Помимо прочих препятствий, тесты на культуре фибробластов отнимают много времени и достаточно трудоемки.

Альтернативной моделью для оценки радиационных повреждений стала культура ЛПК. Эти клетки имеют ряд преимуществ по сравнению с фибробластами: во-первых, они обладают большей степенью радиочувствительности; во-вто-

рых, для их получения не требуется взятия биопсийного материала, и, в-третьих, ЛПК культивируются в виде суспензии, что существенно снижает неизбежные потери при проведении различных манипуляций. Фактически все методы анализа, разработанные на первичных культурах фибробластов, были воспроизведены на ЛПК. В частности, с целью прогнозирования поздних токсических эффектов ЛТ изучались такие тесты, как клонированный рост клеток, кинетика формирования фокусов γ -H2AX, анализ аберраций хромосом (G_2 -тест), образование микроядер (G_0 -тест), метод ДНК-комет и анализ апоптотической гибели облученных клеток [21–25].

ПОСТЛУЧЕВОЙ АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

ИИ могут вызывать по меньшей мере пять форм регулируемой гибели клеток: апоптоз, аутофагальную гибель, некроптоз, ферроптоз и иммунную гибель [26–28]. В ответ на воздействие ИИ часто инициируется механизм митотической катастрофы, приводящий к утрате пролиферативной активности клеток (клеточному старению) либо их жизнеспособности (см. [26]). Еще одним типом гибели клеток, вызванным, как правило, высокими дозами ИИ, является радионекроз, который считается случайным (нерегулируемым) явлением.

Одним из наиболее перспективных подходов к определению ИР с помощью культур ЛПК оказалась оценка уровня постлучевого апоптоза. D.R. Voreham и соавт. [29] в образцах ЛПК из крови доноров исследовали динамику апоптоза, вызванного относительно низкими дозами (до

1.0 Гр) рентгеновского или γ -излучения. Установлен зависимый от дозы характер индукции апоптоза ЛПК, который был высоким через 48 ч инкубации облученных клеток, достигая максимальных значений через 72 ч после облучения. Кроме того, определена зависимость индукции апоптоза от плотности ЛПК (не менее $4.0 \times 10^5/\text{мл}$) и наблюдались различия между донорами как по уровню спонтанного, так и радиационного апоптоза [29].

В наших пилотных исследованиях оценивался уровень апоптоза нестимулированных ЛПК 16 больных раком предстательной железы (РПЖ) и здоровых мужчин после тестового *ex vivo* воздействия рентгеновскими лучами в дозе 2.0 Гр [30]. Анализ возможных корреляций между показателями апоптоза ЛПК, выделенных из венозной крови, проводился на различных этапах курса ЛТ больных РПЖ: до начала лечения, после первой фракции (2.5 Гр) и по окончании лучевого воздействия (суммарная доза 76.0 Гр). Для уровня спонтанного апоптоза (без тест-облучения) в пробах ЛПК как до начала терапевтического облучения пациентов, так и после первой фракции облучения либо после завершения курса радиотерапии были характерны значительные колебания. После однократного рентгеновского облучения суспензий ЛПК, выделенных у больных РПЖ на всех этапах лучевого воздействия, отмечен еще более широкий диапазон значений апоптотического индекса (соответственно 1.6–42.6, 2.8–43.0, 4.3–36.6%), что свидетельствует о вариабельности ИР. Следует отметить тенденцию к снижению фракции апоптотических клеток в ЛПК доноров без тест-облучения в сравнении с таковой у больных РПЖ до начала ЛТ (соответственно 5.1 ± 1.4 и $10.6 \pm 2.3\%$; $0.05 < p < 0.1$). Низкие значения относительного содержания апоптотических клеток в культурах ЛПК сохранялись и после ионизирующего воздействия *ex vivo*, что может указывать на меньшую вариабельность ИР условно здоровых лиц по сравнению с больными РПЖ.

Обнаружена положительная корреляция между показателями апоптотической гибели через 48 ч после тест-облучения и без него в ЛПК больных РПЖ, выделенных как до начала терапевтического облучения ($r = 0.88$; $p = 0.0008$), так и после его первой фракции ($r = 0.77$; $p = 0.0159$). В то же время после окончания курса радиотерапии такая корреляция нивелировалась ($r = 0.48$; $p = 0.3287$) [30].

Поскольку индукция апоптоза часто бывает связана с окислительным стрессом, развивающимся вследствие нарушения равновесия между продукцией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой, нас интересовало также возможное наличие связи между уровнем спонтанного апоптоза ЛПК и содержанием АФК в плазме крови больных. Корреляционная связь

между этими показателями была отмечена только при исследовании, проведенном после первой фракции ЛТ ($r = 0.77$; $p = 0.0053$). Корреляции уровня радиационного апоптоза ЛПК крови больных РПЖ с клиническими характеристиками обнаружено не было [30].

Другой фрагмент нашей работы был связан с исследованием характера зависимости радиационной гибели ЛПК больных РПЖ от дозы тест-облучения. Как видно на рис. 2, в диапазоне доз от 0 до 6 Гр кривые 1 и 2 — практически горизонтальны, тогда как кривая 3 имеет выраженный отрицательный угол наклона, т.е. процент гиподиплоидных (апоптотических) клеток уменьшается с повышением дозы. Может ли характер зависимости радиационной гибели ЛПК больных РПЖ от дозы тестового облучения объективно отражать ответ больного на ЛТ — покажут дальнейшие клинические исследования.

После открытия возможности использования количественной оценки радиационного апоптоза в культуре ЛПК для прогнозирования реакции организма на ИИ были предприняты многочисленные усилия, направленные на усовершенствование метода, повышение его чувствительности и воспроизводимости результатов. Среди прочего, отработывались различные режимы облучения *in vitro* и сроки культивирования облученных клеток, оценивалась гибель различных субпопуляций клеток периферической крови, подбирался оптимальный метод выявления фракции апоптотических клеток. Из всего многообразия существующих разработок наибольшую популярность получила технология RILA (Radiation-Induced Lymphocyte Apoptosis), предложенная группой швейцарских радиобиологов [31]. К ее особенностям следует отнести следующее: 1) тестовому облучению подвергаются образцы цельной крови, а не выделенная фракция ЛПК; 2) уровень апоптоза определяется среди субпопуляции CD8^+ Т-лимфоцитов; 3) общее время анализа составляет не более 72 ч. Схема проведения теста RILA показана на рис. 3 (адаптировано из [32]). Одно из первых проспективных исследований, включающее 399 онкологических больных, прошедших курс ЛТ, показало существенное снижение интенсивности постлучевого апоптоза CD8^+ Т-лимфоцитов у пациентов с тяжелой радиотоксичностью: частота поздних осложнений 2-й и 3-й степени составила 70 и 12% при показателях RILA-анализа соответственно ≤ 16 и $> 24\%$ [25]. При этом среди 28 пациентов с осложнениями 3-й степени тяжести не оказалось ни одного больного со значениями теста RILA выше 24%. Значимой коррелятивной связи между уровнем радиационного апоптоза CD8^+ Т-клеток и острыми эффектами терапевтического облучения не выявлено.

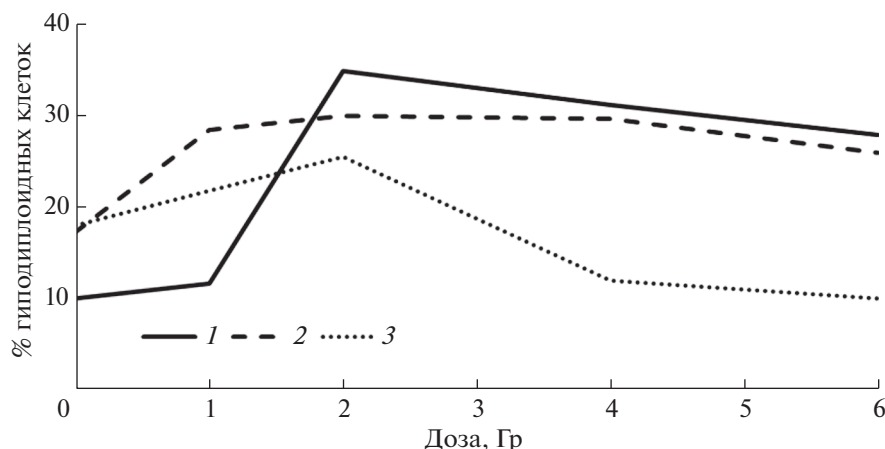


Рис. 2. Кривые зависимости “доза—индукция апоптоза” ЛПК больного РПЖ: 1 — до начала лучевой терапии; 2 — после первой фракции облучения (2,5 Гр); 3 — по окончании курса лучевой терапии (суммарная доза 76,0 Гр).

Fig. 2. The dose—apoptosis induction curves for peripheral blood lymphocytes from the same prostate cancer patient at different time-points in the course of radiotherapy. The induction of apoptosis was assayed in cultured lymphocytes following their *ex vivo* test-irradiation: 1 — prior to the radiotherapy; 2 — after the first fraction (2.5 Gy); 3 — after treatment completion (total dose of 76 Gy).

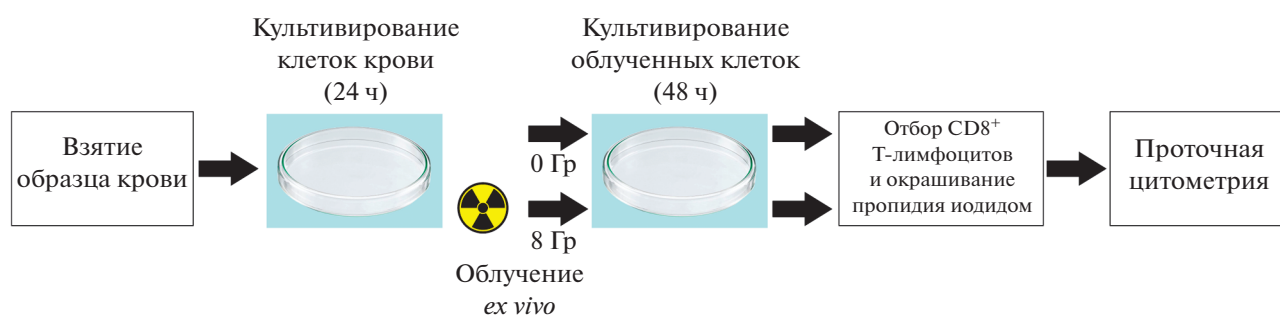


Рис. 3. Принципиальная схема “классического” варианта теста RILA (адаптировано из [32]).

Fig. 3. The basic chart of RILA assay (adapted from [32]).

Последующие исследования, выполненные на образцах крови онкологических больных в разных странах и с различными типами злокачественных новообразований (РПЖ, рак молочной железы (РМЖ), рак органов головы и шеи, рак шейки матки, нейроэндокринная карцинома кожи из клеток Меркеля) подтвердили наличие обратной корреляции между значениями показателя RILA и риском развития поздних радиационных осложнений после проведения ЛТ [33–37]. Сравнительный анализ данных теста RILA, полученных в двух разных лабораториях с использованием одних и тех же образцов крови 25 больных (рак органов головы и шеи), показал их полную сопоставимость, что свидетельствует о надежности данной технологии [38].

О предиктивной ценности технологии RILA свидетельствуют результаты проспективного многоцентрового исследования с участием более 500 больных с инвазивными формами РМЖ [39].

Статистически значимое снижение риска развития фиброза молочной железы 2-й степени и выше после проведения адъювантной радиотерапии наблюдалось у пациенток со значениями показателя RILA $\geq 12\%$, что позволяло с точностью более 90% выявить больных РМЖ, не входящих в группу риска развития этого осложнения. Кроме того, доказана возможность использования RILA-анализа для скрининга больных перед проведением ЛТ. Следует отметить, что RILA представляет собой более дешевый и быстрый метод прогнозирования лучевого фиброза по сравнению с генетическим тестированием [40]. В недавнем исследовании сравнивалась эффективность выявления больных РМЖ с хроническими осложнениями ЛТ с помощью четырех типов анализа ЛПК [34]. Наиболее оптимальным показателем оказался уровень радиационного апоптоза CD8⁺ Т-лимфоцитов.

По мнению С. Vandevoorde и соавт., причины неудач при верификации технологии RILA, отмеченные в ряде исследований, могут быть связаны с различиями в протоколах постановки теста: использования образцов замороженной крови (вместо свежeweделенной), дозы тестового облучения ниже 8.0 Гр, анализа общей фракции лимфоцитов, выбранного метода выявления апоптотических клеток [34]. С целью стандартизации метода и оценки его воспроизводимости проведено многоцентровое исследование с использованием образцов крови здоровых доноров, которые анализировали одновременно в лабораториях трех европейских стран [41]. Сравнение данных, полученных в разных лабораториях, позволило выявить ряд факторов, влияющих на результаты теста: время доставки и хранения образцов крови, длительность периода инкубации клеток после облучения и тип эмбриональной сыворотки, используемой в культуральных средах *in vitro*. После стандартизации указанных условий значительной разницы в результатах, полученных в разных лабораториях, отмечено не было. Существенные отличия показателей теста RILA были обнаружены между больными с различной локализацией злокачественного новообразования (предстательная железа > молочная железа > легкое), статусом курильщика (некурящие > курильщики) и сопутствующим заболеванием ревматоидным артритом (артрит > без артрита). Хотя в предыдущих работах данные теста RILA не служили прогнозом ранних лучевых реакций, его результаты в указанном многоцентровом исследовании предсказывали наличие острых болей в области молочной железы в период до 6 нед. после проведения радиотерапии. Авторы исследования справедливо считают, что ограничением текущего протокола RILA для рутинной практики является необходимость культивирования клеток в течение 1 сут до облучения и на протяжении 2 сут после облучения. Продолжается разработка экспресс-вариантов данного теста, исключающих инкубацию клеток до облучения и предполагающих сокращение сроков инкубации после облучения [41].

Примечательно, что, помимо использования для прогнозирования поздних радиационных повреждений здоровых тканей и органов, тест RILA показал клиническую значимость как фактор прогноза выживаемости больных РМЖ, раком органов головы и шеи [25], РПЖ [42], раком шейки матки [43] или раком прямой кишки [44] после проведения ЛТ. При этом высокие значения показателя RILA коррелируют с более благоприятным прогнозом.

К лучевым осложнениям относят также вторичные онкологические заболевания, развившиеся в результате проведенной радиотерапии. По литературным данным, их частота может ко-

лебаться от 3.5 до 8.0% и существенно отличается для разных типов злокачественных новообразований [45, 46]. Как оказалось, показатель теста RILA может быть успешно использован для прогнозирования индивидуального риска развития вторичного радиогенного рака. Показано, что у больных РМЖ со значениями показателя RILA > 21.3% риск развития саркомы после ЛТ значительно снижен [47].

Помимо CD8⁺ Т-клеток полезным объектом для проведения теста RILA оказалась субпопуляция ЛПК, представленная CD4⁺ Т-лимфоцитами. При долгосрочном наблюдении (медиана 11.6 года) за больными РМЖ, получившими ЛТ, установлена значимая связь между низкими значениями показателя RILA в CD4⁺ клетках и повышенным риском развития телеангиэктазий и, в меньшей степени, подкожного фиброза молочной железы [48]. По мнению авторов, для прогноза поздних постлучевых реакций нормальных тканей у больных РМЖ результаты теста RILA, проведенного на CD4⁺ Т-клетках, являются более надежными по сравнению с CD8⁺-лимфоцитами. К аналогичному выводу пришли Р. Фога и соавт. [42], которые изучали риск развития хронических осложнений со стороны органов мочеполовой системы у больных РПЖ, прошедших курс радиотерапии.

Хотя с момента разработки технологии RILA прошло около четверти века, четкого понимания механизмов, обеспечивающих адекватную оценку ИР с помощью данного метода, пока нет. Полагают, что низкий уровень постлучевого апоптоза ЛПК у больных с выраженными осложнениями в отдаленные сроки после терапевтического облучения может быть обусловлен рядом причин, в том числе повышением продукции цитокинов и привлечением воспалительных иммунных клеток к облученной ткани, усилением нестабильности генома, дефектами генов, активирующихся в ответ на повреждения ДНК, снижением способности к репарации повреждений ДНК, повышением выработки АФК (особенно супероксид-аниона) и аномальной реакцией на хронический окислительный стресс [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установление факта активации апоптотической гибели опухолевых и нормальных клеток после проведения ЛТ стало основой для разработки различных методов оценки постлучевого апоптоза с целью оценки ИР в клинике. Наибольшую предиктивную ценность продемонстрировал метод количественного анализа радиационного апоптоза ЛПК с помощью проточной цитометрии (известный как RILA), который позволяет еще до начала терапевтического облучения выявить боль-

ных, имеющих низкую степень риска развития выраженных лучевых осложнений. К преимуществам технологии RILA следует отнести простоту, высокий уровень автоматизации, хорошую воспроизводимость результатов. Методы анализа постлучевого апоптоза ЛПК в сочетании с другими функциональными тестами для определения клинической радиочувствительности больного открывают новые возможности для повышения эффективности ЛТ, уменьшения степени тяжести ее побочных эффектов и сохранения качества жизни после лечения. Не менее перспективным представляется использование подобных лабораторных тестов в радиационной онкологии с прогностической целью, включая определение риска развития вторичных радиогенных опухолей. Наконец, нельзя исключить, что выявление с помощью RILA-анализа лиц с повышенной ИР окажется полезным при отборе персонала для работы с источниками ИИ. Хотя в настоящее время технология RILA уже используется в ряде радиологических клиник, для более широкого внедрения метода требуются стандартизация протокола и проведение дополнительных валидационных исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает признательность канд. биол. наук М.П. Завелевичу, канд. биол. наук А.А. Главину, д-ру биол. наук Э.А. Деминой и д-ру биол. наук Н.А. Дружине, принимавшим участие в выполнении целевой программы научных исследований ОБФМБ НАН Украины “Молекулярно-биологические факторы гетерогенности клинического течения гормонозависимых опухолей”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bouchacourt M.L. Sur la différence de sensibilité aux rayons de Roentgen de la peau des différents sujets, et, sur le même sujet des différents régions du corps // Proceedings of the 40th Congress of the French Association for the Advancement of Science, Lyon, France, 1911. Paris, France: Masson, 1911. P. 942–947.
2. Holthusen H. Erfahrungen über die Veträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden // Strahlentherapie. 1936. V. 57. P. 254–269.
3. Taylor A.M., Harnden D.G., Arlett C.F. et al. Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity // Nature. 1975. V. 258. № 5534. P. 427–429.
4. Turesson I., Nyman J., Holmberg E., Odén A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996. V. 36. № 5. P. 1065–1075.
5. Andreassen C.N., Alsner J., Overgaard J. Does variability in normal tissue reactions after radiotherapy have a genetic basis – where and how to look for it? // Radiother. Oncol. 2002. V. 64. № 2. P. 131–140.
6. Kovalev E.E., Smirnova O.A. Estimation of Radiation Risk Based on Concept of Individual Variability of Radiosensitivity. Bethesda: Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1996. 198 p.
7. Domina E.A., Philchenkov A., Dubrovskaya A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy // Crit. Rev. Oncogen. 2018. V. 23. № 1–2. P. 69–92.
8. Orth M., Lauber K., Niyazi M. et al. Current concepts in clinical radiation oncology // Radiat. Environ. Biophys. 2014. V. 53. № 1. P. 1–29.
9. Bentzen S.M., Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury // Semin. Radiat. Oncol. 1994. V. 4. № 2. P. 68–80.
10. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Проблемы больных после лечения рака шейки матки (профилактика и лечение постлучевых осложнений) // Практик. онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 220–227. [Stolyarova I.V., Vinokurov V.L. Problems of patients after treatment of cervical cancer. Prophylaxis and treatment of postradiation complications // Pract. Oncol. 2002. V. 3. № 3. P. 220–227. (in Russian)]
11. Dorr W. Radiobiology of tissue reactions // Ann. ICRP. 2015. V. 44. Suppl. 1. P. 58–68.
12. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии // Мед. визуализация. 2016. № 1. С. 39–46. [Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikova D.V. Features a qualitative assessment of radiation-induced lung damage by CT // Med. Visual. 2016. № 1. P. 39–46. (in Russian)]
13. Des Rochers C., Dische S., Saunders M.I. The problem of cigarette smoking in radiotherapy for cancer in the head and neck // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 1992. V. 4. № 4. P. 214–216.
14. Averbek D., Candéas S., Chandna S. et al. Establishing mechanisms affecting the individual response to ionizing radiation // Int. J. Radiat. Biol. 2020. V. 96. № 3. P. 297–323.
15. Jiang M., Yang J., Li K. et al. Insights into the theranostic value of precision medicine on advanced radiotherapy to breast cancer // Int. J. Med. Sci. 2021. V. 18. № 3. P. 626–638.
16. Burnet N.G., Nyman J., Turesson I. et al. Prediction of normal-tissue tolerance to radiotherapy from *in vitro* cellular radiation sensitivity // Lancet. 1992. V. 339. № 8809. P. 1570–1571.
17. Oppitz U., Baier K., Wulf J. et al. The *in vitro* colony assay: a predictor of clinical outcome // Int. J. Radiat. Biol. 2001. V. 77. № 1. P. 105–110.
18. Geara F.B., Peters L.J., Ang K.K. et al. Prospective comparison of *in vitro* normal cell radiosensitivity and normal tissue reactions in radiotherapy patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1993. V. 27. № 5. P. 1173–1179.
19. Rudat V., Dietz A., Nollert J. et al. Acute and late toxicity, tumour control and intrinsic radiosensitivity of primary fibroblasts *in vitro* of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemo-

- therapy // *Radiother. Oncol.* 1999. V. 53. № 3. P. 233–245.
20. Russell N.S., Grummels A., Hart A.A. et al. Low predictive value of intrinsic fibroblast radiosensitivity for fibrosis development following radiotherapy for breast cancer // *Int. J. Radiat. Biol.* 1998. V. 73. № 6. P. 661–670.
 21. West C.M., Davidson S.E., Elyan S.A. et al. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for morbidity in carcinoma of the cervix // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. V. 51. № 1. P. 10–15.
 22. Chua M.L.K., Somaiah N., A'Hern R. et al. Residual DNA and chromosomal damage in *ex vivo* irradiated blood lymphocytes correlated with late normal tissue response to breast radiotherapy // *Radiother. Oncol.* 2011. V. 99. № 3. P. 362–366.
 23. Widel M., Jedrus S., Lukaszyk B. et al. Radiation-induced micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes is correlated with normal tissue damage in patients with cervical carcinoma undergoing radiotherapy // *Radiat. Res.* 2003. V. 159. № 6. P. 713–721.
 24. Sterpone S., Cornetta T., Padua L. et al. DNA repair capacity and acute radiotherapy adverse effects in Italian breast cancer patients // *Mutat. Res.* 2010. V. 684. № 1–2. P. 43–48.
 25. Ozsahin M., Crompton N.E., Gourgou S. et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity: a prospective study in 399 patients // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. № 20. P. 7426–7433.
 26. Philchenkov A. Radiation-induced cell death: Signaling and pharmacological modulation // *Crit. Rev. Oncog.* 2018. V. 23. № 1–2. P. 13–37.
 27. Lei G., Zhang Y., Koppula P. et al. The role of ferroptosis in ionizing radiation-induced cell death and tumor suppression // *Cell Res.* 2020. V. 30. № 2. P. 146–162.
 28. Procureur A., Simonaggio A., Bibault J.E. et al. Enhance the immune checkpoint inhibitors efficacy with radiotherapy induced immunogenic cell death: A comprehensive review and latest developments // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13. № 4. P. 678.
 29. Boreham D.R., Gale K.L., Maves S.R. et al. Radiation-induced apoptosis in human lymphocytes: potential as a biological dosimeter // *Health Phys.* 1996. V. 71. № 5. P. 685–691.
 30. Фильченков А.А., Завелевич М.П., Демина Э.А., Главин А.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови больных раком предстательной железы, индуцированный облучением *in vitro* // *Онкология*. 2019. Т. 21. № 4. С. 282–289. [Philchenkov A.A., Zavelevich M.P., Domina E.A., Glavin A.A. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes of prostate cancer patients induced by *in vitro* irradiation // *Oncology (Kyiv)*. 2019. V. 21. № 4. P. 282–289. (in Russian)]
 31. Ozsahin M., Ozsahin H., Shi Y. et al. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997. V. 38. № 2. P. 429–440.
 32. Brengues M., Lapierre A., Bourcier C. et al. T lymphocytes to predict radiation-induced late effects in normal tissues // *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2017. V. 17. № 2. P. 119–127.
 33. Pinkawa M., Brzozowska K., Kriehuber R. et al. Prediction of radiation-induced toxicity by *in vitro* radiosensitivity of lymphocytes in prostate cancer patients // *Future Oncol.* 2016. V. 12. № 5. P. 617–624.
 34. Vandevoorde C., Depuydt J., Veldeman L. et al. *In vitro* cellular radiosensitivity in relationship to late normal tissue reactions in breast cancer patients: a multi-end-point case-control study // *Int. J. Radiat. Biol.* 2016. V. 92. № 12. P. 823–836.
 35. Bordón E., Henríquez-Hernández L.A., Lara P.C. et al. Prediction of clinical toxicity in locally advanced head and neck cancer patients by radio-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes (PBLs) // *Radiat. Oncol.* 2010. V. 5. P. 4.
 36. Bordón E., Henríquez Hernández L.A., Lara P.C. et al. Prediction of clinical toxicity in localized cervical carcinoma by radio-induced apoptosis study in peripheral blood lymphocytes (PBLs) // *Radiat. Oncol.* 2009. V. 4. P. 58.
 37. Chaouni S., Lecomte D.D., Stefan D. et al. The possibility of using genotoxicity, oxidative stress and inflammation blood biomarkers to predict the occurrence of late cutaneous side effects after radiotherapy // *Antioxidants (Basel)*. 2020. V. 9. № 3. P. 220.
 38. Mirjolet C., Merlin J.L., Dalban C. et al. Correlation between radio-induced lymphocyte apoptosis measurements obtained from two French centres // *Cancer Radiother.* 2016. V. 20. № 5. P. 391–394.
 39. Azria D., Riou O., Castan F. et al. Radiation-induced CD8 T-lymphocyte apoptosis as a predictor of breast fibrosis after radiotherapy: results of the prospective multicenter French trial // *EBioMedicine*. 2015. V. 2. № 12. P. 1965–1973.
 40. Habash M., Bohorquez L.C., Kyriakou E. et al. Clinical and functional assays of radiosensitivity and radiation-induced second cancer // *Cancers (Basel)*. 2017. V. 9. № 11. P. 147.
 41. Talbot C.J., Veldwijk M.R., Azria D. et al. Multi-centre technical evaluation of the radiation-induced lymphocyte apoptosis assay as a predictive test for radiotherapy toxicity // *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2019. V. 18. P. 1–8.
 42. Foro P., Algara M., Lozano J. et al. Relationship between radiation-induced apoptosis of T lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: a prospective study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. V. 88. № 5. P. 1057–1063.
 43. Ordoñez R., Henríquez-Hernández L.A., Federico M. et al. Radio-induced apoptosis of peripheral blood CD8 T lymphocytes is a novel prognostic factor for survival in cervical carcinoma patients // *Strahlenther. Onkol.* 2014. V. 190. № 2. P. 210–216.
 44. Winkler S., Hoppe P., Haderlein M. et al. *Ex vivo* apoptosis in CD8⁺ lymphocytes predicts rectal cancer patient outcome // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016. V. 2016. 5076542.
 45. Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F. et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries // *Lancet Oncol.* 2011. V. 12. № 4. P. 353–360.

46. Li W., Xiao H., Xu X., Zhang Y. The impact of radiotherapy on the incidence of secondary malignancies: A pan-cancer study in the US SEER cancer registries // *Curr. Oncol.* 2021. V. 28. № 1. P. 301–316.
47. Mirjolet C., Merlin J.L., Truc G. et al. RILA blood biomarker as a predictor of radiation-induced sarcoma in a matched cohort study // *EBioMedicine*. 2019. V. 41. P. 420–426.
48. Veldwijk M.R., Seibold P., Botma A. et al. Association of CD4⁺ radiation-induced lymphocyte apoptosis with fibrosis and telangiectasia after radiotherapy in 272 breast cancer patients with >10-year follow-up // *Clin. Cancer Res.* 2019. V. 25. № 2. P. 562–572.
49. Azria D., Bourcier C., Brengues M. One size fits all: Does the dogma stand in radiation oncology? // *EBioMedicine*. 2016. V. 10. P. 19–20.
50. Lacombe J., Brengues M., Mangé A. et al. Quantitative proteomic analysis reveals AK2 as potential biomarker for late normal tissue radiotoxicity // *Radiat. Oncol.* 2019. V. 14. № 142.

Postirradiation Apoptosis of Peripheral Blood Lymphocytes as a Marker of Individual Radiosensitivity: a Mini-Review

A. A. Philchenkov^{a, #}

^a R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology & Radiobiology, Kyiv, Ukraine

[#] E-mail: a.philch@gmail.com

Radiotherapy is a commonly used modality for cancer treatment. Despite its effectiveness, radiation therapy has been associated with complications due to the undesirable radiation exposure of surrounding normal organs and tissues. The optimal way to minimize this problem is to identify patients who are prone to late radiation injury. Over the years, a variety of techniques has been designed to measure individual radiosensitivity, including cell-based assays. One such promising approach exploits the radiation sensitivity of human peripheral blood lymphocytes (PBLs), in particular, postirradiation apoptotic changes in these cells. An increasing number of reports demonstrates a significant inverse correlation between the radiation-induced apoptosis rate in specific subpopulations of PBLs and the risk and severity of radiotherapy late toxicity in patients with different cancers. Although little is known about the mechanism(s) underlying such relationship, a recent prospective multicenter study has confirmed a powerful negative-predictive value of high apoptotic rate in *ex vivo* irradiated CD8⁺ T lymphocytes for late fibrosis occurrence following radiotherapy. The review discloses the methodology for flow cytometric assessment of the radiation-induced apoptosis in PBLs of cancer patients focusing on the modifications of this functional assay used in different laboratories. The prospects for clinical application of this technique aimed at the individualization of radiotherapy are discussed.

Keywords: radiation therapy, early reactions, late complications, prostate cancer, breast cancer, prognosis, survival of cancer patients, risk of secondary cancer, CD8 and CD4 T cells

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:546.15:661.691:599.323.4: 57.084.1:539.1.047

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЙОДА И СЕЛЕНА НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ОСТРОГО РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ

© 2021 г. Р. О. Васильев^{1,*}, И. С. Драчёв², Н. Ю. Югатова¹, Е. И. Трошин¹,
В. А. Мясников², А. Н. Гребенюк³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: veterenar4ik@mail.ru

Поступила в редакцию 06.12.2020 г.

После доработки 23.05.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

В экспериментах на мышах проведено изучение радиозащитной и лечебной эффективности комбинированного применения селенсодержащей кормовой добавки ДАФС-25к и йодсодержащего препарата Монклавит-1. Показано, что внутрижелудочное введение масляного раствора ДАФС-25к за 3 ч до общего внешнего однократного воздействия γ -излучения ^{137}Cs , в дозе 6.0 Гр, при мощности дозы 0.99 Гр/мин с последующим, через 12 ч, введением водного раствора Монклавит-1 увеличивает выживаемость облученных животных до 67% против 17% в контроле. При этом частота проявления желудочно-кишечного синдрома у мышей при комбинированном применении ДАФС-25к и Монклавит-1 после облучения снижалась до 50 и 42% против 100% в контроле облучения. Введение животным йода и селена в составе препаратов ДАФС-25к и Монклавит-1 благоприятно влияет на показатели абсолютного содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови облученных мышей, снижая тяжесть лейко-, тромбоцитопении в период “разгара” острого радиационного поражения. Предполагается, что возможными механизмами противолучевого действия препаратов является антиоксидантная активность соединений селена в составе ДАФС-25к, нормализация функции щитовидной железы и купирование желудочно-кишечного синдрома посредством выраженной противомикробной активности Монклавит-1.

Ключевые слова: облучение, острое радиационное поражение, ДАФС-25к, “Монклавит-1”, йодофор, желудочно-кишечный синдром, радиозащитное действие

DOI: 10.31857/S0869803121050106

В настоящее время имеются две обширные группы противолучевых средств, механизм действия которых принципиально отличается — это оксидомодуляторы и цито/иммуномодуляторы [1]. При этом исследования противолучевой эффективности многих соединений описаны только в экспериментах на мышах и крысах. Препаратов, прошедших отбор на крупных животных, а значит тех, которые потенциально могут быть применены в медицинских целях, в нашей стране имеется очень ограниченное количество, а реальных, получивших такой статус — считанные единицы: по сути, только Б-190 и Беталейкин [1–3].

Противолучевое действие радиопротекторов, относящихся к группе оксидомодуляторов, таких как меркамин, АЭТ, амифостин, которые необходимо вводить за 0.1–0.7 ч в дозе 150–300 мг/кг до облучения, будет иметь фактор изменения до-

зы (ФИД), равный 1.8–2.2, а применение мексамина, мезатона, индралина, ингибиторов NOS T1023 за 0.1–0.3 ч в дозе 5–80 мг/кг до облучения имеет ФИД, равный 1.4–1.7. Применение радиомодификаторов (цитомодуляторов), таких как беталейкин, тромбopoэтин, продигозан, энтолимод/CBLV 502 за 0.5–18 ч до облучения в дозе 0.1–0.2 мг/кг показывает значение ФИД, равное 1.2–1.3. Использование 5-андростендиола, эстрадиола, дельта-триенола за 24 ч в дозе 40–320 мг/кг до облучения характеризуется значением ФИД, равным 1.1–1.3 [1].

Анализ опыта применения медицинских средств противорадиационной защиты, накопленного при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, свидетельствует о том, что курсовой прием препаратов, являющихся стимуляторами неспецифической резистентности организма, к

которым относят естественные метаболиты, поливитамины, адаптогены, микро-, макроэлементы, может эффективно обеспечивать сохранение здоровья и работоспособности человека [2]. Необходимость использования субтоксических доз противолучевых средств из группы оксидомодуляторов, наличие большого количества побочных эффектов у препаратов из группы цито/иммунomodulators заставляет проводить поиск новых лекарственных средств среди комбинаций и рецептур из уже известных средств [1].

В настоящее время продолжается активное изучение противолучевой активности различных соединений, перспективных к применению в качестве радиомитигаторов [3]. Механизмы действия последних реализуются через стимуляцию репаративных процессов, активацию иммунной, антиоксидантной и гуморальной систем. Перспективным направлением в разработке новых противолучевых средств остается поиск соединений, обладающих способностью снижать выраженность лучевого поражения костного мозга и кишечного эпителия, а также изучение их совместимости. Другим важным направлением является поиск препаратов, эффективных при сочетанном радиационном поражении, в частности, от внешнего и инкорпорированного источников ионизирующих излучений. Наконец, важное значение придается совершенствованию лекарственных форм существующих препаратов, оптимизации схем и способов их введения с целью повышения их эффективности [3, 4].

В патогенезе лучевой патологии значительная роль отводится опосредованному действию ионизирующих излучений. При этом тяжесть течения и исход острого радиационного поражения могут определяться антиоксидантным статусом и функциональным состоянием щитовидной железы [5, 6]. Функциональная активность щитовидной железы, прежде всего метаболизм тиреоидных гормонов, во многом определяется обеспеченностью организма йодом и селеном. Йод является составным элементом гормонов щитовидной железы, а селен участвует в биосинтезе селенсодержащих белков, участвующих в метаболизме этих гормонов. Так, переработка избытка циркулирующего тетраiodтиронин (Т4) осуществляется йодтиронин дейодиназами, которые являются селензависимыми ферментами. Кроме того, секретируемые и внутриклеточные глутатионпероксидазы вовлечены в антиоксидантную защиту щитовидной железы и также являются селензависимыми ферментами. Другими селензависимыми белками, вовлеченными в антиоксидантную защиту щитовидной железы, являются секретируемые и внутриклеточные глутатионпероксидазы [7, 8]. Недостаточная обеспеченность организма человека и животных йодом и селеном является актуальной проблемой не только для

России, обширные территории которой являются эндемичными по недостаточному содержанию этих элементов в рационе, но и для других стран мира [9].

Среди синдромов острого радиационного поражения особого внимания заслуживает поражение желудочно-кишечного тракта. Прямое и опосредованное воздействие на эпителий желудка и кишечника приводит к развитию воспалительных процессов в органах, повреждению слизистой оболочки, нарушению микробного состава флоры, развитию токсемии, бактериемии, что во многом определяет клиническую картину и исход острого радиационного поражения [10, 11]. Следует отметить, что актуальным остается вопрос терапии локальных лучевых поражений различных органов, в том числе кишечника, органов малого таза и т.п., развивающихся вследствие лучевой терапии опухолей [12].

К настоящему времени разработано и апробировано значительное число лекарственных препаратов, потенциально обладающих радиозащитным и лечебным действием при острых радиационных поражениях, отнесенных к различным группам, имеющим различные механизмы действия. Кроме того, интенсивно ведутся исследования по модернизации уже существующих фармакологических субстанций, в том числе их комбинированию, модификации, использования новых инновационных способов доставки и др. [13]. Одним из перспективных путей решения проблемы практического применения противолучевых препаратов является разработка рецептур (комбинаций). Создание рецептуры позволяет снизить токсичность входящих в ее состав противолучевых средств с одновременным потенцированием их радиозащитного и лечебного действия. Комбинирование препаратов с разным механизмом противолучевого действия, реализуемым на разных этапах развития радиационного поражения, может значительно повысить лечебный и защитный эффект рецептуры [1].

Внешние факторы, отрицательно влияющие на работу различных систем организма, в том числе эндокринной, являются неотъемлемой частью современной экологической обстановки. Ионизирующие излучения среди таких факторов занимают особое место и могут определять нарушения гомеостаза. Большое внимание со стороны исследователей отводится проблеме нарушения функциональной активности и морфологической структуре щитовидной железы при поступлении радиоактивных изотопов йода в организм. Щитовидная железа считается радиорезистентным органом, однако ее функциональная активность после общего облучения организма существенно изменяется. Эссенциальными микроэлементами, определяющими активность щи-

товидной железы, а также биосинтез и метаболизм тиреоидных гормонов, являются йод и селен. Таким образом, создание радиозащитных рецептур на основе йод- и селенсодержащих препаратов, особенно в условиях биогеохимически неблагоприятных зон, является актуальной проблемой, в том числе и при угрозе лучевого воздействия на организм. Очевидно, что гормональный статус щитовидной железы на момент облучения может определять тяжесть радиационного поражения.

Одной из ключевых проблем применения неорганических соединений селена является их высокая токсичность. Ввиду чего перспективным оказалось использование менее токсичных органических и синтетических соединений [14]. Например, иммуностропные свойства синтетического селеноорганического препарата 2,6-дипиридиния-9-селенабицикло [3.3.1]нонил дибромида характеризуются активизацией пролиферации клеток тимуса и селезенки у животных, что приводит к усилению иммунного ответа к возбудителю чумы — *Yersinia pestis*, а также снижению реактогенности живых вакцин против туляремии и бруцеллеза у мышей [15, 16]. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении препаратов йода. В настоящее время все чаще вместо неорганических форм йода используют его органические производные, в частности йодофоры, в которых йод заключен в молекулу высокополимера.

Вопрос о радиозащитном и лечебном действии рецептур, содержащих соединения йода и селена, остается до настоящего времени практически не изученным, что и послужило предпосылкой для выполнения данной экспериментальной работы.

Целью работы стала оценка радиозащитной и лечебной эффективности комбинированного применения препаратов ДАФС-25к и Монклавит-1 при общем внешнем однократном воздействии γ -излучения у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Эксперимент выполнен на 126 белых аутбредных лабораторных мышах-самцах массой 22.0 ± 1.2 г. Животные поступили из ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово” Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” (Россия, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., д. Рапполово). Срок карантина составлял 14 сут. Животных содержали в условиях вивария с соблюдением основных зооигиенических требований: температура воздуха — $18-22^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха 55–60%, 12-часовой световой день, кратность воздухообмена 10 объемов/ч. Кормление мышей осуществляли полнорационным комбикормом, который соответствовал

требованиям ГОСТ Р 50258-92. Мышей содержали в клетках по шесть особей в каждой, в качестве подстилки использовали древесные опилки толщиной 5–10 мм. Экспериментальная работа проводилась в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики”, “Этического кодекса” (1985), включающего раздел “Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных”, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA).

Проведено три серии опытов, в ходе которых было сформировано семь групп подопытных животных, состоящих не менее чем из 10 особей в каждой. Группы формировали по принципу аналогов. Для моделирования острого радиационного поражения мышей подвергали общему внешнему однократному воздействию γ -излучения ^{137}Cs в дозе 6.0 Гр, при мощности дозы 0.99 Гр/мин на установке “ИГУР-1” (сертификат калибровки № 210/168-2020, выдан ФГУП “Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева”). Животных помещали в металлический контейнер, разделенный на 12 индивидуальных секторов, рассчитанных на отдельную мышь. В соответствии с требованиями “Методических указаний по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ” для первоначального отбора эффективных радиозащитных препаратов использовали определение 30-суточной выживаемости [17].

ДАФС-25к (ООО “Сульфат”, Саратов, Россия) является кормовой добавкой для животных, в состав которой входят диацетофенонилселенид — не менее 95% с массовой долей селена в диацетофенонилселениде — 25%, сульфит натрия и хлорид натрия — не более 1%, связанную воду — не более 4%. Растворы ДАФС-25к готовили *ex-tempore*, в качестве растворителя использовали растительное масло, подогретое до температуры 70°C . Для приготовления 100 мл раствора рабочей концентрации 2.6 мг/мл брали 0.26 г ДАФС-25к и растворяли в растительном масле с помощью магнитной мешалки с функцией поддержания заданной температуры. Данный раствор являлся точным, из которого методом пропорциональных разведений готовили рабочие масляные растворы. Растворы ДАФС-25к вводили мышам внутримышечно, в дозе 6.5 мг/кг или 1.6 мг/кг, за 3 ч до воздействия γ -излучения, однократно, объем введения составлял 0.3 мл на животное.

В предыдущих исследованиях нами были определены показатели острой токсичности

ДАФС-25к у мышей при однократном внутрижелудочном введении. Величина ЛД₅₀ ДАФС-25к составляет 19.589 мг/кг, ЛД₁₆ — 13.398 мг/кг, ЛД₈₄ — 33.650 мг/кг и ЛД₉₉ — 40.680 мг/кг. Таким образом, дозы ДАФС-25к 1.6 и 6.5 мг/кг, применяемые в настоящем исследовании, составляют соответственно 1/8 и 1/2 части от экспериментально определенной ЛД₁₆ [18].

Монклавит-1 (ООО “Оргполимерсинтез СПб”, Санкт-Петербург, Россия) является лекарственным препаратом для ветеринарного применения, содержащим йод в форме полимерного комплекса. В качестве действующего вещества содержит 0.1%-ный раствор йода кристаллического в форме водного раствора поливинил-*N*-амидациклосульфойодида. Данный препарат применяли внутрижелудочно в виде водного раствора. Первое введение осуществляли через 12 ч после облучения, а последующие 10 введений с интервалом 48 ч. Перед применением Монклавит-1 смешивали с водой в соотношении 1 : 1, для достижения объема 0.3 мл/животное на одно введение.

Мышам контрольной и опытных групп (за исключением интактных животных), начиная с 5-х суток после воздействия γ -излучения, давали пробиотическую кормовую добавку “Ветом1.1”, которую растворяли в питьевой воде в соотношении 150 мг на 100 мл воды.

За животными в течение 30 сут после облучения осуществляли ежедневное наблюдение, которое включало в себя оценку “клинических” признаков заболевания, термометрию, определение массы тела, регистрацию гибели. Измерение общей температуры тела у животных выполняли с помощью ректального термометра “Microtherma ThermoWork” (Великобритания). Термометрию проводили за 1 ч до введения препаратов и облучения, затем через 1, 3 и 6 ч после облучения, далее — ежедневно в утренние часы. Пробы крови для гематологических исследований отбирали пастеровскими стеклянными пипетками из глазного венозного синуса. Абсолютное содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови животных определяли с использованием автоматического ветеринарного гематологического анализатора Mindray BC-2800 Vet (“Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.”, КНР).

Выживших к 30-м суткам животных выводили из эксперимента посредством передозировки общего наркоза (Золетил®, Virbac, Франция) с последующей цервикальной дислокацией позвонков.

Экспериментальные данные подвергали статистической обработке. Значимость различий показателей выживаемости и проявления желудочно-кишечного синдрома у экспериментальных групп оценивали с применением точного критерия Фишера. С помощью *U*-критерия Манна—

Уитни определяли достоверность различий в группах абсолютного содержания лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови. Значение показателей температуры тела и массы животных подвергали вариационной статистической обработке с применением критерия Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Однократное воздействие общего внешнего γ -излучения в дозе 6.0 Гр приводило к развитию у мышей острого радиационного поражения средней степени тяжести. Введение исследуемых соединений способствовало снижению летальности у облученных животных, что характеризует их благоприятное влияние на течение и исход острого радиационного поражения. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, гибель животных регистрировали в период с 6-х по 21-е сутки после облучения. Уровень летальности к 30-м суткам в группе “Контроль облучения” составлял 83%, при применении Монклавита-1—67%, на фоне применения воды и ДАФС-25к в дозе 6.5 и 1.6 мг/кг — 55 и 50% соответственно; при комбинированном применении ДАФС-25к в дозе 6.5 и 1.6 мг/кг и Монклавит-1—44% ($p \leq 0.05$) и 33% ($p \leq 0.05$) соответственно.

У всех животных контрольной группы отмечали развитие диареи (табл. 2). Фекалии были от водянистой до кашицеобразной консистенции, с примесью крови и слизи, корень хвоста и шерсть вокруг анального отверстия испачканы каловыми массами. Аналогичные клинические признаки регистрировали у подопытных животных других экспериментальных групп, однако степень их выраженности и продолжительность проявления были существенно ниже.

Развитие диареи у мышей на фоне комбинированного применения ДАФС-25к в дозе 6.5 или 1.6 мг/кг и Монклавит-1 более чем 4 сут регистрировали соответственно у 50% ($p \leq 0.05$) и 42% ($p \leq 0.05$); у животных остальных групп диарею наблюдали в 67% случаев.

Аналог периода первичной реакции на облучение у мышей характеризовался повышением общей температуры тела на 0.9–1.1°C ($p \leq 0.05$), общим возбуждением в течение 1–2 ч после воздействия γ -излучения, которое проявлялось в виде повышения двигательной активности, частыми стойками, грумингом, отказом от корма, полидипсией, повышением тактильной чувствительности. Затем отмечали признаки общего угнетения, пищевая активность сохранялась, но была понижена, полидипсия выражена, реакция на внешние раздражители сохранялась, но была понижена, шерстный покров был взъерошен.

Таблица 1. Влияние ДАФС-25к и Монклавита-1 на динамику летальности мышей после общего внешнего однократного воздействия γ -излучения ($n = 18$)**Table 1.** Influence of DAFS-25k and Monclavite-1 on the dynamics of mouse mortality after a general external single exposure to γ -radiation ($n = 18$)

Экспериментальная группа	Доза препарата		7 сут	12 сут	21 сут	30 сут
	ДАФС-25к, мг/кг	Монклавит-1, мл				
Интактные животные	—	—	0/18 0%	0/18 0%	0/18 0%	0/18 0%
Контроль облучения	—/масло	—/вода	3/18 17%	13/18 72%	15/18 83%	15/18 83%
Монклавит-1	—/масло	0.3 мл	2/18 11%	11/18 61%	12/18 67%	12/18 67%
ДАФС-25к	6.5	—/вода	4/18 22%	10/18 55%	10/18 55%	10/18 55%
ДАФС-25к	1.3	—/вода	1/18 6%	6/18 33%	9/18 50%	9/18 50%
ДАФС25к + Монклавит-1	6.5	0.3	4/18 22%	6/18 33%	8/18 44%	8/18[#] 44%
ДАФС25к + Монклавит-1	1.3	0.3	0/18 0%	5/18 28%	6/18 33%	6/18[*] 33%

* Различия статистически значимы в сравнении с животными группы “Контроль облучения” по данным точного критерия Фишера, $p \leq 0.05$.

Таблица 2. Влияние ДАФС-25к и Монклавита-1 на выраженность диареи у мышей ($n = 18$)**Table 2.** Influence of DAFS-25k and Monclavite-1 on the severity of diarrhea in mice ($n = 18$)

Экспериментальная группа	Доза препарата		Проявление диареи в течение более 4 сут подряд, число случаев/общее количество наблюдаемых мышей (%)
	ДАФС-25к, мг/кг	Монклавит-1, мл	
Интактные животные			0/18 (0)
Контроль облучения	—/масло	—/вода	18/18 (100)
Монклавит-1	—/масло	0.3 мл	12/18 (67)
ДАФС-25к	6.5 мг/кг	—/вода	12/18 (67)
ДАФС-25к	1.3 мг/кг	—/вода	12/18 (67)
ДАФС25к + Монклавит-1	6.5 мг/кг	0.3 мл	9/18[*] (50)
ДАФС25к + Монклавит-1	1.3 мг/кг	0.3 мл	8/18[*] (42)

* $p \leq 0.05$, согласно точному критерию Фишера частота проявления диареи статистически значимо отличается относительно значений у контрольных животных.

Динамика температуры тела у подопытных животных отражена на рис. 1. Наблюдали повышение температуры тела у всех животных, подвергнутых воздействию γ -излучения на 0.9–1.4°C ($p \leq 0.05$) через 1 и 3 ч относительно показателей у здоровых животных с последующим снижением к 1-м суткам до фоновых значений. Однако средняя температура тела у мышей, получавших ДАФС-25к в дозе 6.5 мг/кг, прогрессивно снижалась в период с 3 ч по 2-е сутки после облучения и

была на 0.8–0.9°C ($p \leq 0.05$) ниже в сравнении с показателем у контрольных животных.

Аналогичную тенденцию отмечали и при внутрижелудочном введении ДАФС-25к в дозе 1.6 мг/кг: температура тела животных к 1-м и 2-м суткам снизилась в среднем на 0.6°C. В более поздние сроки наблюдения температура тела у всех подопытных животных имела тенденцию к понижению относительно значений у здоровых мышей.

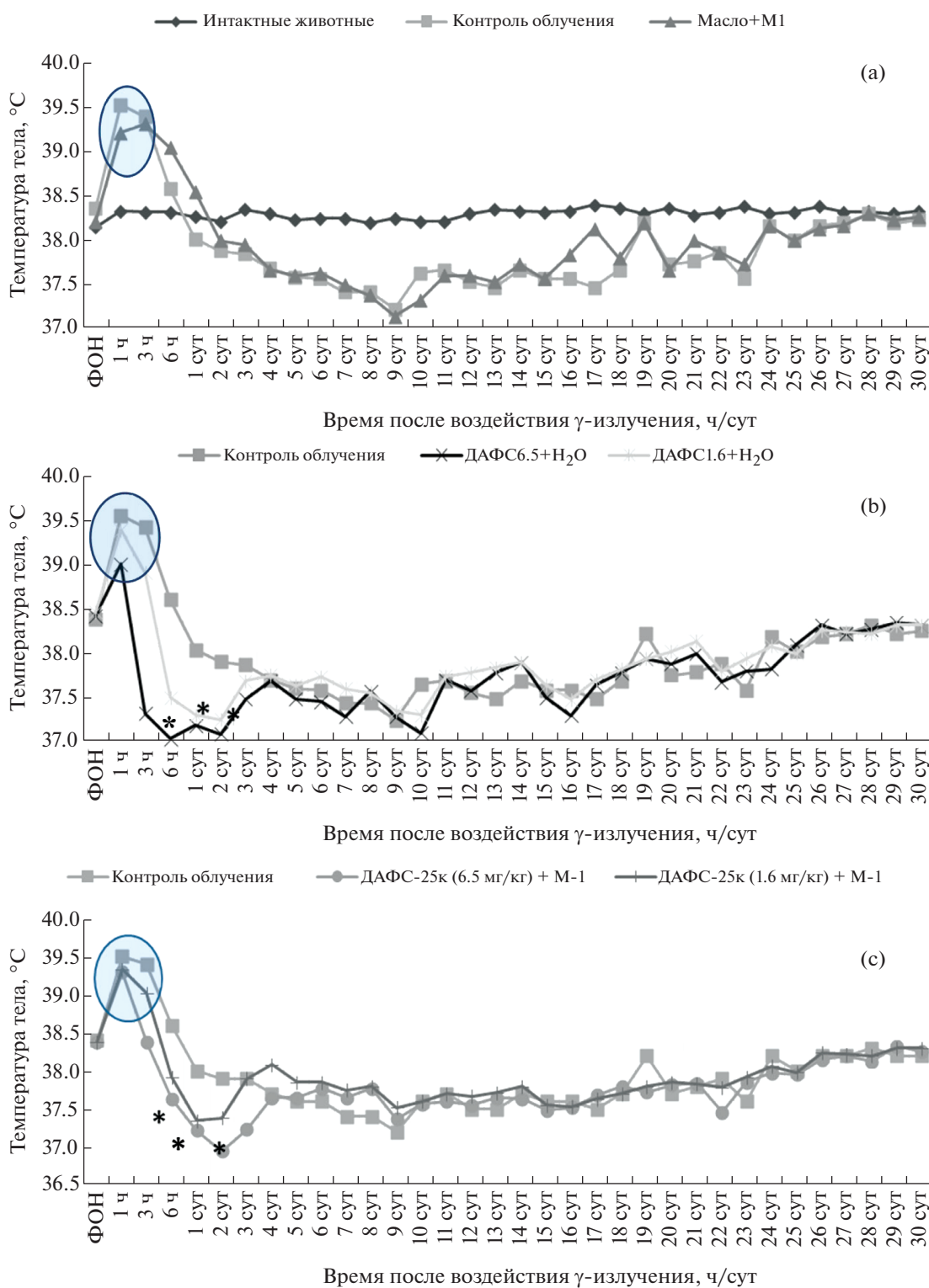


Рис. 1. Влияние ДАФС-25к и Монклавита-1 на динамику температуры тела (°C) у подопытных животных в период с 1 ч по 30-е сутки после воздействия γ -излучения ($n = 18$).

а — график динамики температуры тела первой, второй и третьей подопытных групп; в — график динамики температуры тела второй, четвертой и пятой подопытных групп; с — график динамики температуры тела второй, шестой и седьмой подопытных групп.

Примечание. Окружностью выделена область значений, которые по критерию Тьюки статистически значимо отличаются от показателя у здоровых животных ($p \leq 0.05$).

* По критерию Тьюки значения у животных третьей и пятой подопытных групп статистически значимо отличаются от показателя контрольной группы, ($p \leq 0.05$)

Fig. 1. Influence of DAFS-25k and Monclavite-1 on the dynamics of body temperature (°C) in experimental animals in the period from 1 h to 30 days after exposure to γ -radiation ($n = 18$).

Таблица 3. Влияние ДАФС-25к и Монклавита-1 на абсолютное содержание лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови подопытных животных до и после облучения, Ме [25%; 75%] ($n = 10$)**Table 3.** Influence of DAFS-25к and Monclavite-1 on the absolute content of white blood cells ($\times 10^9/\text{l}$) in the blood of experimental animals before and after irradiation, Ме [25%; 75%] ($n = 10$)

Срок	Интактные животные	Контроль облучения	Монклавит-1	ДАФС-25к 6.5 мг/кг	ДАФС-25к 1.3 мг/кг	ДАФС25к (6.5 мг/кг) + Монклавит-1	ДАФС25к (1.3 мг/кг) + Монклавит-1
Фон	10.8 [10.1; 11.4]	10.6 [10.1; 11.0]	10.8 [10.1; 10.9]	10.8 [10.1; 11.1]	10.5 [10.2; 11.4]	10.6 [10.3; 11.6]	10.7 [10.3; 11.6]
1 сут	11.1 [10.6; 11.6]	11.9* [11.7; 12.1]	11.6* [11.4; 12.1]	9.5*# [9.1; 10.1]	10.6# [10.0; 11.1]	9.8# [9.3; 10.1]	10.5# [10.3; 11.0]
3 сут	11.0 [10.3; 11.5]	8.9* [8.6; 9.4]	9.5*# [9.2; 10.1]	9.0* [8.4; 9.3]	9.1* [8.6; 9.5]	9.2* [9.0; 9.7]	9.4* [8.8; 10.0]
12 сут	10.9 [10.3; 11.2]	6.8* [6.3; 7.0]	7.3*# [7.2; 7.6]	7.2* [6.7; 8.1]	7.2* [6.5; 8.2]	7.8*# [7.3; 8.2]	7.8*# [7.3; 8.2]
30 сут	11.2 [10.7; 11.3]	8.2* [7.8; 8.4]	8.1* [7.7; 8.5]	8.6* [8.3; 9.0]	9.1*# [8.9; 9.3]	9.1*# [8.9; 9.1]	9.3*# [9.1; 9.5]

* Статистическая значимость относительно интактных животных согласно U -критерия Манна–Уитни составляет ≤ 0.05 ; # – статистическая значимость различий относительно животных группы “Контроль облучения” согласно U -критерия Манна–Уитни составляет ≤ 0.05 .

Восстановление терморегуляции до уровня здоровых мышей отмечали, начиная с 25-х суток.

На рис. 2 представлена динамика изменения массы тела у подопытных животных в течение 30 сут.

Как показано на рис. 2, наблюдалась тенденция к снижению массы тела у мышей, подвергнутых воздействию γ -излучения с 4-х по 8-е сутки и с 17-х по 30-е сутки. Масса мышей во всех подопытных группах после облучения в период с 9-х по 16-е сутки снижалась на 9–13% ($p \leq 0.05$).

Количественные характеристики абсолютного содержания лейкоцитов у подопытных животных в период до облучения и после облучения на 1-е, 3-и, 12-е и 30-е сутки представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, через 24 ч после облучения у мышей, не получавших ДАФС-25к, регистрировали увеличение числа лейкоцитов в крови на 7 и 5% соответственно. В последующие сроки наблюдения абсолютное содержание лейкоцитов у всех животных вследствие воздействия γ -излучения были статистически значимо ниже в сравнении с показателем у интактных мышей. Наибольшее снижение количества лейкоцитов у всех облученных животных приходилось на 12-е сутки после облучения. Число лейкоцитов у мышей всех подопытных групп снижалось соответственно на 38, 33, 34, 34, 28 и 28% относительно здоровых животных.

При этом тяжесть лейкопении у животных при применении Монклавита-1, в том числе в комбинации с ДАФС-25к, на 12-е и 30-е сутки была ни-

же относительно значений у животных контрольной группы в соответствующие сроки исследования. К концу наблюдения у всех подопытных животных количество лейкоцитов в периферической крови оставалось статистически значимо ниже в сравнении со значением показателя у здоровых животных.

Количественные характеристики абсолютного содержания тромбоцитов у мышей до облучения и после облучения на 1-е, 3-и, 12-е, 30-е сутки представлены в табл. 4. Абсолютное содержание тромбоцитов в периферической крови мышей вследствие облучения прогрессивно снижалось в период с 1-х по 12-е сутки после воздействия.

При этом количество тромбоцитов у облученных мышей подопытных групп снижалось соответственно в 7.6, 3.8, 3.4, 3.8, 3.1 и 3.3 раза ($p \leq 0.05$ относительно необлученных животных). Количество тромбоцитов у животных, получавших ДАФС-25 к 12-м и 30-м суткам, было выше, чем у животных группы “Контроль облучения” в аналогичные периоды наблюдения на 36–100% ($p \leq 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокие дозы селена в составе кормовой добавки ДАФС-25к (6.5 и 1.6 мг/кг соответственно при величине LD_{16} 13.0 мг/кг) вызывали развитие у животных признаков отравления, которые характеризовались снижением общей температуры тела на 0.9–1.1°C ($p \leq 0.05$ относительно контрольных животных) на фоне воздействия γ -излу-

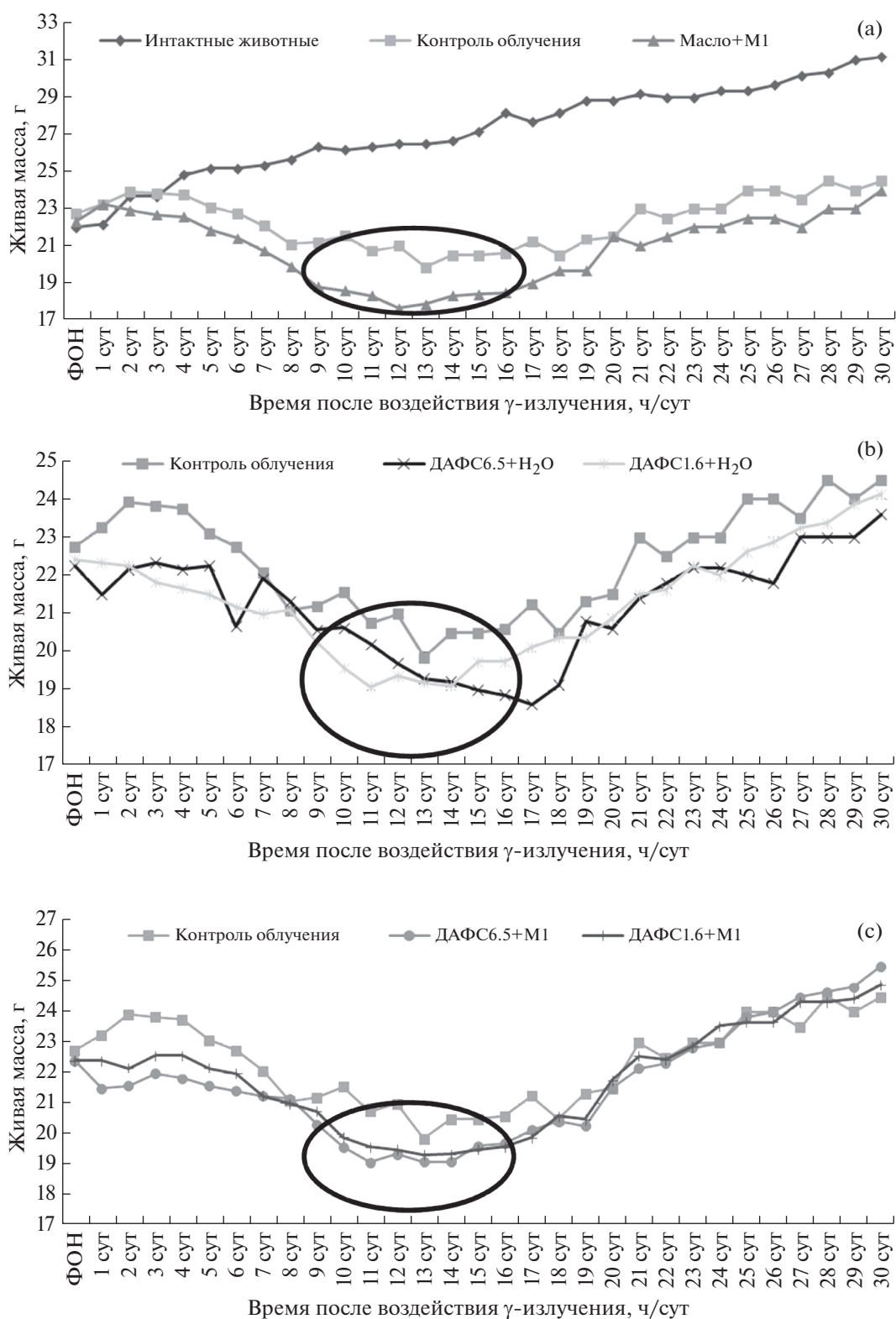


Рис. 2. Влияние ДАФС-25к и Монклавит-1 на динамику массы тела у подопытных животных после воздействия γ -излучения ($n = 18$).

а – график динамики массы первой, второй и третьей подопытных групп; в – график динамики массы второй, четвертой и пятой подопытных групп; с – график динамики массы второй, шестой и седьмой подопытных групп.

Примечание. Овалом выделена область значений, которые по критерию Тьюки статистически значимо отличаются от показателя у здоровых животных ($p \leq 0.05$).

Fig. 2. Influence of DAFS-25k and Monclavite-1 on the dynamics of body weight in experimental animals after exposure to γ -radiation ($n = 18$).

Таблица 4. Влияние ДАФС-25к и Монклавита-1 на абсолютное содержание тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в крови подопытных животных до и после облучения, Ме [25%; 75%] ($n = 10$)**Table 4.** Influence of DAFS-25k and Monclavite-1 on the absolute platelet content ($\times 10^9/\text{l}$) in the blood of experimental animals before and after irradiation, Me [25%; 75%] ($n = 10$)

Срок	Интактные животные	Контроль облучения	Монклавит-1	ДАФС-25к 6.5 мг/кг	ДАФС-25к 1.3 мг/кг	ДАФС25к (6.5 мг/кг) + Монклавит-1	ДАФС25к (1.3 мг/кг) + Монклавит-1
Фон	274 [253; 315]	269 [255; 312]	282 [258; 302]	263 [243; 281]	260 [237; 287]	268 [248; 291]	255 [232; 293]
1 сут	290 [270; 310]	250* [217; 273]	236* [210; 273]	251 [235; 283]	244* [218; 264]	237* [214; 267]	233* [209; 257]
3 сут	286 [277; 302]	208* [195; 218]	179* [127; 205]	219* [200; 278]	212* [191; 230]	206* [198; 233]	209* [187; 232]
12 сут	297 [280; 310]	39* [23; 65]	78*# [45; 11]	87*# [74; 100]	78*# [65; 106]	95*# [83; 102]	88*# [73; 107]
30 сут	295 [277; 321]	109* [101; 122]	165*# [124; 202]	132*# [119; 139]	130*# [125; 144]	139*# [124; 146]	137*# [127; 162]

* Статистическая значимость различий относительно интактных животных согласно U -критерия Манна–Уитни составляет ≤ 0.05 ; # – статистическая значимость различий относительно животных группы “Контроль облучения” согласно U -критерия Манна–Уитни составляет ≤ 0.05 .

чения в период через 3 ч после облучения и до 2 сут. Кроме того, отмечали выраженную лейкоцитопению к 1-м и 3-м суткам после облучения, тогда как у облученных животных, которым не вводили препарат ДАФС-25к, наблюдали умеренный лейкоцитоз к 1-м суткам с последующим незначительным снижением абсолютного числа лейкоцитов к 3-м суткам. Такие клинические проявления на фоне поступления в организм повышенных доз селена согласуются с описанными в литературе и полученными нами при проведении токсикологических доклинических исследований [19, 20].

Комбинированное применение ДАФС-25к и Монклавит-1 оказывало благоприятное действие на течение и исход острого радиационного поражения у мышей, повышая выживаемость до 56 и 67%. Механизм фармакологического действия изученных соединений, вероятно, связан с уменьшением непрямого действия γ -излучения, в частности блокированием образования перекисных соединений, в том числе и в тканях щитовидной железы.

Отечественными и зарубежными учеными установлено, что селензависимые протеины, в частности три изоформы дейодиназ (оксидоредуктазы), семь изоформ глутатионпероксидаз, три изоформы тиоредоксин редуктазы, а также селенопротеины М, Т, Р, W во многом определяют спектр биологической активности селена в организме животных и человека [21–23]. Являясь частью системы глутатионпероксидазы–тиоредоксин редуктазы, селен участвует в антиокси-

дантной защите организма, регулирует процесс клеточной пролиферации, дифференцировку, транскрипцию генов, репарацию ДНК, апоптоз [24, 25].

Другим возможным механизмом противолучевой эффективности препаратов может являться то, что Монклавит-1 не только нормализует функцию щитовидной железы вследствие поступления йода, но и будучи антисептиком, обладает выраженными противомикробными свойствами, способствует профилактике желудочно-кишечного синдрома вследствие воздействия γ -излучения, что клинически проявлялось статистически значимым снижением частоты диареи у облученных животных до 50 и 42% против 100% случаев в группе контроля. Выявленные данные согласуются с ранее полученными, свидетельствующими о том, что йодофор, Монклавит-1, введенный до и после воздействия общего, внешнего, однократного γ -излучения, способствует более благоприятному течению острого радиационного поражения на экспериментальных моделях с использованием крыс и морских свинок посредством нормализации функции щитовидной железы. Однако эффективность данного препарата резко снижалась при увеличении степени тяжести лучевой патологии [26].

Отмеченная в проведенных опытах высокая радиочувствительность мышей группы “Контроль облучения” при воздействии γ -излучения в дозе 6.0 Гр (уровень летальности 83%) может быть обусловлена как особенностями радиочувствительности данного помета мышей, так и высоким

уровнем воздействия стрессогенного фактора, связанного с необходимостью выполнять частое внутрижелудочное введение препаратов с интервалом 48 ч.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что внутрижелудочное введение ДАФС-25к в дозе 1.6 мг/кг за 3 ч до общего, внешнего, однократного воздействия γ -излучения в дозе 6.0 Гр и внутрижелудочное введение Монклавит-1 через 12 ч после облучения, затем с интервалом 48 ч, 10-кратно оказывает благоприятное влияние на течение лучевой патологии у мышей. Радиозащитное и лечебное действие ДАФС-25к и Монклавит-1 клинически проявляется в прогрессивном достоверном восстановлении популяции лейкоцитов и тромбоцитов к 30-м суткам после облучения, достоверным снижением частоты проявления желудочно-кишечного синдрома у облученных животных и достоверным повышением выживаемости до 67% против 17% в группе “Контроль облучения”.

Результаты настоящего экспериментального исследования при комбинированном использовании ДАФС-25к и Монклавит-1 на фоне острого радиационного поражения в части повышения выживаемости животных, снижения тяжести желудочно-кишечного синдрома, более активных репаративных процессов со стороны костномозгового кроветворения открывают перспективы к дальнейшему, более глубокому раскрытию механизмов радиозащитного и лечебного действия препаратов. Дальнейшее изучение состояния антиоксидантной системы, функциональной активности, морфологических, микроморфметрических показателей, гормонального статуса щитовидной железы, энтеропротекторных свойств и противомикробной активности изучаемой комбинации препаратов йода и селена позволит в будущем выявить более глубокие молекулярно-клеточные механизмы реализации радиозащитного и лечебного действия.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное применение ДАФС-25к в дозе 6.5 и 1.3 мг/кг за 3 ч до общего внешнего однократного воздействия γ -излучения в дозе 6.0 Гр с последующим 10-кратным внутрижелудочным введением Монклавит-1, предварительно смешанным с водой в соотношении 1 : 1, общим объемом 0.3 мл/животное/введение, с интервалом 48 ч увеличивает выживаемость мышей до 56 и 67% соответственно против 17% в контроле.

2. Введение Монклавит-1 облученным мышам снижает частоту проявлений желудочно-кишечного синдрома у мышей, подвергнутых γ -излучению в дозе 6.0 Гр, до 33%. Данный эффект потенцируется внутрижелудочным введением ДАФС-

25к за 3 ч до облучения в дозе 6.5 и 1.3 мг/кг; частота желудочно-кишечного синдрома в данном случае снижается до 50 и 42% соответственно против 100% в контроле облучения.

3. Применение препарата Монклавит-1 после общего, внешнего, однократного воздействия γ -излучения на фоне внутрижелудочного введения ДАФС-25к в дозе 1.3 и 6.5 мг/кг до облучения снижает тяжесть лейкоцитопении у мышей в период выраженных клинических признаков заболевания (12 сут) на 10% относительно контрольных животных, тромбоцитопении в 2.3 и 2.4 раза соответственно; а также повышает абсолютное содержание лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови в период “восстановления” (30 сут) в среднем на 12 и 27%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рождественский Л.М.* Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: Поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 3. С. 279–290. [*Rozhdestvenskii L.M.* Problemy razrabotki otechestvennykh protivoluchevykh sredstv v krizisnyi period: poisk aktual'nykh napravlenii razvitiya // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2020. V. 60. № 3. P. 279–290. (In Russian)]
2. *Легеца В.И., Гребенюк А.Н., Зацепин В.В.* Медицинская защита при радиационных авариях: Некоторые итоги и уроки Чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 70–75. [*Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Zatselin V.V.* Meditsinskaya zashchita pri radiatsionnykh avariakh: nekotorye itogi i uroki Chernobyl'skoi katastrofy // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2011. V. 51. № 1. P. 70–75. (In Russian)]
3. *Гребенюк А.Н., Гладких В.Д.* Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 132–149. [*Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D.* Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razrabotki lekarstvennykh sredstv dlya profilaktiki i rannei terapii radiatsionnykh porazhenii // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2019. V. 59. № 2. P. 132–149. (In Russian)]
4. *Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н.* Современные возможности профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Воен.-медицинский журнал. 2011. Т. 332. № 2. С. 13–17. [*Grebenyuk A.N., Zatselin V.V., Nazarov V.B., Vlasenko T.N.* Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i rannei terapii radiatsionnykh porazhenii // Voenno-meditsinskii zhurnal. 2011. V. 332. № 2. P. 13–17. (In Russian)]
5. *Берестов Д.С.* Структурно-функциональная характеристика коры больших полушарий головного мозга при общем гамма-облучении и на фоне введения препарата ДАФС-25: Дис. ... канд. биол. наук. Казань, 2007. 178 с. [*Berestov D.S.* Strukturno-funktsional'naya kharakteristika kory bol'shikh polusharii golovnogogo mozga pri obshchem gamma-

- obluchenii i na fone vvedeniya preparata DAFS-25: Dis. ... kand. biol. nauk. Kazan', 2007. 178 p. (In Russian)]
6. Васильев Ю.Г., Трошин Е.И., Любимов А.И. Кровь. Специальные вопросы (сельскохозяйственные и мелкие непродуктивные животные). Т. 2. Болезни крови различной этиологии. Ижевск: Изд-во Ижевской гос. сел.-хоз. акад., 2016. 226 с. [Vasil'ev Yu.G., Troshin E.I., Lyubimov A.I. Krov'. Spetsial'nye voprosy (sel'skokhozyaistvennyye i melkie neproduktivnye zhivotnye). V. 2. Bolezni krovi razlichnoi etiologii: Monografiya. Izhevsk: Izd-vo Izhevskaya gosudarstvennoy sel'skokhozyaistvennoy akademii, 2016. 226 p. (In Russian)]
 7. Сафонова В.А., Сафонова В.Ю. Влияние неблагоприятных экологических факторов физической природы на некоторые показатели специфической защиты у животных // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. 2003. № 6. С. 161. [Safonova V.A., Safonova V.Yu. Vliyanie neblagopriyatnykh ekologicheskikh faktorov fizicheskoi prirody na nekotorye pokazateli spetsificheskoi zashchity u zhivotnykh // Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2003. № 6. P. 161. (In Russian)]
 8. Сафонова В.Ю. Влияние экологических факторов среды на показатели функциональной активности щитовидной железы у животных // Изв. Оренбургского гос. аграр. ун-та. 2016. № 2 (58). С. 180–182. [Safonova V.Yu. Impact of environmental ecological factors on the indices of functional activity of thyroid gland in animals // Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2016. № 2(58). P. 180–182. (In Russian)]
 9. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease // Nat. Rev. Endocrinol. 2011. V. 8. № 3. P. 160–171. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.174>
 10. Аветисов Г.М., Владимиров В.Г., Гончаров С.Ф. и др. Синдромы острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение. М.: ВЦМК “Защита”, 2003. 244 с. [Avetisov G.M., Vladimirov V.G., Goncharov S.F. i dr. Sindromy ostroi luchevoi bolezni. Klinicheskie proyavleniya, profilaktika i lechenie. M.: VTsMK “Zashchita”, 2003. 244 p. (In Russian)]
 11. Драчёв И.С., Легеза В.И., Селезнёв А.Б., Гребенюк А.Н. Экспериментальное обоснование подходов к разработке патогенетических средств профилактики и купирования ранних постлучевых желудочно-кишечных нарушений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 1. С. 58–62. [Drachev I.S., Legeza V.I., Seleznev A.B., Grebenyuk A.N. Eksperimental'noe obosnovanie podkhodov k razrabotke patogeneticheskikh sredstv profilaktiki i kupirovaniya rannikh postluchevykh zheludочно-kishechnykh narushenii // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2019. V. 59. № 1. P. 58–62. (In Russian)]
 12. Teryushkova Zh.I., Vasil'ev V.S., Vazhenin A.V. et al. Evaluation of Stromal Vascular Fraction Properties and Histological Changes of Regenerating Tissue during Healing of Radiation-Induced Lesions in the Rectum // Bull. Experim. Biol. Med. 2020. V. 169. P. 157–161. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04842-5>
 13. Иванов И.М., Никифоров А.С., Юдин М.А. и др. Перспективы ингаляционной доставки медицинских средств защиты при радиационных поражениях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 175–188. [Ivanov I.M., Nikiforov A.S., Yudin M.A. i dr. Perspektivy ingalyatsionnoi dostavki meditsinskikh sredstv zashchity pri radiatsionnykh porazheniyakh // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2020. V. 60. № 2. P. 175–188. (In Russian)]
 14. Drutel A., Archambeaud F., Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2013. V. 78. № 2. P. 155–164. <https://doi.org/10.1111/cen.12066>
 15. Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Potapov V.A. et al. Effect of Synthetic Organoselenium Drug on the Degree of Pathological Changes in the Organs of White Mice Immunized with Tularemia and Brucellosis Vaccines // Bull. Experim. Biol. Med. 2019. V. 168. P. 66–68. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04648-0>
 16. Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Potapov V.A. et al. Immunotropic Properties of an Experimental Synthetic Selenium-Organic Compound // Bull. Experim. Biol. Med. 2020. V. 169. P. 40–42. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04819-4>
 17. Михайлов П.П., Коровкина Э.П. Методические указания по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд. М.: Медицина, 2005. С. 724–729. [Mikhailov P.P., Korovkina E.P. Metodicheskie ukazaniya po doklinicheskomu izucheniyu radioprotekturnykh svoystv farmakologicheskikh veshchestv // Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv / Pod red. R.U. Khabrieva. 2-e izd. M.: Meditsina, 2005. P. 724–729. (In Russian)]
 18. Васильев Р.О., Трошин Е.И., Югатова Н.Ю. и др. Показатели острой токсичности ДАФС-25к у мышей при внутрижелудочном введении // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2020. № 1. С. 241–245. [Vasiliev R.O., Troshin E.I., Yugatova N.Y. i dr. Acute toxicity of DAFS-25R in mice with intragastric administration // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii. 2020. № 1. P. 241–245. (In Russian)]
 19. Зайко О.А., Синдирева А.В., Путалов И.Н. и др. Влияние токсических доз селена на процессы перекисного окисления липидов в крови и брыжеечных лимфатических узлах крыс // Мед. наука и образование Урала. 2009. Т. 10. № 2 (57). С. 57–59. [Zaiko O.A., Sindireva A.V., Putalov I.N. i dr. Influence intoxication of selenium on the process of lipid peroxidation in mesenteric lymphatic glands // Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2009. V. 10. № 2 (57). P. 57–59. (In Russian)]
 20. Ушаков С.С., Шманай В.В., Белявский В.Н. Влияние различных препаратов селена на физиологический статус крыс // Успехи геронтологии. 2004. № 15. С. 91–95. [Ushakov S.S., Shmanai V.V., Belyavskii V.N. Vliyanie razlichnykh preparatov selena na fiziologi-

- cheskii status krysa // Uspekhi gerontologii. 2004. № 15. P. 91–95. (In Russian)]
21. Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В. и др. Селен и щитовидная железа // Клини. и эксперим. тиреологическая. 2011. Т. 7. № 2. С. 7–18. [Shabalina E.A., Morgunova T.B., Orlova S.V. i dr. Selenium and thyroid gland // Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2011. V. 7. № 2. P. 7–18. (In Russian)]
 22. Bates J.M., Spate V.L., Morris J.S. et al. Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development // Endocrinol. 2000. V. 141. № 7. P. 2490–2500.
<https://doi.org/10.1210/endo.141.7.7571>
 23. Bianco A.C., Kim B.W. Deiodinases: implications of the local control of the thyroid hormone action // J. Clin. Invest. 2006. V. 116. № 10. P. 2571–2579.
<https://doi.org/10.1172/JCI29812>
 24. Абрамова Н.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А. и др. Зобогенные вещества и факторы // Клини. и эксперим. тиреологическая. 2006. Т. 2. № 1. С. 21–32. [Abramova N.A., Fadeev V.V., Gerasimov G.A. i dr. Zobogennyye veshchestva i faktory // Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2006. V. 2. № 1. P. 21–32. (In Russian)]
 25. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен — впечатляющие итоги и перспективы применения // Трудный пациент. 2007. Т. 5. № 14. С. 25–30. [Gromova O.A., Gogoleva I.V. Selen — vpechatlyayushchie itogi i perspektivy primeneniya // Trudnyi patsient. 2007. V. 5. № 14. P. 25–30. (In Russian)]
 26. Васильев Р.О. Радиопротекторные свойства и терапевтическая эффективность “Монклавит-1”: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2016. 22 с. [Vasil'ev R.O. Radioprotekturnyye svoystva i terapevticheskaya effektivnost' “Monklavit-1”: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. M., 2016. 22 p. (In Russian)]

The Effect of Iodine and Selenium Preparations on the Course and Outcome of Acute Radiation Damage

R. O. Vasiliev^{a, #}, I. S. Drachev^b, N. Yu. Yugatova^a, E. I. Troshin^a,
V. A. Myasnikov^b, and A. N. Grebenyuk^c

^a Saint Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint Petersburg, Russia

^b State Scientific Research Test Institute of the military medicine, Saint Petersburg, Russia

^c Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[#]E-mail: veterenar4ik@mail.ru

In experiments on mice, the study of the radioprotective and therapeutic effectiveness of the combined use of selenium-containing feed additive DAFS-25k and iodine-containing drug Monklavit-1 was carried out. It was shown that intragastric administration of an oil solution of DAFS-25k 3 hours before the total external single exposure to ¹³⁷Cs γ-radiation, at a dose of 6.0 Gy, at a dose rate of 0.99 Gy/min followed by intragastric administration of an aqueous solution of Monklavit-1 after 12 hours increases the survival rate of irradiated animals to 67% against 17% in the control. At the same time, the frequency of gastrointestinal syndrome in mice with the combined use of DAFS-25k in the dose range before irradiation and Monklavit-1 after irradiation decreased to 50 and 42% against 100% in the control of irradiation. Subsidies of iodine and selenium in the composition of DAFS-25k and Monklavit-1 drugs favorably affect the absolute content of leukocytes and platelets in the peripheral blood of irradiated mice, reducing the severity of leukocytopenia and thrombocytopenia during the “height” of acute radiation damage and accelerate the recovery of the population of these shaped elements. It is assumed that possible mechanisms of radioprotective effectiveness are the antioxidant activity of selenium compounds in DAFS-25k, normalization of thyroid function and relief of gastrointestinal syndrome through the expressed antimicrobial activity of Monklavit-1.

Keywords: irradiation, acute radiation syndrome, DAFS-25k, Monklavit-1, iodophore, gastrointestinal syndrome, radioprotective effect

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:591.23:599.323.4:539.163:57.084.1:539.1.047

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЖИВОТНЫХ РАДИОАКТИВНЫМИ ЧАСТИЦАМИ

© 2021 г. В. А. Бударков^{1,*}, А. С. Зенкин², Н. В. Грехова¹, Г. В. Козьмин³

¹ Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии, Вольгинский, Россия

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

³ Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*E-mail: budarkovva@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.03.2021 г.

После доработки 05.06.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) служит основным критическим органом внутреннего облучения организма радиоактивными частицами (РЧ). Выполнено экспериментальное изучение средств терапии острых локальных повреждений в форме язвенного гастроэнтерита, вызванных внутренним облучением животных искусственными высокоактивными РЧ. Этиологический фактор представлял собой β -излучение ^{165}Dy (42%), ^{142}Pr (45%), ^{90}Y (13%) или продуктов ядерного деления (ПЯД) ^{235}U тепловыми нейтронами, моделирующих радиоактивный распад ПЯД возрастом 10 ч. Изучение специфической активности различных химических или биологических веществ проведено на крысах породы Вистар, беспородных морских свинках и овцах породы Прекос. Радиоактивные частицы взвешивали путем барботаж в 2.5%-ном геле картофельного крахмала, вводили грызунам внутривентриально через металлический зонд с помощью шприца. В экспериментах с овцами РЧ задавали животным с кормом. В качестве средств лечения радиационных поражений ЖКТ испытана эффективность препаратов с различными механизмами действия: повышающих естественную резистентность, оказывающих местное ранозаживляющее действие, солевое слабительное, холиниметики. При оценке средств лечения радиационного гастроэнтероколита использованы клинические, морфологические показатели и выживаемость. Установлена выраженная лечебная эффективность глауберовой соли, винилина, карбахолина, пилокарпина в сочетании с диметилсульфоксидом, продигоизана в комплексе с карабохином и бицеллином-5. Она проявлялась достоверным снижением интенсивности поражения слизистой ЖКТ, ускорением заживления радиационных язв и повышением выживаемости животных. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности дальнейших работ в области лечения местных радиационных поражений ЖКТ, вызванных РЧ, с помощью новых рецептур, а также при комплексном применении фармакологических средств.

Ключевые слова: радиоактивные частицы, облучение, желудочно-кишечный тракт, крысы, морские свинки, овцы, радиационный язвенный гастроэнтерит, лечение

DOI: 10.31857/S0869803121050039

Первое клиническое сообщение о повреждении кишечника после радиотерапии злокачественного новообразования было сделано в 1917 г. K. Franz и J. Orth. Затем стало очевидным, что лучевые поражения кишечника имеют различные уровни изменений — от катаральных до некротических [1, 2]. Их частота и тяжесть в первую очередь зависели от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения [3, 4]. По мере расширения сферы использования лучевой терапии число ее осложнений увеличивалось [5–8]. Это заставило включить патологию в МКБ: K.52.0 Радиационный (лучевой) колит и гастроэнтерит и приступить к разработке способов и средств базисного лечения этой формы патологии [9].

В их основе находились данные о биологическом действии внешнего ионизирующего излучения, которое применялось в медицинской практике. Между тем радиационная опасность, грозящая человеку, животным и окружающей среде, непрерывно возрастает [10–12]. Причиной этого являются увеличение масштабов производства и использования источников ионизирующих излучений, рост объемов отработавшего ядерного топлива, подготовка и проведение работ по демонтажу ядерных боеприпасов [13–16].

Наряду с острой лучевой болезнью возможно радиационное поражение пищеварительного тракта человека и животных радиоактивными части-

цами различного генезиса, которые могут образовываться в результате ядерных взрывов, тяжелых радиационных аварий реакторного и нереакторного происхождения, а также в процессе добычи и переработки уранового сырья. Установлено, что характерной особенностью аварии на Чернобыльской атомной электростанции и АЭС Фукусима-1 (Япония) является наличие в радиоактивных выпадениях нерастворимых высокоактивных радиоактивных частиц (РЧ) облученного ядерного топлива [17–20]. Их поведение существенно отличается от закономерностей миграции радионуклидов в растворимых выпадениях конденсационного типа. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) служит основным критическим органом внутреннего облучения организма радиоактивными частицами [21, 22].

Однако сведениям о радиационных поражениях ЖКТ “горячими” РЧ, средствах и способах терапии этой формы лучевой патологии до сих пор уделяется недостаточно внимания.

Целью настоящей работы было экспериментальное изучение применения некоторых средств терапии повреждений, вызванных поступлением в ЖКТ животных “горячих” радиоактивных частиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Экспериментальные исследования выполнены на базе радиологического комплекса ФГБНУ ФИЦВиМ, обладающего технологическими системами для работы с радиоактивными веществами, предусматривающими их расфасовку с использованием манипуляторов, дистанционную доставку в кормушки животных, дезактивацию жидких радиоактивных стоков и на конечном этапе — бездымную утилизацию органических радиоактивных материалов.

Радиоактивные частицы и технология экспериментов

В экспериментах на лабораторных животных применяли силикатные оплавленные “трехкомпонентные” РЧ с размерами 80–160 мкм, в состав которых после нейтронной активации стабильных изотопов входили ^{165}Dy (42%), ^{142}Pr (45%) и ^{90}Y (13%), моделирующие радиоактивный распад продуктов ядерного деления (ПЯД) возрастом 10 ч [23]. Выбор такой, в основном β -излучающей, модели был связан с лидирующей ролью β -излучения в поражении пищеварительного тракта животных как основного фактора, решающего исход радиационного поражения животных в случае загрязнения окружающей природной среды молодыми продуктами ядерного деления [24, 25].

Для получения радиоактивных частиц “урановой” модели [26] силикатные ОРЧ с размерами 80–160 мкм, на поверхность которых наносились соли ^{235}U (уранил $\text{UO}_2(\text{NO}_3) \cdot 26\text{H}_2\text{O}$), активировались в потоке тепловых нейтронов. При этом осколки продуктов деления распределялись в поверхностном слое стеклосфер. Модель наиболее полно имитировала радиационные характеристики частиц локальных выпадений ядерного взрыва на силикатных почвах [27].

После 10-часового “охлаждения” общая активность ПЯД ^{235}U , внедренных в структуру и адсорбированных на поверхности стеклянных микросфер, в зависимости от концентрации раствора соли ^{235}U составляла от 5.5 до 13.0 ГБк/г (150–350 мКи/г).

Кварцевые ампулы вскрывали в камере 2УКЗ с помощью манипуляторов, высыпали в гелеобразный раствор и специальной пневматической системой дистанционно доставляли в кормушки индивидуальных обменных клеток для содержания животных. Потребление животными ОРЧ контролировали измерением радиоактивности кормушки до и после скармливания.

Растворимость “трехкомпонентных” ОРЧ в кислой и щелочной среде не превышала 1–2%, а “урановых” ОРЧ — не более 5%.

Внешнее облучение овец проводили на γ -установке “ГУС-4000” [28]. Радиометрию проб по β -излучению выполняли счетчиком “Т-25-БФЛ” на радиометрической установке “Волна” (Россия), а радиометрию по γ - и тормозному излучению осуществляли с использованием сцинтилляционного счетчика УСС-1 (Россия), а также колодезной ионизационной камеры “ВАК-254” эталонного γ -дозиметра “VAJ-18” (Германия). Результаты радиометрического анализа позволили определить динамику изменения во времени содержания РЧ в отделах пищеварительного тракта овец, крыс и морских свинок после однократного поступления радиоактивных частиц [29, 30].

Экспериментальные животные и методика введения РЧ

Изучение эффективности применения препаратов для лечения радиационных поражений ЖКТ животных “горячими” РЧ проводили на лабораторных грызунах обоего пола — крысах породы Вистар массой 200–300 г, беспородных морских свинок массой 400–600 г, а также на 14 овцах породы Прекос с массой тела 41–44 кг, благополучных по инфекционным и инвазионным заболеваниям. Состав рациона кормления лабораторных грызунов включал стандартные смеси, содержащие люцерновую, соевую, ячменную муку, растительные масла, растительность (клевер, кинза), измельченные фрукты и овощи, минеральные и витаминные добавки. Рацион

кормления овец состоял из сена (травы), комбикорма и воды. Животных по полу, возрасту и клиническим показателям (общее состояние, масса тела) распределяли на подопытные и контрольные равноценные группы.

В опытах с лабораторными животными радиоактивные частицы взвешивали путем барботирования в 2.5%-ном геле картофельного крахмала. Объем геля для приготовления взвеси ОРЧ определяли исходя из общей активности частиц и их количества, вводимого каждому животному. РЧ вводили внутривентриально через металлический зонд с помощью шприца. Общий объем геля на 1 животное не превышал 2.5–3.0 мл. Поступление частиц в организм контролировали дозиметрическим прибором типа ДРГЗ-ОЗ (Россия). Измерение мощности дозы γ -излучения проводили в области желудка [31]. В опытах на овцах специальные алюминиевые блочки с оплавленными радиоактивными частицами массой до 4 г в каждой кварцевой ампуле после транспортировки с ядерного реактора вскрывали в камере ЗУКЗ с помощью манипуляторов, высыпали в кормушку, содержащую 100 г комбикорма, и сверху присыпали небольшим количеством корма. После транспортировки кормушки ее устанавливали в индивидуальной обменной клетке каждого животного, в которой оно находилось в период всего времени наблюдения. Потребление овцами РЧ контролировали измерением радиоактивности кормушки до и после скармливания.

В опытах было использовано 14 овец породы Прекос, средней массой тела 28.2 ± 1.1 кг. С учетом массы тела и клинико-гематологических показателей животные были разделены на две группы. В первую группу вошло восемь, а во вторую — шесть овец. Животных обеих групп подвергали сочетанному радиационному воздействию — внешнему γ -облучению (средняя поглощенная доза — 2.8 Гр) и пероральному введению РЧ урановой модели в количестве 185 МБк/кг массы тела.

Характеристика лекарственных средств

Учитывали, что для первичного отбора средств лечения кишечного синдрома целесообразно исследования проводить на мышах, морских свинках и крысах [32].

Оптимальную дозу препарата устанавливали по литературным данным, либо с учетом результатов собственных исследований [33]. При отборе средств лечения кишечного синдрома использовали показатели, характеризующие как общее состояние организма, так и состояние пораженного кишечника.

Таковыми показателями были методические тесты, направленные как на изучение патогенеза кишечного синдрома, так и на раскрытие меха-

низма действия изучаемых лечебных средств. Наиболее эффективные средства лечения, выявленные в опытах на мелких лабораторных животных, подвергались дальнейшему изучению на одном из видов крупных животных (овцах).

Эффективность исследуемых средств оценивали по выживаемости, средней продолжительности жизни, клиническим и лабораторным тестам и результатам патологоанатомического исследования.

Выбор препаратов для оценки их терапевтической эффективности проводили с учетом механизмов фармакологического действия и результатов терапии местных лучевых повреждений в медицинской практике. При этом исходили из специфики биологического действия РЧ, особенностью которого являлось преимущественное поражение пищеварительного канала.

С этой целью изучали лечебное влияние препаратов, обладающих противолучевым действием, ускоряющих выведение РЧ из желудка и кишечника, обладающих местным антимикробным, противовоспалительным, стимулирующим регенеративно-репарационные процессы действием. Важным представлялось также оценить возможность применения средств для повышения общей естественной антиинфекционной и противолучевой резистентности организма.

Средства, ускоряющие выведение содержимого желудочно-кишечного тракта

Сульфат натрия (глауберова соль) $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, десятиводный кристаллогидрат (декагидрат) сульфата натрия [33]. Соль используется в качестве слабительного для очистки кишечника и лимфы.

Холиномиметики

Карбохолин (Carbacholinum) [34]. Возбуждает холинорецепторы, имитируя эффект ацетилхолина. Повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки, желудка и кишечника.

Пилокарпин (Pilocarpinum) [34]. М-холиномиметик, оказывает миотическое и противоглаукомное действие. Повышает секрецию пищеварительных, бронхиальных и потовых желез, тонус гладких мышц бронхов, кишечника.

Радиозащитные средства

Продигиозан [35]. Высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bacillus prodigiosum*. Относится к группе бактериальных полисахаридов. Иммуностимулирующее средство, активирует образование интерферонов.

*Вещества, оказывающие местное
ранозаживляющее действие*

Винилин (поливинилбутиловый эфир), бальзам Шостаковского [36]. Антисептическое средство. Обладает анестезирующим свойством, вызывает быструю эпителизацию с последующим образованием мягкого, эластичного, не стягивающего рубца при глубоких поражениях (III степень).

Диметилсульфоксид (dimexidum), ДМСО [37]. Оказывает противовоспалительное, антисептическое, анальгезирующее и фибринолитическое действие. Обладает противоязвенной активностью.

Аллилоксиэтанол (Allyloxyethanol). АОЭ ненасыщенный эфир этиленгликоля [38]. Синтезированный в ФГБНУ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России — препарат аллилоксиэтанол (АОЭ) обладает выраженной эффективностью для лечения радиационных поражений кожи, вызванных β -излучением, ускоряет репаративные процессы эпителия.

Нитрат висмута основной (Bismuthi subnitratis) [37]. Имеет вяжущее, адсорбирующее, противовоспалительное, противомикробное, обволакивающий эффекты.

Бициллин-5 — бактерицидный антибиотик, принадлежит к группе пенициллинов [37].

*Методика оценки влияния средств и способов
терапии на состояние ЖКТ и животных*

Предварительно была проведена серия экспериментов по определению тяжести радиационного поражения грызунов в зависимости от поступившей активности и поглощенных доз внутреннего облучения. Крысам и морским свинкам, разделенным на две аналогичные группы по 30 животных в каждой, однократно через пищевой зонд вводили трехкомпонентные РЧ с активностью, нормированной на единицу массы животного, составляющей от 100 до 1665 МБк/кг. Удельная массовая активность частиц на время их введения животным (через 12 ч после нейтронной активации частиц на ядерном реакторе) составляла 4.1 ГБк/г. В основных экспериментах в разные сроки от начала радиационного воздействия животным второй группы вводили через зонд лекарственные препараты.

При определении степени тяжести лучевой болезни учитывали следующие показатели: общее состояние и поведение животных (подвижность, угнетение или возбуждение, реакция на внешние раздражители); состояние шерстного покрова; состояние видимых слизистых оболочек, характер выделений; состояние органов пищеварения — пищевая возбудимость, частота испражнений;

консистенция и цвет фекалий, примеси в фекалиях (слизь, кровь); состояние слизистой оболочки ануса; выживаемость, при сроке наблюдения не менее 30 сут у лабораторных и 60 сут у овец; данные патологоанатомического вскрытия погибших и туш убитых животных с оценкой степени радиационного поражения ЖКТ. Процесс радиационного образования язв оценивали в начальный период (2–5-е сутки), период выраженных изменений (10–15-е сутки) и заживления (20–30-е сутки). С этой целью предусматривали убой животных (по 3–5 животных на каждый период).

Поглощенные отделами ЖКТ дозы оценивали в соответствии с методиками, описанными [39, 40]. Детали каждого эксперимента приведены в разделе “Результаты”.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistic for Windows, версия 5.0. Для оценки достоверности использовали критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным предварительных исследований радиационные поражения у лабораторных животных начали проявляться при введении внутрь трехкомпонентных РЧ с активностью от 740 МБк/кг и более у крыс и от 518 МБк/кг и выше у морских свинок. Наблюдаемые эффекты были, в основном, сходными и характеризовались гастроэнтероколитом с язвенными поражениями железистой части желудка, дистрофическими изменениями печени, почек, селезенки, снижением массы тела. Нижняя граница проявления патологий соответствует средним расчетным поглощенным дозам, сформированным в желудке — 12 Гр, в тонком кишечнике — 9 Гр и толстом кишечнике — 23 Гр у крыс, и дозам, сформированным в желудке — 16 Гр и кишечнике — 3.7 Гр у морских свинок. Основными факторами формирования язвенного поражения пищеварительного тракта радиоактивными частицам выявлены неравномерное распределение частиц в содержимом отделов ЖКТ, концентрирование РЧ на отдельных участках слизистой оболочки с последующим формированием локальных уровней облучения, превышающих средние значения более чем в 3 раза.

*Влияние веществ, оказывающих местное
ранозаживляющее действие*

Винилин. Исследовали его лечебное действие при разведении подсолнечным маслом (в соотношении 1 : 2) на крысах и морских свинках, которым вводили РЧ с активностью 1100 и 1480 МБк/кг. Лечебный препарат вводили по 1.5 мл на животное в течение четырех дней с интервалом через 12, 36, 60 и 84 ч от начала радиаци-

Таблица 1. Лечебная эффективность винилина при повреждении ЖКТ морских свинок РЧ активностями 1100–1665 МБк/кг**Table 1.** Therapeutic efficacy of vinilin in case of damage to the gastrointestinal tract of guinea pigs by RP with activity of 1100–1665 MBq/kg

Вид животных	Доза ОРЧ, МБк/кг	Группа	Исследовано животных		Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
			всего/ выжило	число развитых язв у погибших животных	
Крысы	1110	Контроль	5/5	0	30
		Опыт	5/5	0	30
	1665	Контроль	5/2	3	4.7 ± 0.84
		Опыт	5/4	1	6
	Биологический контроль		5/5	0	30
Морские свинки	1110	Контроль	5/5	0	30
		Опыт	5/5	0	30
	1480	Контроль	10/6	4	20.7 ± 0.48
		Опыт	10/9	1	24
	1665	Контроль	5/1	4	5.5 ± 1.12
		Опыт	5/3	1	8.6
	Биологический контроль		5/5	0	30

онного воздействия. Интактные крысы и морские свинки (биологический контроль) перенесли влияние винилина в указанных дозах без существенного изменения здоровья в течение 30 сут наблюдений.

Опытами установлено, что винилин обладал выраженным заживляющим язву действием при легкой и тяжелой степени радиационного поражения морских свинок и крыс (табл. 1). Применение винилина после введения морским свинкам РЧ с активностью 1480 МБк/кг обуславливало заметное увеличение выживаемости морских свинок до 90%, при 60% выживаемости их в контроле, происходило купирование язвенного процесса в желудке подопытных животных во все периоды заболевания.

Это проявлялось снижением степени тяжести радиационного язвенного процесса, смещением на более поздние сроки его максимальных проявлений, снижением числа локальных поражений желудка у подопытных животных по сравнению с контролем, что обуславливало увеличение выживаемости морских свинок. Повторные исследования на морских свинках, которым вводили внутрь ОРЧ с активностью 1665 МБк/кг, подтвердили данный факт.

Препарат АОЭ, синтезированный в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, обладает выраженной эффективностью для лечения радиационных поражений кожи, вызванных β -излучением. Однако сведений о действии АОЭ на организм интактных животных и в условиях радиационного поражения поступивших внутрь

РЧ не было. Поэтому вначале было предпринято изучение влияния АОЭ на организм белых крыс при однократном и многократном введении через рот. АОЭ вводили однократно (40%-ный водный раствор) и в течение 10 дней (5- и 10%-ные водные растворы).

Проведенные эксперименты на интактных животных показали, что 5%-ный водный раствор АОЭ вполне может быть использован для перорального применения.

Эффективность АОЭ при пероральном его введении для лечения радиационных поражений крыс РЧ испытывали на белых крысах, подвергнутых внутреннему воздействию трехкомпонентных ОРЧ с активностью 1480 МБк/кг массы тела (табл. 2). Водный 5%-ный раствор в количестве 1–3 мл на животное вводили животным в течение 4 и 7 дней, спиртовой 2%-ный раствор (на 30–40%-ном этаноле) – по 1 и 3 мл в течение 3–7 дней после “затравки”.

Применение АОЭ с лечебной целью в большинстве опытов не выявило выраженного терапевтического эффекта, спиртовые растворы АОЭ в ряде случаев даже усугубляли течение радиационного поражения у крыс (увеличение числа случаев с наличием язвенно-некротического поражения ЖКТ).

В отдельных экспериментах отмечено смягчение тяжести радиационного поражения у крыс при введении водных растворов АОЭ (по увеличению выживаемости на 25% и отсутствию язв в желудке у 25% животных). Положительные ре-

Таблица 2. Лечебная эффективность АОЭ при повреждении ЖКТ крыс РЧ активностью 1480 МБк/кг

Table 2. Therapeutic efficacy of AOE in case of damage to the gastrointestinal tract of rats by RP with activity of 1480 MBq/kg

Группа	Показатели		
	всего/выжило	Число развитых язв у погибших животных	продолжительность жизни погибших животных, сут
1. Контроль	20/1	19	15.2 ± 1.15
2. Опыт	20/6	14	17.4 ± 1.14
3. Биологический контроль	10/10		30

Таблица 3. Лечебная эффективность висмута нитрата при повреждении ЖКТ крыс и морских свинок РЧ активностями 1100 и 1480 МБк/кг

Table 3. Therapeutic efficacy of bismuth nitrate in case of damage to the gastrointestinal tract of rats and guinea pigs by RP with activities of 1100 and 1480 MBq/kg

Вид животных	Доза ОРЧ, МБк/кг	Группа	Исследовано животных		Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
			всего/выжило	число развитых язв у погибших животных	
Крысы	1110	Контроль	3/3	0	30
		Опыт	3/3	0	30
	1480	Контроль	3/1	2	8.7
		Опыт	3/1	2	11.9
	Биологический контроль		3/3	0	30
Морские свинки	1110	Контроль	5/5	0	30
		Опыт	5/5	0	30
	1480	Контроль	5/1	4	14.2 ± 1.8
		Опыт	5/1	4	16.0 ± 1.4
	Биологический контроль		3/3	0	30

зультаты получены при введении 5%-ного водного раствора по 2 мл/животное в течение 5 сут.

Висмут нитрат основной. Испытан на лабораторных животных при внутреннем облучении РЧ с активностями 1100 и 1480 МБк/кг (табл. 3).

В опытах использовано 12 крыс и 20 морских свинок. Висмут нитрат основной вводили внутрь в течение 9–10 сут от начала радиационного воздействия. Грызунам препарат задавали внутрь в виде суспензии в 2.5%-ном крахмальном геле из расчета 0.008 г на животное. На интактных животных препарат существенного влияния не оказал.

Патологоанатомическое вскрытие павших, а также животных, убитых через 30 сут после радиационного воздействия, показало даже некоторое утяжеление течения язвенного процесса (увеличение размера язв до 1–2 см² против 0.5–0.6 см² в контроле), что, очевидно, связано с проявлением

токсичности самого препарата на фоне радиационного поражения.

Как следует из приведенных данных, существенного влияния препарат на течение радиационного поражения ОРЧ у крыс и морских свинок не оказывал.

Влияние веществ, ускоряющих транспорт содержимого ЖКТ, и холиномиметиков

Глауберова соль. В работе использовали три группы взрослых морских свинок (по 10–20 животных в группе). Морских свинок 1-й и 2-й групп подвергали радиационному воздействию, путем введения внутрижелудочно зондом РЧ с активностью 1480 МБк/кг массы тела. Животным 2-й группы с целью лечения вводили внутрь 20%-ный водный раствор глауберовой соли в количестве 3 мл на животное в течение 3 дней: первое введение через 3 ч после затравки, в последующем —

Таблица 4. Лечебная эффективность глауберовой соли и карбахолина при повреждении ЖКТ крыс и морских свинок РЧ активностями 1480–1665 МБк/кг**Table 4.** Therapeutic efficacy of glauber's salt and carbacholine in case of damage to the gastrointestinal tract of rats and guinea pigs by RP with activities of 1480–1665 MBq/kg

Вид животных, препарат	Группа	Всего животных/выжило	% выживших	Число развитых язв у погибших животных	Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
Морские свинки, глауберова соль	1. Контроль	20/0	0	20	21.1 ± 0.93
	2. Опыт	20/8	40*	12	24.9 ± 0.82*
	3. Биологический контроль	10/10	100	0	30
Крысы, карбахолин	1. Контроль	10/1	10	9	3.2 ± 0.23
	2. Опыт	10/8	80*	2	4, 16
	3. Биологический контроль	5/5	100	0	30

один раз в сутки. Третья группа интактных животных служила биологическим контролем (табл. 4).

Выявлены особенности течения заболевания у животных 2-й группы, по сравнению с контролем, проявляющиеся отсутствием язвенных радиационных поражений при лечении у большинства животных, статистически значимой большей выживаемостью и продолжительностью жизни погибших животных.

Карбахолин. Эксперименты по оценке эффективности лечения карбахолином радиационных поражений желудочно-кишечного тракта проведены на крысах, подвергнутых воздействию РЧ с активностью 1665 МБк/кг. Водный раствор 0.01%-ного раствора карбахолина в дозе 0.15 мг/кг массы тела вводили подкожно в область бедра через 3 и 12 ч от начала радиационного воздействия (табл. 4).

Введение этого препарата ускоряло транспорт содержимого ЖКТ. Уже в первые 10–15 мин после введения препарата отмечены диспепсические явления, что, в конечном итоге, приводило к снижению степени радиационной нагрузки на ЖКТ. У леченых крыс улучшалось общее состояние, выживаемость составила 80% против 10% животных в контроле ($p \leq 0.05$). Под влиянием глауберовой соли и карбахолина существенных изменений в выживаемости и патологоанатомической картине вскрытых туш убитых через 30 сут от начала поступления внутрь не установлено.

При патологоанатомическом вскрытии павших как леченых, так и нелеченых животных отмечали острый гастроэнтероколит, застой содержимого в тонком и толстом отделах кишечника с примесью крови и слизи, дистрофию печени, почек, и атрофию селезенки, язвенные поражения желудка у животных, погибших в разгар болезни.

Выжившие животные были убиты на 30-е сутки после радиационного воздействия, при вскрытии установлено, что у леченых крыс патологические изменения в органах и тканях были выражены слабее, а явления заживления язв в виде рубцовых структур — сильнее, чем у нелеченых. Таким образом, глауберова соль и препарат карбахолин являются эффективными средствами для лечения радиационных поражений ЖКТ, вызываемых ОРЧ.

Влияние радиозащитных средств и холиномиметиков

Препарат продигозан испытан на крысах, подвергнутых воздействию ОРЧ в дозе 1480 МБк/кг. В опытах использовано 15 крыс. Животные первых двух групп были подвергнуты воздействию РЧ с активностью 1480 МБк/кг. Крысы 1-й группы служили контролем радиационного воздействия, крысам 2-й группы спустя 24 ч от начала радиационного воздействия внутримышечно в дозе 5 мг/кг ввели продигозан. Животные 3-й группы получили только продигозан в дозе 5 мг/кг и являлись биологическим контролем (табл. 5).

Опытами установлено, что у всех животных, которым ввели ОРЧ, развивался радиационный гастроэнтероколит тяжелой степени. Применение продигозана через 24 ч оказало терапевтический эффект, который проявился в снижении интенсивности образования язв в ЖКТ. Продигозан способствовал снижению тяжести заболевания и повышению выживаемости у части леченых животных при 100%-ной гибели в контроле.

Пилокарпин в сочетании с ДМСО. Исследовали этот комплекс для лечения лучевого поражения крыс при внутреннем поступлении РЧ с активностью 1665 МБк/кг. Подопытным животным вво-

Таблица 5. Лечебная эффективность продигоизана и пилокарпина с диметилсульфоксидом при повреждении ЖКТ крыс РЧ активностями 1480–1665 МБк/кг

Table 5. Therapeutic efficacy of prodigiosan and pilocarpine with dimethyl sulfoxide in case of damage to the gastrointestinal tract of rats by RP with activities of 1480–1665 MBq/kg

Препарат	Группа	Всего животных/выжило	Число развитых язв у погибших животных	Средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
Продигоизан	1. Контроль	5/0	5	13.6 ± 2.15
	2. Опыт	5/2	3	20.0 ± 1.68
	3. Биологический контроль	5/5	0	30
Пилокарпин с диметилсульфоксидом	1. Контроль	10/1	9	4.4 ± 0.59
	2. Опыт	10/6*	4	9.0 ± 1.68*
	3. Биологический контроль	5/5	0	30

Таблица 6. Лечебная эффективность продигоизана, карбохолина и бициллина-5 при воздействии внешнего γ-облучения овец в дозе 2.8 Гр и поступлении внутрь РЧ активностью 185 МБк/кг

Table 6. The effect of prodigiosan, carbacholine and bicillin-5 on the combined radiation effect of external γ-irradiation of sheep at a dose of 2.8 Gy and ingestion of RP with an activity of 185 MBq/kg

Группа	Показатели		
	всего животных/выжило	число развитых язв у погибших животных	средняя продолжительность жизни погибших животных, сут
1. Контроль	6/1	5	23.6 ± 2.28
2. Опыт	8/5	3	27.0 ± 2.9
3. Биологический контроль	5/5	0	

дили в область бедра подкожно ДМСО в дозе 2 мл/кг за 20 мин до, а через 3 ч после радиационного воздействия в область бедра подкожно 1%-ный водный раствор пилокарпина в дозе 20 мг/кг массы тела (табл. 5).

Применение лечебных средств статистически значимо повышало выживаемость крыс на 50% и увеличивало продолжительность жизни на 5–6 сут. Патологоанатомическое вскрытие животных, убитых на 30-е сутки, обнаружило менее выраженные патологические нарушения у леченых животных. Таким образом, комплексное применение ДМСО и пилокарпина при внутреннем поступлении РЧ оказалось эффективным для лечения радиационных поражений ЖКТ.

Комплексное лечение продигоизаном, карбахолином и бициллином-5 сочетанных радиационных поражений овец

Овцы 1-й группы служили в качестве контроля радиационного поражения. Животным 2-й группы через 24 ч после сочетанного радиационного воздействия внутримышечно вводи-

ли 0.005%-ный раствор продигоизана в дозе 0.1 мл/кг и одновременно — подкожно ввели 0.1%-ный водный раствор карбахолина в дозе 0.03–0.05 мл/кг массы тела. На 7-е сутки этим же животным был введен бициллин-5 внутримышечно из расчета 20 тыс. ЕД/кг массы тела (табл. 6). У животных биологического контроля существенных отклонений в здоровье не обнаружено.

Со 2–3-х суток после радиационного воздействия у всех овец было отмечено ухудшение общего состояния. Снизились двигательная активность, реакция на внешние раздражители, пищевая возбудимость. Признаки эпилепсии появились на 9-й день. С течением времени указанные признаки проявились в большей степени у контрольных животных.

После введения продигоизана и карбахолина овец через 5–10 мин отмечали учащение дыхания, обильное слюноотечение, выделение жиропола. Перистальтика ЖКТ усиливалась, происходило частое мочеиспускание, выделение фекальных масс, переходящее в диарею. Такое состояние у животных прослеживалось в течение 4–6 ч. Учащенное выделение фекалий сохранялось в течение 1–2 дней.

Количество лейкоцитов в венозной крови снижалось, по сравнению с исходным уровнем, у животных 1-й группы с 3-х по 30-е, 2-й группы — с 3-х по 60-е сутки от начала радиационного воздействия.

Гибель животных в 1-й группе отмечена с 18-х по 38-е сутки наблюдений (из шести овец погибли пять животных), а во 2-й — с 23-х по 30-е сутки (из восьми леченых овец, взятых в опыт, пали три животных).

У погибших овец при вскрытии отмечали многочисленные кровоизлияния в паренхиматозных органах, а также на серозных и слизистых оболочках. В рубце, сетке и сычуге выявляли множественные глубокие язвенные поражения различной формы и величины. У всех контрольных животных находили сращения между преджелудками, сычугом и брюшиной, а у леченых овец таких спаек не обнаруживали.

При гистологическом исследовании у контрольных животных наблюдали некроз всех слоев преджелудков и сычуга. У леченых овец по периферии некротического участка отмечали наличие скопления клеточных элементов (демаркационная линия).

Таким образом, сочетанное радиационное воздействие (внешнее γ -облучение в дозе 2.8 Гр и внутреннее поступление ОРЧ урановой модели в количестве 185.0 МБк/кг массы тела) вызывало у овец острую лучевую болезнь тяжелой степени, с гибелью 83% животных. Применение схемы комплексного лечения (продигиозан, карбахолин и бициллин-5) оказало терапевтический эффект, что выражалось положительным влиянием на показатели венозной крови, снижением степени тяжести нарушения структуры стенок преджелудков и сычуга, увеличением средней продолжительности жизни, повышением выживаемости на 46% по сравнению с контрольными животными.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе впервые приведена характеристика применения некоторых средств фармакотерапии местных радиационных поражений ЖКТ при внутреннем облучении РЧ лабораторных грызунов и овец. Моделью радиационных поражений служили полученные в эксперименте на животных патологические процессы, развивающиеся в ответ на дозированное введение внутрь искусственных РЧ трехкомпонентной или урановой моделей продуктов ядерного деления. Они воспроизводили патогенез упомянутых поражений, локализованных в ЖКТ, с определенными дозовыми и временными характеристиками течения.

Использованная классификация последствий внутреннего облучения животных РЧ достаточно сходна с классификацией местных радиацион-

ных поражений ЖКТ после внешнего локального γ -облучения человека в связи с лечением новообразований органов тазовой и брюшной полостей.

Как известно из литературных данных, значительное количество людей получают абдоминальную и/или тазовую лучевую терапию в рамках лечения рака, при этом у 60–80% возникают желудочно-кишечные симптомы [41–43].

В настоящее время все больше людей выживают после рака, а улучшенные методы лечения позволяют вылечить злокачественное новообразование [44–46]. В США насчитывается более 14 млн таких людей, и ожидается, что к 2022 г. эта цифра увеличится до 18 млн. Более половины из них являются жертвами рака брюшной полости или таза, при этом около 300 000 человек ежегодно получают облучение брюшной полости и таза. По оценкам, в США 1.6 млн человек страдают пострадиационной кишечной дисфункцией, это больше, чем людей с воспалительным заболеванием кишечника, такими как болезнь Крона или язвенный колит [47].

Прогноз лучевых поражений кишечника серьезный. Однако при современном упорном лечении у 80% пациентов удается добиться стойкой длительной ремиссии заболевания. Примерно у 20% пациентов развиваются осложнения, требующие оперативного вмешательства. Летальные исходы связаны с возникновением перфораций кишки, перитонитом, образованием межкишечных свищей и рецидивирующими массивными кровотечениями [48, 49].

Ионизирующее γ - либо жесткое β -излучение в зависимости от поглощенной дозы вызывает в ЖКТ сходные патологические процессы: катаральные; эрозивно-десквамативные; инфильтративно-язвенные; некрозы и прободения стенки кишки [50]. Все они укладываются в выделенные нами четыре степени радиационного язвенного гастроэнтерита — легкую, среднюю, тяжелую и крайне тяжелую. Бесспорным остается основное положение: частота и тяжесть радиационных повреждений ЖКТ в первую очередь зависят от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения [51].

Несмотря на разные источники — внешнее γ - и внутреннее β -излучение инкорпорированных радионуклидов представляют собой один патогенетический фактор воздействия с одинаковой относительной биологической эффективностью данных видов ионизирующих излучений, равной 1.0 [52]. Он вызывает в клетках ЖКТ процесс ионизации, приводит к нарушению целостности молекул ДНК и клеток. Как результат — развитие атипичных клеток (раковых), массовая гибель клеток, генетические мутации.

Во всех отделах желудочно-кишечного тракта после общего облучения в дозах, не достигающих до

уровня, при котором типичным является развитие кишечного синдрома, могут наблюдаться эрозии, изъязвления, местные некрозы вплоть до перфорации кишечной стенки. Чаще всего возникновение этих проявлений связано с развитием вторичной инфекции и геморрагий на почве костномозгового синдрома [53].

Для радиоактивных модельных частиц у жвачных животных язвенные очаговые поражения наблюдали в областях локализации ОРЧ на фундальной поверхности отделов ЖКТ, способствующих замедлению транспорта и депонированию ОРЧ (ворсинчатая стенка вентрального мешка рубца, ячеистая стенка сетки, складчатая слизистая сычуга). У овец максимальные поглощенные дозы формируются в не расправляющихся складках фундальной поверхности слизистой оболочки сычуга. Нижняя граница поглощенных доз β -излучения продуктов ядерного деления, входящих в состав частиц урановой модели, приводящих к развитию очаговых язвенных поражений сычуга, составляет не менее 10–15 Гр. У моногастричных лабораторных животных значения активности нижней границы проявления язвенных поражений соответствуют поглощенным дозам, сформированным в желудке — 12 Гр, в тонком кишечнике — 9 Гр и толстом кишечнике — 23 Гр у крыс, и дозам, сформированным в желудке — 16 Гр и кишечнике — 3.7 Гр у морских свинок.

Представленные результаты позволяют оценить дозовые нагрузки на пищеварительный тракт, определяющие необходимость использования на первом этапе антидотов радиационного язвенного поражения ЖКТ и на последующих этапах развития радиационных патологий лекарственных препаратов для лечения животных и человека. Такими дозами являются поглощенные дозы в эпителии тонкого отдела кишечника (~10 Гр) и дозы облучения более резистентных клеток слизистой оболочки отделов, где происходит депонирование радиоактивных частиц (~15–20 Гр для желудка и толстого отдела кишечника). Полученные данные также свидетельствуют о примерно одинаковых уровнях облучения, необходимых для достижения кишечного синдрома ОЛБ и острого радиационного поражения животных инкорпорированными труднорастворимыми радиоактивными частицами, содержащими в своем составе молодые продукты ядерного деления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Этиологическим фактором при моделировании радиационных поражений ЖКТ в основном являлось β -излучение радионуклидов, моделирующих радиоактивный распад продуктов ядерного деления (ПЯД) возрастом 10–15 ч. Относительно организма животных — локальное внутреннее облучение с неравномерным распределением по-

глощенной дозы в объеме кишечной стенки и протяженным облучением в течение первых 4–8 сут.

2. Изучение специфической активности различных химических или биологических веществ проведено на животных разного вида, на которых был моделирован синдром радиационного язвенного гастроэнтерита и выявлялось лечебное действие изучаемого вещества.

3. Изучаемые вещества животным вводили разными способами: внутрижелудочно, внутримышечно, подкожно в виде водного раствора, а не растворимые в воде соединения — в виде суспензий или эмульсий. Оптимальную дозу препарата устанавливали с учетом литературных данных или максимально переносимой. Специфическую эффективность вещества оценивали не только по выживаемости животных, но и по влиянию его на кишечный синдром радиационного поражения.

4. В экспериментах на белых крысах и морских свинках испытана терапевтическая эффективность препаратов с различными механизмами действия: оказывающих местное ранозаживляющее действие (АОЭ, винилин, нитрат висмута); средства, ускоряющего выведение содержимого ЖКТ (глауберова соль); радиозащитного препарата (продигиозан) и холиномиметиков (пилокарпин, карбахолин); антибиотика (бициллин-5).

5. С целью получения достоверных данных для эффективных препаратов (продигиозан, глауберова соль, карбахолин) и антибиотика бициллин-5 были проведены двукратное или трехкратное повторение опыта, в том числе на крупных животных (овцах). Зарегистрирована статистически значимая лечебная эффективность глауберовой соли, винилина, карбахолина, пилокарпина. Она проявилась снижением интенсивности повреждения слизистой ЖКТ и повышенной выживаемостью животных.

Следовательно, терапевтическую эффективность имели средства с различными химическими и фармакологическими свойствами.

Из анализа основных итогов выполненных исследований вытекают перспективы дальнейших работ в области лечения радиационных поражений животных:

- осуществлять изыскание противолучевых терапевтических препаратов как из числа вновь создаваемых промышленностью и прошедших первичный отбор, так и из средств, которые в настоящее время используются в медицине по другому назначению (например, оказывающих местное ранозаживляющее действие;

- уточнять пределы ослабления общих и местных лучевых поражений с помощью химических соединений. Выявлять факторы, ограничивающие эффективность противолучевого действия препаратов;

■ изыскивать пути и способы ослабления лучевых поражений с помощью новых рецептур, а также при комплексном применении фармакологических средств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении трудоемких экспериментов проф. В.И. Великанову, д. б. н. В.Д. Сыпину, А.С. Шевченко, к. б. н. В.Н. Демихову, Н.М. Лазареву, Е.А. Маякову, Е.П. Прилепской, И.А. Сарапульцеву, А.А. Торубаровой, Р.М. Юнусовой, Ю.А. Ястребкову, инженеру Н.П. Кубышкину и за участие в обсуждении полученных данных проф. Н.И. Архипову, В.А. Киршину, В.Н. Стрельцовой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Система органов пищеварения: Учебное пособие. М.: Мед-пресс-информ, 2011. 560 с. [*Rojtberg G.E., Strutyński A.V.* Vnutrennie bolezni. Sistema organov pishchevareniya: uchebnoe posobie. Moskva: Med-press-inform; 2011. 560 p. (In Russian)]
2. *Циммерман Я.С., Синицын В.Е., Никифоров П.А. и др.* Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2010. 864 с. [*Cimmerman Y.S., Sinicyn V.E., Nikiforov P.A. i dr.* Rukovodstvo po gastroenterologii / Pod red. F.I. Komarova, S.I. Rappoport. Moskva: ООО “Meditskoe informacionnoe agentstvo”, 2010. 864 p. (In Russian)]
3. *Гончарик И.И.* Радиационный (лучевой) колит и энтерит // Воен. медицина. 2010. № 4. С. 119–121. [*Goncharik I.I.* Radiacionnyj (luchevoj) kolit i enterit // Voennaya medicina. 2010. № 4. P. 119–121. (Russian)]
4. *Бардычев М.С., Цыб А.Ф.* Местные лучевые повреждения. М.: Медицина, 1985. 240 с. [*Bardychev M.S., Cyb A.F.* Mestnye luchevye povrezhdeniya. Moskva: Medicina, 1985. 240 p. (In Russian)]
5. *Бардычев М.С. и др.* Лучевые повреждения прямой кишки после терапии рака шейки матки с применением шлангового аппарата “Агат-В” и их лечение // Мед. радиология. 1981. № 4. С. 28–31. [*Bardychev M.S. i dr.* Luhevye povrezhdeniya pryamoj kishki posle terapii raka shejki matki s primeneniem shlangovogo apparata “Agat-V” i ih lechenie // Med. radiologiya. 1981. № 4. P. 28–31. (In Russian)]
6. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Болезни пищевода, желудка и кишечника: Кратк. практ. Руководство. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. 176 с. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A.* Bolezni pishchevoda, zheludka i kishechnika: Kratk. prakt. Rukovodstvo. Moskva: MED-press-inform, 2009. 176 p. (In Russian)]
7. *Столярова И.В., Винокуров В.Л.* Проблема больных после лечения рака шейки матки // Практическая онкология. 2002. Т. 3. № 3. С. 222–227. [*Stolyarova I.V., Vinokurov V.L.* Problema bol'nyh posle lecheniya raka shejki matki // Prakticheskaya onkologiya. 2002. V. 3. № 3. P. 222–227. (In Russian)]
8. *Sherman L.E.* A reevaluation of the factitial proctitis problem // Am. J. Surg. 1953. V. 88. P. 773–779. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(54\)90274-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(54)90274-3)
9. *Бурковская В.А.* Радиационные (лучевые) поражения кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013. № 3–4. С. 18–24. [*Burkovskaya V.A.* Radiacionnye (luhevye) porazheniya kishechnika // Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2013. № 3–4. P. 18–24. (In Russian)]
10. О поведении радиоактивных продуктов деления в почвах, их поступлении в растения и накопления в урожае / Под ред. проф. В.М. Клеchkовского. М.: ТСХА, 1956. С.177. [О поведении радиоактивных продуктов деления в почвах, их поступлении в растения и накопления в урожае / Pod red. prof. V.M. Klechkovskogo. Moskva: TSKHA, 1956. 177 p. (In Russian)]
11. *Алексахин Р.М., Васильев А.В., Дикарев В.Г. и др.* Основы сельскохозяйственной радиоэкологии. Монография / Под ред. Р.М. Алексахина, Н.А. Корнеева. М.: Экология, 1992. 400 с. [*Alexakhin R.M., Vasil'ev A.V., Dikarev V.G. i dr.* Osnovy sel'skohozyajstvennoj radioekologii. Monografiya / Pod red. R.M. Alexakhina, N.A. Korneeva. Moskva: Ekologiya, 1992. 400 p. (In Russian)]
12. Атлас современных и прогнозных аспектов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на пострадавших территориях России и Беларуси (АСПА Россия–Беларусь) / Под ред. Ю.А. Израэля и И.М. Богдевича. Москва–Минск: Фонд “Инфосфера” НИА-Природа, 2009. 140 с. [Atlas sovremennyh i prognoznnyh aspektov posledstvij avarii na Chernobyl'skoj AES na postradavshih territoriyah Rossii i Belarusi (ASPA Rossiya-Belarus') / Pod red. Y.A. Izraelya i I.M. Bogdevicha. Moskva–Minsk: Fond “Infosfera” – NIA-Priroda, 2009. 140 p. (In Russian)]
13. Мониторинг природных и аграрных экосистем в районах расположения атомных электростанций: Труды ВНИИРАЭ. Вып. 3 / Под ред. С.В. Фесенко. Обнинск: ВНИИРАЭ, 2020. 170 с. [Monitoring prirodnyh i agrarnykh ekosistem v rajonah raspolozheniya atomnykh elektrostancij: Trudy VNIIRAE. Vypusk 3 / Pod red. S.V. Fesenko. Obninsk: VNIIRAE, 2020. 170 p. (In Russian)]
14. *Jacob P., Fesenko S., Bogdevich I. et al.* Rural areas affected by the Chernobyl accident: Radiation exposure and remediation strategies // Sci. Total Environ. 2009. V. 408. № 1. P. 14–25. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.09.006>
15. Радиационные технологии в сельском хозяйстве и пищевой промышленности / Под общ. ред. Г.В. Козьмина, С.А. Гераськина, Н.И. Санжаровой. Обнинск: ВНИИРАЭ, 2015. 400 с. [Radiacionnye tekhnologii v sel'skom hozyajstve i pishchevoj promyshlennosti / Pod red. G.V. Koz'mina, S.A. Geras'kina, N.I. Sanzharovoj. Obninsk: VNIIRAE, 2015. 400 p. (In Russian)]
16. *Анисимов В.С., Гераськин С.А., Гешель И.В. и др.* Радиоэкологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: биологические эффекты, миграция, реабилитация загрязненных территорий / Под ред. чл.-корр. РАН Н.И. Санжаровой и

- проф. С.В. Фесенко. М.: РАН, 2018. 278 с. [*Anisimov V.S., Geras'kin S.A., Geshel' I.V. i dr. Radioekologicheskie posledstviya avarii na SChernobyl'skoj AES: biologicheskie efekty, migraciya, rehabilitaciya zagryaznennyh territorij / Pod red. chl.-korr. RAN N.I. Sanzharovoj i prof. S.V. Fesenko. Moskva: RAN, 2018. 278 p. (In Russian)*]
17. *Aleksakhin P.M.* Дорога длиною в 30 лет: от Чернобыля до Фукусимы // *Агрохим. вестн.* 2016. № 2. С. 2–4. [*Alexakhin R.M. Doroga dlinoju v 30 let: ot Chernobylya do Fukusimy // Agrohimicheskij vestnik. 2016. № 2. P. 2–4. (In Russian)*]
18. Evaluation of the Status of National Nuclear Infrastructure Development. IAEA Nuclear Energy Series. Technical Reports. Vienna: IAEA, 2008. 69 p.
19. Radioactive particles in the Environment: Sources, Particle Characterization and Analytical Techniques. IAEA-TECDOC-1663. Vienna: IAEA, 2011. 1663 p. P. 77.
20. Classification of soil systems on the basis of transfer factors of radionuclides from soil to reference plants. IAEA-TECDOC-1497. Vienna: IAEA, 2006. 250 p.
21. *Fesenko S., Kozmin G., Sanzharova N. et al.* Review of Russian research with radioactive particles: Foliar uptake // *J. Environ. Radioactiv.* 2019. V. 204. P. 21–36. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.03.025>
22. *Kozmin G.V., Fesenko S., Snegirev A.S. et al.* Environmental behaviour of radioactive particles: Transfer to animals // *J. Environ. Radioactiv.* 2020. V. 213. P. 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2019.106111>
23. *Целищев С.П.* Искусственные радиоактивные частицы для изучения радиационного поражения животных на следе наземного ядерного взрыва в модельных экспериментах // *Проблемы животноводства в зоне следа наземного ядерного взрыва / Под ред Б.Н. Анненкова. М., 1978. С. 29–49. [Celischev S.P. Iskustvennie radioaktivnye chastici dlya izucheniya radiacionnogo porajeniyaivotnih na slede nazemnogo yadernogo vzryva v modelnih eksperimentah // Problemiivotnovodstva v zone slede nazemnogo yadernogo vzryva / Pod red B.N. Annenkova. M., 1978. P. 29–49. (in Russian)]*
24. Survival of food crops and livestock in the event of nuclear war: Proc. of Symposium Brookhaven National Lab / Ed. D.W. Bensen and A.N. Sparrow. Sept. 15–18, 1970. USA, Oak Ridge, 1971. 745 p.
25. *Бударков В.А., Киришин В.А., Пантелеев Л.И. и др.* Методические указания по моделированию воздействия радиационных факторов наземного ядерного взрыва на сельскохозяйственных животных в лабораторных условиях. М.: ГУ МСХ СССР, 1982. 25 с. [*Budarkov V.A., Kirshin V.A., Panteleev L.I. i dr. Metodicheskie ukazaniya po modelirovaniyu vozdejstviya radiacionnyh faktorov nazemnogo yadernogo vzryva na sel'skoxozyajstvennyh zivotnyh v laboratornyh usloviyah. Moskva: GU MSX SSSR, 1982. 25 p. (in Russian)*]
26. *Куриный В.Д.* Моделирование радиоактивных частиц локальных выпадений наземного ядерного взрыва: Дис. ... канд. физ.-мат. наук. М., 1977. 106 с. [*Kurinnij V.D. Modelirovanie radioaktivnyh chastic lokal'nyh vypadenij nazemnogo yadernogo vzryva: [dissertation] Moskva, 1977. 106 p. (in Russian)*]
27. *Козьмин Г.В., Куринный В.Д., Спиринов Е.В. и др.* Принципы моделирования радиоактивных частиц локального следа наземного ядерного взрыва // Докл. конф. ВНИИВВиМ. Покров, 1976. С. 9–14. [*Koz'min G.V., Kurinnij V.D., Spirin E.V. i dr. Principy modelirovaniya radioaktivnyh chastic lokal'nogo slede nazemnogo yadernogo vzryva // Doklady konf. VNIIVViM. (Conf. proc.). Pokrov, 1976. P. 9–14. (in Russian)*]
28. *Евсеев Н.Д., Козьмин Г.В., Рябов В.И. и др.* Глубинное распределение поглощенной дозы при внешнем γ -облучении сельскохозяйственных животных // *Радиобиология.* 1975. Т. 16. № 4. С. 624–627. [*Evseev N.D., Koz'min G.V., Ryabov V.I. i dr. Glubinnoe raspredelenie pogloshhennoj dozy pri vneshnem γ -obluchenii sel'skoxozyajstvennyh zivotnyh // Radiobiologiya. 1975. V. 15. № 4. P. 624–627. (in Russian)*]
29. *Козьмин Г.В., Ермахов В.Г., Снегирев А.С. и др.* Транспорт радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте овец // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2018. Т. 58. № 3. С. 305–316. [*Koz'min G.V., Erimahov V.G., Snegiryov A.S. i dr. Transport radioaktivnyh chastic v zheludочно-kishechnom trakte ovec // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. 2018. V. 58. № 3. P. 305–316. (in Russian)*] <https://doi.org/10.7868/S0869803118030104>
30. *Shapovalov S., Kozmin G., Zenkin A. et al.* Radioactive particles: biokinetic transfer parameters in the GIT of monogastric animals // *J. Phys.: Conf. Series.* 2020. V. 1701 012025. 6 p. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1701/1/012025>
31. *Пантелеев Л.И., Анненков Б.Н., Сарapultцев И.А. и др.* Теоретические и экспериментальные разработки дозиметрических моделей сельскохозяйственных объектов при радиоактивном загрязнении территорий. Обнинск: ВНИИРАЭ, 1981. 180 с. [*Panteleev L.I., Annenkov B.N., Sarapulcev I.A. i dr. Teoreticheskie i eksperimentalnye razrabotki dozimetricheskikh modelei sel'skoxozyajstvennih obektov pri radioaktivnom zagryaznenii territorii. Obninsk: VNIIRAE, 1981. 180 p. (in Russian)*]
32. Методические указания по экспериментальному и клиническому изучению средств терапии радиационных поражений и медико-биологические требования к этим средствам. М.: МЗ СССР, 1978. 45 с. [*Metodicheskie ukazaniya po eksperimental'nomu i klinicheskomu izucheniyu sredstv terapii radiacionnyh porazhenij i mediko-biologicheskie trebovaniya k etim sredstvam. Moskva: MZ SSSR, 1978. 45 p. (in Russian)*]
33. *Червяков Д.К., Евдокимов П.Д., Вишкер А.С.* Лекарственные вещества в ветеринарии. М.: Колос, 1977. 496 с. [*Chervyakov D.K., Evdokimov P.D., Vishker A.S. Lekarstvenny'e veshchestva v veterinarii. Moskva: Kolos, 1977. 496 p. (in Russian)*]
34. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2005. 1200 с. [*Mashkovskij M.D.*

- Lekarstvennye sredstva. Moskva: Novaya Volna, 2005. 1200 p. (in Russian)]
35. Ермольева З.В., Вайсберг Г.Е. Стимуляция неспецифической резистентности организма и бактериальные полисахариды. М.: Медицина, 1976. 183 с. [Ermol'eva Z.V., Vajsberg G.E. Stimulyaciya nespecificheskoy rezistentnosti organizma i bakterial'nye polisaharidy. M.: Medicina, 1976. 183 p. (in Russian)]
 36. Коваленок О.А. Лечение больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки бальзамом Шостаковского // Сб. науч. Тр. 1-й Клинической больницы г. Минск. Минск, 1959. [Kovalenok O.A. Lechenie bol'nyh yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki bal'zamom Shostakovskogo // Sbornik nauchnyh trudov 1-j Klinicheskoy bol'nicy g. Minsk. Minsk, 1959. (Russian)]
 37. Словарь медицинских препаратов. М.: Медицина, 2005. 1592 с. [Slovar' medicinskih preparatov. Moskva: Medicina, 2005. 1592 p. (in Russian)]
 38. Лекарственный справочник ГЭОТАР, Аллилоксиэтанол (Allyloxyethanol). Доступно по: <https://www.lsgeotar.ru/alliloxietanol.html#sposob> Ссылка активна на 12.02.2021.
 39. Козьмин Г.В., Епимахов В.Г., Санжарова Н.И. Поведение модельных частиц локальных выпадений наземного ядерного взрыва в пищевой цепочке и пищеварительном тракте сельскохозяйственных животных // Сб. конф. "Радиоактивность после ядерных взрывов и аварий: последствия и пути преодоления". Обнинск, 2016. С. 170–201. [Koz'min G.V., Epimakhov V.G., Sanzharova N.I. Povedenie model'nykh chasticz lokal'nykh vy'padenij nazemnogo yadernogo vzry'va v pishhevoj czepochke i pishhevaritel'nom trakte sel'skokhozyajstvenny'kh zhivotny'kh // Sb. konf. "Radioaktivnost' posle yaderny'kh vzry'vov i avarij: posledstviya i puti preodoleniya". (Conf. proc.) Obninsk, 2016. P. 170–201. (in Russian)]
 40. Shapovalov S., Kozmin G., Budarkov V. et al. Damage to the digestive tract of monogastric animals by "hot" radioactive particles // J. Phys.: Conf. Series. 1701 012025. 2020. 7 p. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1701/1/012026>
 41. Hovdenak N., Fajardo L.F., Hauer-Jensen M. Acute radiation proctitis: a sequential clinicopathologic study during pelvic radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. V. 48. P. 1111–1117. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00744-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00744-6)
 42. Валенкевич Л.Н., Яхонтова Л.Н. Болезни органов пищеварения: руководство по гастроэнтерологии для врачей. СПб.: Деан, 2006. 656 с. [Valenkevich L.N., Yahontova L.N. Bolezni organov pishchevareniya: rukovodstvo po gastroenterologii dlya vrachej. Sankt-Peterburg: Dean, 2006. 656 p. (in Russian)]
 43. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близнюков О.П. и др. К вопросу о местных лучевых повреждениях прямой кишки у больных раком шейки матки // Вест. РНЦ рентгенодиагностики Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. 2010. Т. 3. № 10. 5 с. [Pan'shin G.A., Rybakov Y.N., Bliznyukov O.P. i dr. K voprosu o mestnykh luchevykh povrezhdeniyah pryamoj kishki u bol'nyh rakom shejki matki // Vest. RNC rentgenoradiologii Federal'nogo agentstva po vysokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshchi. 2010. T. 3. № 10. 5 p. (in Russian)]
 44. Novak J.M., Collins J.T., Donowitz M. et al. Effect of radiation on the human gastrointestinal tract // J. Clin. Gastroenterol. 1979. V. 1. № 1. P. 9–40.
 45. Jensen D.M., Machicado G.A., Cheng S. et al. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation teleangiectases // Gastrointest. Endosc. 1997. V. 45. № 1. P. 45–20. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(97\)70298-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(97)70298-0)
 46. Pettersson F., Fotiou S., Einhorn N. et al. Cohort study of long-term effects of radiation for cancer of the cervix. The second major malignancies in the pelvic organs of women irradiated for cervical cancer at Radiumhemmet 1914–1965 // Acta Radiol. Oncol. 1985. V. 24. № 2. P. 145–151.
 47. Shirouzu K., Isomoto H., Morodomi T. et al. A case of radiation-induced rectal cancer developing after a long-term follow-up // J. Clin. Jpn. Oncol. 1994. V. 24. № 5. P. 294–298.
 48. Габелов А.А., Холин В.В., Лубенец Э.Н. Поздние лучевые повреждения прямой кишки. Ленинград: МЗ СССР, 1978. 25 с. [Gabelov A.A., Holin V.V., Lubenec E.N. Pozdnie lucheveye povrezhdeniya pryamoj kishki. Leningrad: MZ SSSR, 1978. 25 p. (in Russian)]
 49. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.: Медицина, 2005. 373 с. [Kozachenko V.P. Klinicheskaya onkoginekologiya. Moskva: Medicina, 2005. 373 p. (in Russian)]
 50. Radiotherapy in cancer management: a practical manual. New York: Chapman & Hall Medical, 1997. 298 p.
 51. Холин В.В. Радиобиологические основы лучевой терапии злокачественных опухолей. Ленинград: Медицина, 1979. 224 с. [Holin V.V. Radiobiologicheskie osnovy luchevoj terapii zlokachestvennykh opuholej. Leningrad: Medicina, 1979. 224 p. (in Russian)]
 52. Бутото Н.В., Гребенюк А.Н., Легеца В.И. и др. Основы медицинской радиобиологии. СПб.: Фолиант, 2004. 380 с. [Butomo N.V., Grebenyuk A.N., Legeza V.I. i dr. Osnovy medicinskoj radiobiologii. Sankt-Peterburg: Foliant, 2004. 380 p. (in Russian)]
 53. Бардычев М.С., Кацалар С.Н., Курпешева А.К. и др. Диагностика и лечение местных лучевых повреждений // Мед. радиология. 1992. Т. 12. С. 22–25. [Bardychev M.S., Kacalap S.N., Kurpesheva A.K. i dr. Diagnostika i lechenie mestnykh luchevykh povrezhdenij // Medicinskaja radiologiya. 1992. V. 12. P. 22–25. (In Russian)]

Pharmacotherapy of Gastrointestinal Tract Injuries Caused by Radioactive Particles in Animals

V. A. Budarkov^{a, #}, A. S. Zenkin^b, N. B. Grekhova^a, and G. V. Kozmin^c

^a Federal Research Center of Virology and Microbiology, Volginsky, Russia

^b National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

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

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

The gastrointestinal tract (GIT) is the main critical organ during internal exposure of the body to radioactive particles (RP). We performed an experimental study of the therapy for acute local injuries in the form of ulcerative gastroenteritis caused by irradiation of animals with artificial highly active RP. The etiologic factor was β -radiation emitted by ^{165}Dy (42%), ^{142}Pr (45%), and ^{90}Y (13%) or ^{235}U fission products caused by thermal neutrons, simulating the radioactive decay of 10-hour-old nuclear fission products. Study of the specific activity of various chemical or biological substances was carried out on Wistar rats, outbred guinea pigs, and Prekos sheep. Radioactive particles were suspended by sparging in a 2.5% potato starch gel and injected into rodents intragastrically through a metal probe using a syringe. In experiments with sheep, RP were given to animals with food. The efficacy of drugs for treatment of radiation injury with different mechanisms of action was tested: those that (i) increase natural resistance, (ii) have a local wound-healing effect, (iii) a saline laxative, and (iv) cholinomimetics. To evaluate the efficiency of treatment for radiation gastroenterocolitis, clinical and morphological parameters as well as survival rates were used. Good therapeutic efficacy of Glauber's salt, Vinylin, Carbacholinum, and Pilocarpine, in combination with dimethyl sulfoxide, was found. It was manifested by a significant decrease in the intensity of damage to the gastrointestinal mucosa, accelerated healing of radiation ulcers, and an increase in survival rate of animals. Clear stimulation of healing of damaged tissues was observed after treatment of the animals with 2-allyloxyethanol, enzymatic hydrolysate of food products AU-8, Kalanchoe juice, and succinic acid. Our results indicate an importance of further investigation of the treatments of local radiation injuries to the gastrointestinal tract caused by RP, using new formulations, as well as complex application of pharmacological agents.

Keywords: radioactive particles, gastrointestinal tract, guinea pigs, sheep, radiation ulcerative gastroenteritis, pharmacotherapy

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

© 2021 г. Е. А. Козинцева^{1,2,*}, А. А. Аклеев^{1,3}, Е. А. Блинова^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

*E-mail: ovcharova.cat@mail.ru

Поступила в редакцию 07.12.2020 г.

После доработки 27.05.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Цитокиновая сеть — это важный интегративный и регуляторный механизм иммунной, эндокринной и нервной систем, нарушения в котором могут играть роль в реализации отдаленных биологических эффектов ионизирующего излучения на субклеточном, клеточном и организменном уровнях. Изменения в иммунной системе хронически облученных людей, включая особенности цитокинового профиля, отмечались на протяжении десятилетий от начала воздействия и были более выражены у антенатально облученных лиц. Целью настоящего исследования являлась оценка концентраций отдельных цитокинов в сыворотке крови жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся хроническому облучению, через 65–68 лет после начала радиационного воздействия и корреляций выявленных изменений с дозой облучения красного костного мозга (ККМ) и отдельными факторами нерадиационной природы. Обследованы 406 человек из когорты р. Теча (основная группа). Средняя кумулятивная доза облучения, рассчитанная на ККМ, составила в данной группе 950.4 мГр, медиана возраста пациентов — 70.0 лет. Средняя кумулятивная доза облучения ККМ 149 необлученных людей, вошедших в группу сравнения, составила 23.5 мГр, медиана возраста пациентов этой группы — 68.5 лет. Группы статистически значимо не различались по возрастному, половому, этническому составу и социально-экономическим условиям проживания людей. Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , ИФН α , ИФН γ в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа. У хронически облученных лиц были выявлены статистически значимое повышение содержания трех провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 (3.12 пг/мл, $p = 0.010$), ФНО α (4.40 пг/мл, $p = 0.010$), ИФН γ (10.67 пг/мл, $p = 0.040$) относительно необлученных людей (2.28, 3.61 и 8.34 пг/мл соответственно) и снижение концентрации основных противовоспалительных цитокинов. Так, содержание ИЛ-4 в основной группе составило 1.14 пг/мл против 3.48 пг/мл в группе сравнения ($p = 0.010$), а уровень ИЛ-10 был 6.18 пг/мл относительно 7.52 пг/мл у необлученных людей ($p = 0.010$). Сывороточные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-6, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ИФН α не различались в обеих группах. Содержание ФНО α в сыворотке крови слабо положительно коррелировало с индивидуальной кумулятивной дозой облучения ККМ ($SR = 0.14$, $p = 0.003$). Концентрации ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ обнаруживали слабую отрицательную корреляцию с возрастом обследованных людей основной группы ($SR = -0.19$, $p < 0.001$; $SR = -0.12$, $p = 0.020$ и $SR = -0.16$, $p = 0.002$ соответственно). В группе сравнения содержание ИЛ-4 коррелировало с возрастом слабо отрицательно ($SR = -0.30$, $p < 0.001$), а ИФН γ — слабо положительно ($SR = 0.18$, $p = 0.040$). Уровень ИЛ-8 в группе сравнения слабо отрицательно коррелировал с полом ($SR = -0.18$, $p = 0.030$), в основной группе такая связь не выявлена. У людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, через 65–68 лет после начала облучения выявлены провоспалительные изменения сывороточного цитокинового профиля. Эти изменения не зависели (для большинства показателей) или слабо зависели от дозы облучения ККМ (концентрация ФНО α) и возраста (концентрации ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ) пациентов.

Ключевые слова: хроническое облучение, река Теча, отдаленные сроки, цитокины, нерадиационные факторы

DOI: 10.31857/S0869803121050076

Патофизиологические механизмы реализации отдаленных эффектов облучения обусловлены комплексом процессов, происходящих в организме, включая иммунные реакции [1]. Изменения в иммунной системе облученных людей наблюдаются в течение многих лет после воздействия ионизирующего излучения даже в малых дозах и затрагивают разные звенья иммунитета [2].

Учитывая исключительно важную интегративную роль цитокиновой сети, сложно переоценить ее значение в реализации отдаленных биологических эффектов ионизирующего излучения на субклеточном, клеточном и организменном уровнях [3]. Изменения цитокинового профиля на фоне изменений в иммунной системе хронически облученных людей регистрируются спустя многие годы после начала облучения в разных когортах [4]. Так, в ранее проведенных исследованиях через 65 лет после начала хронического радиационного воздействия у облученных жителей прибрежных сел р. Теча с хроническим лучевым синдромом (ХЛС) в анамнезе наблюдалась повышенная концентрация в сыворотке крови ИЛ-4 и ФНО α относительно таковых без ХЛС [5]. Отмечено снижение концентраций провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови жителей прибрежных сел р. Теча, максимальные дозы которых были накоплены антенатально и в раннем детском возрасте, относительно людей, подвергшихся хроническому облучению в постнатальном периоде [6].

У людей, переживших атомные бомбардировки в Японии, спустя 70 лет после острого воздействия ионизирующего излучения было выявлено дозозависимое увеличение содержания провоспалительных ИЛ-6, ИФН γ , ФНО α и противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови [7].

Повышенное количество моноцитов в периферической крови в комплексе с более высоким содержанием сывороточных ИФН γ и ФНО α регистрировалось в отдаленные сроки у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции при дозах γ -излучения свыше 0.5 Гр [8].

Однако результаты исследований цитокинового профиля в разных группах хронически облученных людей неоднозначны. В частности, у жителей иранского г. Рамсар, проживающих в условиях повышенного естественного радиационного фона, наблюдались более низкие уровни антиоксидантов, ИЛ-2 и ИФН γ в сыворотке крови на фоне более высокого содержания сывороточных ИЛ-4 и ИЛ-10 [9].

Таким образом, литературные данные относительно цитокинового статуса у облученных людей представлены в ограниченном количестве и в значительной степени противоречивы, что обуславливает актуальность данного исследования.

Целью настоящего исследования была оценка концентраций отдельных цитокинов в сыворотке жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся хроническому облучению, через 65–68 лет после начала воздействия и корреляций выявленных изменений с дозой облучения ККМ и отдельными факторами нерадиационной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Особенностями хронического облучения людей, проживающих в пойме р. Теча, являются: длительное воздействие низкоинтенсивного ионизирующего излучения в диапазоне малых и средних доз, облучение ККМ за счет остеотропного ^{90}Sr , а также сочетание патологических и адаптационных процессов в иммунной и гемопоетической системах [10]. Индивидуализированные дозы облучения обследованных людей были рассчитаны с использованием последней версии дозиметрической системы TRDS-2016 [11].

Основная группа (облученные люди) была сформирована из 406 человек, постоянно проживавших в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 г. в одном из 41 прибрежного села р. Теча, рожденных до 1 января 1950 г., и регулярно наблюдаемых специалистами ФГБУН “Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства” (ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России). Для этих лиц были рассчитаны индивидуальные кумулятивные дозы облучения ККМ. Средняя кумулятивная доза облучения, рассчитанная на ККМ, составила в данной группе 950.4 мГр, медиана возраста пациентов – 70.0 лет.

Медианы возраста и средние кумулятивные дозы облучения ККМ людей из исследуемых групп представлены в табл. 1.

Группа сравнения (149 необлученных людей) была сходна с основной группой по возрастному, половому, этническому составу и состояла из людей, проживавших в аналогичных социально-экономических условиях на территориях, не подвергавшихся аварийному радиационному загрязнению. Эти люди, так же как и представители основной группы, проходили регулярное обследование в клиническом отделении ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России. Средняя кумулятивная доза облучения ККМ людей, вошедших в группу сравнения, не превышала контрольного уровня для населения за период жизни [12] и составила 23.5 мГр, медиана возраста пациентов этой группы составила 68.5 лет.

Половой и этнический состав исследуемых групп представлен в табл. 2.

В обеих группах преобладали женщины (66.8% – в основной группе и 74.5% – в группе сравнения), тюркиты (58.4% – в группе облученных людей,

Таблица 1. Медиана возраста и средняя кумулятивная доза облучения ККМ в исследуемых группах
Table 1. Median age and average cumulative dose of RBM radiation in the study groups

Характеристика группы	Облученные лица, $n = 406$	Необлученные лица, $n = 149$
Возраст, лет: Me (Q ₁ ; Q ₃)	70.0 (66.0; 74.0)	68.5 (63.0; 74.0)
Кумулятивная доза облучения ККМ, мГр: M[LL; LU]	950.4 [886.5; 1014.4]	23.5 [19.5; 27.5]

Примечания. 1) Me (Q₁; Q₃) – медиана (25; 75 процентиля);

2) M [LL; LU] – среднее арифметическое значение и 95%-ный доверительный интервал: LL – нижняя граница, LU – верхняя граница.

50.7% – в группе необлученных лиц), статистически значимые различия между двумя группами по данным показателям не выявлены.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, предварительно подписывали добровольное информированное согласие.

Из исследования были исключены лица с выявленными при предварительном медицинском осмотре острыми или хроническими воспалительными заболеваниями в период обострения, почечной или печеночной недостаточностью, пациенты в остром или промежуточном периоде черепно-мозговой травмы. Также исключались из исследования пациенты при наличии острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., приеме антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков, проведении радиологических медицинских процедур в течение 6 мес., предшествующих дате взятия крови. В исследовании не принимали участие пациенты с гемобластозами, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями в анамнезе или выявленными *de novo*.

Биологическим материалом для исследования служила сыворотка периферической крови человека. Взятие крови проводилось до начала диагностических и лечебных процедур с 7 до 9 час. утра натощак после пункции локтевой вены пациента в вакуумную пробирку с активатором свертывания (SiO₂) в количестве 9 мл.

Кровь инкубировали при температуре 20–25°C в течение 45–60 мин, центрифугировали при 1300 об./мин в течение 10 мин при той же температуре. Сыворотку отделяли, перемешивали, готовили аликвоты объемом 150 мкл и помещали на хранение при температуре не выше –20°C в течение не более 3 мес. [13].

Уровни ИЛ-1β, ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНОα, ИФНα и ИФНγ в сыворотке оценивали при помощи наборов реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа фирмы “Вектор-Бест” (Россия). Для определения концентраций ИЛ-1α, КСФ-ГМ и КСФ-Г

использовали аналогичные наборы фирмы “Thermo Fisher Scientific (eBioScience)” (США). Исследования проводили на автоматическом анализаторе “Lazurite” фирмы “DYNEX Technologies” (США).

Характер распределения частот в каждой выборке данных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. При описании данных, подчиняющихся законам нормального распределения, использовали среднее арифметическое значение и указывали нижнюю и верхнюю границы 95%-ного доверительного интервала [14].

Значения медианы, 25 и 75 перцентилей приводили в тех случаях, когда распределение частот, по меньшей мере в одной из двух сравниваемых выборок, отличалось от нормального. Массивы данных сравнивали при помощи *U*-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни [14].

Для качественных признаков находили абсолютные и относительные частоты; 95%-ный доверительный интервал для последних вычисляли методом Клоппера–Пирсона, выборки сравнивали методом χ^2 [14].

Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0.05$ [14].

Таблица 2. Половой и этнический состав исследуемых групп
Table 2. Sex and ethnic composition of the studied groups

В составе группы	Облученные лица, $n = 406$ (100%)		Необлученные лица, $n = 149$ (100%)	
	n	% [LL; LU]	n	% [LL; LU]
Мужчины	135	33.3 [28.7; 38.1]	38	25.5 [18.7; 33.3]
Женщины	271	66.8 [61.9; 71.3]	111	74.5 [66.7; 81.3]
Славяне	169	41.6 [36.8; 46.6]	73	49.3 [40.7; 57.3]
Тюркиты	237	58.4 [53.4; 63.2]	76	50.7 [42.7; 59.3]

Примечание. [LL; LU] – 95%-ный доверительный интервал: LL – нижняя граница; LU – верхняя граница.

Таблица 3. Концентрации цитокинов в сыворотке облученных людей относительно необлученных лиц
Table 3. Concentrations of cytokines in the serum of irradiated people relative to non-irradiated people

Наименование цитокина	Концентрация, пг/мл: Ме (Q ₁ ; Q ₃)	
	облученные лица, <i>n</i> = 406	необлученные лица, <i>n</i> = 149
ИЛ-1β	4.92 (1.98; 20.39)	5.88 (2.36; 21.49)
ИЛ-1α	0.98 (0.28; 1.41)	0.98 (0.66; 1.16)
ИЛ-1(RA)	126.65 (66.85; 276.93)	130.05 (76.57; 437.35)
ИЛ-2	4.10 (1.50; 9.60)	5.24 (2.40; 7.61)
ИЛ-4	1.14 (0.62; 6.61) <i>p</i> = 0.010	3.48 (0.69; 9.72)
ИЛ-6	2.16 (0.96; 6.49)	2.97 (0.96; 10.54)
ИЛ-8	3.12 (1.36; 8.62) <i>p</i> = 0.010	2.28 (1.24; 4.43)
ИЛ-10	6.18 (4.19; 10.97) <i>p</i> = 0.010	7.52 (5.42; 13.03)
КСФ-ГМ	1.46 (0.41; 4.11)	0.95(0.39; 2.88)
КСФ-Г	4.02 (2.14; 7.90)	3.15 (1.69; 9.00)
ФНОα	4.40 (2.01; 6.79) <i>p</i> = 0.010	3.61 (1.48; 5.18)
ИФНα	3.99 (1.83; 8.00)	4.03 (1.86; 8.63)
ИФНγ	10.67 (4.96; 18.15) <i>p</i> = 0.040	8.34 (4.25; 14.40)

Примечания. 1) *p* – доверительная вероятность различий в основной группе относительно соответствующей группы сравнения; 2) Ме (Q₁; Q₃) – медиана (25; 75 процентиля).

Наличие зависимости между двумя массивами данных оценивали путем расчета коэффициентов ранговой корреляции по Спирмену [15, 16]. При оценке достоверности результатов был принят 5% уровень значимости [14].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи табличного редактора Excel фирмы “Microsoft” (США) и свободно доступной пробной версии программы Statistica фирмы “StatSoft” (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ФНОα, ИФНα, ИФНγ в сыворотке людей из основной группы относительно лиц из группы сравнения представлены в табл. 3.

В сыворотке крови у хронически облученных лиц наблюдалось более высокое содержание трех провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 (3.12 пг/мл, *p* = 0.010), ФНОα (4.40 пг/мл, *p* = 0.010), ИФНγ

(10.67 пг/мл, *p* = 0.040) относительно необлученных людей (2.28 пг/мл, 3.61 пг/мл и 8.34 пг/мл соответственно).

В основной группе было выявлено более низкое содержание основных противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Так, среднее значение концентрации сывороточного ИЛ-4 в основной группе составило 1.14 пг/мл против 3.48 пг/мл в группе сравнения (*p* = 0.010), а уровень ИЛ-10 в сыворотке крови был 6.18 пг/мл относительно 7.52 пг/мл в группе сравнения (*p* = 0.010).

Значения содержания сывороточных ИЛ-1β, ИЛ-1α, ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-6, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ИФНα не отличались от таковых в группе сравнения.

На основании данных, представленных выше, был проведен сравнительный анализ индивидуальной вариабельности измененных показателей у облученных людей относительно необлученных лиц. Результаты анализа представлены в табл. 4.

Более низкая концентрация сывороточного ИЛ-4 у представителей основной группы была

Таблица 4. Относительная частота случаев, выходящих за границы референтного диапазона
Table 4. Relative frequency of cases outside the reference range

Наименование цитокина	Q ₁ , пг/мл	Относительная частота случаев “менее Q ₁ ” в выборке, % [LL; LU]		Q ₃ , пг/мл	Относительная частота случаев “более Q ₃ ” в выборке, % [LL; LU]	
		облученные лица	необлученные лица		облученные лица	необлученные лица
ИЛ-4	0.69	29.9 [25.4; 34.7]	24.7 [17.9; 32.5]	9.72	15.6 [12.2; 19.5] <i>p</i> = 0.020	24.7 [17.9; 32.5]
ИЛ-8	1.24	22.7 [18.6; 27.1]	24.8 [18.0; 32.7]	4.43	39.8 [34.9; 44.8] <i>p</i> = 0.001	24.8 [18.8; 32.7]
ИЛ-10	5.42	39.3 [34.4; 44.3] <i>p</i> = 0.003	25.2 [18.3; 33.1]	13.03	22.7 [18.7; 27.2]	24.5 [17.7; 32.4]
ФНОα	1.48	17.7 [14.0; 21.8]	24.8 [18.0; 32.7]	5.18	40.2 [35.3; 45.2] <i>p</i> = 0.001	24.8 [18.0; 32.7]
ИФНγ	4.25	21.3 [17.3; 25.7]	26.8 [19.7; 34.8]	14.40	35.4 [30.6; 40.5] <i>p</i> = 0.020	24.7 [17.8; 32.6]

Примечания. 1) Референтный диапазон рассчитан для каждого показателя как [Q₁, Q₃] в группе сравнения;
 2) Q₁ и Q₃ – 25 и 75 процентиля сывороточной концентрации цитокина в соответствующей группе сравнения;
 3) [LL; LU] – 95% доверительный интервал: LL – нижняя граница; LU – верхняя граница.

обусловлена статистически значимо меньшей долей облученных лиц с высокими значениями этого показателя (15.6%) относительно группы сравнения (24.7%, *p* = 0.020).

Напротив, концентрация другого провоспалительного цитокина – ИЛ-10 в основной группе была ниже вследствие статистически значимого увеличения доли хронически облученных лиц с низкими значениями данного показателя (39.3%) относительно необлученных лиц (25.2%, *p* = 0.003).

Более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНОα и ИФНγ в сыворотке крови у хронически облученных лиц были обусловлены статистически значимо большей, относительно группы сравнения, долей обследованных лиц с повышенными значениями данных показателей. Уровень ИЛ-8 был повышен у 39.8% обследованных из основной группы относительно 24.8% в группе необлученных лиц (*p* = 0.001). Повышенное содержание ФНОα отмечалось у 40.2% хронически облученных людей по сравнению с 24.8% в группе сравнения (*p* = 0.001). Относительное количество облученных лиц с повышенным содержанием ИФНγ составило 35.4% при 24.7% подобных случаев в группе сравнения (*p* = 0.020).

Через 65–68 лет после начала хронического радиационного воздействия из пяти цитокинов, сывороточные концентрации которых статисти-

Таблица 5. Корреляции между концентрациями цитокинов и факторами нерадиационной природы в исследуемых группах

Table 5. Correlations between the concentrations of cytokines and factors of a non-radiation nature in the study groups

Пары показателей	Облученные лица		Необлученные лица	
	SR	<i>p</i>	SR	<i>p</i>
Концентрация ИЛ-4, пг/мл – возраст, лет	–0.19	<0.001	–0.30	<0.001
Концентрация ИЛ-8, пг/мл – пол	не выявлено		–0.18	0.030
Концентрация ИЛ-10, пг/мл – возраст, лет	–0.12	0.020	не выявлено	
Концентрация ИФНγ, пг/мл – возраст, лет	–0.16	0.002	0.18	0.040

Примечания. 1) SR – коэффициент ранговой корреляции Спирмена;
 2) *p* – доверительная вероятность при 5%-ном уровне статистической значимости.

чески значимо различались в исследуемых группах людей, только концентрация ФНО α слабо положительно коррелировала с индивидуальной кумулятивной дозой облучения ККМ ($SR = 0.14$, $p = 0.003$).

При исследовании влияния факторов нерадиационной природы на уровни сывороточных цитокинов у облученных жителей прибрежных сел р. Теча в отдаленные сроки после начала радиационного воздействия были выявлены слабые статистически значимые корреляции уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ в сыворотке крови обследованных лиц с возрастом на момент обследования (табл. 5).

Отрицательная корреляция концентрации сывороточного ИЛ-4 с возрастом в основной группе была более слабая ($SR = -0.19$, $p < 0.001$) относительно таковой в группе сравнения ($SR = -0.30$, $p < 0.001$).

В группе сравнения концентрация ИЛ-8 в сыворотке слабо отрицательно коррелировала с полом ($SR = -0.18$, $p = 0.030$), в основной группе аналогичная связь не наблюдалась (табл. 5). Уровень сывороточного ИЛ-10 слабо отрицательно зависел от возраста только у пациентов из основной группы ($SR = -0.12$, $p = 0.020$), у пациентов из группы сравнения данная корреляция отсутствовала.

Прослеживалась слабая отрицательная корреляционная связь между концентрацией ИФН γ и возрастом обследованных лиц в основной группе ($SR = -0.16$, $p = 0.002$), в группе сравнения эта связь была сопоставима по силе, но противоположна по направлению ($SR = 0.18$, $p = 0.040$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Процессы, протекающие в иммунной системе после воздействия ионизирующего излучения, обусловлены гибелью иммунокомпетентных клеток и их предшественников, а также многочисленными и разнообразными функциональными взаимодействиями, которые реализуются на клеточном, тканевом и организменном уровнях [1]. В основе таких реакций лежат прямые или опосредованные радикалами повреждения различных клеточных структур, которые приводят к активации или угнетению внутриклеточных сигнальных путей [17, 18]. Инициация цитокиновых каскадов, синтез антиоксидантов, задержка клеточного цикла в сверхочных точках, репарация повреждений ДНК и другие ответы направлены на сохранение или восстановление способностей клетки к пролиферации и дифференцировке [19].

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли радиационно-индуцированных нарушений иммунорегуляторных

процессов в реализации долгосрочных эффектов облучения [20]. Иммуномодулирующие эффекты радиационного воздействия с низкой мощностью дозы, а также реакции на облучение в малых дозах регистрируются спустя десятилетия после начала влияния радиационного фактора. Механизмы иммуномодуляции до конца не изучены и принципиально отличаются от таковых при остром облучении в диапазонах средних и высоких доз [1]. Выявленные у обследованных лиц провоспалительные изменения цитокиновой сети, одной из важнейших функций которой является интеграция протекающих в иммунной, нервной и эндокринной системах организма процессов [21], могут играть существенную роль в реализации различных отдаленных эффектов хронического низкоинтенсивного облучения у человека.

Установлено, что усиление воспалительных реакций, обусловленное действием ионизирующего излучения, может опосредовать преждевременное старение иммунной системы [22]. В частности, прирост содержания ФНО α , ИЛ-10, ИЛ-6, СРБ, IgA и скорости оседания эритроцитов у переживших атомные бомбардировки людей без онкологических или хронических воспалительных заболеваний в анамнезе составил 6–39% на 1 Гр дозы, что в модели соответствовало увеличению возраста на 10 лет на 1 Гр дозы облучения [23].

Взаимосвязи между облучением, старением клеток и провоспалительными реакциями были продемонстрированы в экспериментах на животных [24]. Сообщается, что при облучении в малых дозах повышение эффективности иммунного ответа было связано с активацией натуральных киллеров и повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИФН γ и ФНО α [25].

Радиационно-индуцированная нестабильность генома гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, а также эффект свидетеля опосредуются, в том числе, секретлируемыми поврежденными клетками и клетками микроокружения провоспалительными цитокинами и хемокинами. Эти факторы могут влиять на развитие отдаленных эффектов облучения, включая реакции со стороны иммунной системы [26]. Доказано, что воспалительные процессы и процессы, запускаемые свободными радикалами, опосредованы ФНО α [27] и являются триггерами радиационно-индуцированной нестабильности генома [28]. При этом воспалительные процессы способствуют длительному поддержанию радиационно-индуцированной нестабильности генома в клетках костного мозга [29].

Провоспалительные изменения иммунитета, по данным литературы, регистрируемые у человека в отдаленные сроки после облучения, могут являться одним из звеньев патогенеза неопластиче-

ских процессов и заболеваний сердечно-сосудистой системы, опосредованных воздействием ионизирующих излучений [30]. С этой позиции выявленный в данном исследовании отсроченный во времени провоспалительный сдвиг цитокинового профиля у людей из когорты р. Теча может свидетельствовать об их повышенной радиочувствительности. С другой стороны, можно предположить и повышенную радиорезистентность обследованных людей с более высоким содержанием ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ в сыворотке крови, поскольку эти цитокины участвуют в регуляции противоопухолевых иммунных реакций, выступая в качестве активаторов нейтрофилов (ИЛ-8), Т-лимфоцитов (ИФН γ), моноцитов/макрофагов (ФНО α) и принимая непосредственное участие в элиминации опухолевых, поврежденных и мутантных клеток из организма (ФНО α). Более глубокое изучение данной проблемы является предметом дальнейших исследований авторов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что через 65–68 лет после начала хронического радиационного воздействия у жителей прибрежных сел р. Теча регистрируется провоспалительный сдвиг цитокинового профиля сыворотки крови: снижены уровни ИЛ-4, ИЛ-10 при повышенном содержании ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ . Концентрация ФНО α в сыворотке крови у хронически облученных людей из когорты р. Теча в отдаленные сроки слабо положительно коррелировала с индивидуальной кумулятивной дозой облучения ККМ.

Провоспалительный дисбаланс сывороточных цитокинов у хронически облученных людей через 65–68 лет после начала радиационного воздействия компенсирован и может быть обусловлен комплексным влиянием факторов радиационной и нерадиационной природы.

БЛАГОДАРНОСТИ

За помощь при формировании исследуемых групп и техническое содействие при проведении исследования авторы благодарят сотрудников ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России: заведующего отделом Базы данных “Человек” Н.В. Старцева и старшего лаборанта лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Н.П. Литвиненко.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen M. et al. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context // ICRP Publication 118. Ann. ICRP 2012, 41(1/2). Amsterdam: Elsevier, 2012. 322 p.

2. Сенникова Ю.А., Гришина Л.В., Гельфгат Е.Л. и др. Отдаленные последствия влияния малых доз радиации на иммунную систему человека // Бюлл. СО РАМН. 2005. № 2 (116). С. 59–64. [Sennikova J.A., Grishina L.V., Gelfgat E.L. et al. The distant consequence of low radiation doses influence on human immune system // Buletten VSNC SO RAMN. 2005. № 2 (116). P. 59–64. (In Russian)]
3. Schae D., Kachikwu E.L., McBride W.H. Cytokines in radiobiological responses: a review // Radiat. Res. 2012. V. 178. P. 505–523. <https://doi.org/10.1667/RR3031.1>
4. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. 400 с. [Consequences of radioactive contamination of the river Techa / Ed. prof. A.V. Akleyev. Chelyabinsk: The Book, 2016. 400 p. (In Russian)]
5. Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки // Радиация и риск. 2018. Т. 27. № 2. С. 76–85. [Akleyev A.A., Dolgushin I.I. Immune status of persons with CRS at later time points // Radiation and Risk. 2018. V. 27. № 2. P. 76–85. (In Russian)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85>
6. Аклеев А.А., Блинова Е.А., Котикова А.И. Особенности цитокинового профиля и связи полиморфизмов генов иммунной системы с уровнями сывороточных цитокинов у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Рос. иммунол. журн. 2018. Т. 12. № 3. С. 199–204. [Akleyev A.A., Blinova E.A., Kotikova A.I. Features of the cytokine profile and relationships of polymorphisms of the immune system with levels of serum cytokines in individuals exposed to chronic radiation exposure // Rossiiskii immunologicheskii zhurnal. 2018. V. 12. № 3. P. 199–204. (In Russian)] <https://doi.org/10.31857/S102872210002381-4>
7. Hayashi T., Morishita Y., Kubo Y. et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors // Am. J. Med. 2005. V. 118. № 1. P. 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.06.045>
8. Senyuk O.F., Kaysan V.M., Muller W.E. et al. Long-term effects of low-dose irradiation on human health // Cell. Molec. Biol. 2002. № 48. № 4. P. 393–409.
9. Attar M., Molaie K.Y., Khansari N. Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar Town, Iran // Iran. J. Allergy, Asthma and Immunol. 2007. V. 6. № 2. P. 73–78.
10. Akleyev A.V. Chronic radiation syndrome. Berlin-Heidelberg: Springer, 2014. 410 p.
11. Дегтева М.О., Хань Б.А., Толстых Е.И. и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 46–53. [Degteva M., Napier B., Tolstykh E. et al. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River // Medical radiology and radiation safety. 2019. V. 64. № 3. P. 46–

53. (In Russian)]
https://doi.org/10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475
12. Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с. [Gosudarstvennye sanitarno-epidemiologicheskie pravila i normativy. SanPiN 2.6.1.2523-09. Normy radiatsionnoi bezopasnosti (NRB-99/2009). M.: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 100 p. (In Russian)]
13. Кишкун А.А., Гильманов А.Ж., Долгих Т.И. и др. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований: методические рекомендации // Поликлиника. 2013. № 2. С. 6–27. [Kishkun A.A., Gil'manov A.Zh., Dolgih T.I. et al. Organizatsiya preanaliticheskogo jetapa pri centralizacii laboratornyh issledovanij: metodicheskie rekomendacii // Poliklinika. 2013. № 2. P. 6–27. (In Russian)]
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika; 1998. 459 p. (In Russian)]
15. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 5. С. 5–18. [Grjibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatoval M.A. Ecological (correlation) studies in health sciences // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2015. № 5. P. 5–18. (In Russian)]
16. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. № 1. С. 7–36. [Grjibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatoval M.A. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2017. № 1. P. 7–36. (In Russian)]
17. Azimian H., Bahreyni-Toossi M.T., Rezaei A.R. Up-regulation of Bcl-2 expression in cultured human lymphocytes after exposure to low doses of gamma radiation // J. Med. Phys. 2015. V. 40. № 1. P. 38–44. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.152249>
18. Devic C., Ferlazzo M.L., Foray N. Influence of individual radiosensitivity on the adaptive response phenomenon: toward a mechanistic explanation based on the nucleo-shuttling of ATM protein // Dose Response. 2018. V. 16. № 3. P. 1559325818789836. <https://doi.org/10.1177/1559325818789836>. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093841/>. Accessed October 25, 2020.
19. Основы радиобиологии и радиационной медицины / Под ред. А.Н. Гребенюк, О.Ю. Стрелова, В.И. Легеза и др. СПб.: Фолиант, 2012. 226 с. [Osnovy radiobiologii i radiatsionnoi meditsiny / Ed. A.N. Grebenyuk, O.Yu. Strelova, V.I. Legeza et al. Sankt-Peterburg: Foliant, 2012. 226 p. (In Russian)]
20. Bogdándi E.N., Balogh A., Felgyinszki N. et al. Effects of low-dose radiation on the immune system of mice after total-body irradiation // Radiat. Res. 2010. V. 174. № 4. P. 480–489. <https://doi.org/10.1667/RR2160.1>
21. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибизова А.А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология. 2017. Т. 38. № 1. С. 49–59. [Samotrueval M.A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A. et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms // Immunologiya. 2017. V. 38. № 1. P. 49–59. (In Russian)] <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59>
22. Kusunoki Y., Yamaoka M., Kubo Y. et al. T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic bomb survivors // Radiat. Res. 2010. V. 174. № 6. P. 870–876. <https://doi.org/10.1667/RR1847.1>
23. Nakachi K., Hayashi T., Imai K. et al. Perspectives on cancer immune-epidemiology // Cancer Sci. 2004. V. 95. № 12. P. 921–929. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03178.x>
24. Park H.R., Jo S.K. Lasting effects of an impairment of Th1-like immune response in gamma-irradiated mice: A resemblance between irradiated mice and aged mice // Cell. Immunol. 2011. V. 267. № 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.10.004>
25. Feng L., Qin L., Guo D. et al. Immunological mechanisms of low-dose priming radiation resistance in walker-256 tumor model mice // Experim. Therap. Med. 2017. V. 14. № 4. P. 3868–3873. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4975>
26. Greenberger J.S., Epperly M.W., Zeevi A. et al. Stromal cell involvement in leukemogenesis and carcinogenesis // In Vivo. 1996. V. 10. № 1. P. 1–17.
27. Coates P.J., Rundle J.K., Lorimore S.A. et al. Indirect macrophage responses to ionizing radiation: implications for genotype-dependent bystander signaling // Cancer Res. 2008. V. 68. № 2. P. 450–456. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3050>
28. Lorimore S.A., Chrystal J.A., Robinson J.I. et al. Chromosomal instability in unirradiated hematopoietic cells induced by macrophages exposed in vivo to ionizing radiation // Cancer Res. 2008. V. 68. № 19. P. 8122–8126. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0698>
29. Lorimore S.A., Mukherjee D., Robinson J.I. et al. Long-lived inflammatory signaling in irradiated bone marrow is genome dependent // Cancer Res. 2011. V. 71. № 20. P. 6485–6491. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1926>
30. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. V. 144. № 5. P. 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

The Cytokine Profile of Chronically Irradiated People in Long Terms after the Beginning of Irradiation

E. A. Kodintseva^{a,b,#}, A. A. Akleyev^{a,c}, and E. A. Blinova^{a,b}

^a *Urals Research Center for Radiation Medicine, FMBA of Russia, Chelyabinsk, Russia*

^b *Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia*

^c *Southern-Urals State Medical University of the RF Ministry of Public Health, Chelyabinsk, Russia*

[#] *E-mail: ovcharova.cat@mail.ru*

The cytokine network is an important integrative and regulatory mechanism of the immune, endocrine and nervous systems, disorders in which can play a role in the realization of long-term biological effects of ionizing radiation at the subcellular, cellular and whole organism's levels. Changes in the immune system of chronically irradiated people, including features of the cytokine profile, were noted decades after the onset of exposure and were more pronounced in prenatally exposed individuals. The aim of this study was to assess the concentrations of some cytokines in the blood serum of residents of the coastal villages of the Techa River, exposed to chronic irradiation, 65–68 years after the onset of radiation exposure and correlations of the revealed changes with the radiation dose of the red bone marrow (RBM) and certain non-radiation factors. 406 people from the Techa River's cohort (main group) were examined. The average cumulative dose of exposure calculated of the RBM in this group was 950.4 mGy, the median age of the patients was 70.0 years. The average cumulative dose of RBM irradiation of 149 non-irradiated people included in the comparison group was 23.5 mGy, the median age of patients in this group was 68.5 years. The groups did not have statistically significant differences in age, gender, ethnic composition and socio-economic living conditions of people. Concentrations of IL-1 β , IL-1(RA), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN α , IFN γ in the blood serum were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay. *Results.* In chronically irradiated individuals were revealed a statistically significant increase of the content of three pro-inflammatory cytokines: IL-8 (3.12 pg/ml, $p = 0.010$), TNF α (4.40 pg/ml, $p = 0.010$), IFN- γ (10.67 pg/ml, $p = 0.040$) relative to non-irradiated people (2.28 pg/ml, 3.61 pg/ml and 8.34 pg/ml, respectively) and a decrease of the concentration of the main anti-inflammatory cytokines. So, the content of IL-4 in the main group was 1.14 pg/ml versus 3.48 pg/ml in the comparison group ($p = 0.010$), and the level of IL-10 was 6.18 pg/ml relative 7.52 pg/ml to non-irradiated people ($p = 0.010$). Serum concentrations of IL-1 β , IL-1 α , IL-1(RA), IL-2, IL-6, CSF-GM, CSF-G, IFN α did not differ in both groups. The content of TNF α in the blood serum was weakly positively correlated with the individual cumulative dose of RBM irradiation (SR = 0.14, $p = 0.003$). The concentrations of IL-4, IL-10, and IFN γ showed a weak negative correlation with the age of the examined people of the main group (SR = -0.19, $p < 0.001$; SR = -0.12, $p = 0.020$ and SR = -0.16, $p = 0.002$ respectively). In the comparison group, IL-4 correlated with age weakly negatively (SR = -0.30, $p < 0.001$), and IFN γ – weakly positively (SR = 0.18, $p = 0.040$). The level of IL-8 in the comparison group correlated weakly negatively with sex (SR = -0.18, $p = 0.030$), in the main group such a relationship was not found. In chronic exposed people, at 65–68 years after the start of irradiation, pro-inflammatory changes in the serum cytokine profile with signs of imbalance were revealed. These changes did not depend (for most parameters) or little depended of the dose of RBM irradiation (TNF α concentration) and age (IL-4, IL-10 and IFN γ concentrations) of patients.

Keywords: chronic exposure, river Techa, long-term periods, cytokines, non-radiation factors

ОБЩАЯ
РАДИОБИОЛОГИЯ

УДК [57+61]:57.033:616.24.-004:613.648.4:539.1.047

ЛЕЙКЕМИЯ-ИНГИБИРУЮЩИЙ ФАКТОР И СИСТЕМА КЛЕТОЧНОГО
ОБНОВЛЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА
У РАБОТНИКОВ ПЛУТОНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА

© 2021 г. Г. В. Сычугов¹, Е. Л. Казачков¹, С. В. Осовец², Е. С. Григорьева²,
А. Г. Сычугов¹, Т. В. Азизова^{2,*}

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озёрск, Россия

*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 22.11.2020 г.

После доработки 27.05.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Цель настоящего исследования — определение характера морфофункциональных взаимодействий между лейкоциемия-ингибирующим фактором и системой регуляторов клеточного обновления в структурах легкого при различных вариантах пневмофиброза у лиц, подвергшихся профессиональному облучению. Морфологические характеристики пневмофиброза изучены на аутопсийных биологических образцах ткани легкого (парафиновые блоки) 56 работников с установленным при жизни диагнозом плутониевого пневмофиброза, 34 работников с пневмофиброзом другого генеза (в исходе хронических воспалительных заболеваний легких) (ПФДГ) и 35 работников без клинической легочной патологии (контроль). Во всех случаях было проведено углубленное морфологическое изучение аутопсийного материала с применением метода иммуногистохимии (ИГХ). Количественную оценку результатов ИГХ-реакции проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений “Морфология 5.1”. Показана зависимость маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и лейкоциемия-ингибирующего фактора от суммарной поглощенной в легких дозы внутреннего α -излучения.

Ключевые слова: апоптоз, пролиферация, лейкоциемия-ингибирующий фактор, α -облучение, ионизирующее излучение, ПО “Маяк”

DOI: 10.31857/S086980312105009X

В настоящее время внимание различных исследователей привлечено к изучению роли фактора, ингибирующего лейкоциемия, в процессах развития фиброза и злокачественных новообразований.

Результаты исследований механизмов легочного фиброза свидетельствуют об изменениях экспрессии и функции цитокинов у животных и пациентов с легочным фиброзом. В одних случаях описана склонность различных цитокинов стимулировать и усиливать фиброзный процесс, в других — роль определенных цитокинов в ингибировании фиброза [1].

Лейкоциемия-ингибирующий фактор (LIF) представляет собой полифункциональный цитокин семейства интерлейкина 6 с разнообразным диапазоном биологической активности. Этот цитокин экспрессируется в тканях слизистой оболочки и обладает иммунорегуляторными свойствами [2]. В частности, описаны провоспалительные

свойства LIF, общие с фактором некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинами (IL) -1 и -6, такими как индукция синтеза белка острой фазы [3].

В экспериментальных исследованиях установлено, что наличие LIF несколько увеличивало жизнеспособность эмбриональных стволовых клеток после рентгеновского облучения, что объясняли ускорением пролиферации в присутствии LIF [4].

В отдельных исследованиях показана решающая роль LIF в поддержке регенерации кишечного эпителия в ответ на облучение и защите от развития радиационно-индуцированного желудочно-кишечного синдрома. Кроме того, есть данные о том, что сверхэкспрессия LIF повышала устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии [5, 6].

Значительное увеличение контингентов, подвергающихся профессиональному, техногенному и медицинскому облучению, повышает интерес исследователей к изучению воздействия ионизи-

рующего излучения (ИИ) на организм человека. Известно, что ИИ вызывает повреждение морфофункционального гомеостаза многих органов и систем (ICRP, 2012). Органы дыхания — одна из систем, через которую радиоактивные аэрозоли поступают в организм человека [7].

“Клетками-мишенями” при воздействии вредных физических, химических и биологических факторов является альвеолярный эпителий. Апоптоз эпителиальных клеток рассматривают как исходное событие при различных, в том числе радиационных, поражениях легких. Гибель эпителиальных клеток сопровождается процессами ремоделирования, характеризующимися активацией эпителия и фибробластов, продукцией цитокинов, активацией путей свертывания, неоангиогенезом, реэпителизацией и фиброзом [8].

В когорте работников ПО “Маяк”, подвергшихся профессиональному внешнему γ - и/или внутреннему α -облучению, доказан повышенный риск рака легкого [9] и хронического бронхита [10]. Поэтому исследования механизмов развития радиационно-индуцированных эффектов в легких у лиц, подвергшихся профессиональному пролонгированному внутреннему α -облучению от инкорпорированного плутония, являются важными и актуальными. На сегодняшний день картина морфологических и патогенетических особенностей хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни, фиброзирующего альвеолита, радиационного фиброза легких, предраковых и дисрегенераторных процессов в бронхиальном и альвеолярном эпителии и развития рака легкого в данных когортах лиц, подвергшихся различным сценариям облучения, недостаточно ясна [11].

Цель настоящего исследования — определение характера морфофункциональных взаимодействий между лейкоemia-ингибирующим фактором и системой регуляторов клеточного обновления в структурах легкого при различных вариантах пневмофиброза у лиц, подвергшихся профессиональному облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Изучены морфологические характеристики пневмофиброза (ПФ) на материале аутопсий 125 работников предприятия атомной промышленности. При этом учитывались суммарная поглощенная доза в печени внутреннего α -облучения от инкорпорированного ^{239}Pu и доза внешнего γ -облучения. Исследованы три группы биологических образцов ткани легкого (парафиновые блоки). 1-ю группу составили биологические образцы 56 работников с диагнозом плутониевого пневмофиброза (ППФ), 2-ю группу — 34 биологических образца работников с пневмофиброзом

другого генеза (в исходе хронических воспалительных заболеваний легких) (ПФДГ); контрольную группу — 35 биологических образцов работников без легочной патологии.

Характеристика изучаемых групп работников представлена в табл. 1.

С целью проведения обзорной микроскопии образцы ткани легкого окрашивали гематоксилином и эозином. Для определения соединительнотканного каркаса легочной стромы и очагов пневмофиброза парафиновые срезы окрашивали по методу ван Гизона (выявление общего объема фиброза), по Гомори (на ретикулиновый каркас легочной стромы), по Вейгерту (на эластические волокна).

Во всех случаях было проведено углубленное морфологическое изучение аутопсийного материала с применением метода иммуногистохимии (ИГХ). Для иммунного окрашивания использовали пероксидазный метод с полимерной системой детекции (Histofine® Simple Stain MAX PO MULTI, Япония). Срезы инкубировали с моноклональными антителами к каспазе 3, антигену ядер пролиферирующих клеток Ki-67, рецепторам онкопротеина bcl-2, лейкоemia-ингибирующему фактору LIF во влажной камере 60 мин при температуре 37°C (табл. 2).

Для количественной оценки результатов ИГХ-реакции получали микрофотографии образцов ткани с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа “Carl Zeiss Axioskop 40”, цифровой камеры “Jenoptik ProgRes CT3”, персонального компьютера на базе Intel® Core™ i7, программного обеспечения “ProgRes CapturePro 2.5”. Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты.

Количественное исследование проводили с помощью программы компьютерного анализа изображений “Морфология 5.1” (ВидеоТест, Россия). При этом рассчитывали относительную плотность изучаемых структур по отношению к общей площади исследуемого образца по методике, описанной нами ранее [12].

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ “STATISTICA”. В расчетах использовали метод наименьших квадратов для определения параметров нелинейных моделей [13]. Для аппроксимации эмпирических данных использовали модель Вейбулла [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В образцах легочной ткани 1-й группы очаги ПФ обнаруживались преимущественно в периферических и срединных отделах легочной паренхимы. В большинстве случаев ПФ был пред-

Таблица 1. Основные характеристики изучаемых групп работников
Table 1. Main characteristics of the study groups of workers

Характеристика	Группы		
	Группа 1 (ППФ, $n = 56$)	Группа 2 (ПФДГ, $n = 34$)	Группа 3 (Контроль, $n = 35$)
Поглощенная в легком доза внешнего γ -излучения, Гр Mean $\pm$ St, Dev Med (min–max) [LQ – UQ]	1.27 $\pm$ 0.62 1.21 (0.03–3.02) [0.83–1.57]	1.49 $\pm$ 0.72 1.71 (0.01–2.70) [0.99–2.00]	1.46 $\pm$ 0.70 1.53 (0.05–3.14) [0.97–1.92]
Поглощенная в легком доза внутреннего α -излучения, Гр Mean $\pm$ St, Dev Med (min–max) [LQ – UQ]	5.13 $\pm$ 4.77 2.92 (0.66–26.32) [2.34–7.81]	0.16 $\pm$ 0.18 0.08 (0.00–0.63) [0.02–0.23]	0.14 $\pm$ 0.21 0.08 (0.00–1.12) [0.04–0.15]
Продолжительность работы с источниками γ -излучения, лет Mean $\pm$ St, Dev Med (min–max) [LQ – UQ]	13.96 $\pm$ 8.53 12.00 (4.00–40.00) [8.00–18.00]	20.71 $\pm$ 9.06 22.50 (2.00–37.00) [12.00–26.00]	23.06 $\pm$ 8.94 25.00 (2.00–39.00) [17.00–28.00]
Продолжительность контакта с α -облучением, лет Mean $\pm$ St, Dev Med (min–max) [LQ – UQ]	32.88 $\pm$ 7.46 32.00 (12.00–55.00) [28.00–38.00]	34.42 $\pm$ 7.80 33.00 (22.00–56.00) [30.00–38.00]	28.34 $\pm$ 12.44 31.00 (0.00–50.00) [27.00–35.00]
Доля работников, нанятых до 1960 г., абс. (%)	56 (100.00%)	34 (100.00%)	35 (100.00%)

Примечание. Mean $\pm$ St, Dev обозначает среднее значение $\pm$ стандартное отклонение; Med (min – max) обозначает медиану (минимум – максимум); [LQ – UQ] обозначает нижний и верхний квантили.

ставлен крупными очагами разрастания соединительной ткани, местами сливающимися в обширные поля. Между фиброзными очагами определялись прослойки относительно сохраненной легочной альвеолярной ткани (рис. 1). Во всех случаях в препаратах образцов определялся воспалительный клеточный инфильтрат разной степени выраженности, полиморфный по составу. В частности, инфильтрат был представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, сегментоядерными нейтрофилами, макрофагами.

В образцах 2-й группы очаги ПФ наиболее часто определялись в прикорневых областях, перибронхиально и периваскулярно. Очаги сохранившейся легочной паренхимы в основном занимали менее распространенную площадь, чем в 1-й группе, при этом легочная гистоархитектоника подвергалась меньшей трансформации. Также, во всех случаях в препаратах определялся полиморфноклеточный воспалительный инфильтрат разной степени выраженности. Состав инфильтрата в целом не отличался от 1-й группы и был представлен лимфоцитами, плазматическими

клетками, полиморфноядерными нейтрофилами, макрофагами.

В образцах 3-й группы ПФ был выражен незначительно или отсутствовал. В отличие от 1-й и 2-й группы в легочном каркасе преобладали ретикулярные, а не коллагеновые волокна. Клеточный инфильтрат в легочной ткани определялся в единичных случаях и был представлен в основ-

Таблица 2. Панель антител, использованная в иммуногистохимическом исследовании

Table 2. Antibodies used for immunohistochemistry examination

Антитела	Клон	Рабочее разведение	Фирма-изготовитель
Caspase 3	3SCP01	1 : 75	GeneTex, США
Ki-67	MIB-1	1 : 100	DakoCytomation, Германия
bcl-2	100/D5	1 : 100	Cell Marque, США
LIF	polyclone	1 : 100	GeneTex, США

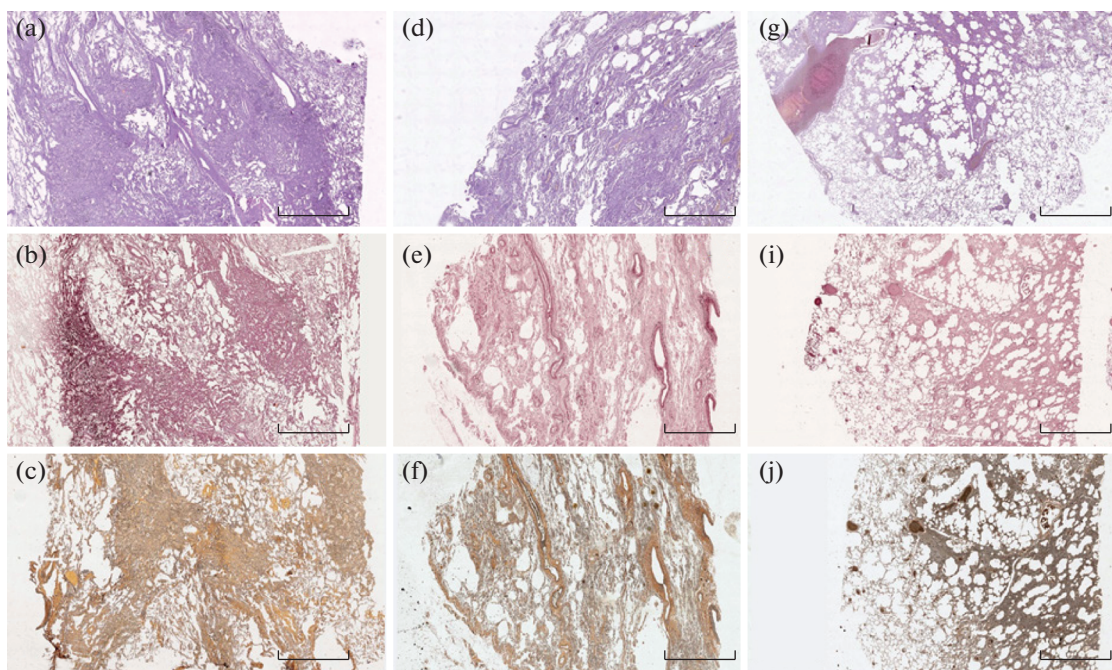


Рис. 1. Очаги фиброза при плутониевом (а–с) и неплутониевом пневмофиброзе (d–f), в сравнении с легочной стромой в контрольной группе (g–j). Окраска гематоксилином и эозином (a, d, g); по Вейгерту на выявление эластических волокон (b, e, i); по Гомори на выявление ретикулярных волокон (c, f, j). Увеличение $\times 12.5$. Маркер 2.5 мм.

Fig. 1. Foci of plutonium-induced (a–c) and non-plutonium-induced (d–f) lung fibrosis compared to lung stroma in specimens of the control group (g–j). Hematoxylin and eosin staining (a, d, g); Wiegert's staining to identify elastic fibers (b, e, i); Gomori's staining to identify reticular fibers (c, f, j). Magnification $\times 12.5$ (scale bar 2.5 mm).

ном интрамукозальными лимфоцитами и альвеолярными макрофагами.

Наибольшая площадь фиброза отмечалась в препаратах первой группы наблюдений. По сравнению с группой ПФДГ фиброз был более выражен на 11%, а с группой контроля – на 40%. При анализе состава соединительной ткани во всех исследованных группах, за исключением третьей, отмечено снижение плотности ретикулярной стромы. В то же время в группах ППФ и ПФДГ отмечено повышение содержания эластических волокон, выраженное их огрубение и повышение содержания при плутониевом и поствоспалительном ПФ. При этом строение эластических волокон в образцах этих групп было резко нарушено. Эластические волокна отличались нарушенной архитектоникой, были деформированы, резко утолщены, неоднородной толщины. Таким образом, при пневмофиброзе, обусловленном внутренним α -облучением от инкорпорированного плутония, изменения легочного соединительно-тканного каркаса имели отличия от таковых при пневмофиброзе, развивающемся при хронических воспалительных заболеваниях легких и только в объеме и локализации процесса.

При исследовании пролиферативной активности клеток легочной паренхимы было выявлено превышение экспрессии белка Ki-67 в образ-

цах первой группы по сравнению с образцами группы контроля на 33% (рис. 2). При этом уровень пролиферативной активности в очагах ПФДГ (2-я группа) снижался по сравнению с третьей группой на 17%, что хорошо согласуется с литературными данными [15].

В развитии пневмофиброза наряду с изменениями клеточной пролиферации важная роль отводится системе клеточного обновления. В нашем исследовании было изучено содержание регуляторов апоптоза каспазы 3 и bcl-2, а также маркера пролиферативной активности Ki-67 в очагах ППФ и ПФДГ.

Данные исследования экспрессии биомолекулярных маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и лейкемия-ингибирующего фактора в легочной ткани образцов исследуемых групп представлены в табл. 3–4.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что при ППФ в легочной ткани отмечено снижение экспрессии онкопротеина bcl-2, в отличие от 2-й группы наблюдений, в которой отмечена выраженная сверхэкспрессия данного маркера. Аналогично более высокий уровень экспрессии маркера апоптоза каспазы 3 обнаруживался во 2-й группе наблюдений, при этом незначительно отличаясь от уровня кон-

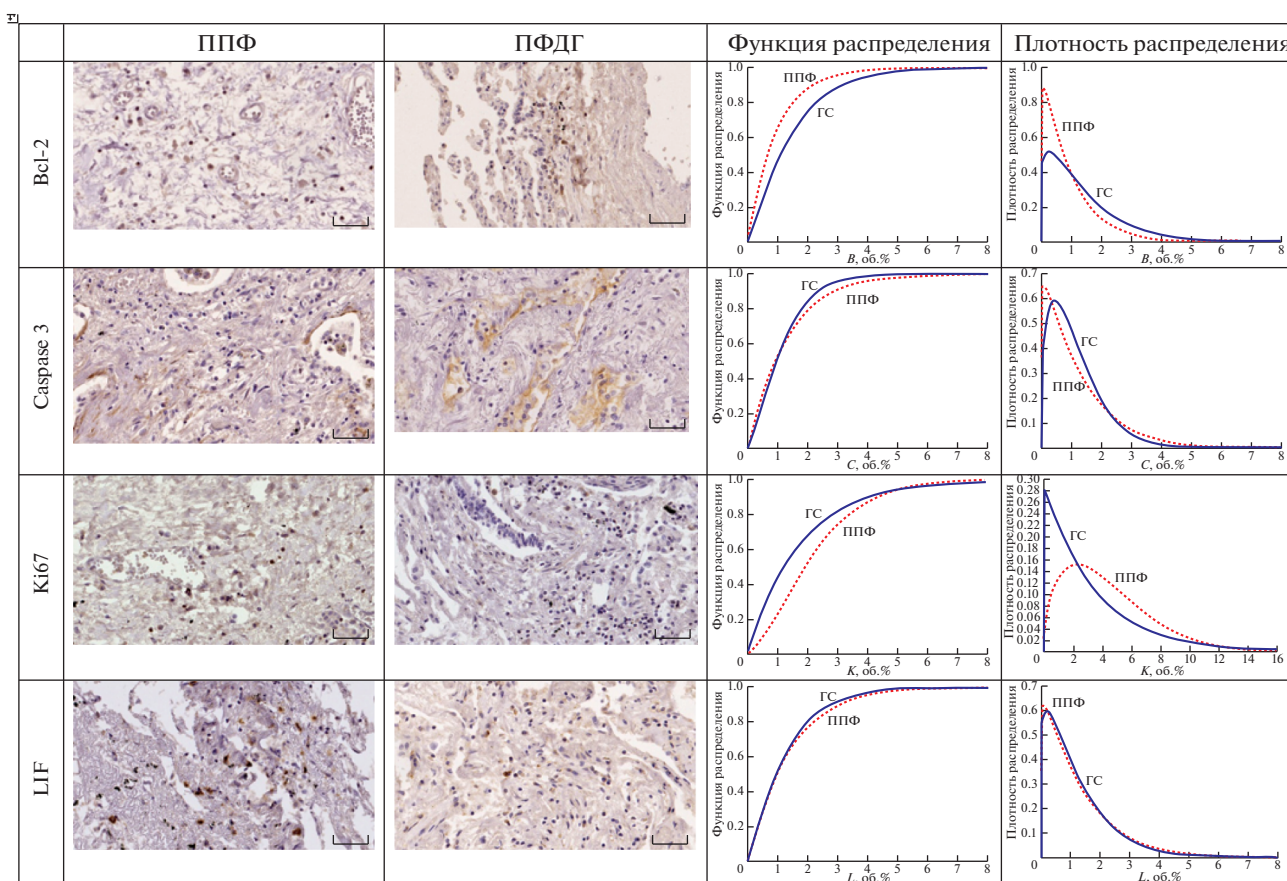


Рис. 2. Экспрессия в очагах пневмофиброза маркеров системы клеточного обновления и лейкоми-ингибирующего фактора при ППФ и ПФДГ. Иммуногистохимический метод с антителами против bcl-2, caspase 3, Ki67, LIF, полимерная тест-система. Увеличение $\times 400$. Маркер 50 мкм.

ППФ — плутониевый пневмофиброз; ПФДГ — пневмофиброз другого генеза; ГС — группа сравнения (ПФДГ).

Fig. 2. Expression of markers of cellular turnover and leukemia inhibitor factor in fibrotic foci in PuPF and non-PuPF specimens. Immunohistochemistry with antibodies for bcl-2, caspase 3, Ki67, LIF, polymer test-system. Magnification $\times 400$ (scale bar 50 μm).

PuLF denotes plutonium-induced pulmonary fibrosis; nonPuPF denotes pulmonary fibrosis of a different origin; GC denotes group of comparison (nonPuPF).

трольной группы. Наименее выраженная экспрессия каспазы 3 определялась в группе ППФ.

Также результаты исследования показали разницу в экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67. Наиболее высокий индекс пролиферации (экспрессия Ki-67) был отмечен в образцах с ППФ, особенно в сравнении с группой ПФДГ. Экспрессия LIF определялась в цитоплазме пневмоцитов в альвеолах и очагах пневмофиброза. Уровень экспрессии LIF в 1-й и 2-й группах был значительно ниже, чем в контрольной группе.

Проведен корреляционный анализ полученных данных.

В первой группе (ППФ) статистически значимых корреляционных взаимосвязей между суммарной поглощенной в легких дозой внешнего γ -излучения, суммарной поглощенной в легких дозой внутреннего α -излучения и экспрессией

маркеров клеточной пролиферации и апоптоза в очагах пневмофиброза не выявлено. В то же время в группе ППФ обнаружена значимая положительная корреляционная зависимость умеренной степени выраженности между экспрессией каспазы 3 и антиапоптотического белка bcl-2 ($r = 0.55$). В группе ПФДГ эта взаимосвязь также определялась, но была значительно слабее ($r = 0.34$). Но в группе ПФДГ выявлены положительные корреляционные связи между суммарной поглощенной в легких дозой внутреннего α -излучения с экспрессией каспазы 3 ($r = 0.47$) и LIF ($r = 0.39$).

В результате регрессионного анализа выявлены статистически значимые линейные зависимости указанных выше показателей от суммарной поглощенной в легких дозы внутреннего α -излучения. Результаты регрессионного анализа показали, что в группе ПФДГ показатели экспрессии

Таблица 3. Дескриптивные характеристики экспрессии биомолекулярных маркеров клеточной пролиферации, апоптоза и LIF в легочной ткани образцов (об. %) группы 1 ($n = 56$), группы 2 ($n = 34$) и контрольной группы ($n = 35$)
Table 3. Descriptive characteristics of the expression of biomolecular markers of cell proliferation, apoptosis and LIF in lung tissue specimens (vol %) of group 1 ($n = 56$), group 2 ($n = 34$) and controls ($n = 35$)

Показатель	Статистические характеристики								
	n	Mean	Med	Min	Max	LQ	UQ	Var	St, dev
Cp32	56	1.456	0.944	0.087	7.180	0.431	1.867	2.419	1.555
	34	1.269	1.033	0.070	4.126	0.541	1.509	1.056	1.027
	35	1.144	0.995	0.052	3.867	0.495	1.577	0.791	0.889
Bcl-2	56	1.176	0.764	0.028	7.483	0.322	1.434	1.864	1.365
	34	1.407	1.245	0.072	4.829	0.468	2.136	1.252	1.119
	35	1.276	0.903	0.088	3.953	0.433	1.839	1.167	1.080
LIF	56	1.303*	1.037	0.033	4.675	0.364	1.974	1.176	1.084
	34	1.315*	1.026	0.028	4.883	0.434	1.888	1.301	1.140
	35	1.974	1.901	0.138	4.419	0.766	3.062	1.645	1.282
Ki-67	56	4.645	3.922	0.110	17.871	2.108	5.810	13.222	3.636
	34	3.418	2.441	0.250	9.581	1.136	5.778	8.244	2.871
	35	4.135	2.940	0.181	24.137	1.250	5.814	22.856	4.721

* Значимое различие средних ($p < 0.05$) с контрольной группой; статистически значимых различий между 1-й и 2-й группами не обнаружено.

Таблица 4. Параметрические характеристики распределений при аппроксимации моделью Вейбулла показателей в группе 1 и группе 2 и значимость различий параметров распределений показателей в группе 1 и группе 2
Table 4. Parametric characteristics of the distributions demonstrated using the Weibull approximation of the observations for groups 1 and 2 and the significance of differences in the distribution parameters between groups 1 and 2

Показатель	Характеристики W-model						Значимость различий			
	группа 1 ($n = 56$)			группа 2 ($n = 34$)			модуль Me	уровень значимости	модуль V	уровень значимости
	Me $\pm \Delta$ Me	V $\pm \Delta$ V	R^2	Me $\pm \Delta$ Me	V $\pm \Delta$ V	R^2	Me1–Me2	p	V1–V2	p
Cp32	0.926 $\pm$ 0.010	1.059 $\pm$ 0.019	0.993	0.948 $\pm$ 0.018	1.337 $\pm$ 0.054	0.984	0.022	0.249	0.278	$<10^{-4}$
Bcl-2	0.680 $\pm$ 0.006	1.056 $\pm$ 0.016	0.996	1.089 $\pm$ 0.022	1.153 $\pm$ 0.041	0.986	0.409	$<10^{-4}$	0.097	0.0122
LIF	0.975 $\pm$ 0.011	1.059 $\pm$ 0.018	0.994	0.952 $\pm$ 0.009	1.137 $\pm$ 0.018	0.997	0.023	0.148	0.078	0.005
Ki-67	3.814 $\pm$ 0.039	1.476 $\pm$ 0.035	0.99	2.407 $\pm$ 0.048	1.005 $\pm$ 0.029	0.989	1.407	$<10^{-4}$	0.471	$<10^{-4}$

каспазы 3 и LIF значительно возрастали с увеличением дозы облучения в диапазоне суммарных поглощенных в легких доз внутреннего α -излучения от 0 до 0.7 Гр (рис. 3–4). Дополнительные расчеты с помощью моделей нелинейного регрессионного анализа не дали положительных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Легочный фиброз — это хроническое заболевание легких, морфологически характеризующееся чрезмерным накоплением внеклеточного матрикса (ВКМ) и ремоделированием архитектуры

легких. Патологические изменения при легочном фиброзе (чрезмерное накопление ВКМ и ремоделирование архитектуры легких) являются следствием нарушений двух физиологически сбалансированных процессов: пролиферации и апоптоза фибробластов, а также накопления и разрушения ВКМ. Когда нормальный баланс между отложением и удалением ВКМ смещается в сторону отложения, избышек ВКМ накапливается. Когда баланс между пролиферацией фибробластов и апоптозом смещается в сторону ускоренной пролиферации или замедления апоптоза, фибробласты (первичные продуценты ВКМ) накапливаются. Большое количество исследовате-

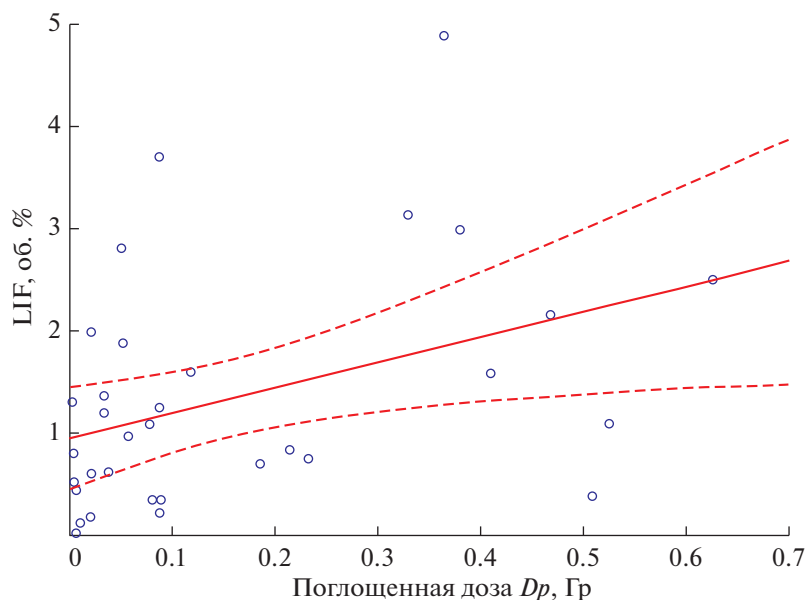


Рис. 3. Зависимость LIF от суммарной поглощенной в легких дозы внутреннего α -излучения (Dp): группа 2, линейная регрессия ($r = 0.395$), $LIF = (0.53 \pm 0.247) + (2.467 \pm 1.031) Dp$.

Fig. 3. LIF association with cumulative lung absorbed dose of internal α radiation (Dp): group 2, Linear regression ($r = 0.395$), $LIF = (0.953 \pm 0.247) + (2.467 \pm 1.031) Dp$.

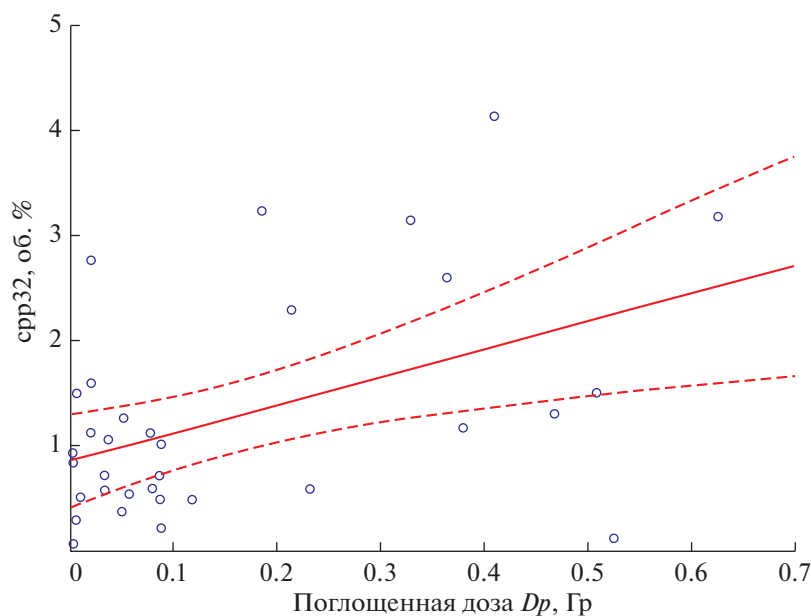


Рис. 4. Зависимость cpr32 от суммарной поглощенной в легких дозы внутреннего α -излучения (Dp): группа 2, линейная регрессия ($r = 0.466$), $cpr32 = (0.853 \pm 0.217) + (2.654 \pm 0.904) Dp$.

Fig. 4. cpr32 association with cumulative lung absorbed dose of internal α radiation (Dp): group 2, Linear regression ($r = 0.466$), $cpr32 = (0.853 \pm 0.217) + (2.654 \pm 0.904) Dp$.

лей описывают склонность различных цитокинов стимулировать и усиливать фиброзный процесс. В то же время в некоторых случаях показана роль определенных цитокинов в ингибировании фиброза [1].

Одним из цитокинов, играющим важную роль в фиброгенезе, является LIF, который способствует активации стромальных фибробластов [6]. Одновременно цитокины группы интерлейкина-6 участвуют в регуляции апоптоза за счет индукции

bcl-2 [8]. Активация каспаз является ключевым моментом в промежуточных и терминальных стадиях апоптоза [16]. Механизм действия каспаз реализуется через инактивацию белков, которые защищают клетку от апоптоза, в частности белка bcl-2. Уменьшение количества этого белка индуцирует развитие апоптоза [17].

В нашем исследовании отмечено, что при внутреннем облучении от инкорпорированных α -активных радионуклидов у лиц с пневмофиброзом, возникающим в исходе хронической обструктивной болезни легких и застойной сердечной недостаточности (ПФДГ), обнаруживается содружественное возрастание экспрессии LIF и проапоптотической каспазы 3 при увеличении дозы облучения в диапазоне суммарных поглощенных в легких доз внутреннего α -излучения от 0 до 0.7 Гр. В то же время в группе ППФ подобные связи не обнаружены. Однако в предыдущих работах были установлены значимые корреляционные связи выраженности фиброза в легочной ткани и накопления в очагах фиброза коллагенов III и V типов с суммарной поглощенной в легких дозой внутреннего α -излучения при ППФ [12]. Полученный результат можно объяснить тем, что высокие (>1.0 Гр) суммарные поглощенные в легких дозы внутреннего α -излучения, при которых развивается ППФ, вызывают детерминированный эффект в легочной ткани с развитием фатального повреждения эпителиальных клеток, лучевого пневмонита и лучевого пневмофиброза в исходе события. Поэтому взаимосвязи между дозой внутреннего α -облучения и нарушением системы клеточного обновления при ППФ методами, которые применяются в настоящем исследовании, достоверно установить не удастся.

При обоих изучаемых видах пневмофиброза у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, отмечена положительная корреляция между экспрессией проапоптотических и антиапоптотических маркеров, что подтверждает данные о повреждающем действии ИИ на элементы системы клеточного обновления в легочной ткани.

В развитии плутониевого и поствоспалительного пневмофиброза структурные изменения соединительной ткани были статистически значимо взаимосвязаны с суммарной дозой и продолжительностью внутреннего α -излучения от инкорпорированных радионуклидов.

Обнаружена значимая связь между внутренним α -облучением от инкорпорированного плутония и особым типом пневмофиброза, отличающегося от пневмофиброза, возникающего в исходе хронической обструктивной болезни легких и застойной сердечной недостаточности [12, 18].

Содержание белков-регуляторов системы апоптоза в очагах плутониевого пневмофиброза значительно отличалось от очагов поствоспалитель-

ного фиброза, что хорошо согласуется с литературными данными [19].

Таким образом, выявлена зависимость нарушений процессов клеточного обновления и пролиферации от суммарной поглощенной в легких дозы внутреннего α -излучения в очагах легочного пневмофиброза, что хорошо согласуется с литературными данными [15]. Кроме того, при суммарной поглощенной в легких дозе внутреннего α -излучения до 0.7 Гр выявлена значимая линейная зависимость между экспрессией цитокина LIF и проапоптотической каспазой 3, что, вероятно, имеет значение в развитии и прогрессировании плутониевого пневмосклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Todd N.W., Luzina I.G., Atamas S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis // *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012. V. 5. № 1. P. 11.
2. Yamada K., Huang Z., Raska M. et al. Leukemia Inhibitory Factor Signaling Enhances Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy // *Kidney Disease*. 2020. V. 6. P. 168–180.
3. Guimbaud R., Abitbol V., Bertrand V. et al. Leukemia inhibitory factor involvement in human ulcerative colitis and its potential role in malignant course // *Eur. Cytokine Network*. 1998. V. 9. № 4. P. 607–612.
4. Hellweg C.E., Shinde V., Srinivasan S.P. et al. Radiation Response of Murine Embryonic Stem Cells // *Cells*. 2020. V. 9. № 7. P. 1650.
5. Wang H., Wang J., Zhao Y. et al. LIF is essential for ISC function and protects against radiation-induced gastrointestinal syndrome // *Cell Death & Disease*. 2020. V. 11. № 7. P. 588.
6. Yue X., Zhao Y., Zhang C. et al. Leukemia inhibitory factor promotes EMT through STAT3-dependent miR-21 induction // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 4. P. 3777–3790.
7. Бисалиев Р.В. Состояние респираторного тракта человека и экспериментальных животных при радиационном воздействии // *Совр. наукоемкие технологии*. 2007. № 5. С. 62–63. [Bisaliyev R.V. Sostojanie respiratornogo trakta cheloveka i jeksperimental'nyh zhivotnyh pri radiacionnom vozdejstvii // *Sovremennye naukoemkie tehnologii*. 2007. № 5. P. 62–63. (In Russian)]
8. Kuwano K. Epithelial Cell Apoptosis and Lung Remodeling // *Cell. Molec. Immunol*. 2007. V. 4. № 6. P. 419–429.
9. Gilbert E.S., Sokolnikov M.E., Preston D.L. et al. Lung Cancer Risks from Plutonium: An Updated Analysis of Data from the Mayak Worker Cohort // *Radiat. Res*. 2013. V. 179. P. 332–342. <https://doi.org/10.1667/RR3054.1>
10. Azizova T.V., Zhuntova G.V., Haylock R.G.E. et al. Chronic bronchitis incidence in the extended cohort of Mayak workers first employed during 1948–1982 // *Occup. Environ. Med*. 2017. V. 74. P. 105–113. <https://doi.org/10.1136/oemed-2015-103283>

11. *Сагиндикова Г.Е.* Морфологические и молекулярно-биологические особенности патологии легких, развившейся в условиях повышенной радиации: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 240 с. [*Sagindikova G.E.* Morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie osobennosti patologii legkih, razvivshejsja v usloviyah povyshennoj radiacii. [dissertation]. Moskva, 2007. 240 p. (In Russian)]
12. *Sychugov G., Azizova T., Osovets S. et al.* Morphological features of pulmonary fibrosis in workers occupationally exposed to alpha radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 2020. V. 96. № 4. P. 448–460.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1721601>
13. *Lawson C.L., Hanson R.J.* Solving least squares problems. Revised republication. Philadelphia (PA): Society for Industrial and Applied Mathematics, 1996. 352 p.
14. *Padgett W.J.* Weibull distribution // *International encyclopedia of statistical science* / Ed. M. Lovric. Berlin (Heidelberg): Springer, 2011. 1673 p.
15. *Kogan E.A., Cherniaev A.L., Chuchalin A.G. et al.* Morphologic and molecular-genetic characterization of lung cancer developing in people who have worked at nuclear facilities and who have lived in Russian territories polluted after the accident at the Chernobyl power plant // *Ark. Patol.* 1999. V. 61. № 1. P. 22–26.
16. *Earnshaw W.C., Martins L.M., Kaufmann S.H.* Mammalian caspases: structure, activation, substrates and function during apoptosis // *Annu. Rev. Biochem.* 1999. V. 68. P. 383–424.
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.383>
17. Robbins basic pathology / Ed. V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, J.A. Perkins. Tenth ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2018. 908 p.
18. *Azizova T., Moseeva M., Grigoryeva E. et al.* Registry of Plutonium-induced Lung Fibrosis in a Russian Nuclear Worker Cohort // *Health Phys.* 2020. V. 118. № 2. P. 185–192.
<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001131>
19. *Nielsen C.E., Wang X., Robinson R.J. et al.* Carcinogenic and inflammatory effects of plutonium-nitrate retention in an exposed nuclear worker and beagle dogs // *Int. J. Radiat. Biol.* 2014. V. 90. № 1. P. 60–70.

Leukemia Inhibitory Factor and Cellular Turnover in Various Types of Pulmonary Fibrosis in Plutonium Production Workers

**G. V. Sychugov^a, E. L. Kazachkov^b, S. V. Osovets^b, E. S. Grigoryeva^b,
A. G. Sychugov^a, and T. V. Azizova^{b, #}**

^a *South Ural State Medical University affiliated to the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia*

^b *Southern Urals Biophysics Institute affiliated to the Russian Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia*

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

The present study was aimed to identify types of morphological and functional interactions between the leukemia inhibiting factor and the complex of cellular turnover regulators in pulmonary structures altered due to various types of fibrosis in individuals occupationally exposed to ionizing radiation. Morphological features of pulmonary fibrosis were examined in biological specimens of lung tissues collected during autopsies (paraffin-embedded tissue sections) from 56 workers who had been diagnosed with plutonium-induced pulmonary fibrosis (PuPF) when they had been alive, 34 workers who had been diagnosed with pulmonary fibrosis of a different origin (as an outcome of chronic inflammatory pulmonary diseases) (non-PuPF) and 35 workers without any lung disease (controls). A thorough morphological examination of lung tissue specimens for all cases was performed using immunohistochemistry (IHC). Quantification of the IHC observations was carried out using “Morphology 5.1” computer image analysis. Markers of cell proliferation, apoptosis and leukemia inhibitor factor were demonstrated to be associated with the cumulative lung absorbed dose of internal α -radiation.

Keywords: apoptosis, proliferation, leukemia inhibitory factor, α -radiation, ionizing radiation, Mayak PA

УДК 539.163:546.36 (539.166.3+502.521+630*81)

ИЗМЕНЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ В СОСНЯКАХ МШИСТЫХ В ЗОНЕ ОТЧУЖДЕНИЯ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

© 2021 г. Д. К. Гарбарук^{1,*}, А. В. Углынец¹, М. В. Кудин¹

¹ Государственное природоохранное научно-исследовательское учреждение
“Полесский государственный радиационно-экологический заповедник”, Хойники, Республика Беларусь

*E-mail: dima.garbaruk.77@mail.ru

Поступила в редакцию 18.03.2021 г.

После доработки 20.06.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Возобновление исследований на постоянных пунктах наблюдения радиационно-экологического мониторинга позволило оценить изменение радиационной обстановки в сосняках мшистых ближней зоны Чернобыльской АЭС через 30 лет после аварии. Выявлены особенности динамики мощности дозы γ -излучения, плотности загрязнения почв ^{137}Cs , очищения древесины и коры сосны от ^{137}Cs за последние 20–25 лет. Установлено, что снижение этих показателей протекает быстрее радиоактивного распада и сделанных ранее прогнозов. Даны уточненные прогнозы. Определены основные факторы, влияющие на изменение радиационной обстановки в сосняках мшистых зоны отчуждения Чернобыльской АЭС.

Ключевые слова: ^{137}Cs , мощность дозы, плотность загрязнения почвы, удельная активность, древесина, кора, сосняк мшистый, зона отчуждения

DOI: 10.31857/S0869803121050064

Вследствие аварии на Чернобыльской АЭС (далее ЧАЭС) радиоактивными выбросами было загрязнено около 20000 км², или 22% лесов Беларуси [1]. На прилегающей к ЧАЭС территории сразу после аварии была установлена зона эвакуации (отчуждения), из которой эвакуировано население и прекращена хозяйственная деятельность. В 1988 г. в ее границах был образован Полесский государственный радиационно-экологический заповедник.

С 1987 г. сотрудниками Института леса БССР (ныне ГНУ “Институт леса НАН Беларуси”) были организованы радиоэкологические исследования в лесных насаждениях загрязненной части лесного фонда страны. В лесах зоны отчуждения на “ближнем” следе радиоактивных выпадений (до 30 км) в 1987–1994 гг. было заложено 15 опытных объектов, большая часть которых расположена в сосновых лесах [2]. Сосняки занимают 43.2% лесопокрытой площади заповедника. В их структуре доминирует (51.7%) мшистый тип леса [3].

Регулярные радиоэкологические наблюдения на объектах осуществлялись до 2006 г., периодические — до 2010 г. Результаты исследований опубликованы в монографии [2] и десятках других работ. В них освещены вопросы формирования радиационной обстановки в лесных экосистемах после аварии на ЧАЭС, миграции ^{137}Cs и

^{90}Sr в почвах, распределения и динамики их в компонентах древесных растений, влияния на эти процессы экологических факторов, даны прогнозные оценки изменения загрязненности лесных почв и компонентов древесных пород и ряд других вопросов.

В целях продолжения многолетних радиоэкологических наблюдений в 2016–2018 гг. были возобновлены исследования на пяти объектах ГНУ “Институт леса НАН Беларуси” в сосняках мшистых. Полученные результаты с учетом имеющихся данных позволяют проанализировать динамику загрязнения ^{137}Cs отдельных компонентов сосновых насаждений за прошедшее после аварии время, в течение которого запас ^{137}Cs в лесных биогеоценозах в результате радиоактивного распада (период полураспада ^{137}Cs — 30.07 лет) сократился как минимум в 2 раза по отношению к выпавшему количеству.

Цель работы — на основе многолетних данных оценить изменение радиационной обстановки в сосняках мшистых в зоне отчуждения ЧАЭС через 30 лет после аварии, выявить особенности очищения верхнего слоя почв, древесины и коры сосны от ^{137}Cs , установить влияние на эти процессы отдельных экологических факторов.

Таблица 1. Характеристика насаждений сосны в год закладки ППН (по [2])**Table 1.** Characteristics of pine stands in the year of laying the permanent monitoring point (PMP) (by [2])

Шифр ППН	Год закладки	Расстояние и направление от ЧАЭС	Состав древостоя	Возраст, лет	Средние		Класс бонитета
					H, м	D, см	
Мс-1	1987	11 км на С	10С	12	4.1	4.0	II
Кл-1	1993	22 км на С-В	10С	25	11.5	10.7	II
Кр-1	1988	20 км на С-В	10С	20	7.8	8.3	II
Пг-1	1987	25 км на С	10С	25	12.8	11.6	I
Гн-1	1987	35 км на С-З	10С	20	9.2	8.3	II

Таблица 2. Характеристика насаждений сосны в год последней таксации**Table 2.** Characteristics of pine stands in the year of the last taxation

Шифр ППН	Год таксации	Возраст, лет	Средние		Класс бонитета	Густота, шт./га	Сумма площадей сечений, м ² /га	Запас, м ³ /га
			H, м	D, см				
Мс-1	2016	41	13.4	11.9	II.1	2912	32.3	221
Кл-1	2017	49	14.8	15.0	II.4	2296	40.6	300
Кр-1	2018	50	15.9	17.5	II.0	1969	47.7	375
Пг-1	2016	54	18.2	16.9	I.6	2304	51.6	452
Гн-1	2016	49	16.0	15.4	I.9	2316	46.4	356

Таблица 3. Характеристика нижних ярусов насаждений**Table 3.** Characteristics of the lower layers of pine stands

Шифр ППН	Густота, шт./га/средняя высота, см		Проективное покрытие почвы, %	
	подроста	подлеска	травянистыми растениями	мхами
Мс-1	—	—	—	70
Кл-1	96/17	8/46	<1	70
Кр-1	108/22	176/51	<5	50
Пг-1	64/18	112/35	<2	80
Гн-1	24/19	124/39	<2	70

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

На объектах ГНУ “Институт леса НАН Беларуси” в 2016–2018 гг. заложили постоянные пункты наблюдения (ППН) радиационно-экологического мониторинга размером 50 × 50 м в соответствии с действующими в Беларуси нормативными документами [4, 5] с сохранением за ними присвоенных шифров. Таксацию насаждений и определение таксационных показателей выполняли в соответствии с описанными в источниках [6–8] методами, густоту и высоту подроста и подлеска определяли путем сплошного перечета и замеров, процент проективного покрытия почвы травянистыми растениями и мхами — глазомерно.

Таксационная характеристика насаждений в год закладки приведена в табл. 1, в год последней таксации — в табл. 2, характеристика нижних ярусов фитоценозов — в табл. 3.

Объекты исследований — чистые насаждения сосны обыкновенной искусственного происхождения мшистого типа леса в белорусском секторе зоны отчуждения ЧАЭС, произрастающие на дерново-подзолистых слабоподзоленных (старопахотных) связнопесчаных почвах, развивающихся на водно-ледниковых песчаных отложениях. Тип лесорастительных условий — А₂.

Отбор проб почвы и биологических образцов сосны на ППН производили теми же способами и аналогичными пробоотборниками, что и сотруд-

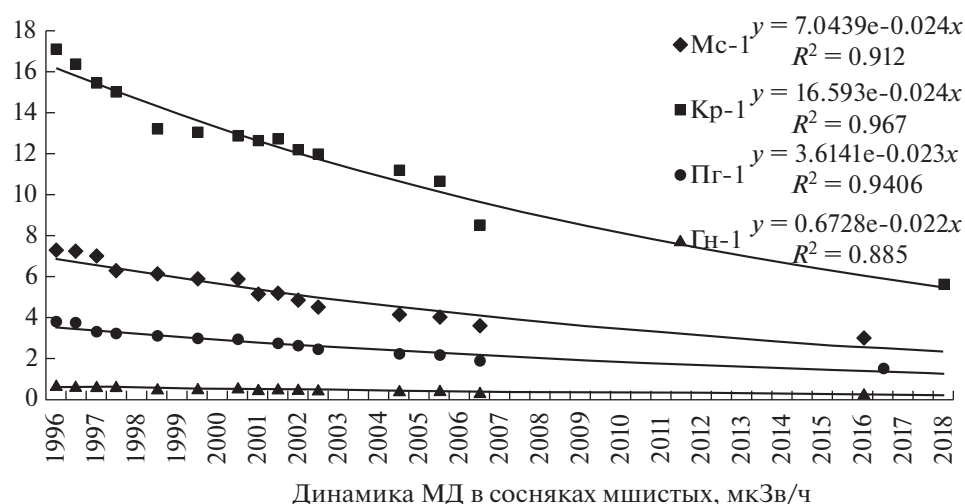


Рис. 1. Динамика МД в сосняках мшистых, мкЗв/ч.

Fig. 1. Dynamics of the γ -radiation dose rate in mossy pine forests, $\mu\text{Sv h}^{-1}$.

ники ГНУ “Институт леса НАН Беларуси”, и в соответствии с [4, 5]. Мощность дозы γ -излучения (далее МД) на ППН измеряли в местах отбора проб почвы дозиметром-радиометром МКС–АТ6130 (Атомтех, Беларусь).

Удельную активность (далее A_y) ^{137}Cs в пробах почвы и образцах древесины и коры сосны определяли в лаборатории спектрометрии и радиохимии заповедника на сцинтилляционном гамма-бета-спектрометре МКС–АТ1315 (Атомтех, Беларусь).

Для расчетов коэффициентов перехода (далее K_n) в ткани сосны для построения временных рядов и графиков использовали предоставленные И.М. Булавиком многолетние данные замеров МД, A_y ^{137}Cs древесины и коры, величины плотности загрязнения почв ^{137}Cs (далее ПЗ) на опытных объектах за 1987–2010 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика мощности дозы γ -излучения. В многолетней динамике МД в лесах выделено два этапа – интенсивного и медленного снижения. Сразу после радиоактивных выпадений МД в лесных фитоценозах была очень высокой в связи с пространственным распределением радионуклидов. Основной вклад в γ -фон вносили ^{144}Ce , ^{106}Ru , ^{134}Cs и ^{137}Cs . До середины 1990-х годов за счет распада короткоживущих радионуклидов МД в лесах снижалась быстро: в 1987–1990 гг. на 19–20% в год, в 1990–1992 гг. на 8–10% в год. С 1996 г., когда МД стал формировать преимущественно ^{137}Cs при парциальном вкладе в радиоактивное загрязнение почв 97%, процесс ее падения замедлился [2].

На втором этапе МД на ППН уменьшается по экспоненциальным кривым, приближающимся к

прямым линиям, и на высоком уровне значимости аппроксимируются уравнениями этой функции (рис. 1).

За 1996–2016 (2018) гг. МД на ППН уменьшилась на 55.7–59.5% (67.0%) при темпах снижения 2.8–3.0% в год. Это быстрее естественного радиоактивного распада ^{137}Cs для анализируемого периода (2.3% в год) и среднегодовых темпов падения МД на “дальнем” следе радиоактивных выпадений (2.2%) через 30 лет после аварии на ЧАЭС [9]. Между этим показателем и расстоянием до ЧАЭС прослеживается недостоверная (здесь и далее по шкале Чеддока) обратная средняя корреляционная связь ($R = -0.628$). Снижение МД в лесах обусловлено естественным распадом γ -излучающих радионуклидов, миграцией их вглубь по профилю почвы, экранированием излучения верхними слоями почвы и лесной подстилкой, поглощением растительностью [1, 10].

По прогнозу [10] к 2025 г. МД должна выйти на уровень 2.95–3.20 мкЗв/ч (ППН Мс-1), 1.85–2.19 мкЗв/ч (ППН Пг-1), 8.0–9.0 мкЗв/ч (ППН Кр-1), но уже в 2016–2018 гг. она опустилась до 3.04, 1.53 и 5.65 мкЗв/ч соответственно. Период полураспада МД для этапа медленного снижения определен величиной 15–18 лет [11]. За 2002–2020 гг. ожидалось ее падение в 2 раза. За 14–16 лет (с 2002 по 2016–2018 гг.) она уменьшилась в 1.6–2.1 раза. При таких темпах к 2020 г. МД понизится в 2.1–2.4 раза. Следовательно, реальное смягчение γ -фона в сосняках мшистых зоны отчуждения ЧАЭС протекает быстрее прогнозного.

Динамика поверхностного загрязнения почв ^{137}Cs . Высокая мозаичность пространственного распределения радиоактивных выпадений в зоне отчуждения на фоне общей тенденции снижения

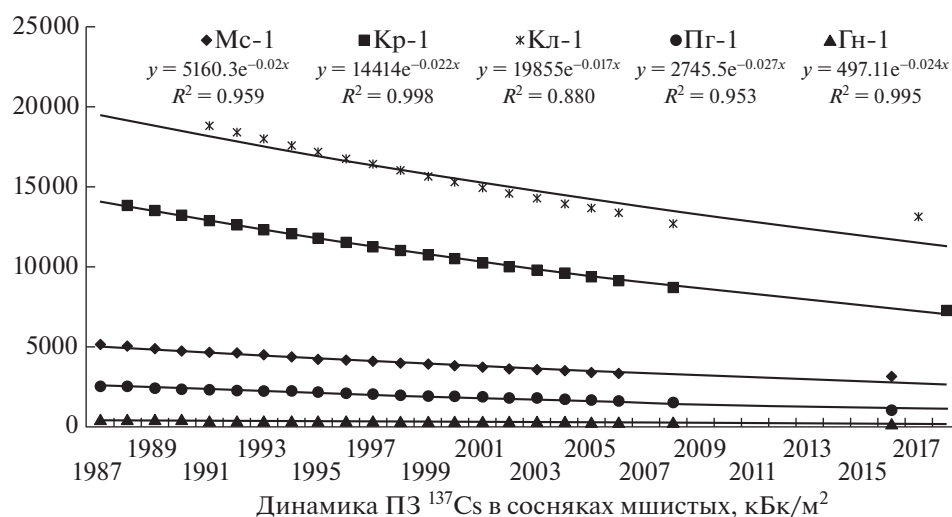


Рис. 2. Динамика ПЗ ^{137}Cs в сосняках мшистых, $\text{кБк}/\text{м}^2$.

Fig. 2. Dynamics of ^{137}Cs soil contamination density in mossy pine forests, kBq m^{-2} .

загрязнения почв по мере удаления от ЧАЭС [12] обусловили широкий диапазон значений ПЗ ^{137}Cs в сосняках мшистых. Ее изменение за 26–30 лет графически отображается почти прямыми линиями, которые весьма надежно аппроксимируются экспоненциальными уравнениями регрессии (рис. 2), что говорит об однотипном процессе очищения верхнего 200-миллиметрового слоя почвы от ^{137}Cs на всех объектах.

За анализируемый период за счет радиоактивного распада ^{137}Cs ПЗ на ППН должна была снизиться на 45.1–49.9%, в среднем на 1.7% в год. Фактически она уменьшилась на 30.3–59.7% при темпах снижения 1.2–2.1% в год (табл. 4). Очищение верхнего 200-миллиметрового слоя почв от ^{137}Cs в сосняках мшистых в зоне отчуждения протекает несколько медленнее, чем в загрязненной части лесного фонда Беларуси – около 2.0–2.1% в год [1, 9].

Изменение относительной разницы между фактическим снижением ПЗ ^{137}Cs и естественным распадом ^{137}Cs в насаждениях от –14.8% до +10.9% говорит о наложении на процесс распада радионуклида других факторов. В балансе запаса ^{137}Cs в верхнем 200-миллиметровом слое почвы расход радионуклида, помимо радиоактивного распада, определяется корневым поступлением его в растения, миграцией в нижележащие слои почвы; приход – возвратом с растительным опадом и отпадом в лесную подстилку и переходом в минеральную часть почвы. В зависимости от соотношения прихода и расхода ^{137}Cs очищение от него почв по отношению к радиоактивному распаду ускоряется или замедляется.

За год с вертикальным и поверхностным стоком за пределы почвенного профиля уходят десятые доли процента содержащихся там радионуклидов [13]. Вклад вертикальной составляющей

Таблица 4. Снижение ПЗ ^{137}Cs в сосняках мшистых

Table 4. Reduction of ^{137}Cs soil contamination density in mossy pine forests

Шифр ППН	Период (продол- жительность, лет)/расстояние до ЧАЭС, км	ПЗ на начало периода, кБк/м ² (Ки/км ²)	ПЗ на конец периода		Снижение ПЗ за			Относительная разница между фактическим снижением ПЗ и распадом ¹³⁷ Cs, %
			кБк/м ² (Ки/км ²)	%	период		год	
					кБк/м ² (Ки/км ²)	%		
Кл-1	1991—2017 (26)/22	18870 (510.0)	13154 (355.5)	69.7	5716 (154.5)	30.3	1.2	—14.8
Мс-1	1987—2016 (29)/11	5180 (140.0)	3153 (85.2)	60.9	2027 (54.8)	39.1	1.4	—9.7
Кр-1	1988—2018 (30)/20	13870 (374.9)	7269 (196.5)	52.4	6601 (178.4)	47.6	1.6	—2.3
Гн-1	1987—2016 (29)/35	481 (13.0)	230 (6.2)	48.0	250 (6.8)	52.0	1.8	+3.2
Пг-1	1987—2016 (29)/25	2590 (70.0)	1044 (28.2)	40.3	1546 (41.8)	59.7	2.1	+10.9

Таблица 5. Прогнозные показатели очищения почв от ^{137}Cs в сосняках мшистых
Table 5. Forecast indicators of soil purification from ^{137}Cs in mossy pine forests

Шифр ППН	ПЗ, кБк/м ² (Ки/км ²)		Уточненные		Прогноз на 2035 г.	
	1991	2021	ПЗ 2021/ ПЗ 1991 г., %	период полу- очистения, лет	ПЗ, кБк/м ² (Ки/км ²)	ПЗ 2035/ ПЗ 2021, %
Кл-1	18870 (510.0)	11745 (317.4)	37.8	27	9193 (248.5)	51.3
Мс-1	4726 (127.7)	2626 (71.0)	44.4	23	1985 (53.6)	58.0
Кр-1	12949 (350.0)	6928 (187.2)	46.5	22	5077 (137.2)	60.8
Гн-1	439 (11.9)	220 (5.9)	49.9	20	157 (4.2)	64.2
Пг-1	2363 (63.9)	1104 (29.8)	53.3	19	758 (20.5)	67.9

миграции ^{137}Cs в балансе его запасов в 200-мм слое почвы не превышает 2% от радиоактивного распада [14].

В биологический круговорот ежегодно включаются лишь десятые доли процента запаса радионуклидов [15], поглощение и аккумуляция ^{137}Cs растительностью существенно влияет на уменьшение его запасов в почвах лесного фонда Беларуси [1]. За вегетационный период в надземную фитомассу средневозрастных сосняков поступает большее количество этого радионуклида (0.7–1.8% от общего его содержания в почве), чем возвращается с опадом (0.1–0.5% от количества, содержащегося в насаждении) [16]. В середине 2000-х годов в древесине с корой в сосняке мшистом было аккумулировано 42.2–77.5% запаса ^{137}Cs от общего в деревьях [17]. В середине 2010-х годов в этих тканях содержалось 4.3% от его запаса в биогеоценозе (без сучьев и хвой) [18]. Запасы ^{137}Cs в подросте, подлеске и живом напочвенном покрове в надземной фитомассе данного типа леса не превышают 10% [17, 18]. В исследованных сосняках эти элементы лесного фитоценоза, кроме мхов, представлены мизерным количеством растений (табл. 3) и, следовательно, ничтожной биомассой. Корреляционная связь относительного снижения ПЗ ^{137}Cs с проективным покрытием почвы мхами крайне слабая ($R = 0.205$). Следовательно, основную роль в круговороте радионуклида в сосновых насаждениях на ППН играет древостой.

На содержание ^{137}Cs в компонентах древостоя сосны основное влияние оказывают величина $K_{\text{п}}$ ^{137}Cs и биомасса на единице площади [19]. В древостоях с низкими запасами стволовой древесины ПЗ ^{137}Cs уменьшается медленнее естественного распада радионуклида, а в самом продуктивном насаждении – быстрее (табл. 2, 4). Величины относительного снижения ПЗ ^{137}Cs в сосняках мшистых тесно ($R = 0.963$) и достоверно ($p < 0.01$) связаны с классами бонитета древостоев. Вероятно, более продуктивные насаждения сосны, произрастающие в более благоприятных лесорастительных

условиях, больше выносят ^{137}Cs из почвы и аккумулируют его в фитомассе деревьев.

В расположенных в 11–22 км от реактора сосняках ПЗ ^{137}Cs снижалась на 2.3–14.8% медленнее естественного его распада, на удаленных от ЧАЭС на 25 и 35 км объектах – на 10.9 и 3.2% быстрее (табл. 4). Однако низкие коэффициенты корреляции расстояния объектов до реактора с абсолютным снижением ПЗ ($R = 0.487$) и с относительной разницей фактического снижения ПЗ и радиоактивным распадом ^{137}Cs ($R = 0.546$) указывают на слабое влияние данного фактора на очищение 200-мм слоя почвы от ^{137}Cs в пределах зоны отчуждения.

Ожидаемое количество ^{137}Cs в слое 0–200 мм автоморфных почв к 2021 г. должно составить около 44% по отношению к 1991 г. при периоде их полураспада 28 лет [2]. С учетом полученных данных снижение ПЗ ^{137}Cs в 2021 г. будет приближаться к прогнозной величине только на одном ППН (Мс-1), а уточненное время полуснижения загрязнения почв во всех насаждениях ниже прогнозного. В каждом насаждении оно индивидуально и снижается по мере удаления от реактора. К 2035 г. ожидается снижение ПЗ ^{137}Cs на 51–68% по сравнению с 1991 г. (табл. 5).

Динамика загрязнения древесины сосны ^{137}Cs . Вопросы многолетней динамики накопления радионуклидов древесным ярусом достаточно хорошо освещены для первых 10–20 лет ([10, 19–21] и др.).

В белорусском секторе зоны отчуждения ЧАЭС A_y ^{137}Cs в древесине достигла максимальной концентрации в 1992–1996 гг. и после короткой стабилизации стала медленно снижаться [2]. Пик его содержания в древесине сосны на ППН наступил через 6–9 лет после радиоактивных выбросов [22, 23]. В дальней зоне ЧАЭС это произошло несколько позже [24]. Связи времени достижения максимума A_y ^{137}Cs в этой ткани с расстоянием до ЧАЭС не выявлено ($R = 0.334$).

После достижения наибольшего содержания ^{137}Cs в надземной фитомассе установилось устой-



Рис. 3. Динамика A_y ^{137}Cs в древесине сосны после наступления пика содержания в сосняках мшистых, Бк/кг.
Fig. 3. Dynamics of the specific activity of ^{137}Cs in pine wood after the peak of the content in mossy pine forests, Bq kg $^{-1}$.

чивое квазиравновесное распределение его в системе “почва—растение” [25]. Последующее снижение концентрации радионуклида в древесине сосны в сосняках мшистых протекает с разной скоростью и описывается экспоненциальными кривыми, стремящимися к прямым линиям. Этот процесс на большинстве ППН, кроме ППН Мс-1, на 67.8–80.2%-ном уровне значимости аппроксимируется экспоненциальной функцией (рис. 3).

На ППН снижение A_y ^{137}Cs в древесине сосны происходило достоверно синхронно с уменьшением ПЗ (табл. 6). Это объясняется существующими прямыми корреляционными связями и функциональными зависимостями между этими показателями [2, 10, 21 и др.]. Самая низкая корреляция между этими показателями наблюдается на ППН Мс-1.

Сокращение поступления ^{137}Cs в древесную ткань обусловлено естественным его распадом, уменьшением корневого поступления радионуклида в растения за счет оттока его вниз по профилю почвы, снижением доступного для поглощения корнями растений количества радионуклида в связи с переходом в фиксированную форму [2, 9, 10, 15, 26]. По этим причинам в стволах сосны

ежегодно образуется более “чистая” древесина. Увеличение ее прироста с меньшей концентрацией ^{137}Cs и перераспределение радионуклида по стволу [2, 10, 20, 26] фактически обеспечивают его разбавление в этой ткани.

За время наблюдений общее снижение A_y ^{137}Cs в древесной ткани сосны по отношению к пику накопления составило 43.0–71.2% (1.8–3.1% в год), в том числе за счет радиоактивного распада – 38.4–42.5%. В большинстве насаждений ее очищение протекало на 14.2–30.0% быстрее распада радионуклида, приближаясь к нему (0.5%) только на самом близком к ЧАЭС объекте (Мс-1) (табл. 7).

Разные уровни содержания ^{137}Cs в деревьях и насаждениях обусловлены совокупностью физиологических и биогеохимических процессов, распределением радионуклидов и корневых систем растений в почвенных горизонтах, наличием в каждом из горизонтов доступных форм радионуклида [26].

По мере “старения” деревьев физиологические процессы в них замедляются. Поэтому наиболее интенсивно ^{137}Cs депонируется в древесине сосны молодых и средневозрастных насаждений [10, 21]. С возрастом содержание радионуклида в

Таблица 6. Коэффициенты корреляции между A_y ^{137}Cs в древесине сосны и ПЗ

Table 6. Correlation coefficients of the specific activity of ^{137}Cs in pine wood and the density of soil contamination

Шифр ППН	Мс-1	Кл-1	Кр-1	Пг-1	Гн-1
Период	1992–2016	1994–2017	1994–2018	1995–2016	1993–2016
Коэффициенты корреляции	0.586	0.843	0.888	0.759	0.838
Критерий Пирсона для $p = 0.05$	0.514	0.532	0.532	0.553	0.514

Таблица 7. Снижение A_y ^{137}Cs в древесине сосны после наступления пика**Table 7.** Decrease in the specific activity of ^{137}Cs in pine wood after the peak of the content

Шифр ППН	Период (продолжительность, лет)/расстояние до ЧАЭС, км	A_y , Бк/кг		Снижение A_y за			Относительная разница между фактическим снижением A_y и распадом ^{137}Cs , %
		на время пика накопления	на конец наблюдений	период		год	
				Бк/кг	%	%	
Мс-1	1992—2016 (24)/11	6697	3816	2881	43.0	1.8	0.5
Кр-1	1994—2018 (24)/20	51 600	22 364	29 236	56.7	2.4	14.2
Пг-1	1995—2016 (21)/25	6031	2491	3540	58.7	2.8	20.3
Гн-1	1993—2016 (23)/35	1998	646	1352	67.7	2.9	26.5
Кл-1	1994—2017 (23)/22	67 200	19 366	47 874	71.2	3.1	30.0

Таблица 8. Динамика K_n ^{137}Cs в древесину сосны в зоне отчуждения ЧАЭС по данным разных авторов, $n \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг}$

Годы, источник	1996–2001 [2]	2003–2004 [30]	2005 [31]	2009–2010 [32]	2014 [18]
K_n	2.53	2.0–2.2	1.42	1.75–2.04	0.51–1.68

этой ткани по одним сведениям [27] повышается, по другим [15] — понижается, а между классами возраста древостоев и уровнями накопления ^{137}Cs компонентами сосны существуют обратные корреляционные зависимости. Согласно [2] строгая закономерность аккумуляции этого радионуклида в сосновой древесине с возрастом отсутствует. Установленная на ППН высокая ($R = 0.740$) корреляционная связь темпов очищения древесины сосны от ^{137}Cs с возрастом древостоев не достигает 5%-ного уровня статистической значимости.

Из прочих элементов лесных фитоценозов на ППН в значимых количествах присутствуют только мхи (табл. 3). В них аккумулируется ^{137}Cs больше, чем в растениях и других систематических группах живого напочвенного покрова [28, 29]. Вообще в живом напочвенном покрове лесных фитоценозов суммарное содержание радионуклидов выше, чем в древостое и в подростово-подлесочном ярусе [1]. Выявлена высокая обратная корреляционная связь A_y ^{137}Cs в древесине сосны с общим проективным покрытием почвы мхами ($R = -0.722$) на ППН, но с учетом незначимой корреляции ($p > 0.05$) позволяет лишь предполагать о возможном отвлечении мхами некоторой части запаса радионуклида на себя и снижении поступления его в деревья.

Высокие, но статистически незначимые ($p > 0.05$), корреляционные связи расстояния со средними годовыми темпами уменьшения A_y ^{137}Cs в древесине ($R = 0.767$) и с относительной разницей между фактическим падением A_y ^{137}Cs в данной ткани и его радиоактивным распадом ($R = 0.784$) указывают на существующую тенденцию

ускорения очищения древесины сосны от ^{137}Cs с удалением насаждений от ЧАЭС.

В ближней зоне ЧАЭС K_n ^{137}Cs в древесину сосны после непродолжительного роста стабилизировались к середине 1990-х годов [2], в дальней — несколько позже [23]. С этого времени прослеживается слабый тренд их падения (табл. 8). Это характерно и для среднего K_n ^{137}Cs в древесину сосны за 1992–2004 гг. четырех ППН (кроме Мс-1) [25].

Со времени установления квазиравновесного распределения ^{137}Cs в системе “почва—растение” снижение K_n ^{137}Cs в древесину сосны на ППН на протяжении более чем 20 лет происходило крайне медленно (табл. 9).

При условии, что эффективный период полувыведения ^{137}Cs из древесины сосны составляет от 12–14 [10] до 22–25 лет [2], A_y ^{137}Cs в ней на ППН к 2016–2018 гг. должна быть в 4 или в 2 раза ниже максимума. Фактически за 21–24 года она уменьшилась в 2.3–5.9 раза, а на ППН Мс-1 — только в 1.8 раза. По мере удаления от ЧАЭС фактическое очищение данной ткани от ^{137}Cs по сравнению с прогнозным возрастает.

По прогнозу [2] к 2035 г. A_y ^{137}Cs в древесине сосны должна снизиться в 3.2 раза. По уточненным расчетам, в 2035 г. A_y ^{137}Cs в древесине сосны на ППН Кл-1 будет составлять 7340 Бк/кг, на ППН Мс-1 — 2180 Бк/кг, на ППН Кр-1 — 11200 Бк/кг, на ППН Гн-1 — 340 Бк/кг, на ППН Пг-1 — 1490 Бк/кг и снизится в 3.1, 4.6, 9.2, 4.2 и 5.9 раза соответственно. Таким образом, со временем очищение древесной ткани сосны от этого радионуклида протекает быстрее прогнозного.

Таблица 9. Динамика $K_{\text{п}}^{137}\text{Cs}$ в древесину сосны (с момента достижения пика), $\text{л} \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг}$
Table 9. Dynamics of ^{137}Cs T_{ag} to pine wood (since reaching the peak), $10^{-3} \text{ м}^2 \text{ kg}^{-1}$

Год	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2004	2005	2006	2008	2016	2017	2018
Мс-1	0.8	1.0	1.1	0.8	0.8	0.8	1.2	1.1	1.2	1.1	0.9	1.0	—	1.2	—	—
Кр-1	4.3	4.2	4.2	3.0	4.2	4.2	3.4	3.2	3.4	2.8	2.9	2.6	3.3	—	—	3.1
Кл-1	3.8	3.4	3.2	2.4	2.9	2.7	2.8	3.0	2.9	2.8	3.5	2.5	1.5	—	1.5	—
Пг-1	—	2.8	2.6	2.5	2.5	2.8	3.0	3.0	3.2	3.5	3.2	2.8	1.8	2.4	—	—
Гн-1	4.2	3.3	3.1	3.4	4.2	4.2	3.9	3.9	4.0	4.2	3.3	3.6	2.8	2.8	—	—

Динамика загрязнения коры сосны ^{137}Cs . Радиоактивное загрязнение коры аэральным путем обусловило очень высокую концентрацию в ней ^{137}Cs в первые годы после аварии на ЧАЭС. Распад короткоживущих радиоизотопов, поверхностный смыв радионуклидов осадками, шелушение и опад коры привели к быстрому снижению загрязнения этой ткани в течение первых 5 лет. С середины 1990-х годов этот процесс замедлился [2, 25].

На ППН этап медленного снижения $A_y^{137}\text{Cs}$ в коре сосны начался с 1993 г. Динамика содержания в ней радионуклида на 62.4–91.6% уровне значимости аппроксимируется уравнениями экспоненциальных кривых (рис. 4). Между изменением $A_y^{137}\text{Cs}$ в этой ткани и ПЗ на ППН наблюдаются высокие и очень высокие корреляционные

связи ($R = 0.710\text{--}0.920$), достоверные на 5%-ном уровне значимости.

С 1993 г. замедлилось и снижение $K_{\text{п}}^{137}\text{Cs}$ в коре сосны (табл. 10). Их относительная стабильность для анализируемого периода согласуется с данными других исследований [31, 32].

Установленные корреляционные связи МД, ПЗ, загрязнения древесины и коры сосны ^{137}Cs с расстоянием до ЧАЭС объясняются различиями состава и физико-химических форм радиоактивных выбросов. Так, ближе к реактору выпали преимущественно тугоплавкие радионуклиды в составе “топливной” компоненты, на удалении — легкоплавкие радионуклиды конденсационной и газово-аэрозольной компонент, а в 15–20 км от ЧАЭС при наложении друг на друга выбросов с разными физико-химическими формами радио-

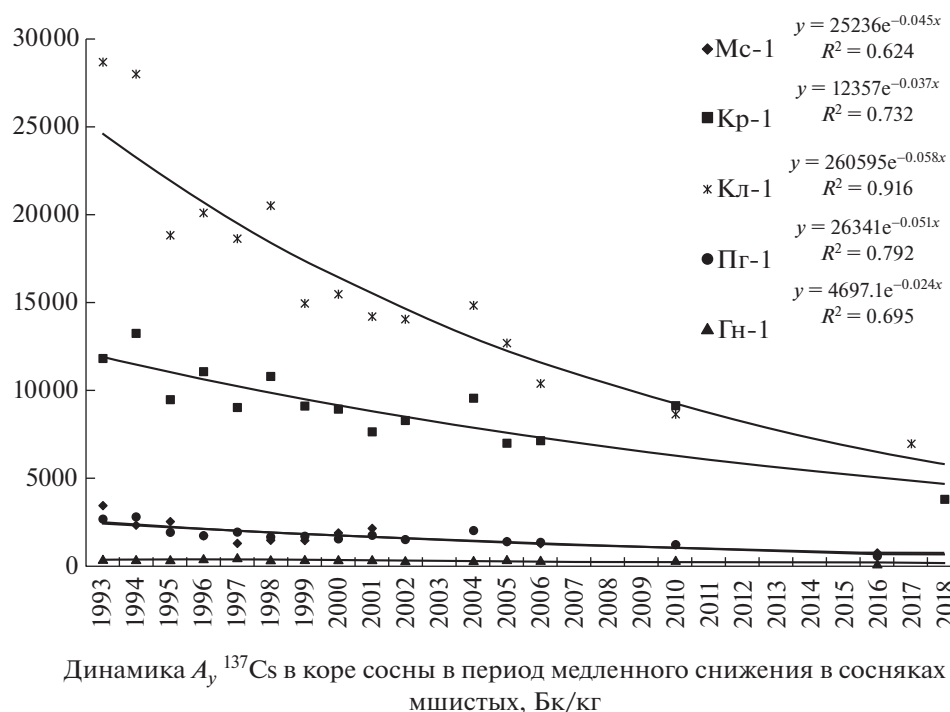


Рис. 4. Динамика $A_y^{137}\text{Cs}$ в коре сосны в период медленного снижения в сосняках мшистых, Бк/кг.

Fig. 4. Dynamics of the specific activity of ^{137}Cs in pine bark during the period of slow decline in mossy pine forests, Bq kg^{-1} .

Таблица 10. Динамика $K_p^{137}\text{Cs}$ в кору сосны, $n \times 10^{-3} \text{ м}^2/\text{кг}$
Table 10. Dynamics of ^{137}Cs T_{ag} in pine bark, $10^{-3} \text{ м}^2 \text{ кг}^{-1}$

Год	1987	1989	1991	1993	1995	1997	1999	2000	2002	2004	2006	2016
Мс-1	92.0	28.6	15.4	7.7	5.9	3.2	3.7	4.9	4.1	5.9	3.9	2.4
Кр-1	—	35.6	13.5	9.6	8.0	8.0	8.5	8.5	8.3	10.0	7.8	5.3 ¹
Кл-1	—	—	—	3.4	3.4	2.4	2.7	2.8	2.9	2.8	2.5	1.5 ²
Пг-1	58.9	29.5	14.2	12.2	9.0	9.5	8.6	8.3	8.2	11.7	8.2	5.6
Гн-1	81.5	49.2	13.0	9.4	9.8	12.4	10.0	9.7	10.0	9.2	9.9	6.5

Примечания. ¹ 2017 г., ² 2018 г.

нуклидов образовались пятна с очень высокими уровнями загрязнения биогеоценозов ^{137}Cs [2, 10]. По мере удаления от ЧАЭС меняется соотношение физико-химических форм, увеличивается дисперсность топливных частиц, растут растворимость радионуклида и его доступность для растений. Влияние физико-химической формы выпадений на $K_p^{137}\text{Cs}$ в растения сохраняется достаточно долго и ослабевает со временем и с увеличением расстояния до источника радиоактивных выбросов [15]. Данным фактором объясняется и разная скорость очищения почв от ^{137}Cs .

В ближней зоне постепенное разрушение “горячих” частиц и выщелачивание из них радионуклидов обеспечили постоянное поступление ^{137}Cs в растения [10]. Пролонгированное его поступление в жидкую часть почв из труднорастворимых частиц топливной компоненты и существенное отставание поступления в древесной по сравнению с возвратом в почву [15] объясняют наиболее медленное снижение $A_y^{137}\text{Cs}$ в древесине и коре сосны, которое достоверно не аппроксимируется ни одной из наиболее распространенных математических функций, и самый низкий и практически не меняющийся $K_p^{137}\text{Cs}$ в древесину в самом близком к ЧАЭС насаждении сосны (ППН Мс-1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через 30 лет после аварии на ЧАЭС радиационная обстановка в лесах зоны отчуждения существенно смягчилась. В сосняках мшистых медленно по экспоненциальному типу снижаются МД γ -излучения, ПЗ ^{137}Cs , $A_y^{137}\text{Cs}$ в древесине и коре сосны.

Уменьшение γ -фона и содержания ^{137}Cs в древесине сосны протекает быстрее радиоактивного распада радионуклида. Снижение МД, фактическое очищение верхнего 200-миллиметрового слоя почвы и древесины сосны от ^{137}Cs происходит, как правило, быстрее сделанных ранее прогнозов, а разница между ними растет с удалением от места радиоактивных выбросов. По мере при-

ближения к ЧАЭС прослеживается тенденция замедления темпов снижения МД, ПЗ ^{137}Cs , $A_y^{137}\text{Cs}$ в древесине и коре.

Процессы изменения радиационной обстановки индивидуальны для каждого насаждения, а на наиболее близком к аварийному реактору объекте они не вполне укладываются в рамки выявленных закономерностей. В значительной мере это определено территориальными различиями состава и физико-химических форм радиоактивных выпадений. Помимо этого фактора, на изменения МД и ПЗ ^{137}Cs в сосняках мшистых некоторое влияние оказывают миграция радионуклида вниз по почвенному профилю, накопление его фитоценозами. Ускорение очищения древесины сосны от ^{137}Cs связано с сокращением количества доступных его форм в корнеобитаемых почвенных горизонтах и поступления его в деревья, с отвлечением радионуклида другими структурными элементами насаждений (мхами), с физиологическими особенностями деревьев сосны, перераспределением радионуклида в пределах деревьев и стволов, с условиями местопроизрастания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин В.С., Агеев В.Ю., Алейникова О.В. и др. 20 лет после черновильской катастрофы: последствия в Республике Беларусь и их преодоление. Национальный доклад. Минск: Комитет по проблемам последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС при Совете Министров Республики Беларусь, 2007. 112 с. [Averin V.S., Ageets V.Yu., Aleinikova O.V. et al. 20 let posle chernobyl'skoi katastrofy: posledstviya v Respublike Belarus' i ikh preodolenie. [national report] Minsk: Komitet po problemam posledstviy katastrofy na Chernobyl'skoi AES pri Sovete Ministrov Respubliki Bekarus', 2007. 112 p. (In Russian)]
2. Переволоцкий А.Н. Распределение ^{137}Cs и ^{90}Sr в лесных биогеоценозах. Гомель: Институт радиологии, 2006. 255 с. [Perevolotsky A.N. Raspredelenie ^{137}Cs и ^{90}Sr v lesnykh biogeotsenozakh. Gomel: Institut radiologii, 2006. 255 p. (In Russian)]
3. Кудин М.В. Современное состояние сосновых лесов белорусского сектора зоны отчуждения Чернобыльской АЭС // Пробл. лесоведения и лесоводства. 2015. Вып. 75. С. 468–479. [Kudin M.V. Current

- state of pine forests of the Belarusian sector in the Exclusion zone of the Chernobyl NPS // Problems of forest science and forestry. 2015. V. 75. P. 468–479. (In Russian)]
4. Радиационный контроль. Обследование земель лесного фонда. Порядок проведения = Радыйцыйны кантроль. Абследаванне зямель ляснога фонду. Парадак правядзення: ТКП 240-2010 (02080). Введ. 22.02.10. Минск: Мин-во лесного хозяйства Республики Беларусь, 2010. 18 с. [Radiatsionnyi kontrol'. Obsledovanie zemel' lesnogo fonda. Poryadok provedeniya: TKP 240-2010. Minsk: Ministerstvo lesnogo khozyaistva Respubliki Belrus', 2010. 18 p. (In Russian)]
 5. Радиационный мониторинг лесного фонда. Закладка постоянного пункта наблюдения. Порядок проведения = Радыйцыйны маніторынг ляснога фонду. Закладка пастаяннага пункта назірання. Парадак правядзення: ТКП 498-2013 (02080). Введ. 03.10.13. Минск: Министерство лесного хозяйства Республики Беларусь, 2013. 28 с. [Radiatsionnyi monitoring lesnogo fonda. Zakladka postoyannogo punkta nablyudeniya. Poryadok provedeniya: TKP 498-2013. Minsk: Ministerstvo lesnogo khozyaistva Respubliki Belrus', 2013. 28 p. (In Russian)]
 6. Анучин Н.П. Лесная таксация. М.: Лесная промышленность, 1982. 561 с. [Anuchin N.P. Lesnaya taksatsiya. Moscow: Lesnaya promyshlennost', 1982. 561 p. (In Russian)]
 7. Багинский В.Ф., Кисляков В.Н., Швеиц В.Ф. и др. Нормативные материалы для таксации леса Белорусской ССР. М.: ЦБНТИ, 1984. 308 с. [Baginskij V.F., Kislyakov V.N., Shveys V.F. et al. Normativnye materialy dlja taksacii lesa Belorusskoj SSR. Moscow: CBNTI, 1984. 308 p. (In Russian)]
 8. Мирошников В.С., Труль О.А., Ермаков В.Е. и др. Справочник таксатора. Минск: Ураджай, 1980. 360 с. [Miroshnikov V.S., Trull' O.A., Ermakov V.E. et al. Spravochnik taksatora. Minsk: Uradzhaj, 1980. 360 p. (In Russian)]
 9. Черников В.А., Цыбулько Н.Н., Семененя И.Н. и др. 30 лет чернобыльской аварии: итоги и перспективы преодоления ее последствий. Национальный доклад Республики Беларусь. Минск: Институт радиологии, 2016. 116 с. [Chernikov V.A., Tsybul'ko N.N., Semeneniya I.N. et al. 30 let chernobyl'skoi avarii: itogi i perspektivy preodoleniya ee posledstviy. [national report Republic of Belarus]. Minsk: Institut radiologii. 2016. 116 p. (In Russian)]
 10. Ипатьев В.А., Багинский В.Ф., Булавик И.М., и др. Лес. Человек. Чернобыль. Лесные экосистемы после аварии на Чернобыльской АЭС: состояние, прогноз, реакция населения, пути реабилитации. Гомель: Речичкая укрупненная типография, 1999. 454 с. [Ipatyev V.A., Baginsky V.F., Bulavik I.M. et al. Forest. Human. Chernobyl. Forest ecosystems after the accident at the Chernobyl NPP: condition, prediction, response of the population, ways of rehabilitation. Gomel: Rechitskaya ukрупnennaya tipografiya, 1999. 454 p. (In Russian)]
 11. Переволоцкий А.Н. К вопросу о многолетней динамике мощности дозы внешнего γ -излучения в лесных биогеоценозах // Радиация и риск. 2012. Т. 21. № 4. С. 61–65. [Perevolotsky A.N. On the question of long-term dynamics of the external dose rate γ -radiation in forest biocenosis // Radiation and Risk. 2012. V. 21. № 4. P. 61–65. (In Russian)]
 12. Израэль Ю.А., Богдевич И.М. и др. Атлас современных и прогнозных аспектов последствий аварии на Чернобыльской АЭС на пострадавших территориях России и Беларуси (АСПА Россия–Беларусь). М.: Фонд “Инфосфера”–НИА–Природа; Минск: Белкартография, 2009. 140 с. [Izrael Yu.A., Bogdevich I.M. et al. Atlas of recent and predictable aspects of consequences of Chernobyl accident on polluted territories of Russia and Belarus (ARPA Russia–Belarus). Moscow: Fond “Infosfera”–NIA–Priroda; Minsk: Belkartografiya; 2009. 140 p. (In Russian)]
 13. Тихомиров Ф.А., Кляшторин А.Л., Щеглов А.И. Радионуклиды в составе вертикального внутрипочвенного стока в лесных почвах ближней зоны Чернобыльской АЭС // Почвоведение. 1992. № 6. С. 38–44. [Tihomirov F.A., Klyashorin A.L., Shcheglov A.I. Radionuklidy v sostave vertikal'nogo vnutripochvennogo stoka v lesnykh pochvakh blizhnej zony Chernobyl'skoi AES // Pochvovedenie. 1992. № 6. P. 38–44. (In Russian)]
 14. Переволоцкая Т.В., Булавик И.М., Переволоцкий А.Н. Распределение ^{137}Cs и ^{90}Sr в вертикальном профиле почвы геохимически сопряженных ландшафтов // Междунар. науч. конф. “Радиация и экосистемы”. Гомель, 2008. С. 55–59. [Perevolotskaya T.V., Bulavik I.M., Perevolotskiy A.N. Raspreделение ^{137}Cs i ^{90}Sr v vertikal'nom profile pochvy y geokhimicheski sopryazhennykh landshaftov // Mezhdunar. nauch. konf. “Radiatsiya i ekosistemy”. (Conf. proc.) Gomel, 2008. P. 55–59. (In Russian)]
 15. Щеглов А.И. Биогеохимия техногенных радионуклидов в лесных экосистемах: По материалам 10-летних исследований в зоне влияния аварии на ЧАЭС. М.: Наука, 2000. 268 с. [Shcheglov A.I. Biogeochemistry of technogenic radionuclides in forest ecosystems: by the materials of 10-year research in the area effected by the Chernobyl accident. Moscow: Nauka, 2000. 268 p. (In Russian)]
 16. Переволоцкий А.Н., Переволоцкая Т.В. К вопросу вовлечения ^{137}Cs в биологический круговорот сосновыми насаждениями // Междунар. науч. конф. “Радиация и Чернобыль: наука и практика”. Минск, 2011. С. 133–134. [Perevolotskiy A.N., Perevolotskaya T.V. K voprosu вовлечения ^{137}Cs v biologicheskii krugovorot sosnovymi nasazhdeniyami // Mezhdunar. nauch. konf. “Radiatsiya i Chernobyl': nauka i praktika”. (Conf. proc.) Minsk, 2011. P. 133–134. (In Russian)]
 17. Матусов Г.Д., Рошин В.Е., Китиков В.И. Распределение радионуклидов в лесных биогеоценозах // Междунар. науч. конф. “Радиация и Чернобыль: наука и практика”. Минск, 2011. С. 107–111. [Matusev G.D., Roshchin V.E., Kitikov V.I. Raspreделение radionuklidov v lesnykh biogeotsenozakh // Mezhdunar. nauch. konf. “Radiatsiya i Chernobyl': nauka i praktika”. (Conf. proc.) Minsk, 2011. P. 107–111. (In Russian)]
 18. Kudzin M., Zabrotski V., Harbaruk D. Distribution of ^{137}Cs Between the Components of Pine Forest of Cher-

- nobyl NPP Exclusion Zone. In: Impact of Cesium on Plants and the Environment / Ed. D.K. Gupta, Cl. Walther. Switzerland: Springer Int. Publ., 2017. P. 149–169.
19. *Переволоцкий А.Н., Переволоцкая Т.В.* Анализ многолетней динамики накопления ^{137}Cs и ^{90}Sr древесины и корой сосны обыкновенной в различных типах условий местопроизрастания // Пробл. лесоведения и лесоводства. 2010. Вып. 70. С. 467–478. [*Perevolotsky A.N., Perevolotskaya T.V.* Analysis of long-term ^{137}Cs and ^{90}Sr accumulation dynamics by Scots pine bark and wood under various growing conditions // Problems of forest science and forestry. 2010. V. 70. P. 467–478. (In Russian)]
 20. *Щеглов А.И., Цветнова О.Б.* Основные закономерности сезонной и многолетней динамик накопления ^{137}Cs и ^{90}Sr в древесине // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 1. С. 113–117. [*Shcheglov A.I., Tsvetnova O.B.* Basic features of seasonal and multiyear dynamics of ^{137}Cs and ^{90}Sr in wood // Radiation biology. Radioecology. 2004. V. 44. № 1. P. 113–117. (In Russian)]
 21. *Краснов В.П., Орлов А.А., Бузун В.А. и др.* Прикладная радиоэкология леса. Житомир: Полісся, 2007. 680 с. [*Krasnov V.P., Orlov A.A., Buzun V.A. et al.* Prikladnaya radioekologiya leca. Zhitomir: Poles'e, 2007. 680 p. (In Russian)]
 22. *Ульянец А.В., Гарбарук Д.К., Кудин М.В.* Динамика загрязнения ^{137}Cs древесины и коры сосны в сосняках вересковых и мшистых зоны отчуждения Чернобыльской АЭС // Природопользование. 2017. Вып. 31. С. 79–85. [*Uhljanets A.V., Garbaruk D.K., Kudin M.V.* The ^{137}Cs contamination dynamic of pine wood and bark in the heathery and mossy pine forests of the Chernobyl NPP Exclusion zone // Nature Management. 2017. V. 31. P. 79–85. (In Russian)]
 23. *Ульянец А.В., Гарбарук Д.К., Кудин М.В.* Динамика загрязнения древесины и коры сосны ^{137}Cs в сосняке вересковом на стационаре “Кулажин-1” в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС // Междунар. науч.-практ. конф. “Проблемы и перспективы развития территорий, пострадавших в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС, на современном этапе”. Хойники, 2018. С. 152–156. [*Uhljanets A.V., Garbaruk D.K., Kudin M.V.* The dynamics of pine wood and bark pollution ^{137}Cs in the heath of pine forest on the plot “Kulagin-1” in the Exclusion zone of the Chernobyl NPP // Mezhdunar. nauchno-prakt. konf. “Problemy i perspektivy razvitiya territorii, postradavshikh v rezul'tate katastrofy na Chernobyl'skoi AES, na sovremennom etape”. (Conf. Proc.) Khoyniki, 2018. P. 152–156. (In Russian)]
 24. *Булко Н.И., Шабалева М.А., Митин Н.В., и др.* Динамика длительных процессов поступления ^{137}Cs в компоненты фитомассы сосны обыкновенной из автоморфных почв в дальней зоне аварии на ЧАЭС // Пробл. лесоведения и лесоводства. 2016. Вып. 76. С. 371–379. [*Bulko N.I., Shabaleva M.A., Mitin N.V. et al.* Long-term dynamics of ^{137}Cs intake in components of scotch pine phytomass on automorphic soils in the far zone of Chernobyl accident // Problems of forest science and forestry. 2016. V. 76. P. 371–379. (In Russian)]
 25. *Переволоцкий А.Н., Переволоцкая Т.В.* Обоснование ведения системы радиоэкологического мониторинга в лесных биогеоценозах на различных этапах послеаварийных радиоактивных выпадений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 3. С. 312–316. [*Perevolotsky A.N., Perevolotskaya T.V.* Substantiation of radio-ecological monitoring of forest ecosystems at various stages after the accident fallout // Radiation biology. Radioecology. 2012. V. 52. № 3. P. 312–316. (In Russian)]
 26. *Fesenko S.V., Soukhova N.V., Sanzharova N.I. et al.* Identification of processes governing long-term accumulation of ^{137}Cs by forest trees following the Chernobyl accident // Radiat. Environ. Biophys. 2001. V. 40. P. 105–113.
 27. *Барабашкин А.В., Карбанович Л.Н., Булко Н.И., Митин Н.В.* Факторы, влияющие на загрязнение цезием-137 древесины основных лесобразующих пород // Пробл. лесоведения и лесоводства. 2005. Вып. 63. С. 451–454. [*Barabashkin A.V., Karbanovich L.N., Bulko N.I., Mitin N.V.* Faktory, vliyayushchie na zagryaznenie tseziem-137 drevesiny osnovnykh lesoobrazuyushchikh porod // Problems of forest science and forestry. 2005. V. 63. P. 451–454. (In Russian)]
 28. *Парфёнов В.И., Якушев Б.И., Мартинович Б.С. и др.* Радиоактивное загрязнение растительности Беларуси. Минск: Наука і техника, 1995. 578 с. [*Parfenov V.I., Yakushev B.I., Martinovich B.S. et al.* Radioaktivnoe zagryaznenie rastitel'nosti Belarusi. Minsk: Nauka i tekhnika, 1995. 578 p. (In Russian)]
 29. *Кубасова М.С.* Экологическая оценка накопления ^{137}Cs лесными объектами Архангельской области: почвой, мхами, лишайниками, грибами и ягодами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2016. 24 с. [*Kubasova M.S.* Ekologicheskaya otsenka nakopleniya ^{137}Cs lesnymi ob'ektami Arkhangel'skoi oblasti: pochvoi, mkhami, lishainikami, gribami i yagodami: [dissertation]. Moscow, 2016. 24 p. (In Russian)]
 30. *Забродский В.Н., Бондарь Ю.И., Кудин М.В., Блинова Н.В.* Динамика перехода ^{137}Cs в древесину лесных насаждений зоны отчуждения по данным 2003–2015 гг. // Междунар. науч. конф. “Чернобыль: 30 лет спустя”. Гомель, 2016. С. 101–104. [*Zabrotski V.N., Bondar Yu.I., Kudzin M.V., Blinova N.V.* Dynamics of ^{137}Cs transfer to the wood of forests of ChNPP Exclusion zone according to the data of 2003–2015 // Mezhdunar. nauch. konf. “Chernobyl': 30 let spustya”. (Conf. Proc.) Gomel, 2016. P. 101–104. (In Russian)]
 31. *Матусов Г.Д.* Аккумуляция ^{137}Cs сосновыми насаждениями в ПГРЭЗ в различных типах леса // Сб. науч. тр. Полесского государственного радиационно-экологического заповедника “20 лет после чернобыльской катастрофы”. Хойники, 2006. С. 120–125. [*Matusov G.D.* Akkumulyatsiya ^{137}Cs sosnovymi nasazhdeniyami v PGREZ v razlichnykh tipakh lesa // Trudy Polesskogo gosudarstvennogo radiatsionno-ekologicheskogo zapovednika “20 let posle chernobyl'skoi katastrofy”. Khoyniki, 2006. P. 120–125. (In Russian)]
 32. *Бондарь Ю.И., Матусов Г.Д., Булавик И.М., Роцин В.Е.* Особенности перехода ^{137}Cs и ^{90}Sr в древесину и

кору сосновых и лиственных насаждений в северной и южной частях заповедника // Сб. науч. тр. Полесского государственного радиационно-экологического заповедника “Экосистемы и радиация: аспекты существования и развития”. Хойники, 2013. С. 156–164. [Bondar Yu.I., Matusov G.D., Bulavik I.M., Roshchin V.E. Osobennosti perekhoda

^{137}Cs и ^{90}Sr v drevesinu i koru sosnovykh i listvennykh nasazhdeniy v severnoy i yuzhnoy chastyakh zapovednika. Trudy Poleskogo gosudarstvennogo radiatsionno-ekologicheskogo zapovednika “Ekosistemy i radiatsiya: aspekty sushchestvovaniya i razvitiya”. Khoiniki, 2013. P. 156–164. (In Russian)]

Changes in the Radiation Situation in the Mossy Pine Forests of the Chernobyl NPP Exclusion Zone

D. K. Garbaruk^{a,#}, A. V. Uglyanets^a, and M. V. Kudin^a

^a Polesye State Radiation-Ecological Reserve, Khoiniki, Belarus

[#] E-mail: dima.garbaruk.77@mail.ru

The resumption of research at the permanent observation points of radiation and environmental monitoring allowed us to assess the change in the radiation situation in the mossy pine forests of the near zone of the Chernobyl NPP 30 years after the accident. The features of the dynamics of the dose rate of γ -radiation, the density of ^{137}Cs soil contamination, and the purification of wood and pine bark from ^{137}Cs over the past 20–25 years were revealed. It is established that the decrease in these indicators proceeds faster than the radioactive decay and the previously made forecasts. Updated forecasts are given. The main factors influencing the change in the radiation situation in the mossy pine forests of the of the Chernobyl NPP exclusion zone are determined.

Keywords: ^{137}Cs , dose rate, soil contamination density, specific activity, wood, bark, mossy pine forest, exclusion zone

УДК 539.163:574.6:614.876

МОНИТОРИНГ ТРИТИЯ В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ г. ОЗЁРСК

© 2021 г. М. Я. Чеботина^{1,*}

¹ Институт экологии растений и животных, Уральское отделение Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

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

Поступила в редакцию 02.04.2021 г.

После доработки 20.05.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Представлены данные по мониторингу трития в районе расположения г. Озёрска Челябинской области, находящегося под воздействием Производственного объединения “Маяк”. Результаты обследования показали, что практически все исследуемые среды на территории г. Озёрска и прилегающей территории по содержанию в них трития превышают уровень техногенного фона, установленный для Уральского региона. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки метода очистки выбросов и сбросов трития предприятиями атомной промышленности для снижения риска для населения.

Ключевые слова: тритий, г. Озёрск, ПО “Маяк”, дождевые осадки, снег, озерная вода, питьевая вода, лед, моча людей

DOI: 10.31857/S0869803121050040

Вода служит важнейшим природным источником жизни на планете. Чистота водной среды от различного рода загрязнителей является необходимым условием нормального функционирования всех живых организмов, в том числе человека. Особенно остро проблема качества природной воды стоит в городах, расположенных в районах размещения крупных ядерно-энергетических объектов, где население, наряду с другими антропогенными факторами, подвергается воздействию радиации. Таким городом является Озёрск (площадь 657 км², население 83 217 человек на 2018 г.) в Челябинской области на Южном Урале.

Возникновение Озёрска (1945 г.) тесно связано с реализацией Атомного проекта СССР. В рамках его выполнения на Урале в конце 1940-х годов было создано и успешно функционирует первое в стране предприятие атомной промышленности — ПО “Маяк”. Приоритетными направлениями деятельности предприятия являются выполнение оборонного заказа, регенерация облученного ядерного топлива и производство радиоактивных изотопов. Сегодня на ПО “Маяк” действуют два промышленных реактора, дающие возможность получать широкий спектр радиоактивных изотопов оборонного и гражданского назначения.

Одним из широко распространенных радиоактивных загрязнителей природных водных сред является тритий — радиоактивный изотоп водорода с периодом полураспада ~12.3 года. В насто-

ящее время в результате глобального и техногенного загрязнения природной среды тритий встречается практически во всех водных средах и живых организмах [1–4]. Установившийся после прекращения массовых ядерных испытаний уровень концентраций трития в воде разных регионов нашей страны по данным ряда работ варьирует в пределах 4–7 Бк/л при среднем значении 5 Бк/л [5–7]. Этот показатель подтвержден нашими исследованиями для различных природных водных сред севера Свердловской области, где отсутствуют предприятия ЯТЦ [2]. Поэтому величина 5 Бк/л, обусловленная вкладом трития естественного происхождения и прежними термо-ядерными испытаниями, условно принята за уровень техногенного фона по данному радионуклиду для Уральского региона, где проводились исследования.

Целью настоящей работы является мониторинг трития в водных средах района расположения г. Озёрска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Материалом исследования служили атмосферные выпадения, вода озер Иртяш, Б. Наного, Кызылташ, истока р. Теча, водопроводная и замороженная вода, моча людей г. Озёрска и прилегающей к нему территории.

Город Озёрск расположен на южном берегу оз. Иртяш, одного из самых крупных озер Челя-

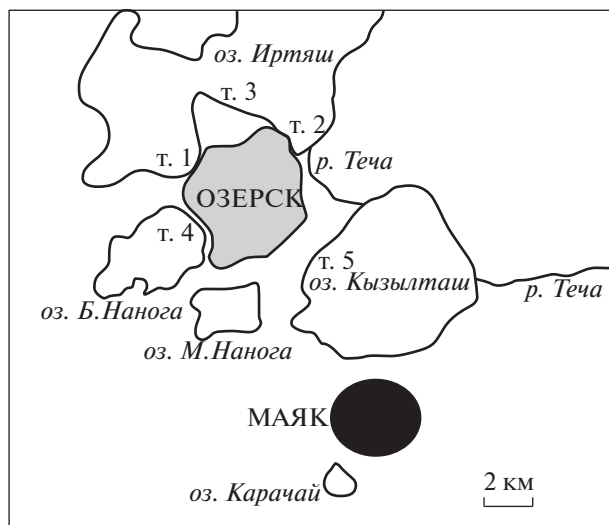


Рис. 1. Карта-схема расположения точек наблюдений на водоемах в районе г. Озёрска: Т. 1 — оз. Иртыш, б/о “Отважный”; т. 2 — оз. Иртыш в истоке р. Теча; т. 3 — оз. Иртыш, место забора воды для снабжения г. Озёрска питьевой водой (водопровод города); т. 4 — оз. Б. Наного; т. 5 — оз. Кзылташ.

Fig. 1. Schematic map of the location of observation points on water bodies in the area of Ozyorsk: p. 1 — lake Irtyash, b/o “Brave”; p. 2 — lake Irtyash at the source of the river Techa; p. 3 — lake Irtyash, a place of water intake for supplying Ozyorsk with drinking water (city water supply); p. 4 — lake B. Nanoga; p. 5 — lake Kyzyltash.

бинской области. Площадь озера $\sim 60 \text{ км}^2$, глубина 12–22 м, водоем служит источником питьевого водоснабжения жителей г. Озёрска и основным поставщиком воды для нужд ПО “Маяк”. Озеро используется для отдыха жителей Озёрска и любительской ловли рыбы, на западном берегу озера находится большое количество баз отдыха.

На примыкающей к городу территории расположены оз. Большая Наного и промышленный водоем Кзылташ. Оз. Б. Наного (площадь 5.3 км^2 , средняя глубина 4.2 м) расположено с юго-западной стороны от г. Озёрска и соединено протокой с оз. Иртыш. В результате сброса в водоем промышленных и бытовых стоков г. Кыштым вода озера загрязнена тяжелыми металлами, фосфатами, марганцем и прочими химическими веществами. Оз. Кзылташ (площадь 19 км^2 , средняя глубина 3.4 м) находится примерно в 2 км от г. Озёрска и служит в качестве водоема-охлаждителя прямоточных ядерных установок ПО “Маяк”. Наряду с технологическим сбросом горячих вод в водоем поступают коммунальные стоки и ливневая канализация с промплощадок атомного предприятия и г. Озёрска. Водоем имеет мощный слой иловых донных отложений (до 8 м), в нем сконцентрировано в расчете на 1980 г. примерно 4030 ТБк радиоактивных веществ. В настоящее время оз. Кзылташ представляет собой храни-

лище радиоактивных отходов, которое находится в режиме самоочищения [8].

У северо-восточной окраины г. Озёрска протекает р. Теча. Она берет свое начало в оз. Иртыш, затем уходит за пределы города в промзону ПО “Маяк”. Между отрезком р. Теча на границе с оз. Иртыш и оз. Кзылташ в старом русле реки создан искусственный Буферный водоем, значительная часть которого представляет собой болото, заросшее тростником.

Схема исследуемой территории и расположение на ней точек отбора проб приведены на рис. 1. Различные этапы работы выполняли в период 2002–2017 гг. Дождевые и снеговые осадки собирали при помощи специально оборудованных емкостей, установленных на высоте 1 м от поверхности почвы. Озерную воду по 1 л на повторность отбирали из поверхностного слоя водного источника на глубину $\sim 0\text{--}10 \text{ см}$. В этом же объеме отбирали питьевую воду в жилых помещениях города и воду из оттаявшего льда. Мочу людей собирали в лабораториях медицинских учреждений, а также непосредственно у жителей г. Озёрска. Предварительную подготовку проб для радиометрического анализа производили путем их дистилляции с перманганатом калия. Пробы мочи очищали трижды, остальные пробы — один раз. Для количественного определения трития использовали метод электролитического обогащения, подробно описанного в монографии [2]. Пробы из оз. Кзылташ анализировали без обогащения, остальные пробы — с использованием метода обогащения. Просчет проб осуществляли на установке “Дельта-300” (США) при ошибке β -счета прибора не более 5% и нижнем пределе обнаружения 3 Бк/л. Для оценки надежности результатов неоднократно проводили сверку методов, применяемых в Институте экологии растений и животных РАН и других научных организациях. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей сходимости методов. В процессе обработки результатов мониторинга рассчитывали среднее значение из 2–3 повторностей природных проб и среднюю квадратическую ошибку по методу Стрелкова [9]. Статистическую обработку данных производили с использованием компьютерной программы Statistika 5.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Атмосферные осадки. На рис. 2 представлены данные мониторинга трития в атмосферных осадках г. Озёрска. Для сравнения на рисунке показаны значения концентраций радионуклида в осадках городов Чебаркуль и Екатеринбург, расположенных на расстояниях соответственно $\sim 100 \text{ км}$ на юго-восток и 120 км на юг от Озёрска. Среди указанных пунктов наблюдений наиболее высокие концентрации трития были зарегистрирова-

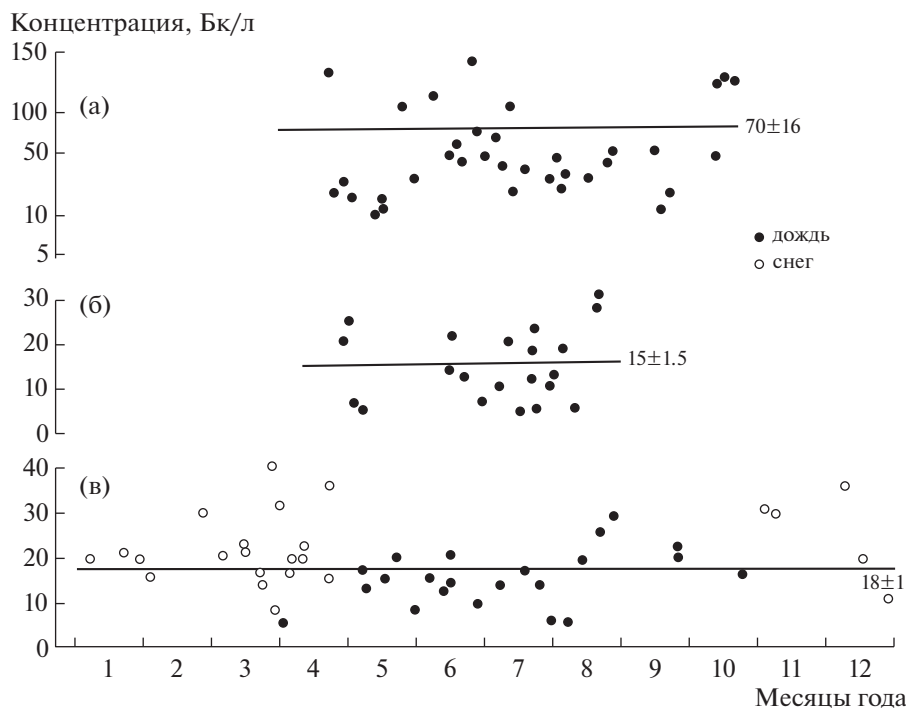


Рис. 2. Уровни концентраций трития в атмосферных осадках городов Озёрск (2007 г., а), Чебаркуль (2007 г., б) и Екатеринбург (2013 г., в).

Fig. 2. Tritium concentration levels in atmospheric precipitation in the cities of Ozyorsk (2007, a), Chebarkul (2007, b) and Yekaterinburg (2013, c).

ны в осадках г. Озерска, где в разные месяцы они изменялись от 11 до 430 Бк/л при среднем значении 70 ± 16 Бк/л. В то же время в г. Чебаркуль среднее значение концентраций трития в дождевых осадках (15 ± 1.5 Бк/л) было почти в 5 раз меньше, чем в Озёрске (разброс данных индивидуальных измерений от 5 до 28 Бк/л). В г. Екатеринбурге дождевые и снеговые осадки в 2013 г. содержали примерно в 4 раза меньше трития, чем осадки г. Озёрска (от 6 до 50 Бк/л при среднем значении 18 ± 1 Бк/л). Статистическая обработка данных показала достоверность различий по содержанию трития в осадках между городами Озёрск и Чебаркуль (уровень значимости $p = 0.01$), Озёрск и Екатеринбург ($p = 0.0004$) и отсутствие значимых различий между городами Чебаркуль и Екатеринбург ($p > 0.05$). Во всех пунктах наблюдений средние концентрации трития в осадках превышают уровень техногенного фона для Уральского региона.

Вода жилых помещений. Как было сказано выше, вода в жилые помещения г. Озёрска поступает через водопроводные трубы оз. Иртяш (рис. 1, т. 3). Исследование концентраций трития в водопроводной воде домов (табл. 1) и воде из замороженного в холодильнике льда (табл. 2) позволило установить, что содержание трития в обоих случаях варьирует от 10 до 150 Бк/л, однако средние

значения концентраций трития в воде из замороженного льда оказались примерно в 2 раза выше (96 ± 20 Бк/л), чем в водопроводной воде (44 ± 7 Бк/л). Статистическая обработка данных показала достоверность этого различия ($p = 0.003$). Двукратное различие по содержанию радионуклида в водопроводной воде и замороженной ледяной массе можно объяснить тем, что в водопроводную воду тритий поступает из оз. Иртяш, а в замороженную в холодильнике ледяную массу — преимущественно из воздушной среды помещений.

Вода в истоке р. Теча. Река Теча берет свое начало в оз. Иртяш в Озёрске (рис. 1, т. 2). Согласно результатам, представленным в табл. 3, концентрация трития в истоке р. Теча в период наблюдений варьировала от 20 до 130 Бк/л при среднем значении 69 ± 7 Бк/л. При этом индивидуальные значения концентраций от 4 до 26 раз превышали уровень техногенного фона, принятый для Уральского региона. Следует отметить, что в т. 2 (рис. 1) средняя концентрация трития оказалась на 40% выше, чем в водопроводной воде города, местом забора которой служит т. 3 оз. Иртяш. Статистическая обработка данных подтвердила достоверность этого различия ($p = 0.04$). Возможным объяснением этого может служить то обстоятельство, что т. 2 расположена ближе к оз. Кызылташ, чем т. 3. Поэтому испарение воды с поверхности во-

Таблица 1. Результаты мониторинга трития в водопроводной воде г. Озёрск
Table 1. Results of monitoring of tritium in the tap water of Ozyorsk

Время наблюдений	Концентрация, Бк/л	Время наблюдений	Концентрация, Бк/л
31.01.2002	21 ± 5	09.2010	95 ± 40
24.02.2002	23 ± 0.2	10.2010	94 ± 14
24.03.2002	18 ± 0.4	11.2010	28 ± 2
07.2003	47 ± 1	12.2010	37 ± 1
18.05.2004	35 ± 1	01.2011	24 ± 2
06.2004	43 ± 0.4	02.2011	27 ± 2
1.04.2005	50 ± 2	03.2011	10 ± 0.5
03.2010	10 ± 1	04.2011	24 ± 3
04.2010	115 ± 32	05.2011	19 ± 2
05.2010	154 ± 83	06.2011	39 ± 3
06.2010	87 ± 44	07.2011	34 ± 1
07.2010	53 ± 12	08.2011	19 ± 0.3
08.2010	39 ± 4	05.2016	10 ± 0.3

Таблица 2. Результаты мониторинга трития в замороженной воде жилых помещений
Table 2. Results of monitoring tritium in frozen water of residential premises

Время наблюдений	Концентрация, Бк/л	Время наблюдений	Концентрация, Бк/л
31.05.2004	87 ± 0.5	06.2010	149 ± 47
02.2010	107 ± 18	07.2010	11 ± 3
03.2010	120 ± 48	08.2010	87 ± 0.5
05.2010	108 ± 18	—	—

Таблица 3. Результаты мониторинга трития в воде источника р. Теча
Table 3. Results of monitoring of tritium in the water of the source of the r. Techa

Время отбора пробы	Концентрация, Бк/л	Время отбора пробы	Концентрация, Бк/л
03.2010	116 ± 22	02.2011	20 ± 1
04.2010	97 ± 38	03.2011	93 ± 1
05.2010	122 ± 48	04.2011	99 ± 1
07.2010	129 ± 27	05.2011	32 ± 2
08.2010	84 ± 10	06.2011	67 ± 2
09.2010	116 ± 3	07.2011	21 ± 1
10.2010	106 ± 22	08.2011	37 ± 1
12.2010	26 ± 0.5	09.2011	29 ± 1
01.2011	29 ± 1	12.2011	26 ± 0.5

доема-охладителя может внести определенный вклад в надфоновое загрязнение тритием этой части акватории оз. Иртяш. Кроме того, возможен подток загрязненной тритием воды из глубинных водных горизонтов, расположенных под Буферным водоемом и оз. Кызылташ.

Снеговая вода. На рис. 3 представлены значения концентраций трития в воде из снега, отобранного в разных местах территории г. Озёрска. Из рисунка видно, что содержание радионуклида в снеговой воде варьирует от 28 до 152 Бк/л при среднем значении 54 ± 13 Бк/л. Полученные данные превышают уровень техногенного фона для Уральского региона в среднем от 5 до 30 раз.

Вода озер Кызылташ, Б. Наного и Иртяш. В табл. 4 приведены результаты мониторинга трития в воде оз. Кызылташ (рис. 1, т. 5). В исследуемый период наблюдений содержание радионуклида в водоеме-охладителе варьировало от 3190 до 15330 Бк/л при среднем значении 6330 ± 1120 Бк/л. Данные свидетельствуют о высокой концентрации трития в воде оз. Кызылташ, которая не превышает уровень жидких радиоактивных отходов (1 млн Бк/л), а также в среднем ниже принятого в нашей стране уровня вмешательства, регламентирующего содержание радионуклида в питьевой воде — 7600 Бк/л [10, 11].

При эпизодическом измерении уровней концентраций трития в воде оз. Иртяш в районе б/о “Отважный” (т. 1, рис. 1) и Б. Наного (т. 4, рис. 1) в 2007–2016 гг. получены средние значения соответственно 19 и 32 Бк/л, которые были в 3–6 раз выше уровня техногенного фона и на несколько порядков величин ниже уровня вмешательства.

Моча людей. В табл. 5 приведены результаты наших исследований концентраций трития в моче жителей г. Озёрска и, для сравнения, г. Заречного, расположенного в зоне влияния Белоярской АЭС. Видно, что у людей, не работающих на предприятии, концентрации радионуклида в моче были заметно ниже, чем в среднем по совокупности испытуемых г. Озёрска. Испытуемые г. Заречного имели в среднем меньшие показатели концентраций трития в моче по сравнению с обеими категориями жителей г. Озёрска.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили заключить, что уровни загрязнения тритием влагосодержащих сред в г. Озёрске и на прилегающей к нему территории (дождевые осадки, вода природных озер и водоема-охладителя ПО “Маяк”, снежного покрова, питьевая вода жилых помещений) в преобладающем большинстве случаев превышают величину техногенного фона, принятого для Уральского региона — 5 Бк/л.

Не вызывает сомнения тот факт, что в загрязнение тритием района г. Озёрска значительный вклад вносит оз. Кызылташ, расположенное в 2 км от города. Хотя средний уровень содержания трития в воде озера (6630 ± 1120 Бк/л) не достигает принятого в нашей стране уровня вмешательства, наличие водоема с подогретой и постоянно парящей водой на близком расстоянии от города способствует формированию надфоновых уровней концентраций радионуклида практически во всех влагосодержащих средах г. Озёрска.

Вторым существенным источником загрязнения города можно рассматривать постоянные воздушные выбросы трития в атмосферу от радиохимического производства по регенерации отработанного ядерного топлива с различных атомных электростанций и энергетических установок. Как было установлено ранее, в результате воздушных выбросов трития от реакторного производства ПО «Маяк» концентрация радионуклида в дождевой воде на площадках производства в отдельные периоды наблюдений достигала 1000–2000 Бк/л при средних значениях 800 Бк/л. Следствием этого были повышенные уровни концентраций трития в дождевых, снеговых выпадениях и замороженной воде в г. Озёрск, а также в более удаленных пунктах наблюдений в пределах 100-километровой зоны ПО «Маяк» (Новогорный, Касли) [12, 13].

Снег, как и дождевые осадки, проходя через воздушное пространство, поглощает тритий из воздуха и осаждаёт его на земной поверхности в ближних зонах от мест выброса. В течение всего зимнего периода снежный покров хорошо удерживает в себе поглощенный радионуклид, а в процессе снеготаяния тритий высвобождается из снеговой массы и включается в процессы миграции воды на прилегающих территориях. Исследования, проведенные в 30-километровой зоне ПО «Маяк» [14], показали, что повышенные уровни концентраций радионуклида в снежном покрове наблюдались в непосредственной близости от ПО «Маяк», особенно в северном и северо-восточном направлениях (до 260 Бк/л), что примерно в 50 раз превышает уровень техногенного фона. На каждом из четырех направлений от предприятия средние уровни концентраций трития снижались с увеличением расстояния от ПО «Маяк». В снеговой воде г. Озёрска, по данным настоящего исследования, содержание радионуклида от 5 до 30 раз превышает уровень техногенного фона для Уральского региона.

В результате мониторинга трития в воде оз. Иртыш были выявлены некоторые различия по содержанию радионуклида в различных точках наблюдений. В частности, в районе истока р. Теча (рис. 3, т. 3) содержание трития в воде в среднем оказалось в 1.5 раза выше, чем в районе забора пи-

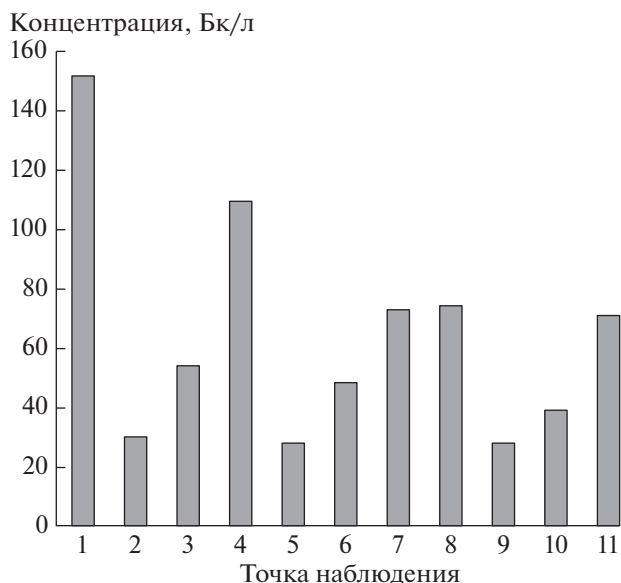


Рис. 3. Средние концентрации трития в снеговой воде г. Озёрска в различных точках наблюдений. 1–11 — точки наблюдений в пределах территории города.

Fig. 3. Average concentrations of tritium in the snow water of Ozyorsk at various observation points. 1–11 — observation points within the city.

твевой воды (рис. 3, т. 2) и в среднем в 3 раза выше, чем около б/о «Отважный» (рис. 3, т. 1). Можно предположить, что на повышение концентраций трития в пробах воды в истоке р. Теча влияют воздушные испарения с поверхности близко расположенного водоема-охладителя Кызылташ, а также подток внутригрунтовых вод из Буферного водоема.

Содержание трития в моче людей является важным показателем качества среды обитания и варьирует в зависимости от места проживания и времени наблюдений, возраста, пола, места работы, наличия источников техногенного поступления трития и других факторов. Согласно результатам работы [15], в моче детей г. Озёрск в период

Таблица 4. Динамика концентраций трития в воде оз. Кызылташ

Table 4. Dynamics of tritium concentrations in lake water Kyzyltash

Дата отбора	Концентрация, Бк/л	Дата отбора	Концентрация, Бк/л
29.05.2007	4600	09.12.2008	8153 ± 396
05.12.2007	7044 ± 103	12.02.2009	6477 ± 103
18.01.2008	7161 ± 56	14.04.2009	3187 ± 200
30.06.2008	7010 ± 304	12.08.2009	7352 ± 60
18.08.2008	4651 ± 240	25.09.2009	7039 ± 1278
05.11.2008	3513 ± 216	05.05.2016	15330 ± 289

Таблица 5. Концентрации трития в моче жителей городов Озёрск и Заречный, Бк/л
Table 5. Concentrations of tritium in the urine of residents of the cities of Ozyorsk and Zarechny, Bq/l

Место наблюдений	Характеристика пробы	Год наблюдений	Количество обследованных людей	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение
г. Озёрск	Пробы из медицинских учреждений	2008	3	670	1000	834
г. Озёрск	Пробы у жителей, не работающих на предприятии	2010	5	37	130	68
г. Заречный	Общая выборка из населения	2006–2015	13	7	105	42

с 1980 по 1998 г. концентрация трития составляла в среднем 1140–1460 Бк/л, а на прилегающих территориях (Касли, Тюбук) — 810–1160 Бк/л. У взрослых мужчин и женщин г. Озёрска, не работающих на предприятии, этот показатель находился на уровне 126 ± 10 Бк/л [16]. По данным работы [17], в моче людей, проживающих в зоне воздействия ПО “Маяк”, содержание трития снижалось с увеличением расстояния до предприятия (Озёрск < Кыштым ≤ Татыш ≤ Метлино). В работе [18] выявлены два фактора, влияющие на уровень трития в моче жителей г. Озёрска — возраст и источник питьевого водоснабжения. При этом установлено, что уровень содержания радионуклида в моче взрослого населения в 2016 г. был в среднем выше, чем в моче детей.

Результаты выполненной работы подтверждают, что жители г. Озёрска подвергаются хроническому воздействию трития, о чем свидетельствуют повышенные по сравнению с уровнем техногенного фона уровни содержания радионуклида в моче испытуемых. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки методов очистки выбросов и сбросов трития для снижения рисков для населения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит А.И. Смагина и Е.Л. Мурашову за помощь в отборе проб.

Исследование выполнено по теме госзадания Института экологии растений и животных УрО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Okada S., Momoshima M. Overview of tritium: characteristics, sources, and problems // *Healts Phys.* 1993. V. 65. № 6. P. 595–609.
2. Чеботина М.Я., Николин О.А. Радиоэкологические исследования трития в Уральском регионе. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. 90 с. [Chebotina M. Ya., Nikolin O. A. Radioekologicheskie issledovaniya tritiya v

Ural'skom regione. Ekaterinburg: UrO RAN, 2005. 90 s. (in Russian)]

3. Соифер В.Н., Горячев В.А., Вакуловский С.М., Катрич И.Ю. Тритиевые исследования природных вод в России. М.: ГЕОС, 2008. 286 с. [Sojfer V.N., Goryachev V.A., Vakulovskij S.M. i dr. Tritievye issledovaniya prirodnyh vod v Rossii. M.: GEOS, 2008. 286 s. (in Russian)]
4. Балонов М.И., Чипига Л.А. Оценка дозы поступления окиси трития в организм человека: роль включения трития в органическое вещество тканей // *Радиац. гигиена.* 2016. Вып. 9. № 4. С. 16–24. [Balonov M.I., Chipiga L.A. Ocenka dozy postupleniya okisi tritiya v organizm cheloveka: rol' vklucheniya tritiya v organicheskoe veshchestvo tkanej // *Radiacionnaya gigiena.* 2016. Vyp. 9. № 4. S. 16–24 (in Russian)]
5. Дельвин Н.Н., Иванов А.Б., Крылов В.А. и др. Изучение содержания трития в водных объектах и приземной атмосфере в районе Калининской АЭС // *Экология регионов атомных станций.* М.: НИО ЭАС “Атомэнергопроект”, 1996. 264–273. [Del'vin N.N., Ivanov A.B., Krylov V.A. i dr. Izuchenie soderzhaniya tritiya v vodnyh ob'ektah i prizemnoj atmosfere v rajone Kalininskoj AES // *Ekologiya regionov atomnyh stancij.* M.: NIO EAS “Atomenergo-proekt”, 1996. 264–273 (in Russian)]
6. Гудков Д.И. Динамика содержания трития в пойменных водоемах р. Припять и пруде-охладителе Чернобыльской АЭС // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 1999. Вып. 39. № 6. С. 605–608. [Gudkov D.I. Dinamika soderzhaniya tritiya v pojmennyh vodoemah r. Pripyat' i prude-ohladiтеле Chernobyl'skoj AES // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 1999. Vyp. 39. № 6. S. 605–608 (in Russian)]
7. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств / Под ред. С.М. Вакуловского. Обнинск: НПО “Тайфун”, 2007–2015. [Radiacionnaya obstanovka na territorii Rossii i sopredel'nyh gosudarstv / Pod red. S. M. Vakulovskogo. Obninsk: NPO “Tajfun”, 2007–2015 (in Russian)]
8. Смагин А.И. Экология промышленных водоемов предприятия ядерного топливного цикла на Южном Урале. Озёрск: Ред.-изд.центр ВРБ, 2007. 190 с. [Smagin A.I. Ekologiya promyshlennyh vodoemov predpriyatiya yadernogo toplivnogo cikla na

- Yuzhnom Urale. Ozyorsk: Redakcionno-izdatel'skij centr VRB, 2007. 190 s. (in Russian)]
9. *Стрелков Р.Б.* Метод вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблицы. Сухуми: Алашара, 1966. 15 с. [*Strelkov R.B.* Metod vy'chisleniya standartnoj oshibki i doveritel'ny'kh intervalov srednikh arifmeticheskikh velichin s pomoshh'yu tabliczy'. Sukhumi: Alashara, 1966. 15 s. (in Russian)]
 10. Постановление правительства РФ от 19.10.2012 № 1069. [Postanovlenie pravitel'stva RF ot 19.10.2012 № 1069 (in Russian)]
 11. НРБ-99/2009. Санитарные правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. Приложение 2а. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с. [NRB-99/2009. Sanitarnye pravila i normativy. SanPIN 2.6.1.2523-09. Prilozhenie 2a. M.: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 100 s. (in Russian)]
 12. *Чеботина М.Я., Николин О.А., Мурашова Е.Л.* Поступление трития на земную поверхность с дождевыми осадками // Водное хозяйство России. 2012. № 5. С. 76–87. [*Chebotina M.Ya., Nikolin O.A., Murashova E.L.* Postuplenie tritiya na zemnyu poverhnost' s dozhdevymi osadkami // Vodnoe hozyajstvo Rossii. 2012. № 5. S. 76–87 (in Russian)]
 13. *Янов А.Я., Востротин В.В., Финашов Л.В.* Тритий в окружающей среде Уральского региона: Обзор современного состояния и анализ перспектив изучения с позиций радиологической защиты // Человек. Спорт. Медицина. 2016. Т. 16. № 2. С. 85–99. [*Yanov A.Ya., Vostrotin V.V., Finashov L.V.* Tritij v okruzhayushchej srede Ural'skogo regiona: Obzor sovremennogo sostoyaniya i analiz perspektiv izucheniya s pozicij radiologicheskoy zashchity // Chelovek. Sport. Medicina. 2016. T. 16. № 2. S. 85–99 (in Russian)]
 14. *Чеботина М.Я., Николин О.А., Смагин А.И.* Тритий в снеговом покрове в зонах воздействия предприятий ядерно-топливного цикла на Урале // Водное хозяйство России. 2014. № 2. С. 102–113. [*Chebotina M.Ya., Nikolin O.A., Smagin A.I.* Tritij v snegovom pokrove v zonah vozdejstviya predpriyatij yaderno-toplivnogo cikla na Urale // Vodnoe hozyajstvo Rossii. 2014. № 2. S. 102–113 (in Russian)]
 15. *Демин С.Н.* Тритиевая проблема – гигиенические аспекты // Тритий – это опасно. Челябинск: Челябинский Дом печати, 2001. С. 13–21. [*Demin S.N.* Tritievaya problema – gigenicheskie aspekty // Tritij – eto opasno. Chelyabinsk: CHelyabinskij Dom pečati, 2001. S. 13–21 (in Russian)]
 16. *Мурашова Е.Л., Чудин В.А.* Оценка содержания трития в организме взрослого населения города Озёрска // Вopr. радиац. безопасности. 2002. № 4. С. 57–60. [*Murashova E.L., Chudin V.A.* Ocenka soderzhaniya tritiya v organizme vzroslogo naseleniya goroda Ozyorska // Voprosy radiacionnoj bezopasnosti. 2002. № 4. S. 57–60 (in Russian)]
 17. *Chebotina M.Ya., Nikolin O.A.* The Current Tritium Concentrations in Human Urine in the Area of Nuclear Fuel Cycle Facilities // Doklady Akademii Nauk. 2012. 447 (6). P. 691–692.
 18. *Финашов Л.В., Востротин В.В., Янов А.Ю.* Тритий в моче у жителей города Озёрска Челябинской области в 2016 г. // Радиационная гигиена. 2019. Т. 12. № 3. С. 42–49. [*Finashov L.V., Vostrotin V.V., Yanov A.Yu.* Tritij v moche u zhitelej goroda Ozyorska Chelyabinskoy oblasti v 2016 g. // Radiacionnaya gigiena. 2019. T. 12. № 3. S. 42–49 (in Russian)]

Monitoring of Tritium in the Area of Ozyorsk Location

M. Ya. Chebotina^{a, #}

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

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

The paper presents the results of monitoring tritium in various types of water environments in the area of the city of Ozyorsk, Chelyabinsk region, which is under the influence of the Production Association “Mayak”. An excess of the level of the technogenic background of the radionuclide was revealed in all the studied water bodies (rain, snow, lake water, drinking water of the city, ice). A significant excess of tritium concentrations in rainfall in the city of Ozyorsk was found in comparison with the control territories (Chebarkul, Yekaterinburg). The difference in the levels of tritium content in the city's tap water and frozen water in the refrigerators of residential premises is shown, which can be explained by different sources of the radionuclide entering the indicated aquatic environments. Elevated concentrations of tritium in the urine of residents of the city of Ozyorsk were revealed as a result of above-background contamination of the water environment of the study area with radionuclide. These studies indicate the need to develop methods for treating emissions and discharges of tritium into the environment to reduce risks to public health.

Keywords: tritium, Ozyorsk, PA “Mayak”, rainfall, snow, lake water, drinking water, ice, urine of people

УДК 539.163:631.4

ВЛИЯНИЕ ХЛОРИСТОГО КАЛЬЦИЯ НА ВЕРТИКАЛЬНУЮ МИГРАЦИЮ ^{90}Sr В СЕРОЙ ЛЕСНОЙ ПОЧВЕ© 2021 г. В. Г. Граковский¹, А. С. Фрид^{1,*}¹ Почвенный институт им. В.В. Докучаева Москва, Россия

*E-mail: asfrid@mail.ru

Поступила в редакцию 19.09.2020 г.

После доработки 15.03.2021 г.

Принята к публикации 28.04.2021 г.

Изучена вертикальная миграция ^{90}Sr в условиях лесного ландшафта (территория ВУРС) на серой лесной почве при внесении CaCl_2 на поверхность почвы в широком диапазоне доз. Найдено, что зависимости глубины проникновения ^{90}Sr по профилю почвы и параметров трех динамических моделей миграции от времени миграции и доз внесения соли неоднозначны. Тем не менее можно с большой вероятностью говорить о постепенной фиксации ^{90}Sr , в результате чего миграция замедляется со временем. Размах медиан оценок диффузионных параметров трех моделей миграции по всем дозам внесения соли составил $(6.5–115) \times 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$ для 5 лет после внесения соли (8 лет после загрязнения территории) и $(1.7–145) \times 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$ для 9 лет после внесения соли (12 лет после загрязнения). Размах медиан оценок параметра скорости фиксации составил $(3.5–15) \times 10^{-9} \text{ 1/с}$ ($0.11–0.47 \text{ 1/год}$) и $(5.5–7) \times 10^{-9} \text{ 1/с}$ ($0.17–0.22 \text{ 1/год}$) для 5 и 9 лет соответственно. Эти диапазоны в основном свидетельствуют о неполной фиксации ^{90}Sr за эти сроки. Уменьшение диффузионных параметров с ростом коэффициента распределения наблюдалось для первого срока и не наблюдалось для второго.

Ключевые слова: ^{90}Sr , вертикальная миграция в почве, серая лесная почва, ВУРС, внесение CaCl_2 , параметры динамических моделей миграции, фиксация ^{90}Sr , водорастворимый ^{90}Sr

DOI: 10.31857/S0869803121040044

Изучение вертикальной миграции в почвах радионуклидов при радиационных авариях является одним из необходимых элементов оценок радиационной обстановки. Начинались подобные работы на базе глобальных загрязнений от испытаний ядерного оружия. Еще более актуальными они стали после радиационных аварий, особенно, на Чернобыльской АЭС [1], затронувших большие территории.

Одновременно с экспериментальным изучением миграции радионуклидов в почвах (лабораторные, лизиметрические опыты, полевые измерения) исследователи стали пытаться описывать миграцию динамическими математическими моделями [2–4]. Наиболее популярны – диффузионная и конвективно-диффузионная модели, а также двухкомпонентная модель, предполагающая наличие и миграцию “быстрой” и “медленной” компонент радионуклида, не обменивающихся между собой [1, 5].

Начиная с изучения Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС), встал вопрос о контрмерах, позволяющих снизить радиационную опасность для населения [6]. Это контрмеры, основанные на изменении химических свойств

почвы в результате внесения различных химических веществ, в том числе удобрений и мелиорантов. Испытывались также способы изменения физических свойств почвы и разные методы дезактивации ([1], с. 207).

Химическое воздействие предполагало либо закрепление радионуклидов почвой, либо наоборот ускорение миграции в глубь почвы. Катионы растворимых солей могут вытеснять радионуклиды из почвенного поглощающего комплекса в почвенный раствор, повышая способность последних к миграции. При большом содержании солей могут проявляться и другие эффекты: осмотические, изменение pH, коагуляция, пептизация и т.д. В лабораторных диффузионных и сорбционных опытах [4, 7, 8], в частности, было показано, что при засолении раствором CaCl_2 дерново-подзолистой среднесуглинистой почвы коэффициент диффузии (D) ^{90}Sr возрастал с ростом концентрации равновесного почвенного раствора до $\sim 0.6 \text{ г-экв/л}$, а затем не изменялся. Коэффициент распределения (K_d) ^{90}Sr во влажной почве при этом изменялся в обратную сторону. Недавно было показано на выборке почв естественного залегания разных регионов мира [9],

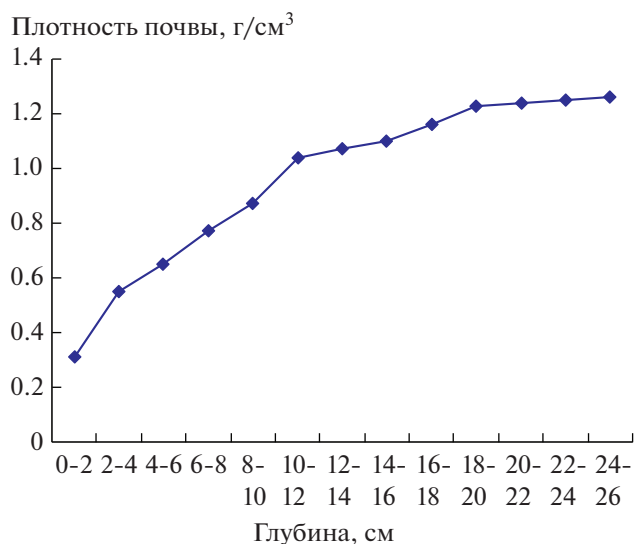


Рис. 1. Изменение плотности почв по глубине (контрольный вариант).

Fig. 1. Changing soil density by depth (control variant).

что “кажущиеся” коэффициенты диффузии различных тяжелых металлов (а Sr тоже к ним относится) имеют наибольшие значения для засоленных карбонатных почв Египта, орошаемых городскими сточными водами.

Цель настоящей работы — исследовать вертикальную миграцию ^{90}Sr в почве с различными дозами внесения CaCl_2 .

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на среднесуглинистой серой лесной почве в лесу паркового типа на территории ВУРС через 3 года (и далее) после аварии с аэрогенным загрязнением радионуклидами данной территории. Характеристики почвенного горизонта A1 , где в основном происходила миграция, следующие: обменные Ca, Mg, K и гидролитическая кислотность — 220, 80, 3 и 31 мг-экв/кг, $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}}$ — 5,7, гумус по Тюрину — 3,4%.

По инициативе и непосредственном участии И.Н. Антипова-Каратаева и Ю.А. Полякова на поверхность почвы были рассыпаны различные дозы CaCl_2 — от 0,1 до 30 кг/м² — на площадки $\approx 100 \text{ м}^2$. Через 1, 5, 7 и 9 лет после внесения соли В.Г. Граковским с помощью бура были отобраны образцы почв ненарушенного строения. В образцах определяли плотность почвы и содержание ^{90}Sr . Толщина образцов в основном была 2 или 5 см. Отбор образцов без внесения соли (контрольный вариант) был проведен через 9 лет после внесения солей (12 лет после загрязнения территории в результате аварии). Определяли также

содержание водорастворимого ^{90}Sr (в процентах от валового содержания в слое), что позволило дать оценку коэффициента распределения между твердой и жидкой фазами почвы.

Анализ полученных профильных измерений проведен двумя способами: 1) оценивали и сравнивали кривые распределения ^{90}Sr по глубине почвы, а также глубины проникновения его для 50, 95 и 100% от общего содержания в профиле; 2) оценивали и сравнивали “кажущиеся” значения параметров динамических математических моделей миграции при упрощающем предположении, что эти параметры мало менялись по глубине и времени. Такое упрощение обусловлено тем, что колебания погодных условий от года к году, сравнительно небольшая глубина миграции (первые десятки сантиметров) позволяют говорить о некотором усреднении разнонаправленных процессов, происходящих в почве. К тому же всегда имеются ошибки измерения и пространственное варьирование свойств почвы. Наш предыдущий опыт говорит, что для многолетней миграции в большинстве случаев нет необходимости усложнять модели предположением о существенном изменении значений параметров миграции и с глубиной.

Другое дело, что в данной почве 2–3 верхних слоя имеют низкую плотность, связанную с подстилкой, дерниной или еще с чем-нибудь (рис. 1). Не зная определенно, как это обстоятельство сказывалось на значениях параметров моделей миграции, мы в диффузионных моделях варьировали граничное условие на поверхности почвы. Помимо естественного в данном случае мгновенного источника загрязнения на поверхности использовали условие диффузии из верхнего слоя h см, предполагая, что в течение, например, первого года после загрязнения в этом слое произошло перемешивание (или уравнивание концентрации по каким-то причинам). Тогда, чем больше срок миграции, тем меньше этот год должен будет сказываться на результатах. Для моделей конвективной диффузии и диффузии с кинетикой необратимой сорбции [10] параметры также считались неизменными по глубине.

Естественен вопрос: почему для ^{90}Sr привлечена модель с фиксацией этого радионуклида. Обычно считают, что его сорбция почвами в основном обменная, но при изучении форм ^{90}Sr в почвах (опыты по десорбции) почти всегда находят неизвлекаемую часть ([1], с. 191), [11, 12]. Поэтому не была отвергнута заранее и эта модель, которая при некотором сочетании значений параметров предполагает возможность практической остановки миграции через обозримое время.

Напомним, что найденные значения (оценки) параметров моделей миграции являются “кажущимися” постольку, поскольку характеризуют

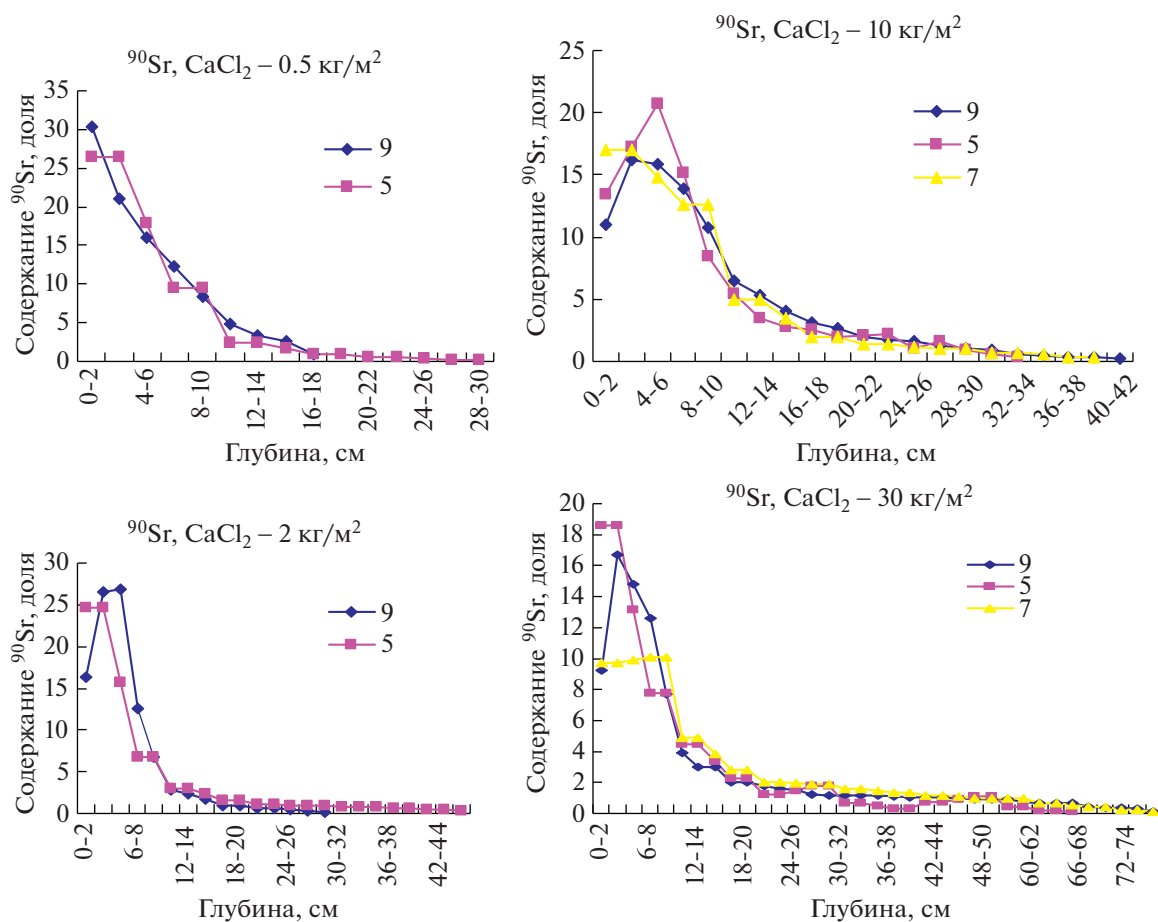


Рис. 2. Распределение ^{90}Sr по глубине почвы при разных дозах внесения CaCl_2 и при трех сроках миграции (5, 7, 9 лет).
Fig. 2. Distributions ^{90}Sr by soil profiles for different doses of CaCl_2 input depending on the timing of migration (5, 7 and 9 years after salt).

лишь адекватность моделей экспериментальным данным. Физический смысл им придает сопоставление с независимой от данного эксперимента информацией. В дальнейшем тексте определение “кажущийся” мы опускаем.

Приведем использованные нами решения миграционных уравнений (моделей) при соответствующих начальных и граничных условиях.

Диффузия при разовом загрязнении поверхности почвы и первоначальном отсутствии загрязняющего вещества

$$P(x, t) = \frac{Q}{2\sqrt{(\pi Dt)}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right).$$

Здесь $P(x, t)$ — концентрация мигрирующего вещества в почве в целом на расстоянии x от поверхности в момент времени t , Q — общее количество загрязняющего вещества в почве в момент t с учетом возможного его распада, D — коэффициент диффузии.

Диффузия из слоя $0-h$ на поверхности почвы при первоначальном отсутствии загрязняющего вещества глубже h

$$P(x, t) = 0.5P(0-h) \times \left[2 \operatorname{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{(Dt)}}\right) - \operatorname{erf}\left(\frac{x-h}{2\sqrt{(Dt)}}\right) - \operatorname{erf}\left(\frac{x+h}{2\sqrt{(Dt)}}\right) \right].$$

Диффузия при разовом загрязнении поверхности почвы, первоначальном отсутствии загрязняющего вещества и наличии кинетики необменной сорбции [10]

$$P(x, t) = \frac{Q}{2(\pi L_1 t)^{1/2}} \exp\left(-\beta t - \frac{x^2}{4L_1 t}\right) + 0.5\beta Q \int_0^t \frac{1}{(\pi L_1 t)^{1/2}} \exp\left(-\beta t - \frac{x^2}{4L_1 t}\right) dt.$$

Здесь L_1 — диффузионный параметр, β — константа скорости необменной сорбции (фиксации).

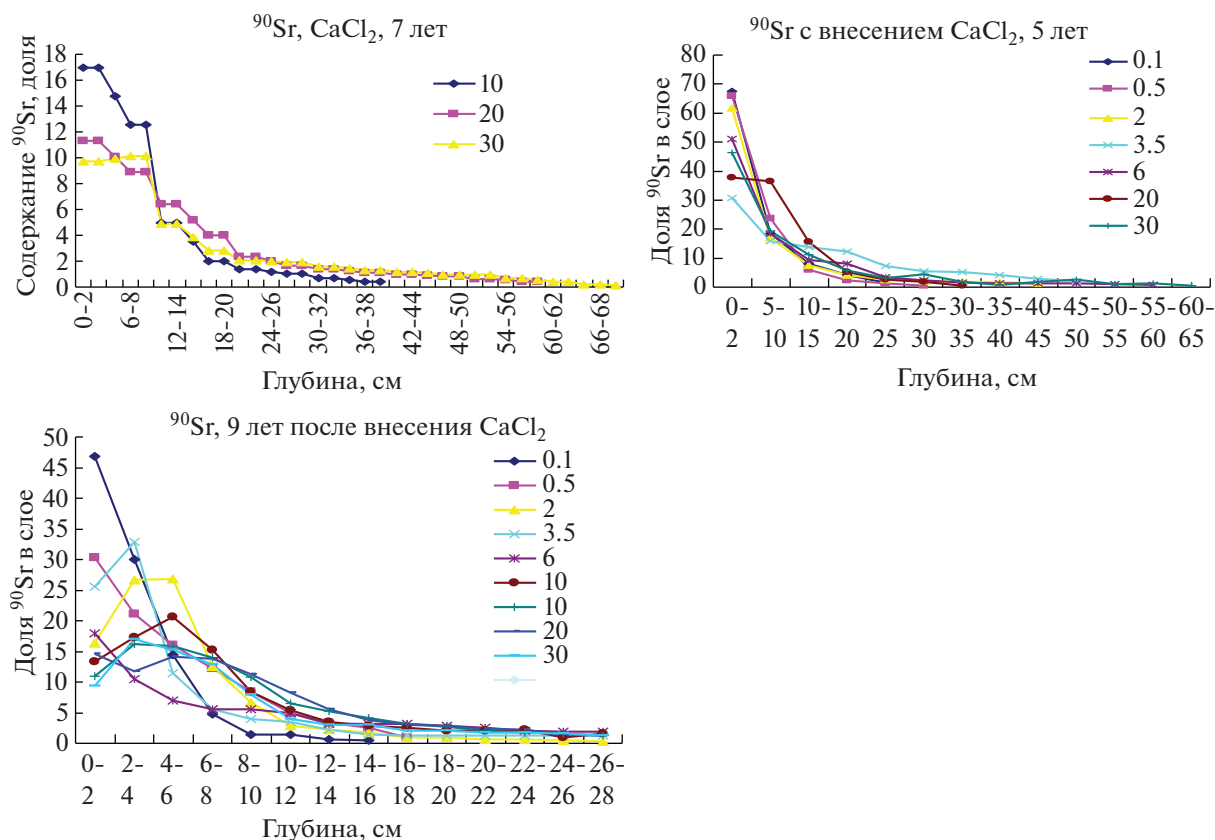


Рис. 3. Распределение ^{90}Sr по профилям почвы для различных сроков миграции в зависимости от доз внесения CaCl_2 (от 0.1 до 30 кг/м²).

Fig. 3. Distribution of ^{90}Sr by soil depth for different migration times depending on doses of CaCl_2 (0.1 to 30 kg/m²).

Конвективная диффузия при разовом загрязнении поверхности почвы и первоначальном отсутствии загрязняющего вещества

$$P(x, t) = \frac{Q}{\sqrt{(\pi D_k t)}} \exp\left(-\frac{(x - Vt)^2}{4D_k t}\right) - \frac{QV}{2D_k} \exp\left(\frac{Vx}{D_k}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{x + Vt}{2\sqrt{(D_k t)}}\right).$$

Здесь V — скорость направленного (конвективно-го) переноса мигрирующего вещества в почве, D_k — коэффициент конвективной диффузии.

Процедура подбора оценок параметров моделей миграции была следующей. Для экспериментально найденных концентраций ^{90}Sr (в долях от общего содержания) в отдельных слоях почвы рассчитывали интервал значений (± 5 или $\pm 10\%$), обусловленный точностью измерения и пространственным варьированием. Если значение параметра или сочетания параметров позволяло получить расчетные концентрации, укладывающиеся в этот коридор, то это являлось первым критерием адекватности значений параметров и самих моделей.

Для тех моделей, где число параметров два и более, нередко имеет место несколько их сочетаний (несколько решений, вплоть до целой непрерывной полосы), удовлетворяющих первому критерию. Тогда приходилось привлекать и другие (дополнительные) критерии, о которых сказано ниже, но и они не всегда приводили к однозначности.

Еще надо отметить, что при работе с моделями сроки миграции отсчитывались от года загрязнения почвы радионуклидами, так что к срокам после внесения соли добавляли еще 3 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 1 год после внесения соли были изучены только три скважины с довольно толстыми слоями по 10 см; по этим причинам, а также из-за слишком короткого срока воздействия соли, эти результаты далее не обсуждаются.

Графическое представление полученных экспериментальных данных показано на рис. 1–3. В цифровом и более сглаженном виде эти же результаты представлены через глубины, до кото-

Таблица 1. Экспериментальная оценка глубины миграции в почве различных долей ^{90}Sr при разных дозах внесения CaCl_2 , см**Table 1.** Experimental estimate of the depth of migration in the soil of different ^{90}Sr lobes at different doses of CaCl_2 , cm

Доза CaCl_2 , кг/м ²	Срок после внесения CaCl_2								
	5 лет			7 лет			9 лет		
	50%	95%	100%	50%	95%	100%	50%	95%	100%
0 (контроль)	—	—	—	—	—	—	2	7	16
0.1	3.5	15	25	—	—	—	2.2	7.6	16
0.5	3.5	15	30	—	—	—	4	13.3	18
2	4	29.5	45	—	—	—	4.5	15	30
3.5	11.5	40	50	—	—	—	3.5	30.5	46
6	5	37	60	—	—	—	11.5	51.5	68
10	6	23.4	34	6	25.5	40	7	26.6	42
20	8	20	35	10	45	60	4.4	25.6	40
30	6	45	65	10	56	75	7.5	56	76
Размах варьирования	3.5–11.5	15–45	25–65	6–10	25.5–56	40–75	2–11.5	7–56	16–76

Примечание. Прочерк означает отсутствие данных.

рых продвинулось 50, 95 и 100% (максимальная глубина обнаружения) ^{90}Sr (табл. 1).

Результаты оценки параметров моделей миграции представлены в табл. 2–4. В первую очередь можно отметить, что не во всех случаях использованные варианты моделей миграции оказывались адекватными, т.е. удовлетворяли вышеуказанному критерию. В трех случаях (табл. 4), где не удалось описать весь профиль концентрации единым сочетанием параметров, в качестве исключения, приведены значения параметров для двух слоев почвы. Это формально похоже на применимость в этих случаях двухкомпонентной модели. В случае нескольких равноправных решений по первому критерию адекватности применяли дополнительные критерии. Для конвективно-диффузионной модели это было соотношение $D_k \leq D$, которое следует из сути сопоставляемых моделей при малых значениях скорости переноса с потоком V . Для диффузионной модели с кинетикой фиксации параметр L_1 ограничен сверху значением коэффициента диффузии в растворах (D_1 , справочные данные), а снизу — значением коэффициента диффузии для почвы в целом (обычная диффузионная модель).

В табл. 6 представлены измеренные содержания водорастворимого ^{90}Sr и рассчитанные по ним коэффициенты распределения (K) для разных слоев почв, сроков миграции и доз внесения CaCl_2 . Коэффициент распределения рассчитывали как $(100 - \% \text{ водорастворимого } ^{90}\text{Sr}) / (\% \text{ водорастворимого } ^{90}\text{Sr})$. Медианные значения K оценены для слоев 0–40 см (основное содержание мигрирующего ^{90}Sr — табл. 1) и 0–60 см.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашему мнению, имеются две принципиальные (научные и практические) проблемы, которые нельзя обойти вниманием в подобных работах. Первая — продолжается ли миграция в глубь почвы неопределенно долго? Для практического обсуждения этого вопроса необходимо иметь несколько сроков измерения в одном и том же месте на протяжении длительного времени (десятки лет). В зонах загрязнения почв тяжелыми металлами таких измерений фактически нет. Лучше обстоит дело в зонах радиационных аварий (ВУРС, Чернобыль) — здесь очевидна актуальность радиационных поражений. Вторая проблема — как фактически реализуется бытующее гипотетическое представление о связи сорбции загрязняющих веществ почвой (или форм их нахождения в почве) с их миграционной подвижностью в почвах? Такие сопоставления практически единичны и не определяют общей картины.

Графическое сравнение профилей содержания ^{90}Sr четко не показало ожидаемых закономерностей ни при сравнении сроков миграции при одинаковых дозах внесения, ни при сравнении доз внесения при одинаковых сроках миграции. Даже пик содержания в верхних слоях то появлялся, то исчезал независимо от времени миграции и дозы внесения. Аналогичную ситуацию по времени демонстрируют рисунки 30–32 для трех почв ВУРС в работе ([13], с. 143–144).

Из табл. 1 видно, что и здесь только в единичных случаях наблюдалось ожидаемое увеличение заглубления ^{90}Sr со временем. Даже больше случаев, когда наблюдалась обратная картина. Рас-

Таблица 2. Оценки параметров моделей миграции ^{90}Sr через 5 лет после внесения CaCl_2
Table 2. ^{90}Sr migration model parameters estimates 5 years after CaCl_2

Доза внесения, кг/м ²	Диффузионная модель, мгновенный источник на поверхности	Диффузия из слоя 0–4 см		Диффузия из слоя 0–6 см		Диффузионная модель с кинетикой необменной сорбции (фиксацией)		Конвективно- диффузионная модель, мгновенный источник на поверхности	
	$D \times 10^8$, см ² /с	$C_0(0-4)$	$D \times 10^8$, см ² /с	$C_0(0-6)$	$D \times 10^8$, см ² /с	$L_1 \times 10^8$, см ² /с	$\beta \times 10^9$, 1/с	$D_k \times 10^8$, см ² /с	$V \times 10^9$, см/с
0.1	5.5–7.0	75–80	14–15	35–40	18	а) 6 б) 10 в) 50	≤0.7 2–5 30 (фикс)	а) 6.5 б) 9	–0.5...+0.1 –10...–5
0.5	5–7.5	–	–	25	22	а) 6 б) 10 в) 50	≤2.0 2–5 20–30 (фикс)	5.5–6.5	–1...+2
2	–	≈55–60	≈35–40	≈30	≈100	а) 60 б) 80	≈18 ≈23 (фикс)	а) 10 б) 30	–2 –40
3.5	60	90–130	70–150	65	140	а) 70 б) 100 в) 300–600	1–2 2–3 10–30 (фикс)	≈60	–5...–3
6	–	≈80	≈110	≈40	100	а) 70 б) 100–300	10 15–50 (фикс)	70–90	–100...–80
10	≈16	а) ≈40 б) ≈50	≈25 ≈8	–	–	≈30–50	≈2.5–6.0	а) ≈8 б) ≈10	≈16 ≈12.5
20	18–21	≈150	≈13.5	≈100	15	а) 20 б) 30–40 в) 50–60	0.01 3–5 6–7.5 (фикс)	а) 5.5 б) 20 в) 100	17.5 0.1 –110
30	–	≈60	≈150	≈40–50	≈80	–	–	–	–

Примечания и обозначения. D – коэффициент диффузии в почве в целом, D_k – коэффициент конвективной диффузии в почве в целом, $C_0(0-h)$ – начальная концентрация ^{90}Sr в верхнем слое почвы 0– h см (оценена как параметр модели), $L_1 = D_1(l_0/l_1)^2$, D_1 – коэффициент диффузии в жидкой фазе почвы, $(l_0/l_1)^2$ – коэффициент извилистости жидкой фазы почвы, β – константа скорости необменной сорбции (фиксации) ^{90}Sr твердой фазой почвы, V – скорость направленного (конвективного) переноса ^{90}Sr в почве в целом (плюс означает направление вниз, минус – направление вверх). Варианты решений обозначены буквами а, б и т.д. (фикс) означает, что при данных значениях параметров практически все количество ^{90}Sr в профиле почвы фиксировано. Прочерк означает, что адекватного решения не найдено. То же в табл. 3–5.

смаывая зависимость от доз CaCl_2 для разных сроков миграции (а доз значительно больше, чем сроков), можно говорить о наличии тенденции роста заглубления вышеобозначенных долей ^{90}Sr с увеличением дозы. Но имеются значительные отклонения от этой тенденции.

Посмотрим теперь на зависимость оценок параметров миграции от роста дозы внесения CaCl_2 . Для параметров D и D_k прослеживается тенденция к росту по всем вариантам моделей, хотя имеются и оценки, выпадающие из этой тенденции. Рост параметров до определенного предела соответствует работе [7]. Параметр V при малых дозах соли и на контрольном варианте (без соли) достоверно не отличался от нуля, а при больших дозах его значение сильно колебалось от больших по-

ложительных до больших отрицательных значений. Возможно, это связано с неустойчивостью физических свойств почвы при сильном засолении. Было отмечено уже к 5 годам после внесения больших доз соли явное частичное разрушение биоценоза, выразившееся в падении всех деревьев.

Для диффузионной модели с кинетикой фиксации во всех случаях, кроме одного, имелись адекватные варианты решений, показывающие возможность как частичной, так и полной фиксации ^{90}Sr , т.е. остановку миграции в последнем случае. Все же и здесь прослеживается тенденция к росту L_1 с увеличением дозы внесения соли. Для кинетического параметра β такая тенденция про-

Таблица 3. Оценки параметров моделей миграции ^{90}Sr через 7 лет после внесения CaCl_2
Table 3. ^{90}Sr migration model parameters estimates 7 years after CaCl_2

Доза внесения, кг/м ²	Диффузионная модель, мгновенный источник на поверхности	Диффузия из слоя 0–4 см		Диффузия из слоя 0–6 см		Диффузионная модель с кинетикой необменной сорбции (фиксацией)		Конвективно- диффузионная модель, мгновенный источник на поверхности	
	$D \times 10^8$, см ² /с	$C_0(0-4)$	$D \times 10^8$, см ² /с	$C_0(0-6)$	$D \times 10^8$, см ² /с	$L_1 \times 10^8$, см ² /с	$\beta \times 10^9$, 1/с	$D_k \times 10^8$, см ² /с	$V \times 10^9$, см/с
10	15	—	—	≈80	≈9	а) 20 б) 40 в) 70–100	1–2 4.5–7.0 10–18 (фикс)	20	–6
20	45	≈100	≈45	75–80	45–50	а) 40 б) 60 в) 80–100 г) 200	0.01 1 4–5 8 (фикс)	30–40	5–11
30	75	—	—	≈60	≈70	а) 80 б) 90 в) 100 г) 600	≈0.1 ≈0.5 2 16–20 (фикс)	≈80	≈–5

смачивается только для срока 9 лет после внесения соли.

Если сопоставлять диффузионные параметры по времени миграции, то можно видеть, что при небольших дозах внесения соли оценки этих параметров уменьшаются от 5 к 9 годам, а при больших дозах такой однозначности нет. Эти результаты вполне соответствуют тому, что получено без использования моделей миграции (табл. 1).

Распространение соли в глубь почвы, увеличивая засоление, должно было бы увеличивать значения диффузионных параметров со временем [7], но наблюдается противоположная тенденция. В рамках рассмотренных моделей ее можно связать с постепенной фиксацией ^{90}Sr . При больших же дозах внесения соли вероятно начинают играть роль и другие эффекты, указанные выше. Например, возможен осмотический поток почвенной влаги вверх к солевому фронту (отрицательные значения параметра V), изменения физических свойств почвы в результате коагуляции коллоидов, разрушение биоценоза и др. Возможно, даже полное быстрое промывание солей вглубь почвы (ниже зоны загрязнения). Нельзя забывать также о роли природного варьирования свойств почв, возможной неравномерности разброса соли и о точности измерения концентраций.

Для облегчения восприятия результатов, представленных в табл. 2–4, мы провели обобщение полученных оценок параметров моделей миграции

(табл. 5). Итоги обобщения показали следующее: со временем (не учитывая срок 7 лет) значения диффузионных параметров (D , D_k , L_1) уменьшались при дозах внесения соли 0–6 кг/м² и слабо изменялись при больших дозах внесения. Результаты для 7 лет показали неустойчивость этой закономерности при самых больших дозах внесения соли. Значение параметра β имело тенденцию к росту со временем.

Вообще говоря, устойчивость параметров модели миграции во времени может служить одним из критериев адекватности конкретной модели. Однако в полевых условиях имеется много входящих обстоятельств, как было указано выше, которые не учитываются моделями и которые затрудняют использование этого критерия. Выше было показано на измеренных экспериментальных данных отсутствие явного увеличения заглубления ^{90}Sr со временем. Формально это лучше всего соответствует модели с кинетикой фиксации со значениями β , заметно отличающимися от нуля. Диффузионная модель миграции не предусматривает такой возможности, а для конвективно-диффузионной возможна приближенная компенсация между диффузионным потоком в глубь почвы и конвективным переносом вверх (перенос вверх может быть обусловлен и корневым поглощением радионуклида травяным покровом). Такую ситуацию по параметрам мы получили для 5 лет миграции после внесения средних доз соли (табл. 2). О преимуществе в дан-

Таблица 4. Оценки параметров моделей миграции ^{90}Sr через 9 лет после внесения CaCl_2
Table 4. Estimates of Migration Models parameters ^{90}Sr 9 years after CaCl_2

Доза внесения, кг/м ²	Диффузионная модель, мгновенный источник на поверхности	Диффузия из слоя 0—4 см		Диффузия из слоя 0—6 см		Диффузионная модель с кинетикой необменной сорбции (фиксацией)		Конвективно- диффузионная модель, мгновенный источник на поверхности	
	$D \times 10^8$, см ² /с	$C_0(0-4)$	$D \times 10^8$, см ² /с	$C_0(0-6)$	$D \times 10^8$, см ² /с	$L_1 \times 10^8$, см ² /с	$\beta \times 10^9$, 1/с	$D_k \times 10^8$, см ² /с	$V \times 10^9$, см/с
0	1.2—1.7	30	1.8—2.0	≈13	≈1.7	а) 2 б) 7	0.5—2.6 7—10 (фикс)	1.0—1.5	—1...+1.8
0.1	1.2—1.9	≈35	≈2	≈10	≈3	а) 3 б) 6 в) 9	2—4 5.5—8.5 ≥8.5 (фикс)	1.2—1.7	—1...+1
0.5	4—5	35—45	6	25	6	а) 6 б) 12 в) 18 г) 30	0.2—2 3—5 6—8.5 10—12 (фикс)	4.3—5.3	—3...+1
2	—	≈60	≈2.5	≈16	≈8	—	—	1.5—2.0	9
3.5	≈10	для слоя 5—20 см		для слоя 7—23 см		а) 20	3 6—7 (фикс) 9—10 (фикс)	для слоя 0—10 см	
		32	6	≈13	20	б) 40		2—3	4.2—4.3
		для слоя >20 см		для слоя 23—45 см		в) 60—80		для слоя >10 см	
		20	40	≈13	50			40	4.2—4.3
6	—	≈30	≈20	≈30	150	—	—	для слоя 0—20 см	
								≈8	≈—2
10	≈19	≈50	≈15—20	≈25	26	а) 20 б) 50 в) 90 г) 200	0.9—1.0 6—7 (фикс) 12 (фикс) 20—30 (фикс)	10—13	5
20	14—18	50	19—21	30	17—21	а) 30 б) 60 в) 100 г) 600	2—3 5—7 9—10 50 (фикс)	14—19	—5...+3
30	≈50	≈30	≈110	≈20	≈120	а) 60 б) 90 в) 200 г) 600	≈1 ≈2.5—3.0 ≈10 ≈25—30 (фикс)	—	—

ной ситуации модели с фиксацией говорит также то, что варьирование значений ее параметров (L_1 и β) по времени не превышало 2–3 раз, тогда как для параметров других моделей варьирование было значительно больше (табл. 5).

С ростом дозы внесения соли диффузионные параметры (включая L_1) увеличивались с колебаниями и большим размахом варьирования по дозам, а β изменялось неопределенно и с меньшим

размахом. Скорость фиксации всегда была больше нуля. Это соответствует высказыванию в ([13], с. 62) о том, что во всех почвах ВУРС со временем возрастает количество фиксированных форм ^{90}Sr .

Ранее в лабораторных диффузионных опытах для этой почвы без внесения солей было получено значение $D \approx 7 \times 10^{-8}$ см²/с [14], что не противоречит данным табл. 5 при малых дозах внесения соли. Использование конвективно-диффузион-

Таблица 5. Обобщенные оценки диффузионных параметров моделей миграции ^{90}Sr
Table 5. Generalized estimates of diffusion parameters of migration model ^{90}Sr

Дозы внесения CaCl ₂ , кг/м ²	Число лет после внесения соли									Размах варьирования медиан	
	5			7			9				
	$D, D_k \times 10^8$, см ² /с	$L_1 \times 10^8$, см ² /с	$\beta \times 10^9$, 1/с	$D, D_k \times 10^8$, см ² /с	$L_1 \times 10^8$, см ² /с	$\beta \times 10^9$, 1/с	$D, D_k \times 10^8$, см ² /с	$L_1 \times 10^8$, см ² /с	$\beta \times 10^9$, 1/с		
0–0.1	$\frac{9}{6.7-14.5}$	$\frac{10}{8-30}$	$\frac{3.5}{1.6-10}$	–	–	–	$\frac{1.7}{1.2-1.9}$	$\frac{6}{3-7}$	$\frac{5.5}{2.6-8.5}$	D, D_k L_1 β	1.7–9 6–10 3.5–5.5
0.5	$\frac{6.5}{5.5-7.5}$	$\frac{10}{8-30}$	$\frac{11}{2.4-22}$	–	–	–	$\frac{5.2}{4.5-5.9}$	$\frac{15}{10-21}$	$\frac{5.5}{2.8-8.9}$	D, D_k L_1 β	5.2–6.5 10–15 5.5–11
2–3.5	$\frac{60}{36-94}$	$\frac{90}{72-260}$	$\frac{6.5}{2-19}$	–	–	–	$\frac{7}{2.5-25}$	$\frac{50}{36-65}$	$\frac{7}{6-9}$	D, D_k L_1 β	7–60 50–90 6.5–7
6	$\frac{95}{86-102}$	$\frac{100}{85-200}$	$\frac{15}{13-33}$	–	–	–	$\frac{20}{14-85}$	–	–	D, D_k L_1 β	20–95 – –
10	$\frac{10}{8-16}$	$\frac{40}{35-45}$	$\frac{4.3}{3.4-5.2}$	$\frac{15}{12-18}$	$\frac{55}{34-78}$	$\frac{5.8}{2.6-9.4}$	$\frac{17}{15-20}$	$\frac{70}{40-120}$	$\frac{7}{3.5-16}$	D, D_k L_1 β	10–17 40–70 4.3–7
20	$\frac{18}{14-21}$	$\frac{40}{30-50}$	$\frac{5}{3-6}$	$\frac{45}{41-45}$	$\frac{80}{60-100}$	$\frac{4}{1-5}$	$\frac{18.5}{16-20}$	$\frac{80}{50-225}$	$\frac{7}{4-9.5}$	D, D_k L_1 β	18–45 40–80 4–7
30	$\frac{115}{98-132}$	–	–	$\frac{75}{72-78}$	$\frac{95}{88-225}$	$\frac{2}{0.5-16}$	$\frac{110}{80-115}$	$\frac{145}{80-300}$	$\frac{6.5}{2.6-14}$	D, D_k L_1 β	75–115 95–145 2–6.5
Размах варьирования медиан	6.5–115	10–100	3.5–15	15–75	55–95	2–5.8	1.7–110	6–145	5.5–7		

В числителе – медианы, в знаменателе – квартили.

ной модели для данных о 20-летней миграции ^{90}Sr в этой же почве в условиях ВУРС также без внесения солей с предположением о зависимости параметров D_k и V от глубины показало колебания значений V от отрицательных до положительных значений и рост значений D_k в пределах верхних 20 см от 1×10^{-8} до 3×10^{-7} см²/с [15]. Колебания значений V и нижнее значение D_k полностью соответствуют данным табл. 4, а рост D_k с глубиной на порядок величины считаем результатом неоправданной детализации модели. С другой сто-

роны, этот рост соответствует предпосылкам двухкомпонентной модели.

Из табл. 6 видна четкая тенденция к увеличению относительного содержания (доли) водорасстворимого ^{90}Sr с глубиной для всех сроков и доз внесения соли. Этот эффект может трактоваться по-разному, но мы считаем, что он определялся недостаточным временем для установления равновесия между твердой и жидкой фазами почвы (что соответствует модели миграции с кинетикой сорбции-фиксации). Медианные значения K также довольно четко увеличивались со временем.

Таблица 6. Содержание водорастворимого ^{90}Sr (% от валового содержания в слое) в слоях почвы при разных сроках миграции и разных дозах внесения CaCl_2

Table 6. Water-soluble content ^{90}Sr (% of total content per layer) in soil layers at different migration times and different doses of CaCl_2

Доза CaCl_2 , кг/м ²	Глубина, см	1 год			5 лет			9 лет			Размах варьирования медиан
		^{90}Sr	K	Медиа на K	^{90}Sr	K	Медиа на K	^{90}Sr	K	Медиа на K	
0	0–20	3.2	30	30	1.9	52	52	2.9	34	34	30–52
6	0–20	12.7	6.9	7.4 (0–40)	2.4	41	29 (0–40)	1.1	90	63 (0–40)	6.9–63
	20–40	11.2	7.9	6.9 (0–60)	5.7	17	17 (0–60)	2.7	36	36 (0–60)	
	40–60	14.4	5.9		6.1	15		3	32		
10	0–20	9.2	9.9	8.9 (0–40)	3.2	30	33 (0–40)	1.8	55	66 (0–40)	7.9–66
	20–40	11.2	7.9	7.9 (0–60)	2.7	36	30 (0–60)	1.3	76	55 (0–60)	
	40–60	17.8	4.6		5.6	17		3.1	31		
20	0–20	10	9.0	8.9 (0–40)	1.4	70	95 (0–40)	1.1	90	95 (0–40)	8.8–95
	20–40	10.2	8.8	8.8 (0–60)	0.8	120	70 (0–60)	1.0	99	90 (0–60)	
	40–60	14.6	5.9		6.3	15		2.5	39		
30	0–20	10.6	8.4	8.0 (0–40)	1.7	58	35 (0–40)	0.8	120	120 (0–40)	7.6–120
	20–40	11.6	7.6	7.6 (0–60)	8.1	11	12 (0–60)	0.8	120	120 (0–60)	
	40–60	14.9	5.7		7.9	12		1.9	52		
Размах варьирования		3.2–17.8	4.6–9.9(30)	6.9–8.9	0.8–8.1	11–120	12–95	0.8–3.1	31–120	34–120	

Зависимость же K от доз внесения CaCl_2 была разная при различных сроках миграции: через 1 год после внесения соли этой зависимости фактически не было, через 5 лет она проходила через максимум, а через 9 лет отмечено однозначное возрастание K . Последний эффект довольно неожидан (противоречит лабораторному опыту [7]), он обсуждается ниже.

Из теории диффузии в пористых средах, в том числе в почве, известно, что коэффициент диффузии связан (упрощенно) с коэффициентом распределения гиперболической зависимостью [4, 16]

$$D = \frac{D_1 a + bK}{m + nK},$$

где D_1 — коэффициент диффузии в жидкой фазе (почвенном растворе), a , b , m , n — коэффициенты. При больших значениях K получаем

$$D = D_1 a / (nK) + b/n.$$

Интересно с этой точки зрения рассмотреть полученные нами данные, а именно сопоставить диффузионные параметры (табл. 5) и коэффициенты распределения (табл. 6), полученные независимо друг от друга. Такое сопоставление пока-

зано на рис. 4. Если для 5 лет после внесения соли ожидаемое снижение диффузионных параметров с ростом K имеет место хотя бы приблизительно, то для 9 лет получена обратная картина. Считаем, что это, скорее всего, связано именно с продолжающейся во времени необменной сорбцией. Для обменной части ^{90}Sr , которая участвует в миграции, значение K должно быть значительно ниже, и ожидаемая зависимость диффузионных параметров от K , возможно, будет соблюдаться. Ясно, что вопрос требует дальнейших исследований. Отметим также, что в завышении значений K некоторую роль могла играть и низкая точность определения малых концентраций ^{90}Sr в водной вытяжке.

ВЫВОДЫ

1. Изучена миграция ^{90}Sr в условиях лесного ландшафта (территория ВУРС) на серой лесной почве при внесении CaCl_2 на поверхность почвы в широком диапазоне доз.

2. Найдено, что зависимости глубины проникновения ^{90}Sr по профилю почвы и параметров трех динамических моделей миграции от времени миграции и доз внесения соли неоднозначны.

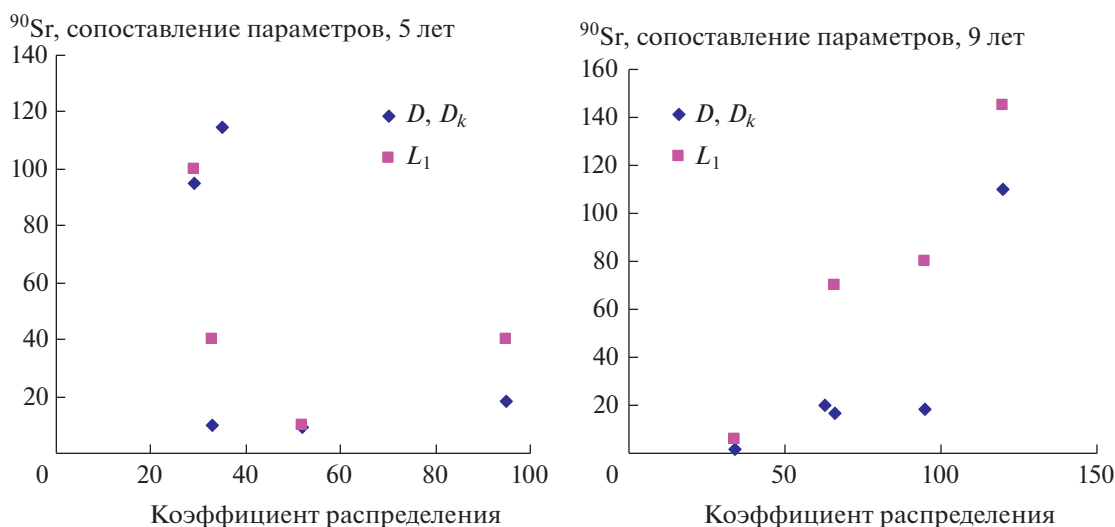


Рис. 4. Связь параметров моделей миграции ^{90}Sr с коэффициентами распределения (K) при разных дозах внесения CaCl_2 . Используются медианные значения параметров и K .

Fig. 4. Relationship of the Parameters of the ^{90}Sr Migration Models with the Distribution Coefficient (K) at Different Doses of CaCl_2 Application. The Median Values of the K Parameters are Used.

Тем не менее можно с большой вероятностью говорить о постепенной фиксации ^{90}Sr , в результате чего миграция замедляется со временем.

3. Ожидаемое уменьшение диффузионных параметров с ростом коэффициента распределения ^{90}Sr в почве наблюдалось только для 5 лет после внесения соли, а через 9 лет получилась обратная картина. Вопрос требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиоэкологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: Биологические эффекты, миграция, реабилитация загрязненных территорий / Под ред. Н.И. Санжаровой и С.В. Фесенко. М.: РАН, 2018. 278 с. [Radioekologicheskie posledstviya avarii na Chernobylskoy AES: biologicheskie efekty, migration, reabilitaziya zagryaznennykh territory / Pod red. N.I. Sanzharova and S.V. Fesenko. M.: RAN, 2018. 278 p. (In Russian)]
2. Махонько К.П. Вид профилей концентрации продуктов деления в почве при глобальных и локальных выпадениях // Радиоактивные изотопы в почвах и растениях: Сб. тр. по агрономической физике. Вып. 18. 1969. С. 48–56. [Machonyko K.P. Vid profiley concentration produktov deleniya in soil pri globalnykh vypadeniyakh // Radioaktivnye isotopy in soils and plants: Sb. trudov po agronomicheskoy fizik. V. 18. 1969. P. 48–56. (In Russian)]
3. Махонько К.П., Чумичев В.В. О проникновении некоторых продуктов деления в почву // Радиоактивные изотопы в почвах и растениях: Сб. тр. по агрономической физике. Вып. 18. 1969. С. 57–74. [Machonyko K.P., Chumichev V.B. O proniknovenii nekotorykh produktov deleniya in soil // Radioaktivnye isotopy in soils and plants: Sb. trudov po agronomicheskoy fizik. V. 18. 1969. P. 57–74. (In Russian)]
4. Прохоров В.М. Миграция радиоактивных загрязнений в почвах: Физико-химические механизмы и моделирование / Под ред. Р.М. Алексахина. М.: Энергоиздат, 1981. 98 с. [Prokhorov V.M. Migration of radioactive contamination in soils: Physico-chemical mechanisms and modeling / Pod red. R.M. Alexakhina. M.: Energoizdat, 1981. 98 p. (In Russian)]
5. Константинов И.Е., Скотникова О.Г., Солдаева Л.С., Сисигина Т.И. Прогнозирование миграции Cs-137 в почве // Почвоведение. 1974. № 5. С. 54–58. [Konstantinov I.E., Skotnikova O.G., Soldaeva L.S., Sisigina T.I. Prediction of Cs-137 migration in soils // Pochvovedenie. 1974. № 5. P. 54–59. (In Russian)]
6. Корнеев Н.А. К чистой среде, чистому миру и светлым помysłам (комбинат “Маяк”, ВУРС, ОНИС в памяти и сердце). Изд. 2-е. Обнинск: ФГБНУ ВНИИРАЭ, 2019. 104 с. [Korneev N.A. K chistoy srede, chistomu miru i svetlym pomyslam (combinat “Mayak”, VURS, ONIS v pamyati i serdce). Izd. 2. Obninsk: FGBNU VNIIRAE, 2019. 104 p. (In Russian)]
7. Прохоров В.М., Фрид А.С. Влияние солевой концентрации почвенного раствора на скорость диффузии в почве микроколичеств стронция // Радиохимия. 1965. Т. VII. Вып. 4. С. 496–498. [Prokhorov V.M., Frid A.S. Influence of salt concentration in the soil solution on the diffusion rate of strontium micro-quantities in soil // Radiochemistry. 1965. V. VII. Issue 4. P. 496–498. (In Russian)]
8. Прохоров В.М., Фрид А.С. Связь между адсорбцией и скоростью диффузии микроколичеств стронция в почве // Радиохимия. 1966. Т. VIII. Вып. 6. С. 695–696. [Prokhorov V.M., Frid A.S. Relationship between adsorption and diffusion rate of strontium micro-quantities in soil // Radiochemistry. 1966. V. VIII. Issue 6. P. 695–696. (In Russian)]

- cro-quantities in soil // Radiochemistry. 1966. V. VIII. Issue 6. P. 695–696. (In Russian)]
9. Фрид А.С., Борисочкина Т.И. Закономерности варьирования величин диффузионных параметров вертикальной миграции тяжелых металлов и фтора в разных почвах при загрязнении // Агрохимия. 2020. № 11. С. 53–65. [Frid A.S., Borisochkina T.I. Factors influencing the diffusion parameters of the vertical migration of heavy metals and fluorine in different soils during pollution // Agrochimiya. 2020. № 11. С. 53–65. (In Russian)]
 10. Фрид А.С., Граковский В.Г. Диффузия ^{137}Cs в почвах // Почвоведение. 1988. № 2. С. 78–86. [Frid A.S., Grakovskiy V.G. Cesium-137 diffusion in soils // Pochvovedenie. 1988. № 2. P. 78–86. (In Russian)]
 11. Павлоцкая Ф.И. Миграция радиоактивных продуктов глобальных выпадений в почвах. М.: Атомиздат, 1974, 215 с. [Pavlotskaya F.I. Migratiya radioaktivnich productov globalnich vypadeniy in soils. M.: Atomizdat, 1974, 215 p. (In Russian)]
 12. О поведении радиоактивных продуктов деления в почвах, их поступлении в растения и накоплении в урожае / Под ред. проф. В.М. Клеchkовского. М.: АН СССР, 1956. (Перепечатка: “XXXVII Радиоэкологические чтения, посвященные действит. члену ВАСХНИЛ В.М. Клеchkовскому. Обнинск, 27 ноября 2008 г. / Под ред. акад. РАСХН Р.М. Алексахина”. Обнинск: ГНУ ВНИИСХРАЭ. 2009. С. 83–266) [O povedenii radioaktivnykh productov deleniya in soils, ich postuplenii in plant and nakoplenii v uroszae / Pod red. Prof. V.M. Klechkovskogo. M.: AN SSSR, 1956. (Perepechatka: “XXXVII Radioekologicheskie chteniya, posvyaschennye deistvit. chлену VASCHNIL V.M. Klechkovskomu. Obninsk, 27 november 2008 / Pod. red. akad. RASCHN R.M. Alexakhina. Obninsk: GNU VNIISCHRAE, 2009. P. 83–266. (In Russian)]
 13. Казаченок Н.Н. Геоэкология техногенных радиоактивных изотопов: Монография. Могилев: Беларус.-Рос. ун-т, 2017. 283 с. [Kazachonok N.N. Geoekologiya technogennykh radioaktivnykh isotopov: Monographiya. Mogilev: Beloruss.-Rossyiskii universitet, 2017. 283 p. (In Russian)]
 14. Граковский В.Г. Диффузия ионов в почвах // Техногенное воздействие на почвы и их плодородие; методы контроля: Научн. тр. Почвенного ин-та им. В.В. Докучаева. М., 1991. С. 44–53. [Grakovskiy V.G. Diffuziya ionov in soils // Technogennoe vozdeystvie na pochvy i ich plodorodie; metody kontrolya: Nauchnye trudy Pochvennogo inst. im. V.V. Dokuchaeva. M., 1991. P. 44–53. (In Russian)]
 15. Голикова И.Н. Математическое моделирование вертикальной миграции радионуклидов в почве // Физико-химические аспекты плодородия почв Нечерноземной зоны. Бюлл. Почвенного ин-та им. В.В. Докучаева. Вып. XXXI. М., 1984. С. 49–52. [Golikova I.N. Matematicheskoe modelirovanie vertikalnoy migration radionuclidov in soils // Physikochemicheskie aspekty plodorodiy soils Nechernozemnoy zony. Bull. Pochvennogo inst. im. V.V. Dokuchaeva. Issue XXXI. M., 1984. P. 49–52. (In Russian)]
 16. Handbook of parameter values for the prediction of radionuclide transfer in terrestrial and freshwater environments. Techn. Report Ser. № 472. Vienna: IAEA, 2010.

Influence of Calcium Chloride on Vertical Migration of ^{90}Sr in Gray Forest Soil

V. G. Grakovsky^a and A. S. Frid^{a, #}

^a Soil Institute V.V. Dokuchaev, Moscow, Russia

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

Vertical migration of ^{90}Sr was studied in forest landscape (region of EURT) on gray forest soil in condition of application of different doses of CaCl_2 on the soil surface. It was found that the dependence of ^{90}Sr penetration depth along the soil profile on the duration of migration and salt application rates is ambiguous. Dependences of parameters of three dynamical models on the duration of migration and salt application rates are ambiguous. Nevertheless, gradual fixation of ^{90}Sr and consequent migration slowing down over time are most likely. The range of medians estimates of diffusion parameters in three migration models for all doses of salt was $(6.5\text{--}115) \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ for 5 year term after salt application (8 year term after contamination) and $(1.7\text{--}145) \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ for 9 year term after salt application (12 year term after contamination). The range of medians estimates of fixation parameters was of $(3.5\text{--}15) \times 10^{-9} \text{ 1/s}$ (0.11–0.47 1/yr) and $(5.5\text{--}7) \times 10^{-9} \text{ 1/s}$ (0.17–0.22 1/yr) for 5 and 7 years respectively. Estimates of traditionally applied distribution coefficients for the content of water-soluble ^{90}Sr (the ratio of the exchangeable form to the content in the soil solution) become overestimated in condition of noticeable fixation.

Keywords: ^{90}Sr , vertical migration in soil, gray forest soil, EURT, application of CaCl_2 , parameters of migration dynamical models, ^{90}Sr fixation, water-soluble ^{90}Sr

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ “РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ: К 35-Й ГОДОВЩИНЕ АВАРИИ НА ЧАЭС”

DOI: 10.31857/S0869803121050118

22–23 апреля в ФГБНУ “Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии” состоялась Международная научно-практическая конференция “Радиоэкологические последствия радиационных аварий: К 35-й годовщине аварии на ЧАЭС”.

Конференция проводилась в рамках мероприятий, приуроченных к 35-й годовщине аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Цель конференции — анализ и обобщение радиологических последствий крупных радиационных аварий и ядерных испытаний для природных и аграрных экосистем, развитие стратегий реабилитации загрязненных территорий и переход их к условиям нормальной жизнедеятельности, а также совершенствование систем аварийного реагирования.

Конференция проведена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Российской академии наук, ФГБНУ “Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии”, Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации, Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, ФГБУ “Научно-производственное объединение “Тайфун”.

В работе конференции приняли участие более 200 ученых и специалистов из России, Беларуси, Казахстана.

Среди организаций участников более 50 научно-исследовательских институтов и центров Российской академии наук и ведущих образовательных учреждений России, Республики Беларусь, в том числе: Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель; ГНУ “ОИЭЯИ — Сосны” НАН Беларуси, г. Минск; ГУ “РНПЦ РМиЭЧ”, г. Гомель; Полесский государственный радиационно-экологический заповедник, г. Хойники; УО “Витебская ордена “Знак Почета” государственная академия ветеринарной медицины”, г. Витебск и др.; Республики Казахстан: ИЯФ НЯЦ РК, г. Алматы; РГП НЯЦ РК, г. Курчатов; ИРБЭ НЯЦ РК, г. Курчатов и др.

На пленарной сессии и на секционных заседаниях были заслушаны 52 устных, представлено 17 стендовых и более 40 заочных докладов.

Пленарную сессию открыла научный руководитель ФГБНУ ВНИИРАЭ *Н.И. Санжарова* с докладом “Контрмеры в сельском хозяйстве как компонент общей системы реагирования после аварии на ЧАЭС”. В докладе проанализированы опыт применения защитных и реабилитационных мероприятий в АПК и их влияние на изменение радиологической ситуации в различные периоды после аварии на ЧАЭС, обобщена информация о факторах, влияющих на эффективность контрмер, выделены наиболее важные аспекты для разработки систем реагирования в сельском хозяйстве после возможных аварийных ситуаций.

Генеральный директор ФГБУ НПО “Тайфун” *В.М. Шершаков* представил результаты проведения многолетних экспедиционных обследований населенных пунктов субъектов Российской Федерации, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС. На основе базы данных (БД) “Чернобыль”, которая начала формироваться с 1986 г., издается ежегодник “Данные по радиоактивному загрязнению территории населенных пунктов Российской Федерации ^{137}Cs , ^{90}Sr и $^{239+240}\text{Pu}$ ”.

В докладе *А.Н. Раздаиводина* и соавт. (ФБУ ВНИИЛМ, г. Пушкино Московской обл.) обобщены итоги радиоэкологических исследований и мероприятий по реабилитации лесных территорий Российской Федерации, загрязненных радионуклидами, показаны достижения и направления дальнейшего развития лесной радиационной экологии в научном и практическом направлениях.

Выступление *С.В. Фесенко* (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) было посвящено международному сотрудничеству в сфере ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В период “холодной” войны многие радиоэкологические исследования относились к числу закрытых тем, контакты между специалистами СССР и зарубежных стран были крайне ограниченными. Чернобыльская авария инициировала развитие международного сотрудничества, послужила стимулом для организации множества проектов МАГАТЭ, Комиссии Европейского Сообщества, оказала влия-

ние на развитие нормативной базы по реагированию в аварийных ситуациях.

Секция “Радиоэкологические последствия радиационных аварий и ядерных испытаний”

И.И. Крышевым и соавт. (“НПО “Тайфун”, г. Обнинск) изложена методика оценки экологического риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды, а также результаты ее апробации по данным мониторинга содержания чернобыльских радионуклидов в почве в окрестностях населенных пунктов Брянской, Калужской, Тульской и Орловской областей. Наблюдается существенная неоднородность в распределении показателей экологического риска на территории аварийного следа. Современные значения дозовых нагрузок на биоту и риска в большинстве загрязненных районов в десятки раз ниже экологически безопасного уровня. Однако в зонах отчуждения все еще существуют отдельные участки, на которых отмечается превышение контрольного уровня содержания ^{137}Cs в почве по экологическому критерию, в связи с чем рекомендовано продолжение ведения мониторинга и долгосрочных радиоэкологических исследований в районах, подвергшихся наибольшему аварийному загрязнению и являющихся уникальными природными полигонами для развития системы радиационной защиты окружающей среды.

В докладах *В.Н. Яхрюшина* и соавт. и *А.Д. Уварова* и соавт. (“НПО “Тайфун”, г. Обнинск) представлен анализ современного состояния населенных пунктов на территории РФ, загрязненных в результате аварии на ЧАЭС, проведена оценка важного с экологической точки зрения параметра как заглубление основного (в настоящее время) чернобыльского загрязнителя ^{137}Cs для различных типов почв Брянской области. На основе экспедиционных обследований 2019–2020 гг. по 85 населенным пунктам Брянской области выполнен анализ представительности прогностических оценок по БД “Чернобыль”. При анализе прогностических оценок рассматривается перераспределение ^{137}Cs за счет влияния факторов внешней среды.

Д.Н. Иванцовым и соавт. (Полесский государственный радиационно-экологический заповедник, г. Хойники, Беларусь) приведены данные о содержании ^{137}Cs и ^{90}Sr в организме наиболее распространенных видов рыб, обитающих на загрязненном радионуклидами участке р. Припять в пределах границ Полесского государственного радиационно-экологического заповедника, а также результаты загрязнения ^{137}Cs и ^{90}Sr почвы, донных отложений и воды участка реки. *Л.Н. Шишкина* и соавт. (Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, г. Москва) на

основании ряда показателей проанализировали состояние популяций пяти видов мышевидных грызунов, отловленных в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС в 1986–1993 гг. и 2007 г. Оценено влияние существенных изменений радиационной обстановки и экологических факторов на их жизнеспособность. Совокупность полученных данных и анализ литературы позволяют предположить, что процесс адаптации популяций грызунов к хроническому радиационному техногенному загрязнению территорий их обитания обусловлен переходом клеточных систем регуляции на отличный от нормы уровень функционирования в соответствии с резистентностью вида и изменчивостью генотипа популяции.

Результаты исследований травянистых растений из зоны отчуждения Чернобыльской АЭС представлены молодыми учеными ФГБНУ ВНИИРАЭ (г. Обнинск). Так, *Е.А. Казаковой* и соавт. в рамках исследований радиочувствительности травянистых растений к хроническому радиационному воздействию в июне 2019 г. на территории Полесского радиационно-экологического заповедника проведено геоботаническое описание двенадцати фитоценозов, на каждом экспериментальном участке оценены мощность амбиентной дозы (γ) и плотность потока β - и α -частиц. *П.Ю. Волкова* и соавт. проинформировали слушателей о результатах полевого эксперимента по исследованию транскрипционного профиля популяций радиорезистентного вида травянистых растений *Capsella bursa-pastoris* L. из зоны отчуждения ЧАЭС. Выявлены характерные особенности транскриптома листьев хронически облучаемых растений, включающие контроль активности мобильных генетических элементов, отсутствие активации репарации ДНК, изменения в метаболизме тиоредоксинов и глутатиона, контроль внутриклеточной трансдукции сигнала при помощи пероксида водорода и АБК, индукцию синтеза гистонов и шаперонов. *Е.М. Шестерикова* и соавт. выполнили анализ транскрипционной активности гомологов кандидатных генов для трех видов травянистых растений *Trifolium repens*, *Dactylis glomerata* и *Taraxacum officinale*, произрастающих в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС. Для каждого вида растений предложен возможный маркер хронического радиационного воздействия.

В докладе *С.А. Гераськина* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) представлены основные результаты многолетних наблюдений за популяциями сосны обыкновенной, населяющими контрастные по уровню и спектру радиоактивного загрязнения участки чернобыльской зоны. Развивающиеся в условиях хронического облучения популяции характеризуются повышенными уровнями мутагенеза и полногеномного метилирования, изменениями экспрессии генов, генетической

структуры популяции и временной динамики цитогенетических нарушений. Однако установленные изменения на генетическом уровне не отразились на активности ферментов в эндоспермах, частоте морфологических аномалий и репродуктивной способности сосны. Результаты исследования свидетельствуют о высокой чувствительности популяций сосны обыкновенной к хроническому облучению. Значимые эффекты на генетическом уровне наблюдались на протяжении всего периода наблюдений и, видимо, будут наблюдаться еще длительное время. Поскольку изменения эпигенетического статуса и генетической структуры популяций видов-эдикторов, к которым относится сосна обыкновенная, играют важную роль в формировании ответной реакции экосистемы в целом на радиационное воздействие, эти процессы необходимо учитывать при разработке программ, направленных на сохранение биоразнообразия в условиях хронического радиационного воздействия.

Р.А. Микаилова и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск, Россия; University of Tsukuba, Tsukuba, Japan) провели оценку влияния экологических факторов на формирование доз облучения древесных растений в регионе расположения АЭС Фукусима-1. Для расчета дозовых нагрузок на древесные растения (японский кедр) в регионе расположения АЭС использовали дозиметрическую модель, параметризованную с учетом региональных данных. Данные по распределению ^{137}Cs в компонентах лесной экосистемы получены в ходе радиоэкологического мониторинга. Модель адекватно описывает экспериментальные данные, характеризующие AMBIENT эквивалент дозы.

Сотрудниками ФИЦ ИнБЮМ (г. Севастополь) представлены доклады о результатах исследований отклика Черного моря на аварию на Чернобыльской АЭС по основным дозообразующим радионуклидам ^{90}Sr , ^{137}Cs , $^{239,240}\text{Pu}$ и ^{241}Am (*Н.Ю. Мирзоева* и соавт.) и пространственное и вертикальное распределение антропогенных радиоизотопов плутония в донных отложениях Севастопольской бухты (*А.А. Параскив* и соавт.). Анализ вертикальных профилей ^{238}Pu , $^{239+240}\text{Pu}$, $^{238}\text{Pu}/^{239+240}\text{Pu}$ позволил провести геохронологическую датировку донных отложений устьевой части Севастопольской бухты. Оценены значения плотности загрязнения и запасов $^{239+240}\text{Pu}$ в поверхностном (0–5 см) слое донных отложений различных районов бухты. Суммарный запас $^{239+240}\text{Pu}$ в поверхностном слое донных отложений бухты составил 121 МБк.

А.Е. Кундузбаевой и соавт. (ИРБЭ НЯЦ РК, г. Курчатов, Казахстан) исследовано распределение искусственных радионуклидов (ИРН) между различными формами биологической доступности

почв степных ландшафтов Республики Казахстан, в результате проведенных исследований установлен диапазон содержания форм нахождения ИРН в почвах степной зоны территории (75-й, 70-й, 65-й меридианы в.д.). Формы нахождения ИРН соответствуют данным о характере их распределения в почвах, поступивших с глобальными выпадениями. В работе *А.М. Кабдыраковой* (РГП НЯЦ РК, г. Курчатов, Казахстан) рассматривались особенности распределения искусственных радионуклидов по фракциям почвенных микроагрегатов на основных объектах и территориях Семипалатинского испытательного полигона (СИП), радиоактивное загрязнение которых обусловлено событиями различного характера (виды ядерных испытаний, миграция и распределение искусственных радионуклидов и др.). Установлено, что основными механизмами формирования распределения радионуклидов по фракциям почвенных агрегатов на СИП являются: первичное распределение радиоактивных выпадений (частиц), сформировавшееся в зависимости от условий, сложившихся во время ядерного события; сорбция/десорбция радионуклидов на почвенных частицах, обуславливающие увеличение содержания радионуклидов в тонкодисперсных фракциях почвы; накопление радионуклидов в “органической” фракции. По результатам исследований даны рекомендации по оценке загрязнения воздушной среды и ингаляционной дозы поступления радионуклидов в организм человека.

Секция “Радиоэкологический мониторинг и оценка доз облучения населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях”

В докладе *В.Н. Глуценко* и соавт. (ИЯФ НЯЦ РК, г. Алматы, Казахстан) приведены основные результаты радиоэкологических исследований радиационно-опасных объектов различного типа: места проведения ядерных испытаний, исследовательские и энергетические ядерные установки, предприятия и объекты уранодобывающей и перерабатывающей отрасли, нефтепромыслы. *И.Е. Титовым* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) изложены результаты мониторинга сети контрольных участков для наблюдения за состоянием бывших сельскохозяйственных земель на отчужденных территориях Брянской области. *Т.А. Парамонова* и соавт. (МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва) провели оценку пространственной неоднородности радиоактивного загрязнения пахотных черноземов Плавского цезиевого пятна на основе случайного и систематического методов опробования. Исследования *А.К. Рожкова* и соавт. (МГУ им. М.В. Ломоносова; ГЕОХИ РАН, г. Москва) торфяных пожаров в Брянской области

показали, что торфяные пожары не могут быть причиной переноса радиоактивных частиц. После аварии на Чернобыльской АЭС большая часть ^{137}Cs вошла в структуру глинистых минералов, и это не изменилось во время торфяного пожара.

В.И. Шишко и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) изучена динамика развития болезней травянистых растений на отчужденных сельскохозяйственных угодьях Брянской области. *Д.А. Валуйская* и соавт. (Мурманский морской биологический институт РАН, г. Мурманск) выполнили анализ радиоэкологического состояния элементов наземной и морской экосистем севера европейской части России, подвергавшихся воздействию атмосферных выпадений продуктов аварии Чернобыльской АЭС. В докладе *К.Ф. Цейтина* и соавт. (ФГУП “РАДОН”, Московский госуниверситет пищевых производств, г. Москва) приведены конкретные направления деятельности по обеспечению радиационной безопасности Московского региона.

Л.А. Башлыкова (Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар) изложила результаты мониторинга цитогенетических эффектов в клетках мышевидных грызунов, обитавших в 30-километровой зоне отселения после аварии на Чернобыльской АЭС. *Е.Е. Черкасова* и соавт. (ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск) исследовали влияние γ -облучения на релевантный показатель наземного моллюска *Fruticicola Fruticum* разных возрастных групп. *Д.Н. Лунатов* и соавт. (МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва) проинформировали о результатах исследований радиационной обстановки в г. Новозыбков Брянской области в отдаленный период после чернобыльских выпадений.

Н.Г. Власовой и соавт. (ГУ “РНПЦ РМиЭЧ”, г. Гомель, Беларусь) был представлен доклад “Концепция “репрезентативного лица” в радиологической защите населения”, *А.Н. Котеровым* и соавт. (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва) рассмотрены основные аспекты исследований экологического (корреляционного) дизайна в различных дисциплинах, включая радиационную эпидемиологию и радиоэкологию. Приведены примеры сомнительных и абсурдных корреляций в работах социологического, эпидемиологического, медицинского и радиационного профилей, которые рассматриваются авторами как доказательные. В докладах *М.В. Желтоножской* и соавт. (МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва; Институт ядерных исследований НАН Украины, г. Киев, Украина; Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Беларусь) показаны результаты исследований донных отложений пруда-охладителя ЧАЭС. Исследование поведения радионуклидов в почвах отдельных территорий России, Украины и Беларуси, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС,

выявили, что основная компонента ^{137}Cs связана с аэрозольными выпадениями, и радионуклиды ^{137}Cs связываются в поверхностном слое. *П.Н. Цыгвинцевым* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск, Россия; Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Беларусь) проведена оценка влияния степени информированности сельского населения на формирование доз внутреннего облучения.

Секция “Преодоление последствий радиационных аварий и ядерных испытаний. Уроки Чернобыля”

В.А. Бударков (ФГБНУ ФИЦВиМ, пос. Вольгинский, Владимирская обл.) сообщил о результатах изобретений, которые получены после аварии на Чернобыльской АЭС в периоды йодной и цезиевой опасности, позволивших научно обосновать некоторые практические противорадиационные мероприятия в животноводстве и составивших основу действующих ветеринарных правил. *Э.Б. Мирзоевым* (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) представлены мероприятия, обеспечивающие устойчивое развитие животноводства на радиоактивно загрязненных территориях. Выбор защитных мероприятий определяется в зависимости от физико-химических свойств радионуклидов (величина ионного потенциала, атомная масса, период полураспада, вид излучения (α -, β -, γ)), метаболизма и механизма действия, уровня загрязнения сельскохозяйственных угодий, физиологических особенностей животных (вид, возраст, масса тела, интенсивность обмена веществ, строение желудка), закономерностей перехода в системе почва—растение—животное—продукты питания и рентабельности производства.

А.И. Радин и соавт. (ФБУ ВНИИЛМ, г. Пушкино) рассказали о способе лесохозяйственного освоения загрязненных радионуклидами земель, предусматривающем создание насаждений, близких по своим свойствам к коренным широколиственным насаждениям, обладающих высокой степенью противопожарной устойчивости и радиационной безопасности. *П.В. Прудников* и соавт. (ФГБУ “Брянскагрохимрадиология”, Брянский филиал РАНХиГС, г. Брянск) показали экономическую эффективность применения агрохимических средств и новых комплексных удобрений на радиоактивно загрязненных почвах Брянской области. *О.Ю. Баланова* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) выполнили оценку эффективности нового комплексного удобрения Гумитон при возделывании кукурузы в условиях радиоактивного загрязнения почв.

С.В. Фесенко и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) представлены данные по динамике коэффициентов перехода ^{137}Cs в корма в отдален-

ный период после аварии на ЧАЭС. Показано, что экологические периоды полуснижения коэффициентов перехода в отдаленный период после аварии (2008–2019 гг.) варьировали в пределах от 4.2 до 27.2 года. В период естественного (при отсутствии защитных мероприятий) снижения K_{Γ} в корма в 2014–2020 гг. эти периоды несколько сократились и составляли от 4.1 до 15.7 года в зависимости от видовых особенностей кормов. *Н.Н. Исамовым* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) предложен метод оценки контрольных уровней ^{137}Cs в кормах крупного рогатого скота, основанный на оценке “непревышения” нормативов СанПиН в продукции животноводства с учетом вероятностного характера параметров перехода ^{137}Cs в корма и продукцию животноводства. Показано, что использование оценок, сделанных на основе предложенных контрольных уровней, позволяет оптимизировать ведение животноводства в районах Российской Федерации, загрязненных после аварии на ЧАЭС.

В докладе *А.А. Киселёва* (ИБРАЭ РАН, г. Москва) рассматриваются вопросы совершенствования кодов для прогноза параметров радиационной обстановки в случае аварий на АЭС с возможным выходом радионуклидов в атмосферу. С учетом уроков аварии на АЭС “Фукусима-1” в ИБРАЭ РАН создается система ансамблевого прогноза, учитывающая как неопределенности метеорологического прогноза, так и неопределенности исходных данных, таких как активность источника выброса, времена выброса, высота и положение выброса и др.

Н.М. Твердыниным и соавт. (Академия гражданской защиты МЧС России, Химки Московской обл., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва) рассмотрены причины противодействия различных слоев населения действиям государственных структур, направленным на ликвидацию последствий техногенных и других чрезвычайных ситуаций, включая эпидемиологические, несущие угрозу жизни и здоровью граждан. Намечены подходы к качественно-му улучшению подготовки в области защиты от подобных опасностей.

Секция “Методы исследований, моделирование и информационные технологии в радиоэкологии”

В.Г. Линник (ГЕОХИ РАН, г. Москва) представил исторический обзор различных этапов становления отечественной радиоэкологии, рождение которой заслуженно связывают с Кыштымом, загрязненным техногенными радионуклидами после аварии 29 сентября 1957 г. на предприятии “Маяк”. Авария на Чернобыльской АЭС 26 апреля 1986 г. знаменует новый этап в развитии радио-

экологии. На стыке радиоэкологии и ландшафтоведения сформировалось отдельное направление “ландшафтная радиоэкология”, объектами исследования которой являются техногенные радионуклидные поля (паттерны) загрязнения и их трансформация в результате воздействия геофизических и геохимических ландшафтных факторов.

О.С. Журавлёва и соавт. (РГАУ — МСХА им. К.А. Тимирязева, г. Москва) рассказали о сезонных изменениях скорости потерь низкомолекулярных водорастворимых органических веществ, меченных ^{14}C , в почвах подзолистого типа. В работе *Д.А. Припачкина* (НИЯУ МИФИ, г. Москва) рассмотрены проблемы аэрозольной безопасности, возникающие при решении актуальных задач, стоящих перед атомной отраслью и связанные с формированием и переносом в воздушных средах радиоактивных аэрозолей. Для решения этой проблемы предложен модельно-измерительный подход к обеспечению аэрозольной безопасности в атомной отрасли на основе принципа взаимного дополнения моделирующих и измерительных систем на всех этапах переноса радиоактивных аэрозолей, влияющих на безопасность технологических систем, персонала и населения.

О.А. Дымовой и соавт. (Морской гидрофизический институт РАН, г. Севастополь) выполнена оценка распространения ^{137}Cs в Черном море после Чернобыльской аварии по результатам численного моделирования. *Д.В. Арон* (ИБРАЭ РАН, г. Москва) описал опыт ИБРАЭ РАН в разработке и применении информационных систем для задач оценки ущербов вследствие тяжелых радиационных аварий на примере аварии на АЭС “Фукусима-1”.

В.В. Кречетников и соавт. и *Е.О. Кречетникова* и соавт. (ФГБНУ ВНИИРАЭ, г. Обнинск) продемонстрировали ГИС-проект современной радиационной обстановки на сельскохозяйственных территориях, временно выведенных из землепользования после аварии на ЧАЭС, библиотеку электронных карт отчужденных земель для хозяйств пяти юго-западных районов Брянской области; также представлена база данных радиоэкологического мониторинга сельскохозяйственных земель Тульского НИИСХ, которая будет использоваться для проектирования адаптивно-ландшафтных систем земледелия на радиационно загрязненных землях.

Работа *С.В. Мамихина* и соавт. (МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва) посвящена моделированию динамики ^{137}Cs в пищевой сети лесной экосистемы типа “почва—растительный покров—травоядные животные—хищники”. Данные по загрязнению организма животных радиоцезием, полученные с помощью модели, используются

для расчета динамики внутренней дозовой нагрузки.

В докладах молодых ученых ФГБНУ ВНИИРАЭ (г. Обнинск) представлена верификация разработанной математической компартментальной модели транспорта радиоактивных частиц в желудочно-кишечном тракте крупного рогатого скота на примере последствий радиоактивного загрязнения пастбища продуктами ядерного деления в виде радиоактивных частиц (*А.С. Снегирёв* и соавт.), рассмотрены закономерности формирования поглощенных доз β -облучения пищеварительного тракта моногастричных животных модельными “горячими” радиоактивными частицами (*С.Г. Шаповалов* и соавт.), изложены проблемы радиоизотопной диагностики в ветеринарной медицине сельскохозяйственных животных: моделирование метаболизма радиоактивных изотопов (*М.А. Басова* и соавт.), *Э.Н. Денисовой* и соавт. разработан алгоритм использования воксельной модели лабораторной крысы для оценки доз облучения внутренних органов при пероральном поступлении “горячих” радиоактивных частиц. Динамика распределения частиц в отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в содержимом его отделов получена на основе модели транспорта частиц в ЖКТ и данных автордиографии.

На заключительном заседании участниками конференции принято решение, в котором отмечалось, что в результате реализации комплексных национальных программ, а также программ международного сотрудничества на протяжении 35 лет после аварии на Чернобыльской АЭС выполнен большой объем мероприятий, позволивших существенно смягчить ее последствия на пострадавших территориях Беларуси, России и Украины. На настоящем этапе важно не потерять накопленный опыт, проанализировать реальные

результаты и учесть уроки, которые были получены на всем временном промежутке проведения поставочных мероприятий.

Рассмотрев накопленный национальный и международный опыт ликвидации последствий аварии и достигнутые успехи, участники конференции считают приоритетной задачей создание условий для безопасного проживания населения и ведения хозяйственной деятельности без ограничений по радиологическим критериям, а также обеспечение устойчивого социально-экономического развития пострадавших территорий. Особого внимания требует обеспечение защиты и безопасности на территориях, выведенных из хозяйственного использования.

Действующие в Российской Федерации документы, направленные на обеспечение радиационной безопасности на пострадавших территориях, не в полной мере отражают накопленный за прошедшие десятилетия опыт и нуждаются в обновлении, в том числе для обеспечения учета современных международных стандартов безопасности.

Участники конференции отмечают необходимость долгосрочной государственной поддержки радиобиологических, дозиметрических и радиологических исследований, что является ключевым аспектом преодоления последствий аварии на ЧАЭС.

Опубликован сборник докладов “Радиоэкологические последствия радиационных аварий — к 35-й годовщине аварии на ЧАЭС” (Обнинск: ФГБНУ ВНИИРАЭ, 2021. 399 с.: ил.).

С. И. Санжарова, О. Э. Пронина,
ФГБНУ “Всероссийский
научно-исследовательский институт
радиологии и агроэкологии”, Обнинск