

ISSN 0869-8031

Том 64, Номер 5

Сентябрь – Октябрь 2024



РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ РАДИОЭКОЛОГИЯ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 64, номер 5, 2024

Радиационная эпидемиология

Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 2. Объединяющий анализ данных для работников ядерной индустрии

А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова, А. А. Вайнсон, И. Г. Дибиргаджиев 451

Радиационная генетика

Спектр вариантов последовательности гена *TP53* у хронически облученных людей

В. С. Никифоров, А. В. Кореченкова, А. В. Аклеев 465

Радиационная биофизика

Методология системного анализа физико-химических механизмов радиогенных повреждений организма животных и человека (опыт и тенденции)

В. Л. Шарыгин 473

Модификация радиационных эффектов

Роль биоэнергетических эффектов цистамина в реализации потенцирования противолучевых свойств радиопротектора в режиме его повторного применения

М. В. Васин, И. Б. Ушаков, Р. В. Афанасьев 489

Общая радиобиология

Определение граничных уровней возникновения эффектов хронического облучения млекопитающих с разной продолжительностью жизни

Т. Г. Сазыкина, А. И. Крышев 499

Радиационная цитогенетика

Биологическая дозиметрия при ингаляционном поступлении Pu-239

С. В. Осовец, Т. В. Азизова, О. А. Синельщикова 510

Неионизирующие излучения

Исследование механизма повышения биологической активности бензилпенициллина натриевой соли после обработки импульсным магнитным полем высокой напряженности

Н. А. Роденко, Т. И. Васильева, А. В. Богданов, В. А. Глушков 519

Радионуклиды

Влияние режима увлажнения аллювиальных почв на перераспределение радиоактивных изотопов цезия и стронция по физико-химическим формам

А. Н. Никитин, С. А. Тагай, Г. А. Соколик, М. В. Попеня, И. А. Кольцов 529

Радиоэкология

Аварийное реагирование в АПК: радиоэкологические уроки Кыштымской аварии

С. И. Спиридонов, С. В. Фесенко 540

Оценка дозы облучения биоты и человека при выбросе йода-131 радиофармацевтическим производством

А. А. Бурякова, А. И. Крышев, А. А. Удалова 549

Хроника

К 70-летию со дня рождения Игоря Борисовича Ушакова 558

Contents

Vol. 64, No. 5, 2024

Radiation Epidemiology

Excess Relative Risk of Mortality from Diseases of the Circulation System after Irradiation. Report 2.
Combined Data Analysis for Nuclear Workers

A. N. Koterov, L. N. Ushenkova, A. A. Wainson, I. G. Dibirgadzhev 451

Radiation Genetics

Spectrum of *TP53* Sequence Variants on Chronically Exposed Humans

V. S. Nikiforov, A. V. Korechenkova, A. V. Akleyev 465

Radiation Biophysics

The Methodology of EPR Spectroscopy using in Analysis of Physical and Chemical Mechanisms of Radiogenetics Damages in Animal and Human Organisms

V. L. Sharygin 473

Modification of Radiation Effects

Role of Bioenergy Effects of Cystamine in Realising Potentiation of Radioprotective Properties of the Radioprotector in Its Repeated Administration

M. V. Vasin, I. B. Ushakov, R. V. Afanasyev 489

General Radiobiology

Evaluation of Threshold Levels for Effects of Chronic Exposure of Mammals with Different Life Expectancies

T. G. Sazykina, A. I. Kryshev 499

Radiation Cytogenetics

Biological Dosimetry for Pu-239 Inhalation

S. V. Osovets, T. V. Azizova, O. A. Sinelschikova 510

Non-Ionizing Radiation

Study of the Mechanism of Biological Activity Enhancement of Benzylpenicillin Sodium Salt after Treatment with Pulsed Magnetic Field of High Intensity

N. A. Rodenko, T. I. Vasilyeva, A. V. Bogdanov, V. A. Glushchenkov 519

Radionuclides

Influence of Moisture Regime on the Redistribution of Radioactive Cesium and Strontium Isotopes in Alluvial Soils by Physico-Chemical Forms

A. N. Nikitin, S. A. Tagay, G. A. Sokolik, M. V. Popenya, I. A. Koltsov 529

Radioecology

Emergency Response in Agricultural Industry: Radioecological Lessons from the Kyshtym Accident

S. I. Spiridonov, S. V. Fesenko 540

Assessment of the Radiation Dose to Biota and Humans During the Discharge of Iodine by Radiopharmaceutical Production

A. A. Buryakova, A. I. Kryshev, A. A. Udalova 549

Chronicle

On the 70th Anniversary of Igor Borisovich Ushakov's Birth 558

УДК [616-005 + 616.1]/[331.435 + 621.039]

ИЗБЫТОЧНЫЙ ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ. СООБЩЕНИЕ 2. ОБЪЕДИНЯЮЩИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ

© 2024 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹,
А. А. Вайнсон², И. Г. Дибиргаджиев¹

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

²Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

*e-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 27.02.2022 г.

После доработки 20.05.2022 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Во второй части обзора по оценкам избыточных относительных рисков (ERR) на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения («циркуляторные патологии»; ICD-9: 390–459; ICD-10: I00–I99) после облучения, проведены объединяющий анализ и мета-анализ для работников ядерной индустрии различных стран. Полнота выборки на конец 2021 г. являлась, по-видимому, исчерпывающей. Объединяющий анализ данных состоял в оценке средних тенденций для выборки после элиминации из нее выпадающих значений; ERR на 1 Гр/Зв составил 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30). Мета-анализ проводился для полной выборки, без удаления выпадающих величин. Была выявлена определенная гетерогенность, поэтому для мета-анализа использовалась Random effect model, и ERR на 1 Гр/Зв составил 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22). Полученная здесь только для работников ядерной индустрии средняя величина (а также результат мета-анализа) для ERR на 1 Гр/Зв мало отличалась от данных мета-анализов М.Р. Little с соавторами (2010–2016) для гетерогенных выборок из различных контингентов. В то же время данные для ПО «Маяк» по смертности от циркуляторных патологий в целом, а не для их отдельных типов, свидетельствуют о меньших рисках для внешнего воздействия (Azizova T.V. et al., 2018): ERR на 1 Гр/Зв составил 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09). Все приведенные риски с позиции классической эпидемиологии, при использовании распространенной шкалы Монсона для относительных рисков (RR), должны считаться или отсутствующими (RR = 1.0–1.2), или слабыми (RR = 1.2–1.5). Оценка абсолютного риска смертности от циркуляторных патологий для гипотетической группы работников ядерной индустрии в 100 000 человек, каждый из которых накопил дозу 1 Гр, исходя из данных по фоновой смертности мужчин от названных патологий для США, продемонстрировала прибавку в 1400 смертей за 20 лет занятости. Однако пересчет на реальную среднюю дозу, накапливаемую работниками разных стран (31.1 мЗв; Котеров А.Н. и др., 2021; 2022), выявил ничтожную прибавку смертности — 0.6% от фонового уровня, и риск такого уровня не может быть учтен для столь многофакторных патологий. Полученные во второй части представленного исследования результаты: а) еще раз подкрепляют вывод, сделанный в Сообщении 1, о целесообразности придерживать порога дозы в 0.5 Гр для смертности от циркуляторных патологий, установленного НКДАР ООН, МКРЗ, NCRP, BEIR и др.; б) свидетельствуют об очень низких, пренебрежимо малых рисках смертности от циркуляторных патологий, атрибутивных лучевому фактору, для работников ядерной индустрии последних десятилетий и для большей части таковых даже начального периода; в) показывают, что для реальной деятельности и охраны здоровья большинства работников ядерной индустрии определение/высчитывание лучевых рисков смертности от циркуляторных патологий носит исключительно теоретический характер. Данные выводы важны в том числе для экспертных советов по установлению причинности профессиональных патологий у работников ядерной индустрии.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, избыточные относительные риски, работники ядерной индустрии, объединяющий анализ, мета-анализ

DOI: 10.31857/S0869803124050013, EDN: LNYAAU

Обзор из двух сообщений посвящен проблеме значимости избыточных относительных рисков (ERR) в расчете на дозу в 1 Гр/Зв* применительно

к смертности от болезней системы кровообращения для различных облученных контингентов с позиции эпидемиологии и в аспекте эффектов малых доз радиации. В Сообщении 1 [1] был выполнен обзор обзоров (overview) и мета-анализов, вкупе с ключевыми исследованиями на указанную тему, и сделан

* Здесь и далее: размерности доз в греях или зивертах представлены согласно оригиналам цитируемых публикаций.

вывод, что следует придерживаться положений международных и имеющих международный авторитет организаций (Научного комитета до действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН; UNSCEAR), Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ; ICRP), National Council on Radiation Protection and Measurements, США (NCRP), Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation АН США (BEIR) и др.) о пороге для смертности от болезней системы кровообращения (коды 390–459 (ICD-9) и I00–I99 (ICD-10) [2, 3]), равном 0.5 Гр для излучений с низкой ЛПЭ.

В Сообщении [1] нами рассматривались данные для всех групп и когорт, включенных в соответствующие обзоры, мета-анализы и документы [4–27]. Выборки в этих источниках носили эклектичный и гетерогенный характер: от пострадавших от атомных бомбардировок и пациентов после радиотерапии (включая, например, детей со стригущим лишаем) до работников ядерной индустрии, шахтеров урановых рудников, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и резидентов территорий с повышенным радиационным фоном [1]. Такие мета-анализы не представляются правомерными, ибо как бы объединяют «яблоки и апельсины», согласно распространенному «мему» критиков непродуманных мета-аналитических подходов, в том числе в эпидемиологии [28] (подробнее см. в [1]). Гетерогенность выборок особенно неправомерна для столь мультифакториальных патологий, причем с высоким фоновым уровнем, как болезни системы кровообращения (циркуляторные, цереброваскулярные и др.), из-за различных действующих факторов, конфаундеров и смещений [8, 24].

Представляется очевидным, что нельзя сравнивать радиационные эффекты по этим показателям, скажем, для локально облученных детей и шахтеров урановых рудников, или для резидентов с хроническим воздействием и когортами пострадавших от атомных бомбардировок (Life Span Study (LSS) и Adult Health Study (AHS), то есть подкогорты LSS) с отменным уровнем здравоохранения для последних (healthy survivor selection effect [29]).

Наши основные исследования связаны с более гомогенной и по характеристикам, и по условиям воздействия группой — работниками ядерной индустрии 35 стран мира, база данных для которых (поддерживается двумя первыми авторами настоящей работы) [30, 31] насчитывает на 2024 г. порядка 3900 источников вместе с базой для шахтеров урановых рудников.

Целью представленного Сообщения 2 являются объединяющий анализ и мета-анализ данных по величине ERR на 1 Гр для смертности от болезней системы кровообращения в целом применительно к работникам мировой ядерной индустрии.

Важность этого синтетического исследования состоит в том, что, получив некую интегральную величину, характеризующую риск для категории *работники ядерной индустрии мира как таковые*, возможно концептуальное сравнение риска учащения болезней системы кровообращения для различных категорий работников, имеющих дело с радиационным фактором, например сравнение с медицинскими радиологами, стоматологами, индустриальными рабочими [32] и шахтерами урановых рудников [22] (выборки и источники см. в [1, 4–27]). *Сравнение*, а не *объединение* в мета-анализах, как ранее (2010–2020) [4, 14, 16, 17, 20, 26].

В свою очередь, не научная, а идеологическая, общественно-социальная задача получения адекватных по дизайну исследования и правильно интерпретированных в свете канонов эпидемиологии синтетических данных состоит в формировании объективного имиджа занятости в атомной энергетике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Отбор источников и их дифференциация. Источники в упомянутой базе данных с публикациями и документами, связанными с медико-биологическими эффектами у работников ядерной индустрии различных стран, анализировались на наличие сведений о величине ERR на 1 Гр ($ERR = RR - 1$ [33]; где RR — относительный риск) для частоты смертности от болезней системы кровообращения суммарно (коды ICD-9: 390–459 и ICD-10: I00–I99 [2, 3]). В ряде работ использовались показатели ERR на 0.1 Гр (например, [34, 35]), на 0.01 Гр [32], на 0.001 Гр [36] и, для воздействия урана, даже на 0.0001 Гр [37]. В отличие от обзоров и мета-анализов М.Р. Little с соавт. [17–20], такие показатели в наше синтетическое исследование не включались, поскольку ERR на 1 Гр, рассчитанные для диапазонов меньших доз, могут отличаться от показателей для диапазонов больших доз во много раз, и это системный феномен, несмотря на все декларации о линейной беспороговой концепции (ЛБК; подробнее и с примерами об этом феномене см. в Сообщении 1 [1]).

Исследования для работников урановых шахт в анализ также не включались.

Полнота выборки источников применительно к смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии, по всей видимости, исчерпывающа. В нашем предыдущем объединяющем анализе показателей ERR на 1 Гр для смертности от солидных раков [31] в указанной группе работников были использованы, по всей видимости, основные и наиболее известные источники, но все же общее число таких работ достаточно велико и полностью охватить их вряд ли возможно. Однако для смертности от болезней системы кровообращения у работников ядерной индустрии исследований меньше на порядок или более, поэтому, судя по всему, наша выборка на начало 2022 г. является полной, хотя она и не столь велика (см. ниже).

То, что источников по болезням системы кровообращения после облучения в принципе (не только для работников ядерной индустрии) намного меньше, чем для радиогенных злокачественных новообразований, подчеркивается и в одном из последних сообщений НКДАР-2019 (опубликовано в 2020 г.) [8].

Включение только конечных показателей. Нами для объединяющего исследования (как и в работах М.Р. Little с соавторами и др. [12–22, 26, 27]) использовались публикации, в которых были выведены конечные показатели ERR на 1 Гр/Зв. Но в ряде источников (например, [38, 39]) авторы представили не ERR, а только «наблюдаемые» и «ожидаемые» случаи смерти для названных заболеваний и SMR (Standardized Mortality Ratio, т.е. стандартизированный индекс смертности *сравнительно с генеральной популяцией* [40]), но — для разных диапазонов доз: <10 мГр, 10–20 мГр, 20–50 мГр, 50–100 мГр, 100–200 мГр, 200–400 мГр и т.д. В подобных случаях возможно вычисление RR и, затем, ERR на 1 Гр (внутренний контроль — наименее облученная группа работников) из уравнения пуассоновской регрессии (приняв зависимость ЛБК за достоверную). Большинство авторов, используя стандартные программы AMFIT или EPICURE, именно так и поступали [34, 41–52] (приведены только использованные далее источники). Однако вычисление ERR на 1 Гр на основе оригиналов публикаций не являлось задачей представленной работы: построение подобных зависимостей, вкупе с анализом смертности от болезней системы кровообращения для различных диапазонов доз (излучение с низкой ЛПЭ: малые — до 0.1 Гр, средние — 0.1–1 Гр, высокие дозы — >1 Гр [33, 53]), запланированы в последующих наших работах.

Выбор методик синтетического исследования. Обычно обработка выборок в синтетических исследованиях (обзор, мета-анализ и pooled-анализ, включая простое пулирование) предусматривает оценку их гетерогенности и элиминацию выпадающих значений [54, 55]. В объединяющем анализе выборку оценивали на нормальность распределения, центральные тенденции и отклонения с помощью программы Statistica, ver. 10. Построение графика forest-plot проводили также с помощью этой программы. Определение выпадающих значений осуществляли по критерию Шовене (Chauvenet's criterion [56]; выборка в некоторых версиях этой методики может достигать 50–1000 вариант [57]). Для мета-анализа использовали программу WinPepi (Portal, J.H. Abramson), ver. 11.60.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав выборки. В табл. 1 представлена подборка вошедших в анализ источников по работникам ядерной индустрии зарубежных стран. Приведены также данные из оригиналов публикаций, показывающие, какие именно патологии исследовались (включая коды, если о них имелась информация). Но в принципе, о чем уже говорилось, задачей являлось объединение показателей для болезней системы кровообращения *в целом*.

Анализ выборки на центральные тенденции. Вся выборка составила 14 вариантов (табл. 1), и это никак не меньше, чем во всех вместе взятых предыдущих обзорах и мета-анализах применительно к работникам ядерной индустрии (2005–2021) [4, 12–22, 26, 27] (напомним, что предыдущие подобные исследования не дифференцировали облученные контингенты по категориям, «объединив» детей после радиотерапии с шахтерами урановых рудников).

Выборка в табл. 1, однако, характеризовалась высокой степенью гетерогенности (отличие от нормального распределения: $\chi^2 = 157.7$; $p < 10^{-5}$), но три показателя выпадали по критерию Шовене:

- McGeoghegan D. et al., 2008 (Великобритания) [43] (ERR = 0.65);
- Johnson P. et al., 1999 (Великобритания) [59] (ERR = 2.51);
- Howe G.R. et al., 2004 (США) [41] (ERR = 8.32).

После удаления этих показателей распределение не отличалось от нормального ($\chi^2 = 2.32$; $p = 0.970$) и были получены следующие центральные тенденции для ERR на 1 Гр/Зв по смертности от болезней системы кровообращения:

Mean: 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30);

Median: 0.22 (Quartiles: 0.09; 0.31).

Далее оперировали только средним значением вследствие нормального распределения выборки.

Результаты объединяющего анализа сравнительно с данными выборки. На рисунке представлен forest-plot для всей выборки зарубежных исследований (выпавшие источники отображены отдельно) вкуче с результатами нашего объединяющего анализа.

Данные для российских когорт. Возникает вопрос о пока неохваченной ситуации с ERR на 1 Гр/Зв по

смертности от болезней системы кровообращения для российских работников ядерной индустрии. Такие данные выявлены только для работников ПО «Маяк»:

Azizova T.V. et al., 2018. All circulator disease (ICD 9: 390–459) [51]. В зависимости от дозы внешнего γ -излучения: ERR/Гр = 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09);

Azizova T.V. et al., 2015 Circulator disease (ICD-9: 390–459) [63]. Азизова Т.В и др., 2017. «Болезни системы кровообращения» (ICD-10: I00–I99) [64]. В зависимости от дозы внешнего γ -излучения:

Таблица 1. ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения для зарубежных работников ядерной индустрии

Table 1. ERR per 1 Gy/Sv for diseases of the circulatory system mortality for foreign nuclear workers

Когорта	ERR на 1 Зв (90%-ные или 95%-ные доверительные интервалы — CI)	Источник
Nuclear Shipyard U.S., USA	‘All disease of circulatory system (ICD-9 code 390)’: –0.03 (95% CI: –0.14; 0.1)*	Matanoski G.M., 1991 [58]; данные представлены в McGale P., Darby S.C., 2005 [12]
U.S. Nuclear power industry, USA	‘Circulatory system diseases’ (no codes): 8.32 (95% CI: 2.30; 18.2)	Howe G.R. et al., 2004 [41]
Port Hope cohort (uranium processing), Canada	‘All cardiovascular diseases’ (390–459): 0.19 (95% CI: –0.07; 0.55)	Zablotska L.B. et al., 2013; Zablotska L.B., 2015 [47, 48]
UK Atomic Weapons Establishment, Great Britain	‘Circulatory disease (390–459)’: 2.51 (95% CI: 0.01; 5.56)	Johnson P. et al., 1999 [59] (цитировано по Little M.P. et al., 2008 [15])
UK Chapelcross workers, British Nuclear Fuels (BNFL), Great Britain	‘Diseases of the circulatory system’ (no codes): 0.37 (95% CI: –0.74; 1.95)	McGeoghegan D., Binks K., 2001 [60]
British Nuclear Fuels (BNFL), Great Britain	‘Circulatory disease; underlying causes’ (no codes): 0.65 (90% CI: 0.36; 0.98)	McGeoghegan D. et al., 2008 [43]
UK National Registry for Radiation Workers (NRRW), Great Britain	‘All circulatory disease’ (no codes): 0.251 (90% CI: 0.03; 0.49) [44, 45]; 0.251 (95% CI: –0.01; 0.54) [4, 14, 16, 18, 20, 22, 26] (обзоры)	Muirhead C.R. et al., 2009a; 2000b [44, 45]
Sellafield, Great Britain (plutonium production)	‘Disease of circulatory system’ (ICD-9: 390–458): 0.01 (95% CI: –0.02; 0.02)**	Omar R.Z. et al., 1999 [61]
Sellafield, Great Britain	‘Circulatory diseases’ (no codes): 0.42 (95% CI: 0.12; 0.78)	Azizova T.V. et al., 2018 [51]
Центры CEA, AREVA NC, EDF; France	‘Circulatory diseases’ (no codes) [46, 49]: 0.31 (90% CI: –0.9; 1.74) [46]; 0.31 (90% CI: –0.71; 1.52) [49]; 0.32 (90% CI: –0.9; 1.74) [26] (обзор); 0.3 (95% CI: –0.9; 1.7) [22] (обзор)	Metz-Flamant C. et al., 2013 [46]; Leuraud K. et al., 2017 [49]
3-country study: USA, Canada, Great Britain	‘Circulatory diseases (ICD-9: 390–459)’ [62]. 0.26 (95% CI: –0.04; 0.55) [12]***	Cardis E. et al., 1995 [62]
15-Country study	‘Circulatory diseases’ (no codes): 0.09 (95% CI: –0.43; 0.70)	Vrijheid M. et al., 2007 [42]
INWORK: USA, Great Britain, France	‘Circulatory disease (ICD-9: 390–459): 0.22 (90% CI: 0.08; 0.37)	Gillies M. et al., 2017 [50]
Canadian and German uranium processing workers; γ -rate	‘All cardiovascular disease’ (no codes): 0.13 (95% CI: –0.11; 0.48)	Zablotska L.B. et al., 2018 [52]

*В отчете 1991 г. [58] (графическая, не текстовая версия) представлено число «наблюдаемых» и «ожидаемых» случаев смертности от разных причин для всей когорты работников верфи и для групп, накопивших <5 мЗв и ≥5 мЗв. Приведены также SMR. В обзоре [12], из которого нами взяты конечные данные по [58], был рассчитан RR для группы с дозой ≥5 мЗв относительно группы с дозой <5 мЗв, который составил 0.97 (95% CI: 0.86; 1.10). Наш соответствующий перерасчет по данным [58] (отношение величин SMR) продемонстрировал практически такую же величину.

**Исходно в [61] представлены RR для радиационных работников (плутониевого производства и прочих) сравнительно с «нерадиационными» работниками комплекса. Пересчет на ERR и оценка 95% CI выполнены нами (программа WinPepi, ver. 11.60).

***Расчет в обзоре [12] выполнен по исходным данным из [61].

$ERR/Gr = 0.05$ (95% CI: $>0; 0.11$). (Риски от внутреннего воздействия радионуклидов у работников ядерной индустрии пока не являются предметом наших исследований.)

Следует отметить, что данных по рискам для различных типов циркуляторных и цереброваскулярных патологий для работников ПО «Маяк» за последние десять с небольшим лет накоплено очень много (в Сообщении 1 [1] приводился перечень из 31 публикации), но в рамках настоящей работы важна информация только для болезней системы кровообращения *в целом* (анализы данных

для конкретных патологий, возможно, будут предметом наших последующих исследований).

Как видим, в десятках публикаций по работникам ПО «Маяк» мало ответов на вопрос, как влияет профессиональная деятельность работников комбината на ситуацию со смертностью от болезней системы кровообращения *в целом*. Выше были приведены три найденных исключения [51, 63, 64], и, судя по всему, это все. Во всяком случае, в последнем совместном в том числе с российским соавтором обзоре М.Р. Little (2021) [21], в обширной таблице почти все графы для ПО «Маяк» заполнены

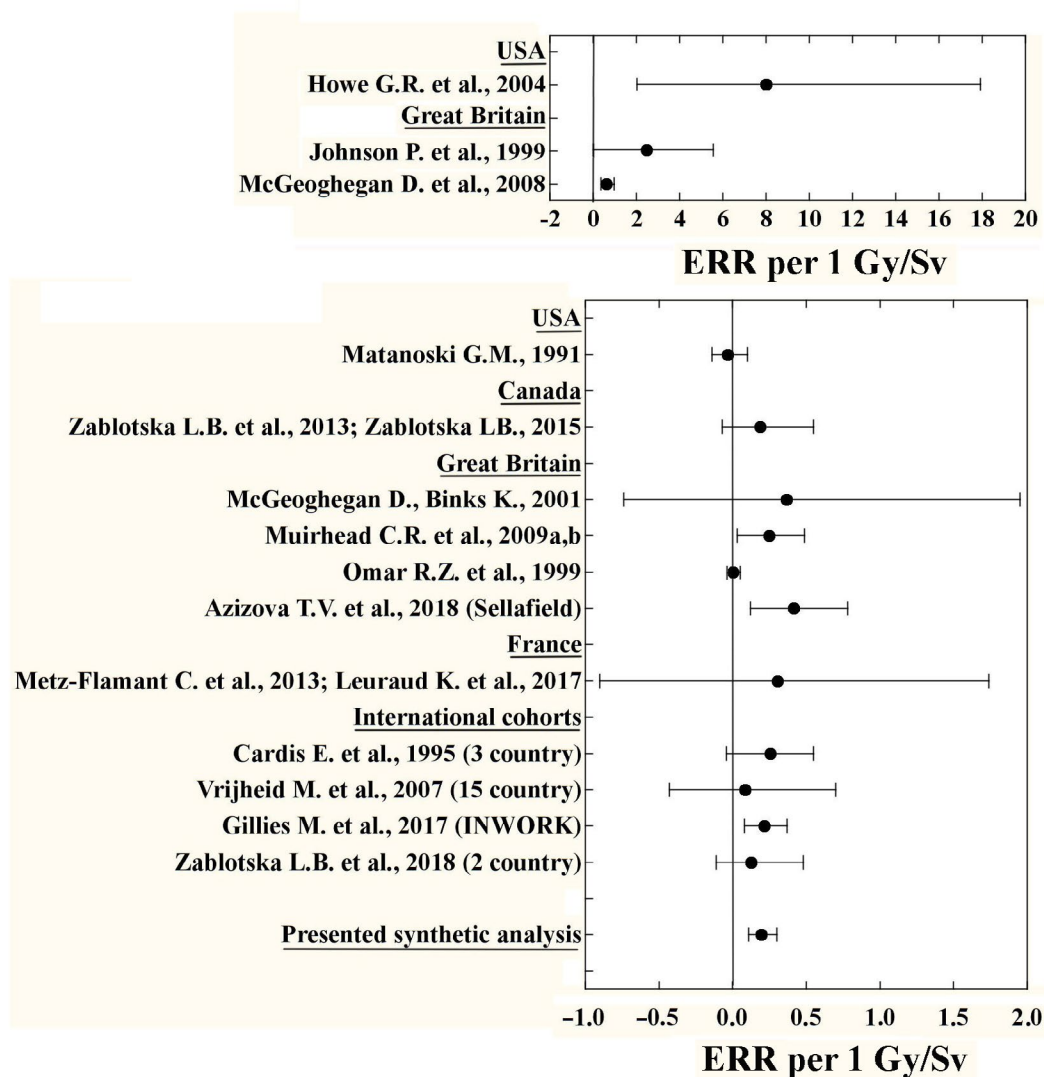


Рис. 1. Forest-plot, отражающий данные для работников ядерной индустрии зарубежных стран по ERR на 1 Гр/Зв (с 90% или 95% CI) для болезней системы кровообращения, вошедшие в объединяющий анализ. Результаты анализа представлены внизу. Выпавшие из выборки по критерию Шовене источники отображены на верхней части.

Fig. 1. Forest-plot showing data for foreign nuclear industry workers on ERR per 1 Gy/Sv (with 90% or 95% CI) for disease of circulatory system included in the combined analysis. The results of the analysis are shown below. The sources that were excluded from the selection according to the Chauvenet's criterion are displayed in the upper part.

данными для ишемической болезни сердца, для цереброваскулярных патологий и для артериальных нарушений.

В самом последнем исследовании Azizova T.V. et al., 2022 [65], судя по всему, есть необходимые данные, но полностью публикация на момент подготовки настоящей работы была недоступна, а в резюме авторы не привели необходимых сведений.

В результате остаются выводы о совершенно ничтожном ERR на 1 Гр/Зв (для внешнего воздействия), равном 0.05 на 2015–2017 гг. [63, 64] или 0.04 на 2018 г. [51].

Эти риски не совмещаются ни с результатами мета-анализов М.Р. Little с соавт. (см. в [1] и ниже табл. 2), ни с данными нашего объединяющего анализа. Они намного меньше и более или менее совпадают с выявленными только в мета-анализе [26] (ERR на 1 Гр/Зв = 0.07). По какой причине для работников ПО «Маяк» определяются столь малые риски, сказать затруднительно, но следует иметь в виду, что только для этой когорты, в отличие от многих остальных мировых когорт работников ядерной индустрии, имеются адекватные данные о различных конфаундерах типа гипертонии, курения, алкоголизма и пр. [20, 22, 26], что позволяет делать поправки на эти факторы, наверняка уменьшающие лучевой риск.

«Для рассматриваемых исследований [по эффектам] малых доз только для выживших после атомной бомбардировки... и работников ПО «Маяк»... имела информация о факторах образа жизни, в частности о курении сигарет, употреблении алкоголя, ожирении и (для LSS) о нескольких других переменных, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями». («Of the lower dose studies considered only those of the Japanese atomic bomb survivors... and Mayak workers... had information on lifestyle factors, in particular cigarette smoking, alcohol consumption, obesity and (in the LSS) a few other variables associated with circulatory disease».) [20].

«Немногие исследования (только выживших после атомной бомбардировки и работников ПО «Маяк») адекватно контролируют основные факторы образа жизни и здоровья; например, курение сигарет и употребление алкоголя» («Few studies (only those of the Japanese atomic bomb survivors and the Mayak nuclear workers) adequately control for major lifestyle and health factors; eg cigarette smoking and alcohol consumption.») [26].

Мета-анализ всех источников. Как видно из табл. 1, практически для всех исследований есть

данные о 95% CI для ERR на 1 Гр/Зв. В некоторых оригиналах публикаций представлена иная величина CI, но имеются соответствующие пересчеты в обзорах и мета-анализах. Полностью доверять последним нельзя, поскольку проверить по первичным данным возможности нет. Но примем здесь корректность указанных расчетов. Исключение составили две работы, для которых имелись данные только для 90% CI: McGeoghegan D. et al., 2008 [43] и Gillies M. et al., 2017 [50]. Эти работы из выборки элиминировали, но в целом для мета-анализа использовали всю выборку, включая данные для ПО «Маяк» (из последней работы 2018 г. [51]) и данные зарубежных исследований (табл. 1) без удаления выпадающих величин (такую операцию выполняет упомянутая выше программа для мета-анализа WinPepi, ver. 11.60 с широким спектром модулей, включая оценку гетерогенности групп).

Выборка ($n = 13$, см. в табл. 1 и, выше, данные для [51]) вновь анализировалась на величину гетерогенности. Обычно при мета- или pooled-анализе последняя оценивается с помощью коэффициентов Higgins and Thompson [66]. Показатель H менее 1.2 свидетельствует о гомогенности выборки, а свыше 1.5 — о выраженной гетерогенности. Величина I^2 отражает % вариант в выборке, атрибутивных гетерогенности [66].

Для выборки из 13 исследований получены следующие значения показателей: $H = 1.3$ (95% CI: 1.0; 1.9), а $I^2 = 44.6\%$ (95% CI: 0.0; 71.0), что демонстрирует наличие определенной гетерогенности. В подобных случаях из двух статистических моделей мета-анализа (Fixed-effect и Random-effect) уместно выбирать вторую [54], и окончательный результат имел следующий вид:

ERR на 1 Гр/Зв = 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22).

Этот показатель почти в два раза ниже, чем полученное нами среднее значение для зарубежных исследований (0.20), но выше, чем величина для ПО «Маяк» по состоянию на 2018 г. (0.04 [51]).

Сравнение результатов объединяющего анализа и мета-анализа с данными предыдущих работ. Представляло интерес сравнение полученных в наших синтетических исследованиях величин ERR на 1 Гр/Зв по смертности от болезней системы кровообращения для работников ядерной индустрии с результатами мета-анализов М. Р. Little и других авторов, выполненных для всех облученных контингентов в сумме, а также с показателем для ПО «Маяк». Данные приведены в табл. 2 (более полная сводка информации о результатах мета-анализов, включающая также риски для ишемической болезни

Таблица 2. Данные по ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения после облучения, представленные в отечественных и зарубежных исследованиях**Table 2.** Data on ERR per 1 Gy/Sv for from diseases of the circulatory system mortality after irradiation in Russian and foreign studies

Источник	ERR на 1 Гр/Зв (95% CI)
Presented combined analysis (mean)	0.20 (0.11; 0.3)
Presented meta-analysis	Random effect model: 0.11 (0.01; 0.22)
Azizova T.V. et al., 2018 (ПО «Маяк») [51]	0.04 (–0.00; 0.09); внешнее облучение
McMillan T.J. et al., 2010 (AGIR-2010; Table 4.6) [14]	‘Circulatory disease’. 0.09 (0.07; 0.12)*
Little M.P. et al., 2010 (Table 2) [16]	‘Circulatory disease’. 0.19 (0.14; 0.24)*
Little M.P. et al., 2012 (Table 2) [17]	‘Circulatory apart from heart and cerebrovascular’. Fixed effect model: 0.10 (0.05; 0.14); Random effect model: 0.19 (–0.00; 0.38)
Little M.P., 2016 (Table 5) [20]	‘All circulatory’. Random effect model: 0.115 (0.064; 0.167)**
Bernstein J. et al., 2020 (Table 6-2) [26]	Fixed effect model: 0.07 (0.04; 0.10)

* Сведения об использованной модели для мета-анализа в [14] отсутствуют (‘aggregate estimate’).

** Данных для Fixed effect model нет.

сердца и цереброваскулярных патологий, была представлена в Сообщении 1 [1]).

Из табл. 2 видно, что полученная нами только для работников ядерной индустрии средняя величина ERR на 1 Гр/Зв, а также результат соответствующего мета-анализа, в целом мало отличаются от данных мета-анализов М.Р. Little с соавторами (2010–2016) [14, 16, 17, 20] (для столь разнородных выборок, как в этих работах, более адекватна именно Random effect model [54, 55]). Следует иметь в виду, что в 2010 г. М.Р. Little был соавтором двух мета-анализов [14, 16], выполненных на практически одинаковых выборках (см. в Сообщении 1 [1]), но показавших величины ERR на 1 Гр/Зв, отличающиеся в два с лишним раза (см. табл. 2). Это, вероятно, является результатом порой произвольной комбинаторики источников для мета-анализов во всех таких работах [14, 16, 17, 20].

Мета-анализ другой группы авторов (Bernstein J. et al., 2020 [26]), выполненный хронологически последним и также для очень гетерогенной выборки (почему-то с Fixed effect model), продемонстрировал наименьшую величину. На наш взгляд, о чем уже говорилось выше и ранее [1], результаты подобных мета-анализов — по объединению заведомо необъединяемого — вряд ли имеют значительную ценность.

Эпидемиологическая оценка значимости выявленного риска. Поскольку наш мета-анализ отчасти был основан на косвенных данных (для двух источников — с перерасчетом доверительных интервалов иными авторами), далее мы будем исходить из полученной в результате объединяющего анализа (а

не мета-анализа) средней величины ERR на 1 Гр/Зв, равной 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30). Важным является и то, что с позиции философии исследований мы ставим себя в более трудную ситуацию: ведь, как сказано, даже недифференцированные по контингентам результаты иных мета-анализов, как правило, имеют меньшие величины. Равным образом ниже и риски для работников ПО «Маяк» (табл. 2).

В Сообщении 1 [1] нами подробно обсуждался вопрос об используемых в эпидемиологии (классической [40], а не радиационной) градациях RR. Согласно наиболее используемой «шкале Монсона» (Richard R. Monson, США) из двух изданий монографии по эпидемиологии профессиональных воздействий (1980; 1990) [67], отсутствие эффекта принято для RR = 0.9–1.2 (следовательно, для положительного ERR — до 0.2), а слабая связь принимается при RR = 1.2–1.5 (то есть при ERR = 0.2–0.5). Для некоторых авторов, не придерживающихся шкалы Монсона, незначительный риск начинается уже при RR < 1.5 (например, [68], подробнее см. в нашем обзоре [69]). Считается, что иначе в обсервационных исследованиях затруднительно выявить вклад неизвестных смещений и конфаундеров [68, 69].

В то же время указывается и на значимость для эпидемиологии даже слабых ассоциаций (то есть с RR = 1.2–1.5 [1, 68, 69]), но подобные ассоциации должны иметь множество доказательств при различных дизайнах исследования и постоянство в схождении эффектов для разных публикаций. Например, в течение десятков лет, путем значительных усилий и великого множества работ, реализо-

вавшихся в ряде мета-анализов, удалось в конце концов показать, что RR для рака легкого у жен курильщиков как раз и составляет статистически значимую величину в 1.2–1.25 (к 2004–2006 гг.) [70–72]. Тот же риск ($RR = 1.2–1.3$) выявлен при пассивном курении и для ишемической болезни сердца [71]. В [72] указано, что это один из немногих примеров, когда сообществом эпидемиологов канцерогенеза была принята столь слабая ассоциация за реальную.

Выходит так, что выявленный даже для дозы 1 Гр ERR находится на самой границе или отсутствия зависимости, или начала слабой ассоциации, потому с позиции общей (классической) эпидемиологии эффект очень спорен. А ведь доза в 1 Гр — это граница средних и больших доз [53], это начальный уровень экспозиции, вызывающий лучевую патологию при остром воздействии (0.7–1.0 Гр согласно ICRP-118 [4]). Немногие работники ядерной индустрии накопили подобные дозы; достаточно посмотреть, к примеру, данные дозового распределения для наиболее облученных, по всей видимости, групп — работников ПО «Маяк» и комплекса Sellafield [51]. Аналогичные данные можно представить и для других профессиональных когорт; этот вопрос ясен.

Но даже для тех, кто накопил за время занятости кумулятивную дозу в 1 Гр, ERR смертности от болезней системы кровообращения равен всего-навсего показателю риска ишемической болезни сердца у подвергавшихся пассивному курению, то есть весьма обычной бытовой экспозиции.

Конечно, для столь распространенных патологий, как болезни системы кровообращения, важен не только относительный, но и абсолютный риск. Годовая смертность от сердечно-сосудистых патологий может быть принята за 350 на 100 000 мужчин в год, как это, к примеру, имело место для США в 2006 г. [73]. Если предположить, что это все будут работники ядерной индустрии, накопившие дозу 1 Гр за, скажем, 20 лет трудовой деятельности, то ERR для них, согласно нашему анализу, равен 0.20. А фоновый уровень смертности от указанных заболеваний за 20 лет составит 7000 человек. Таким образом, облучение в дозе 1 Гр даст абсолютный прирост смертей за время профессиональной занятости, равный 1400 человек (1.4% от всей группы). Следует, однако, понимать, что эта величина будет для 100 000 работников ядерной индустрии, то есть весьма существенной части от их мировой численности. Можно, например, вспомнить проводимое в США исследование Million Worker Study, охватывающее всех занятых в аме-

риканской ядерной отрасли [74], равно как численность регистра радиационных работников Великобритании, включающего 174.541 человека [44], 59 004 занятых на ядерных объектах Франции [49], 22 377 работника ПО «Маяк» [51], когорту из 34 146 человек Сибирского химического комбината [75] и т.п. [32]. Словом, гипотетическая группа в 100 000 работников — это весьма много.

Рассматривавшиеся ранее [1] и выше оценки порога дозы для смертности от болезней системы кровообращения, равные, согласно ICRP-118 [4, 5], НКДАР 2006–2019 [6–8], NCRP 2012–2018 [9, 10] и др. [11], 0.5 Гр для излучения с низкой ЛПЭ, имеют еще и оценку абсолютного риска (ICRP-118 [4, 5]):

«Настоящая публикация показывает, что порог поглощенной дозы для сердечно-сосудистых заболеваний может составлять всего 0.5 Гр, причем примерно у 1% облученных лиц разовьются сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания спустя более 10 лет после облучения». («The present publication suggests that the absorbed dose threshold for circulatory disease may be as low as 0.5 Gy, with approximately 1% of exposed individuals developing cardiovascular or cerebral diseases >10 years after exposure».)

Как можно было видеть, наша оценка абсолютного риска для дозы 1 Гр за 20 лет составила 1.4% от облученной популяции, т.е., если исходить из ЛБК, для дозы в 0.5 Гр за 10 лет должно получаться 0.35%, что в 3 раза ниже, чем теоретически оценено в ICRP-118 [4, 5].

Но это не все. Ведь доза в 1 Гр для всех 100 000 работников ядерной индустрии, как сказано, совсем «нехарактерна». По данным нашего предыдущего синтетического исследования, средняя доза, накопленная за весь период занятости для работника мировой ядерной индустрии (выборка насчитывала 63 позиции для 18 стран) составила 31.1 мЗв: варьируя от 3.8 мЗв (Компания АЭС, СЕА-COGEMA, Франция; 1946–1994 гг.) до 128 мЗв (АЭС Sellafield, Великобритания; 1947–1988 гг.) [76, 77].

То есть, ERR следует рассчитывать не на 1 Гр, а на величину в 30 с лишним раз меньшую. И за 20 лет занятости для 100 000 «средних» работников будет иметься уже не 1400 дополнительных смертей от сердечно-сосудистых патологий, а всего 44, что составит 0.6% от их фонового уровня и четыре сотых процента от всей когорты. Вряд ли можно всерьез говорить о флуктуациях типа 0.6% для столь многофакторных патологий, как болезни системы кровообращения [8, 24]. Причем наш объединяющий анализ для ERR на 1 Гр/Зв применительно к работ-

никам ядерной индустрии выявил величину, которая в целом выше как результата нашего мета-анализа и других мета-анализов [14, 16, 17, 20, 26], так и соответствующей величины для работников ПО «Маяк» [51, 63, 64] (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Во второй части представленного обзора, посвященного оценкам ERR на 1 Гр/Зв для смертности от болезней системы кровообращения после облучения, проведены объединяющий анализ и мета-анализ по названному показателю риска применительно к работникам ядерной индустрии различных стран. Полнота соответствующей выборки, судя по всему, на 2022 г. являлась исчерпывающей.

Объединяющий анализ данных представлял собой оценку средних тенденций для выборки после элиминации из нее выпадающих значений. Было обнаружено, что два исследования из Великобритании (1999 г. и 2008 г.) и одно — из США (2004), по критерию Шовене должны быть удалены из вариационного ряда, в сумме насчитывающего 14 значений (США, Великобритания, Франция и интернациональные когорты из 3 и 15 стран). В результате была достигнута нормальность распределения выборки, и среднее значение ERR на 1 Гр/Зв составило 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30).

Мета-анализ, в свою очередь, был проведен для полной выборки, без удаления выпадающих величин (эту операцию предусматривает сама программа для мета-анализа). Однако для двух работ имелись данные только о 90% CI (Великобритания, 2008 г. и 2017 г.), и они были исключены. Поскольку анализ выборки по коэффициентам Higgins and Thompson продемонстрировал определенную степень гетерогенности, то для мета-анализа была выбрана Random effect model, и ERR на 1 Гр/Зв составил 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22).

Таким образом, полученная нами именно для работников ядерной индустрии средняя величина, а также результат мета-анализа, применительно к ERR на 1 Гр/Зв в целом мало отличались от данных мета-анализов М.Р. Литтл с соавт. (2010–2016) [14, 16, 17, 20], выполненных на очень гетерогенных выборках из самых разнообразных облученных контингентов.

В то же время немногие имеющиеся данные для ПО «Маяк» по смертности от болезней системы

кровообращения *в целом*, а не для отдельных типов этих заболеваний (три работы, не считая пока недоступной публикации 2022 г. [65]) свидетельствуют о значительно меньших рисках для внешнего воздействия γ -излучения: на 2018 г. ERR на 1 Гр/Зв составил 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09). Эта величина наиболее сходна с данными мета-анализа группы авторов, не связанных с М.Р. Литтл (Bernstein J. et al., 2020 [26]), в котором ERR на 1 Гр/Зв оказался равным 0.07 (95% CI: 0.04; 0.10). Однако и этот мета-анализ предусматривал объединение всех возможных облученных контингентов. На наш взгляд, о чем говорилось и ранее [1], результаты подобных мета-анализов по объединению заведомо необъединяемого вряд ли имеют значительную ценность.

Все приведенные риски, с позиции классической эпидемиологии, при использовании для RR наиболее распространенной ординальной шкалы Монсона, должны считаться или незначимыми, «отсутствующими» ($RR = 1.0–1.2$), или свидетельствовать о слабой связи ($RR = 1.2–1.5$). И это при том, что ERR во всех исследованиях, в том числе здесь, рассчитывался на 1 Гр/Зв, каковую дозу подавляющее большинство облученных контингентов, включая работников ядерной индустрии, не накапливают.

Однако, поскольку болезни системы кровообращения имеют высокий фоновый уровень, то даже для слабых относительных рисков могут иметься достаточно высокие абсолютные риски, которые и были оценены. Представив себе гипотетическую группу работников ядерной индустрии в 100 000 человек, каждый из которых накопил кумулятивную дозу внешнего воздействия, равную 1 Гр, и исходя из данных по фоновой смертности мужчин от болезней системы кровообращения, например, в 2006 г. в США (около 350 на 100 000 человек [73]), был сделан расчет риска, исходя из величины ERR на 1 Гр/Зв, полученной в нашем объединяющем анализе (то есть на основе более высокой оценки сравнительно с данными мета-анализа). Получилось, что за 20 лет занятости, для группы в 100 000 работников прибавится дополнительно 1400 смертей от названных заболеваний (1.4% от когорты). По виду это осязаемое значение, но надо учитывать, во-первых, очень большую величину гипотетической группы, которая превышает ряд национальных когорт ведущих ядерных держав за прошедшие более 70-ти лет, и, во-вторых, тот факт, что дозу в 1 Гр накапливает весьма малая часть работников ядерной индустрии [51].

Наша более ранняя [31, 76, 77] оценка средней дозы внешнего облучения для работников ядерной индустрии 18 стран за весь период занятости составила 31.1 мЗв. Соответствующий пересчет на эту дозу обеспечивает прибавку смертности уже не в 1400, а всего в 44 человека на 100 000-ную группу, что составляет 0.6% от фонового уровня смертности и четыре сотых процента от всей группы. Вряд ли можно всерьез говорить о флуктуациях типа 0.6% для столь многофакторных патологий, как болезни системы кровообращения.

Полученные во второй части настоящего синтетического исследования результаты:

а) еще раз подкрепляют вывод, сделанный в Сообщении 1 [1], о целесообразности придерживаться порога дозы в 0.5 Гр для смертности от болезней системы кровообращения, установленного официальными организациями [4–11];

б) как и ранее для солидных раков в нашем исследовании [31], расчеты свидетельствуют об очень низких, пренебрежимо малых рисках смертности от болезней системы кровообращения, атрибутивных лучевому фактору, для всех работников ядерной индустрии последних десятилетий и для большей части работников даже начального периода;

в) показывают, что для реальной деятельности и охраны здоровья подавляющего большинства работников ядерной индустрии определение/высчитывание лучевых рисков смертности от болезней системы кровообращения носит исключительно теоретический характер.

Эти выводы важны в том числе для экспертных советов по установлению причинности профессиональных патологий у работников ядерной индустрии. Вряд ли можно присваивать лучевую атрибутивность каким-либо болезням системы кровообращения при накоплении доз внешнего облучения менее 0.5 Гр/Зв. Хотя вредность в подобных случаях и может быть связана с профессиональной деятельностью, однако учитывать здесь радиационный фактор как физическое воздействие, исходя из накопленных данных, смысла не имеет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. Не имелось ограничений или внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А. и др. Избыточный относительный риск смертности от болезней системы кровообращения после облучения. Сообщение 1. Обзор обзоров и мета-анализов, декларирующих эффекты малых доз. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2023. Т. 63. № 1. С. 3–33. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A. et al. Excess relative risk of mortality from disease of the circulation system after irradiation. Report 1. Overview of reviews and meta-analysis declared effects of low doses. *Radiats. Biol. Radioecol.* ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2023;63(1)3–33. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803123010095>
2. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Based on the Recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and Adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly, 1975 revision. V. I. World Health Organization: Geneva, 1977. 353 p. [Translated in Russian: Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Классификация основана на рекомендациях Конференции по Девятому пересмотру (1975 г.) и принята Двадцать девятой Всемирной ассамблеей здравоохранения. Т. 1. ВОЗ, Женева. М.: Медицина, 1980. 758 с. (In Russ.)]
3. Classification of Diseases, Functioning, and Disability. CDC. Center for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics. World Health Organization (WHO). 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/index.htm> (address data 2022/01/12).
4. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP*. Ed. by C.H. Clement. Amsterdam–New York: Elsevier, 2012. 325 p.
5. Hendry J.H. Threshold doses and circulatory disease risks. *Ann. ICRP*. 2015;44(1, Suppl):69–75. <https://doi.org/10.1177/0146645314560688>
6. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. New York: United Nations, 2008. P. 325–383.
7. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. New York: United Nations, 2011. 106 p.
8. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure. New York, 2020. P. 21–192.
9. NCRP Report No 171. Uncertainties in the estimation of radiation risks and probability of disease causation. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2012. 418 p.
10. NCRP Commentary No 27. Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements, 2018.

11. EPA Radiogenic cancer risk models and projections for the U.S. population (Blue Book). EPA-HQ-OAR-2011-0436; FRL-9313-4. Federal Register. 2011. V. 76. № 104. P. 31329–31330. Washington, D.C.: Environmental Protection Agency, 2011.
12. McGale P., Darby S.C. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: a systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat. Res.* 2005;163(3):247–257. <https://doi.org/10.1667/rr3314>
13. McGale P., Darby S.C. Commentary: a dose-response relationship for radiation-induced heart disease—current issues and future prospects. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37(3):518–523. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn067>
14. McMillan T.J., Bennett M.R., Bridges B.A. et al. Circulatory disease risk, subgroup on circulatory disease risk of the Advisory Group on Ionising Radiation. AGIR-2010. Circulatory disease risk. Report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Chilton, Doc HPA, RCE-16. 2010. 116 p.
15. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 2008;169(1):99–109. <https://doi.org/10.1667/RR1070.1>
16. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms. *Radiat. Environ. Biophys.* 2010;49(2):139–153. <https://doi.org/10.1007/s00411-009-0250-z>
17. Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ. Health Perspect.* 2012;120(11):1503–1511. <https://doi.org/10.1289/ehp.1204982>
18. Little M.P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiat. Environ. Biophys.* 2013;52(4):435–449. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0484-7>
19. Little M.P., Lipshultz S.E. Low dose radiation and circulatory diseases: a brief narrative review. *Cardio-Oncology.* 2015;1:Article 4. 10 p. <https://doi.org/10.1186/s40959-015-0007-6>
20. Little M.P. Radiation and circulatory disease. *Mutat. Res.* 2016;770(Pt B):299–318. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.008>
21. Little M.P., Azizova T.V., Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;97(6):782–803. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876955>
22. Kreuzer M., Auvinen A., Cardis E. et al. Low-dose ionising radiation and cardiovascular diseases — Strategies for molecular epidemiological studies in Europe. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2015;764:90–100. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.03.002>
23. Gao L., Ding C.-Y. Low dose radiation exposure and cardiovascular diseases: a review. *Int. J. Cardiovasc. Pract.* 2017;2(4):76–79. <https://doi.org/10.21859/ijcp-030103>
24. Baselet B., Ramadan R.A., Benotmane A.M. et al. Selected endothelial responses after ionizing radiation exposure. In: Endothelial Dysfunction — Old Concepts and New Challenges. Ed. by H. Lenasi. IntechOpen, 2018:365–390. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72386>
25. Wakeford R. Does low-level exposure to ionizing radiation increase the risk of cardiovascular disease? *Hypertension.* 2019;73(6):1170–1171. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11892>
26. Bernstein J., Dauer L., Dauer Z. et al. Cardiovascular risk from low dose radiation exposure. Review and scientific appraisal of the literature. 3002018408. Technical Report. Palo Alto (CA): Electric Power Research Institute (EPRI). Final Report, 2020. 144 p. <https://www.epri.com/research/products/000000003002018408> (address data 2022/01/21).
27. Tapio S., Little M.P., Kaiser J.C. et al. Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases. *Environ. Int.* 2021;146:Article 106235. 16 p. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106235>
28. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. 421 p.
29. Shimizu Y., Pierce D.A., Preston D.L., Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950–1990. *Radiat. Res.* 1999;152(4):374–389. <https://doi.org/10.2307/3580222>
30. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности* (Гомель). 2020. № 1. С. 17–31. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers. *Medical and Biological Problems of Life Activity* (Gomel). 2020(1):17–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
31. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Сравнение риска смертности от солидных раков после радиационных инцидентов и профессионального облучения. *Медицина катастроф.* 2021. № 3. С. 34–41. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Comparison of the risk of mortality from solid cancers after radiation incidents and occupational exposures. *Disaster Medicine* (“*Meditsina katastrof*”, Moscow) 2021(3):34–41 (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-3-34-41>
32. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. et al. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1998;148(6):564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>
33. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
34. Laurent O., Metz-Flamant C., Rogel A. et al. Relationship between occupational exposure to ionizing radiation and mortality at the French electricity company, period 1961–2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2010;83(8):935–944. <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0509-3>
35. Boice J.D. Jr., Cohen S.S., Mumma M.T. et al. Mortality among workers at the Los Alamos National Laboratory, 1943–2017. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021;21:1–28. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1917784>

36. Zhivin S., Guseva Canu I., Davesne E. et al. Circulatory disease in French nuclear fuel cycle workers chronically exposed to uranium: a nested case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2018;75(4):270–76. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104575>
37. Silver S.R., Bertke S.J., Hein M.J. et al. Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985). *Occup. Environ. Med.* 2013;70(7):453–463. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-100768>
38. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Capenhurst uranium enrichment facility 1946–95. *J. Radiol. Prot.* 2000a;20(4):381–401. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/4/303>
39. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of workers at the Springfields uranium production facility, 1946–95. *J. Radiol. Prot.* 2000b;20(2):111–137. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/20/2/301>
40. Handbook of Epidemiology. Ed. by W. Ahrens, I. Pigeot. 2nd Edition. New York; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2014. 2498 p.
41. Howe G.R., Zablotska L.B., Fix J.J. et al. Analysis of the mortality experience amongst U.S. nuclear power industry workers after chronic low-dose exposure to ionizing radiation. *Radiat. Res.* 2004;162(5):517–526. <https://doi.org/10.1667/rr3258>
42. Vrijheid M., Cardis E., Ashmore P. et al. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. *Int. J. Epidemiol.* 2007;36(5):1126–1135. <https://doi.org/10.1093/ije/dym138>
43. McGeoghegan D., Binks K., Gillies M. et al. The non-cancer mortality experience of male workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. *Int. J. Epidemiol.* 2008;37(3):506–518. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn018>
44. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer.* 2009a;100(1):206–212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>
45. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Third analysis of the National Registry for Radiation Workers: occupational exposure to ionizing radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Radiation Protection Division. HPA-RPD-062. Chilton, Didcot, Oxfordshire OX11 0RQ. 2009b. 150 p. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/340090/HPA-RPD-062_for_website.pdf (accessed 2024/05/29).
46. Metz-Flamant C., Laurent O., Samson E. et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup. Environ. Med.* 2013;70(9):630–638. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101149>
47. Zablotska L.B., Lane R.S., Frost S.E. Mortality (1950–1999) and cancer incidence (1969–1999) of workers in the Port Hope cohort study exposed to a unique combination of radium, uranium and γ -ray doses. *BMJ Open.* 2013;3(2):Article e002159. 10 p. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002159>
48. Zablotska L.B. Mortality risks in the pooled analyses of the Canadian and German uranium processing worker. Canadian Nuclear Safety Commission contract 87055-13-0577. Final Report. R587.1. July 31, 2015. 43 p. <https://www.nuclearsafety.gc.ca/eng/pdfs/research-project-R587-1.pdf> (accessed 2022/01/12)
49. Leuraud K., Fournier L., Samson E. et al. Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection.* 2017;52(3):199–210. <https://doi.org/10.1051/radiopro/2017015>
50. Gillies M., Richardson D.B., Cardis E. et al. Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat. Res.* 2017;188(3):276–290. <https://doi.org/10.1667/RR14608.1>
51. Azizova T.V., Batistatou E., Grigorieva E.S. et al. An assessment of radiation-associated risks of mortality from circulatory disease in the cohorts of Mayak and Sellafield nuclear workers. *Radiat. Res.* 2018;189(4):371–388. <https://doi.org/10.1667/RR14468.1>
52. Zablotska L.B., Fenske N., Schnelzer M. et al. Analysis of mortality in a pooled cohort of Canadian and German uranium processing workers with no mining experience. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2018;91(1):91–103. <https://doi.org/10.1007/s00420-017-1260-9>
53. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21. [Kotero A.N. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Med. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”, Moscow). 2013;58(2): 5–21. (In Russ. Engl. abstr.)]
54. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 1999;28(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
55. Bravata D.M., Olkin I. Simple pooling versus combining in meta-analysis. *Eval. Health Prof.* 2001;24(2):218–230. <https://doi.org/10.1177/01632780122034885>
56. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов. *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790. [Kokunin V.A. Statistical processing of data from a small number of experiments. *Ukr. Biokhim. Zh.* (“Ukrainian Journal of Biochemistry”, Kiev). 1975;47(6):776–791. (In Russ.)]
57. Mostarac P., Malaric R., Hegedusi H. Comparison of outliers elimination algorithms. Proc. 7th Int. Conf., Smolenice, Slovakia. Measurement. 2009. P. 49–52. Also table ‘Chauvenet’s criterion for rejecting a reading’: <https://chetaero.files.wordpress.com/2016/11/chauvenet.pdf> (accessed 2024/05/29).
58. Matanoski G.M. Health Effects of Low-Level Radiation in Shipyard Workers. Final Report Johns Hopkins Univ., Baltimore, MD (United States). Dept. of Epidemiology. United States: N. p., DOE Report no. DOE/EV/10095.T2, DOE Contract No. DE-AC02-79EV10095, National Technical Information Service, Springfield, VA, 1991. 437 p. <https://doi.org/10.2172/10103020>. <https://www.osti.gov/servlets/purl/10103020> (address data 2022/01/12)

59. Johnson P., Atkinson W.D., Nicholls J.L. Updated analysis of mortality in workers at UK atomic weapons establishments. In: 'Proceedings of the SRP Sixth International Symposium: Achievements & Challenges: Advancing Radiation Protection into the 21st Century. Ed. by M. Thorne. London: Society for Radiological Protection, 1999.
60. McGeoghegan D., Binks K. The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–95. *J. Radiol. Prot.* 2001;21(3):221–50.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/21/3/302>
61. Omar R.Z., Barber J.A., Smith P.G. Cancer mortality and morbidity among plutonium workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Br. J. Cancer.* 1999;79(7–8):1288–1301.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690207>
62. Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* 1995;142(2):117–132.
<https://doi.org/10.2307/3579020>
63. Azizova T.V., Grigorieva E.S., Hunter N. et al. Risk of mortality from circulatory diseases in Mayak workers cohort following occupational radiation exposure. *J. Radiol. Prot.* 2015;35(3):517–538.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/35/3/517>
64. Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Хантер Н. и др. Риск смерти от болезней системы кровообращения в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению. *Тер. архив.* 2017. Т. 89. № 1. С. 18–27. [Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Hunter N. et al. Mortality from circulatory diseases in a cohort of patients exposed to chronic radiation. *Ter. Arkh.* 2017;89(1):18–27. (In Russ. Engl. abst.)]
<https://doi.org/10.17116/terarkh201789118-27>
65. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. et al. Mortality from various diseases of the circulatory system in the Russian Mayak nuclear worker cohort: 1948–2018. *J. Radiol. Prot.* 2022 Mar 9;42(2):Article 021511. 44 p. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ac4ae3>
66. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.* 2003;327(7414):557–560.
<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
67. Monson R.R. Occupational Epidemiology. Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p.; 2nd Ed. Florida: Boca Raton, CRC Press Inc., 1990. 312 p.
68. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science.* 1995; 269(5221):164–169.
<https://doi.org/10.1126/science.7618077>
69. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk. *Med. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost* ("Medical Radiology and Radiation Safety", Moscow). 2019;64(4):5–17. (In Russ. Engl. abstract.)]
https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717
70. Smoking and Heart Disease and Stroke. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. NCHS. National Center for Health Statistics, Classification of Diseases, Functioning, and Disability. World Health Organization (WHO). 2021.
<https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/heart-disease-stroke.html> (accessed 2024/05/29)
71. Szklo M., Nieto F.J. Epidemiology. Beyond the Basics. 4th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
72. Boffetta P. Causation in the presence of weak associations. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2010;50(Suppl 1):13–16.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2010.526842>
73. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu. Rev. Public. Health.* 2011;32(1):5–22.
<https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211>
74. Boice J.D. Jr., Ellis E.D., Golden A.P. et al. The past informs the future: an overview of the Million Worker Study and the Mallinckrodt Chemical Works Cohort. *Health Phys.* 2018;VB 114(4):381–385.
<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000825>
75. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Тахауов Р.М. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией, подвергавшихся профессиональному облучению низкой интенсивности. *Кардиология.* 2020. Т. 60. № 10. С. 73–79. [Semenova Y.V., Karpov A.B., Takhauov R.M. et al. Markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension exposed to occupational irradiation of low intensity. *Kardiologiya* (Cardiology, Moscow). 2020;60(10):73–79. (In Russ. Engl. abst.)]
<https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1236>
76. Котеров А.Н., Туков А.Р., Ушенкова Л.Н. и др. Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2022;62(3):227–239. [Kotero A.N., Tuko A.R., Ushenkova L.N. et al. Average accumulated radiation doses for world nuclear workers: low doses, low effects. Comparison with doses for medical radiologists. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya*. (Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2022;62(3):227–239. (In Russ., Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.31857/S0869803122030043>
77. Kotero A.N., Tuko A.R., Ushenkova L.N. et al. Average accumulated radiation doses for global nuclear workers: low doses, low effects, and comparison with doses for medical radiologists. *Biol. Bull.* (Moscow). 2022;49(12):2475–2485.
<https://doi.org/10.1134/S106235902212007X>

Excess Relative Risk of Mortality from Diseases of the Circulation System after Irradiation. Report 2. Combined Data Analysis for Nuclear Workers

A. N. Koterov^{1,*}, L. N. Ushenkova¹, A. A. Wainson², I. G. Dibirgadzhiyev¹

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

*E-mail: govorilga@inbox.ru

In the second part of the review on estimates of excess relative risks (ERR) per 1 Gy/Sv for mortality from diseases of the circulatory system (ICD-9: 390–459; ICD-10: I00–I99) after irradiation, a combined analysis and meta-analysis was carried out for nuclear industry workers of various countries. The completeness of the sample at the end of 2021 appeared to be exhaustive. The combined analysis of the data consisted in assessing the average for the sample after eliminating outliers from it; ERR per 1 Gy/Sv was 0.20 (95% CI: 0.11; 0.30). The meta-analysis was performed on the full sample, without removing outliers. Some heterogeneity was identified, so a Random effect model was used for the meta-analysis, and the ERR per 1 Gy/Sv was 0.11 (95% CI: 0.01; 0.22). The mean value of ERR per 1 Gy/Sv obtained here only for nuclear industry workers, as well as the result of the meta-analysis, did not differ much from the data of M.P. Little and co-workers (2010–2016) for heterogeneous samples from different populations. At the same time, the data for ‘Mayak’ PA on mortality from circulatory pathologies in general, and not for their individual types, indicate lower risks for external exposure (Azizova TV et al., 2018): ERR per 1 Gy/Sv was 0.04 (95% CI: –0.00; 0.09). All listed risks from the point of view of classical epidemiology, when using the common Monson scale for relative risks (RR), should be considered either ignorable (RR = 1.0–1.2) or weak (RR = 1.2–1.5). An estimation of the absolute risk of mortality from circulatory pathologies for a hypothetical group of 100,000 nuclear workers who each accumulated a dose of 1 Gy, based on data on the baseline mortality of men from these pathologies for the United States, showed an increase of 1400 deaths over 20 years of employment. However, recalculation for the real average dose accumulated by workers in different countries (31.1 mSv; Koterov A.N. et al., 2021) revealed an insignificant increase in mortality at 0.6% of the baseline level, which risk cannot be taken into account for such multifactorial pathologies. The results obtained in the second part of the presented study: a) reinforce the conclusion made in Report 1 about the advisability of adhering to the dose threshold of 0.5 Gy for circulatory pathologies mortality established by UNSCEAR, ICRP, NCRP, BEIR, etc.; b) they indicate very low, negligible risks of mortality from circulatory pathologies attributed to the radiation factor for nuclear industry workers in recent decades and for most of those even in the previous period; c) they show that for the real activity and health protection of the majority of workers in the nuclear industry, the determination/calculation of the radiation risks of mortality from circulatory pathologies is of an exclusively theoretical nature. These conclusions are important, among other things, for expert advices on establishing the causality of occupational pathologies in nuclear industry workers.

Keywords: diseases of the circulatory system, excess relative risks, nuclear workers, combined analysis, meta-analysis

УДК 575.174.015.3:611.018.53:614.876:539.1.047

**СПЕКТР ВАРИАНТОВ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА *TP53*
У ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ**© 2024 г. В. С. Никифоров^{1,2,*}, А. В. Кореченкова¹, А. В. Аклеев^{1,2}¹Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск²Челябинский государственный университет, Челябинск

*E-mail: nikiforovx@mail.ru

Поступила в редакцию 15.05.2023 г.

После доработки 13.06.2024 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Известно, что ионизирующее излучение способно повреждать генетический аппарат клетки не только за счет прямого воздействия, но и посредством индукции оксидативного стресса. Так, в результате окисления азотистого основания гуанина (G) продуктами оксидативного стресса могут возникать трансверсии типа G:C>T:A и G:C>C:G в гене-супрессоре опухолевого роста *TP53*. В свою очередь, соматические и наследуемые варианты гена *TP53* имеют большое значение в развитии злокачественных новообразований. В связи с этим, целью исследования явился анализ трансверсий G:C>T:A и G:C>C:G гена *TP53* в клетках периферической крови, лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию. Представлены результаты анализа спектра вариантов последовательности гена *TP53* на основе трансверсий G:C>T:A и G:C>C:G в клетках периферической крови у жителей прибрежных сел реки Течи Челябинской и Курганской областей, которые в 1950-х годах подверглись хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию. Диапазон индивидуальных значений накопленной поглощенной дозы облучения красного костного мозга за счет внешнего γ -излучения и ^{90}Sr составил от 2.1 до 2742.0 мГр (среднее значение – 605.4 ± 191.9 мГр ($M \pm SE$)). В результате исследования у обследованных лиц в было выявлено семь различных вариантов гена *TP53* на основе трансверсий G:C>T:A и G:C>C:G, представляющих собой однонуклеотидные замены. Все обнаруженные варианты присутствовали в базе данных IARC *TP53* Database и не имели клинического значения как «патогенные» или «вероятно патогенные». Различия частот носителей обнаруженных вариантов гена *TP53* между группой сравнения и основной группой не достигали статистически значимого уровня.

Ключевые слова: *TP53*, rs77697176, секвенирование по Сэнгеру, река Теча, хроническое облучение, малые и средние дозы

DOI: 10.31857/S0869803124050028, **EDN:** LNXKON

Клеточная ДНК постоянно окисляется в результате действия различных эндогенных и экзогенных агентов, в том числе и ионизирующего излучения, а возникающее в результате этого повреждения ДНК могут повышать риск развития рака и других заболеваний [1]. Гуанин имеет самый низкий окислительно-восстановительный потенциал из четырех оснований ДНК [2] и, следовательно, наиболее легко окисляется. Окисление гуанина в результате оксидативного стресса может приводить к трансверсиям. Как правило, 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-охоG), который является одним из наиболее распространенных окислительных повреждений ДНК, вызывает трансверсии G:C>T:A [3], в то время как 2,5-диаминоимидазол-4-он (Iz, 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one), являющийся еще одним прямым продуктом окисления гуанина, способен вызывать трансверсии G:C>C:G [4-7].

Во время репликации ДНК включение аденина напротив продукта окисления гуанина вызывает трансверсию G:C>T:A, тогда как включение гуанина напротив продукта окисления гуанина вызывает трансверсию G:C>C:G. Эти мутации обнаружены во многих важных генах и, в частности, в сайтах CpG в гене – супрессоре опухоли *TP53* [8]. Кроме того, в результате репликации ДНК в стволовых клетках могут возникать нонсенс-мутации G:C>T:A, которые составляют до 60 % от всех нонсенс-мутаций в генах – супрессорах опухолей [9].

TP53 расположен на коротком плече хромосомы 17 (17p13). Он содержит 11 экзонов, охватывающих 20 тысяч оснований, и кодирует ядерный фосфопротеин массой 53 кДа. Первоначально он считался онкогеном, но генетические и функциональные данные, полученные через 10 лет после его открытия доказали, что он является супрессором опухоли.

Инактивация функции *TP53* или сопутствующих ему путей является общей чертой опухолей человека, которая часто коррелирует с повышенной злокачественностью, плохой выживаемостью пациентов и резистентностью к лечению [10].

Трансверсии G>T могут быть вызваны действием различных канцерогенных факторов, в частности показаны замены G>T в гене *TP53* при раке легкого у курильщиков [11], при раке кожи, вызванном действием УФ-излучения [12]. В исследованиях на мышах, подвергшихся воздействию нейтронов и γ -излучения, наблюдалась положительная корреляция между числом переходов C:G>T:A и T:A>C:G и продолжительностью роста опухоли молочной железы. При этом в спектре мутаций замен одной пары оснований преобладали переходы C:G>T:A, и это было характерно как для спонтанных карцином молочной железы, так и для карцином, индуцированных нейтронами и γ -излучением [13].

В связи с этим целью исследования явился анализ трансверсий G:C>T:A и G:C>C:G гена *TP53* в клетках периферической крови у лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Характеристика исследуемых групп

Секвенирование по Сэнгеру гена *TP53* было проведено для 17 женщин из когорты р. Теча (КРТ) [14]. Использовались следующие критерии включения в исследуемые группы:

- 1) облученные лица из когорты р. Теча — проживавшие в одном из 41 сел, расположенных на побережье р. Теча, в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 г.;
- 2) наличие рассчитанной индивидуальной поглощенной накопленной дозы облучения красного костного мозга (ККМ), тимуса и периферических лимфоидных органов.

Критерии исключения:

- 1) наличие у обследованных лиц онкологических, аутоиммунных, острых или хронических (период обострения) воспалительных заболеваний в течение последних трех месяцев.

Средний возраст всех женщин составил $71,0 \pm 1,4$ год ($M \pm SE$), а возрастной диапазон: 58,0–82,0 лет. Возраст участников исследования указан на момент взятия образца крови. По этнической принадлежности наблюдалось следующее распределение: доля женщин славянского происхождения составила 53% (девять человек), представительниц тюркской языковой группы — 47% (восемь человек). Индивидуальные

дозы облучения ККМ у женщин из основной группы составляли от 2,1 до 2742,0 мГр (среднее значение — $605,4 \pm 191,9$ мГр ($M \pm SE$)). Индивидуальные накопленные дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов находились в диапазоне от 0,8 до 197,3 мГр (среднее значение — $50,4 \pm 13,7$ мГр ($M \pm SE$)) [14, 15].

Условное разделение на основную группу и группу внутреннего контроля (далее группа сравнения) представлено на рис. 1.

В основную группу вошли 10 женщин с накопленными дозами облучения ККМ от 135,8 до 2742,0 мГр (среднее значение — $1003,9 \pm 261,5$ мГр). В группу сравнения были включены семь женщин из КРТ, чьи дозы облучения ККМ не превышали 100 мГр (среднее значение накопленной поглощенной дозы в этой группе составило — $36,1 \pm 9,7$ мГр).

Выделение ДНК и секвенирование

Источником ДНК служили образцы цельной крови, которые хранились в биобанке лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России при температуре -80°C . ДНК выделяли методом органической экстракции с помощью набора реагентов Extra Phen (ООО НПФ «АТГ-Биотех», Россия). Количество ДНК и чистоту образцов ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Значения отношения A260/A280 находились в интервале 1,7–1,9. С помощью программы Primer Designer™ Tool (Thermo Scientific, США) были выбраны праймеры для ПЦР фрагментов ДНК, перекрывающих 2–11-й экзоны гена *TP53*, и их секвенирования по Сэнгеру (табл. 1).

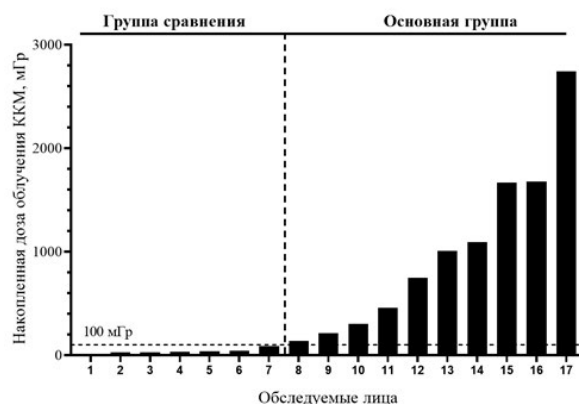


Рис. 1. Разделение обследованной выборки на группу сравнения и основную группу в зависимости от накопленной дозы облучения ККМ.

Fig. 1. Division of the examined sample into a comparison group and a main group depending on the accumulated radiation dose of the red bone marrow.

Таблица 1. Праймеры для ПЦР фрагментов ДНК, перекрывающих 2–11-й экзоны гена *TP53*
Table 1. Primers for PCR of DNA fragments covering exons 2–11 of the *TP53* gene

№ п/п	AB #	Последовательности праймеров (5'→3')	№ амплификации	Длина, п.н.
1	Hs00346583_CE	F: GGGACTGTAGATGGGTGAAAAGAG R: CTGTCTCAGACACTGGCATGGT	1	463
2	Hs00346582_CE	F: GAATCCCAAAGTTCCAAACAAAAGAA R: AGACTTCCTGAAAACAACGTTCTG	2	500
3	Hs00818498_CE	F: GAGAGATGCTGAGGGTGTGATG R: CTGGGCTTCTTGCACTTCTGG	3	274
4	Hs00346581_CE	F: GTGAACAGATAAAGCAACTGGAAGAC R: ATCCCATCACACCCTCAGCATCT	4	511
5	Hs00346580_CE	F: CTCATAGGGCACCACCACTA R: CTGAGGTGTAGACGCCAACTCT	5	517
6	Hs00424883_CE	F: GGGAGGCCCTTAGCCTCTGTAA R: TTTGCCAACTGGCCAAGACC	6	546
7	Hs00346578_CE	F: AAAGAGAAGCAAGAGGCGAGTAAGG R: CTTGCCACAGGTCTCCCAAG	7	497
8	Hs00346577_CE	F: TGTGTGTGGGCACTGCTAGGA R: CATACTACTACCATCCACCTCTC	8	494
9	Hs00494729_CE	F: CATCTGTATCAGGCAAAGTCATAGAAC R: CAGAGGAAGAGAATCTCCGCAAGAA	9	506
10	Hs00516544_CE	F: TAAAAGTAGGCTAGGCAGGCC R: AAGGACCAGACCAGCTTTCAA	10	531
11	Hs00439701_CE	F: GGCTGGGAGTTGCGGAGAAT R: GCAGTTTCTACTAAATGCATGTTGCTT	11	488
12	Hs00462018_CE	F: GGACAGCTTCCCTGGTTAGTACGG R: GGGTGTGGCCACCATCTTGA	12	566
13	Hs00454657_CE	F: CAAGTCTTGGTGGATCCAGATCAT R: CCACTGAACAAGTTGGCCTGC	13	578
14	Hs00346570_CE	F: TTCACCCCTCAGACACAGGTT R: TCCACACCCTGGAGCATTTTCTAT	14	543
15	Hs00346569_CE	F: GGCTCAGCCTTGCTAAATCAGA R: CAGCTGGAAGGGTCAACATCTT	15	493

Состав ПЦР-смеси для амплификации и условия проведения реакции представлены в табл. 2. ПЦР проводили в амплификаторе C1000™ ThermalCycler (Bio-Rad, США).

Наличие целевого продукта в ПЦР-смеси после проведения амплификации оценивали с помощью

агарозного гель-электрофореза. С помощью набора ExoSAP-IT (Thermo Fisher, USA) осуществлялась ферментативная очистка продуктов ПЦР.

По завершении очистки проводили секвенирующую реакцию. На 5'-конце праймеров для ПЦР находился универсальный сайт прикрепления

Таблица 2. Состав ПЦР-смеси для амплификации соответствующих ампликонов
Table 2. Composition of the PCR mixture for amplification of the corresponding amplicons

№ ампликона	Условия ПЦР (объем ПЦР-смеси 10 мкл)							
	Мастермикс	Объем*	10 мкмоль/л Fw	10 мкмоль/л Rev	GC-enhancer	dH ₂ O	ДНК**	T _a ***, °C
№1	360 MasterMix****	5	0.3	0.3	0.5	1.9	2	58
№3–11, 13–15	360 MasterMix	5	0.2	0.2	-	3.6	1	60
№2, 12	360 MasterMix	5	0.3	0.3	-	2.4	2	58

Примечание. * Объемы выражены в мкл; ** образцы ДНК нормировали до концентрации 20 нг/мкл; *** T_a – температура отжига праймеров; **** AmpliTaq Gold™ 360 MasterMix – готовая смесь для ПЦР.

секвенирующих праймеров (M13). Олигонуклеотиды были синтезированы фирмой Invitrogen (США), последовательности: Forward — GTTGTAACGACGGCCAGTG, Reverse — AGCGGATAACAATTCACACAGGA. Для секвенирования использовали BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher, США). Секвенирующие смеси очищали с помощью BigDyeX Terminator™ Purification Kit (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ

Сборку контиг, выравнивание последовательностей, сравнение с референтной последовательностью гена *TP53* (NG_017013.2) выполняли с помощью программы SeqScapev2.7 (Thermo Fisher, США). Биологическое значение детектированных вариантов анализировали с помощью базы данных IARC *TP53* Database [16]. Значимость различий частоты встречаемости носителей вариантов секвенированной в нашем исследовании последовательности *TP53*-гена между основной группой и группой сравнения оценивали с помощью точного теста Фишера. Уровень статистической значимости установили $p < 0.05$. Расчеты производили с помощью ПО Statistica V. 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Секвенирование экзонных (2–11-й экзоны) и фланкирующих интронных регионов гена *TP53* в образцах геномной ДНК всех обследованных женщин выявило семь различных вариантов, представляющих собой однонуклеотидные замены. Один

вариант находился в кодирующем регионе: rs1042522 в обогащённом пролином домене. Шесть вариантов находились в некодирующей области гена: rs17879353 и rs199729221 в 3'НТО, а rs1642785, rs17883323, rs12947788 и rs77697176 представляли интронные варианты. Ни один из обнаруженных вариантов по данным ClinVar не имел клинического значения как «патогенный» или «вероятно патогенный» (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Все из обнаруженных нами вариантов присутствовали в базе данных IARC *TP53* Database [16]. Обнаруженные варианты последовательности представлены в табл. 3.

На сегодняшний день наиболее широко изучен несинонимичный полиморфизм в домене, богатом пролином, расположенном в экзоне 4, где замена цитозина на гуанин приводит к замене пролина (Pro) на аргинин (Arg) в кодоне 72 белка p53 (Arg72Pro, rs1042522). Эти два аллеля различаются по способности индуцировать транскрипцию гена-мишени, модулировать апоптоз с разной скоростью и взаимодействовать с белком p73 [17]. Вариант p53, имеющий полиморфный сайт и кодирующий аргинин (G), обладает более сильным апоптотическим потенциалом, в то время как вариант, кодирующий пролин (C), по-видимому, вызывает более высокий уровень задержки фазы G1 [18]. Частоты аллелей полиморфизма варьируются в разных популяциях и зависят от этнической принадлежности и географического положения. Так, в исследовании Dale L. Bodian et al. среди здоровых людей до 50 лет частота кодирующей аргинин (G) формы кодона 72 составляет 74.1% у европейцев и 37.2% у африканской субпопуляции [19]. В другом исследовании

Таблица 3. Описание обнаруженных вариантов гена *TP53* у обследованных женщин из KPT
Table 3. Description of identified *TP53* gene variants in the examined women of the Techa River cohort

№	Геномная ДНК	кДНК	RefSNP	Экзон/интрон	№ кодона	Тип замены
1	g.7676483G>C	c.74+38C>G	rs1642785	2-intron	0	Интронный вариант*
2	g.7676301G>T	c.97-29C>A	rs17883323	3-intron	0	Интронный вариант
3	g.7676154G>C	c.215C>G	rs1042522	4-exon	72	Миссенс**
4	g.7674109G>A	c.782+72C>T	rs12947788	7-intron	0	Интронный вариант
5	g.7673183G>A	c.993+352C>T	rs77697176	9-intron	0	Интронный вариант
6	g.7668996G>T	c.*613C>A	rs17879353	11-exon	0	3'НТО***
7	g.7668855G>A	c.*754C>T	rs199729221	11-exon	0	3'НТО

Примечание. * Замена в области интрона; ** Миссенс вариант (с изменением аминокислотной последовательности); *** 3' — нетранслируемая область.

Таблица 4. Наличие вариантов гена *TP53* у обследованных женщин
Table 4. Presence of *TP53* gene variants in the examined women

Группы	Замены							
	№ варианта*	1	2	3	4	5	6	7
Основная группа	8_135,8	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	C	C
	9_212,0	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	C	C
	10_301,1	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	<u>M</u>	C
	11_459,4	<u>S</u>	C	<u>S</u>	C	C	C	<u>T</u>
	12_749,5	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	C	<u>T</u>
	13_1006,4	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	C	<u>T</u>
	14_1092,0	C	C	C	C	C	C	<u>T</u>
	15_1665,4	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	C	C
	16_1675,2	<u>S</u>	C	<u>S</u>	C	C	C	C
	17_2742,0	<u>S</u>	C	<u>S</u>	<u>Y</u>	C	C	C
Группа сравнения	1_2,1	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	<u>Y</u> ****	C	T
	2_26,2	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	<u>Y</u>	C	C
	3_27,5	C	<u>M</u> ***	C	<u>Y</u>	C	C	<u>T</u>
	4_31,5	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	<u>T</u>	C	C
	5_36,5	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	C	<u>T</u>
	6_42,1	<u>S</u> **	<u>M</u>	<u>S</u>	C	C	C	C
	7_86,7	<u>G</u>	C	<u>G</u>	C	C	C	<u>T</u>

Примечание. * Номер варианта от 1 до 7 соответствует номеру варианта гена *TP53*, описанному в табл. 4. Описание обнаруженных вариантов гена *TP53* у обследованных женщин из КРТ. Подчеркнутые нуклеотиды – выявленная замена. Нуклеотидная последовательность приведена в соответствии с IUPAC кодировкой [Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry (NC-IUB) (1986). Nomenclature for incompletely specified bases in nucleic acid sequences. Recommend]; ** S – замена G или C; *** M – замена A или C; **** Y – замена C или T.

P.T. Diamantopoulos et al. сообщают, что среди больных хроническим лимфоцитарным лейкозом (медианный возраст пациентов составлял 70 лет) 98.6% обследованных имели полиморфный сайт, кодирующий аргинин (G) [20]. Однако данные о связи полиморфизма rs1042522 с риском развития злокачественных новообразований носят противоречивый характер и не дают однозначных ответов.

Согласно данным литературы, обнаруженные интронные варианты с.74+38C>G (rs1642785), с.782+72C>T (rs12947788) демонстрируют наличие связи с рисками развития злокачественных новообразований в ряде исследований [21–22], что вызывает споры о их клинической значимости. В свою очередь, полиморфизмы rs77697176 (с.993+352C>T), rs17883323 (с.97-29C>A), rs17879353 (с.*613C>A) и rs199729221 (с.*754C>T) не имеют достоверной ассоциации с заболеваниями, в частности, полиморфизм rs77697176 не вносит вклад в повышение риска развития колоректального рака [23].

Варианты последовательности гена *TP53*, обнаруженные для каждой обследованной женщины, представлены в табл. 4.

В табл. 5 представлены частоты встречаемости носителей вариантов гена *TP53* в основной группе и группе сравнения.

Как видно из данных, различия частот носителей обнаруженных вариантов гена *TP53* между группой сравнения и основной группой не достигали статистически значимого уровня. Вариант последовательности rs77697176, находящийся в 9-м интроне, был выявлен у трех женщин из группы сравнения и не встречался среди женщин из основной группы. Вероятность различия между группой сравнения и основной группой для этого варианта составила 0.051.

Однонуклеотидные замены могут иметь характерные паттерны, которые коррелируют с воздействием радиации. Так, описаны специфические мутационные сигнатуры, характерные для облучения [11, 13, 24]. Например, переходы C→T часто встречаются в ДНК облученных клеток и могут быть

Таблица 5. Частота встречаемости гомо- и гетерозиготных носителей вариантов гена *TP53* в основной группе и группе сравнения
Table 5. Frequency of occurrence of homo- and heterozygous carriers of *TP53* gene variants in the main group and comparison group

	RefSNP	MAF**, %	Основная группа (n = 10)		Группа сравнения (n = 7)		p
			число обследованных *	частота, %	число обследованных	частота, %	
1	rs1642785	0.42	9	0.90	6	0.86	1.000
2	rs17883323	0.08	0	0.00	2	0.29	0.154
3	rs1042522	0.46	9	0.90	6	0.86	1.000
4	rs12947788	0.18	1	0.10	1	0.14	1.000
5	rs77697176	0.02	0	0.00	3	0.43	0.051
6	rs17879353	0.01	1	0.10	0	0.00	1.000
7	rs199729221	< 0.01	4	0.40	4	0.57	0.637

Примечание. * Учитывались носители и гомозиготных, и гетерозиготных генотипов, содержащих вариантный аллель;
** усредненная частота минорного аллеля для европеоидных популяций (<http://www.ensembl.org>).

результатом дезаминирования цитозина под действием активных форм кислорода, образовавшихся в следствие воздействия ионизирующего излучения [24]. Такие специфические мутационные паттерны могут указывать на то, что ионизирующее излучение могло сыграть ключевую роль в их возникновении. Однако для точного ответа на вопрос, являются ли данные замены радиационно-индуцированными, требуется проведение дополнительных исследований с изучением кровных родственников исследуемых лиц, а также оценки профиля мутаций в других биоматериалах участников исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате анализа трансверсий G:C>T:A и G:C>C:G гена *TP53* в клетках периферической крови у облученных лиц в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия было выявлено семь различных вариантов, представляющих собой однонуклеотидные замены. Ни один из обнаруженных вариантов не имел клинического значения как «патогенный» или «вероятно патогенный», а различия частот носителей обнаруженных вариантов гена *TP53* между группой сравнения и основной группой не достигали статистически значимого уровня.

В дальнейшем будет проведено сравнительное исследование трансверсий G:C>T:A гена *TP53* у облученных лиц, имеющих онкологические заболевания, с облученными лицами без таковых.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства в рамках выполнения федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016—2020 годы и на период до 2030 года» (контракт № 27.501.21.2 от 11.06.2021 г).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ

Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России (протокол № 2 от 13 апреля 2023 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kasai H. What causes human cancer? Approaches from the chemistry of DNA damage. *Genes Environ.* 2016;38:19. <https://doi.org/10.1186/s41021-016-0046-8>
2. Steenken S., Jovanovic S.V. How easily oxidizable is DNA? One-electron reduction potentials of adenosine and guanosine radicals in aqueous solution.

- J. Am. Chem. Soc.* 1997;119(3):617–618.
<https://doi.org/10.1021/ja962255b>
3. Kino K., Hirao-Suzuki M., Morikawa M. et al. Generation, repair and replication of guanine oxidation products. *Genes Environ.* 2017;39:21.
<https://doi.org/10.1186/s41021-017-0081-0>
 4. Kino K., Sugiyama H. Possible cause of G-C→C-G transversion mutation by guanine oxidation product, imidazolone. *Chem. Biol.* 2001;8(4):369–378.
[https://doi.org/10.1016/s1074-5521\(01\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s1074-5521(01)00019-9)
 5. Jiang D., Rusling J.F. Oxidation Chemistry of DNA and p53 Tumor Suppressor Gene. *Chem. Open.* 2019;8(3):252–265.
<https://doi.org/10.1002/open.201800292>
 6. Kino K., Sugiyama H. UVR-induced G-C to C-G transversions from oxidative DNA damage. *Mutat. Res.* 2005;571(1–2):33–42.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.10.010>
 7. Ming X., Matter B., Song M. et al. Mapping structurally defined guanine oxidation products along DNA duplexes: influence of local sequence context and endogenous cytosine methylation. *J. Am. Chem. Soc.* 2014;136(11):4223–4235.
<https://doi.org/10.1021/ja411636j>
 8. Khaled H.M., Bahnassi A.A., Zekri A.R. et al. Correlation between p53 mutations and HPV in bilharzial bladder cancer. *Urol. Oncol.* 2003;21(5):334–341.
[https://doi.org/10.1016/s1078-1439\(03\)00014-0](https://doi.org/10.1016/s1078-1439(03)00014-0)
 9. Zhang M., Yang D., Gold B. Origins of nonsense mutations in human tumor suppressor genes. *Mutat. Res.* 2021;823:111761.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2021.111761>
 10. Dayer N.G., Maiti A., Kadia T.M. et al. *TP53*-Mutated Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Biology, Current Therapy, and Future Directions [published correction appears in *Cancer Discov.* 2022 Dec. 2;12(12):2954].
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-1192>
Cancer. Discov. 2022;12(11):2516–2529.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0332>
 11. Pfeifer G.P., Denissenko M.F., Olivier M. et al. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene.* 2002;21(48):7435–7451.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205803>
 12. Dumaz N., Drougard C., Sarasin A., Daya-Grosjean L. Specific UV-induced mutation spectrum in the p53 gene of skin tumors from DNA-repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1993;90(22):10529–1053.
<https://doi.org/10.1073/pnas.90.22.10529>
 13. Moriyama H., Daino K., Ishikawa A. et al. Exome of Radiation-induced Rat Mammary Carcinoma Shows Copy-number Losses and Mutations in Human-relevant Cancer Genes. *Anticancer Res.* 2021;41(1):55–70.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.14751>
 14. Дегтева М.О., Напье 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;64(3):46–53. [Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I. 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;64(3):46–53. (In. Russ.)].
https://doi.org/10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475
 15. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А., Блинова Е.А. и др. Возможности адаптации к малым дозам радиации. Челябинский государственный университет, Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России. Санкт-Петербург: ООО «Изд-во «СпецЛит»; 2019. 111 с. ISBN 978-5-299-01004-6. [Akleev A.V., Varfolomeeva T.A., Blinova E.A. i dr. Vozmozhnosti adaptatsii k malym dozam radiatsii = Possibilities of adaptation to low doses of radiation. Cheljabinskij gosudarstvennyj universitet, Ural'skij nauchno-prakticheskij centr radiacionnoj mediciny FMBA Rossii. Sankt-Peterburg: Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju "Izdatel'stvo "SpecLit"; 2019. 111 s. ISBN 978-5-299-01004-6. (In. Russ.)].
 16. Bouaoun L., Sonkin D., Ardin M. et al. *TP53* Variations in Human Cancers: New Lessons from the IARC *TP53* Database and Genomics Data. *Hum. Mutat.* 2016;37(9):865–876.
<https://doi.org/10.1002/humu.23035>
 17. Dumont P., Leu J.I., Della Pietra A.C. 3rd. et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat. Genet.* 2003;33(3):357–365.
<https://doi.org/10.1038/ng1093>
 18. Pim D., Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. *Int. J. Cancer.* 2004;108(2):196–199.
<https://doi.org/10.1002/ijc.11548>
 19. Bodian D.L., McCutcheon J.N., Kothiyal P. et al. Germline variation in cancer-susceptibility genes in a healthy, ancestrally diverse cohort: implications for individual genome sequencing. *PLoS One.* 2014;9(4):e94554.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094554>
 20. Diamantopoulos P.T., Samara S., Kollia P. et al. Tumor Protein 53 Gene Mutations Without 17p13 Deletion Have No Significant Clinical Implications in Chronic Lymphocytic Leukemia. Detection of a New Mutation. *Anticancer Res.* 2017;37(5):2387–2391.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.11577>
 21. Jha P., Jha P., Pathak P. et al. *TP53* polymorphisms in gliomas from Indian patients: Study of codon 72 genotype, rs1642785, rs1800370 and 16 base pair insertion in intron-3. *Exp. Mol. Pathol.* 2011;90(2):167–172.
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2010.11.002>
 22. Zhang G., Xu Q., Liu J. et al. Five P53 SNPs Involved in Low Rectal Cancer Risk and Prognosis in a Chinese Population. *J. Cancer.* 2019;10(7):1772–1780.
<https://doi.org/10.7150/jca.26722>
 23. Škereňová M., Halašová E., Matáková T. et al. Low Variability and Stable Frequency of Common Haplotypes of the *TP53* Gene Region in Colorectal Cancer Patients in a Slovak Population. *Anticancer Res.* 2017;37(4):1901–1907.
<https://doi.org/10.21873/anticancer.11528>
 24. Lee C.L., Mowery Y.M., Daniel A.R. et al. Mutational landscape in genetically engineered, carcinogen-induced, and radiation-induced mouse sarcoma. *JCI Insight.* 2019;4(13):e128698.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.128698>

Spectrum of *TP53* Sequence Variants on Chronically Exposed Humans

V. S. Nikiforov^{1,2,*}, A. V. Korechenkova¹, A. V. Akleyev^{1,2}

¹Federal State Government-Funded Institution of Science Urals Research Center
for Radiation Medicine of the Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

*E-mail: nikiforovx@mail.ru

It is known that ionizing radiation can damage the genetic apparatus of a cell not only through direct exposure, but also through the induction of oxidative stress. Thus, oxidation of guanine (G) nitrogenous base by oxidative stress products can result in G:C>T:A and G:C>C:G type transversions in the tumor growth suppressor gene *TP53*. Somatic and inherited variants of the *TP53* gene, in its turn, are of great importance in the development of malignant neoplasms. Therefore, the aim of the study was to analyze the G:C>T:A and G:C>C:G transversions of the *TP53* gene in peripheral blood cells of individuals affected by chronic low-dose rate exposure. The paper presents the results of the analysis of the spectrum of *TP53* gene sequence variants based on G:C>T:A and G:C>C:G transversions in peripheral blood cells of the Techa riverside residents of the Chelyabinsk and Kurgan Oblasts, affected by chronic low-dose rate exposure in the 1950s. The range of individual values of the accumulated absorbed dose to red bone marrow due to external gamma radiation and ⁹⁰Sr ranged from 2.1 to 2742.0 mGy (mean value — 605.4 ± 191.9 mGy ($M \pm SE$)). As a result of the study, 7 different variants of the *TP53* gene based on the G:C>T:A and G:C>C:G transversions, which are single nucleotide replacements, were identified in the examined individuals. All detected variants were present in the IARC *TP53* Database and had no clinical significance as “pathogenic” or “probably pathogenic”. Differences in the frequencies of carriers of detected *TP53* gene variants between the comparison group and the main group did not reach a statistically significant level/ were not statistically significant.

Keywords: *TP53*, rs77697176, Sanger sequencing, Techa River, chronic exposure, low and medium doses

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифоров Владислав Сергеевич (Vladislav S. Nikiforov), <https://orcid.org/0000-0002-6685-1823>, “Уральский научно-практический центр радиационной медицины” ФМБА России, Челябинск, Россия (Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia); ФГБОУ ВО “Челябинский государственный университет” (Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia); e-mail: nikiforovx@mail.ru

Кореченкова Анастасия Витальевна (Anastasiya V. Korechenkova), <https://orcid.org/0009-0008-6588-3517>, “Уральский научно-практический центр радиационной медицины” ФМБА России, Челябинск, Россия (Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia); e-mail: korechenkova@urcrm.ru

Аклев Александр Васильевич (Alexander V. Akleyev), <https://orcid.org/0000-0003-2583-5808>, “Уральский научно-практический центр радиационной медицины” ФМБА России, Челябинск, Россия (Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia); ФГБОУ ВО “Челябинский государственный университет” (Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia); e-mail: akleyev@urcrm.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

В.С. Никифоров — планирование исследования, выполнение лабораторных методов исследования, написание статьи.

А.В. Кореченкова — статистическая обработка результатов, редакция текста статьи и подготовка окончательного варианта статьи.

А. В. Аклев — редакция текста статьи и подготовка окончательного варианта статьи.

УДК 577.34:539.1.047:612.014.482

МЕТОДОЛОГИЯ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАДИОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА (ОПЫТ И ТЕНДЕНЦИИ)

© 2024 г. В. Л. Шарыгин*, **

Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова

РАН (ФИЦ ХФ РАН), Москва, Россия

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

**E-mail: sharygin2011@mail.ru

Поступила в редакцию 30.08.2023 г.

После доработки 15.10.2023 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Исследования в активно пролиферирующих тканях фермента рибонуклеотидредуктазы с помощью низкотемпературной ЭПР-спектроскопии и параллельный цитогенетический анализ тканей и крови свидетельствуют о начальных радиационно-индуцированных пусковых событиях, инициирующих генерацию повреждений ДНК в органах кроветворения. Изучение комплекса ЭПР-характеристик метаболических реакций с участием свободных радикалов и парамагнитных металлокомплексов выявило выраженный дозозависимый динамический SOS-ответ важнейших систем жизнеобеспечения организма в условиях общего γ -облучения. В механизме противолучевого эффекта радиопротекторов повышение активности рибонуклеотидредуктазы и индуцирование синтеза дезоксирибонуклеотидов необходимо для эффективной репарации повреждений и синтеза ДНК в клетках радиочувствительных органов. Использование ЭПР-биомаркеров позволило обосновать дозы и режимы введения радиопротекторов для получения оптимальной радиозащиты.

Ключевые слова: метод ЭПР, γ -радиация, ДНК, дезоксирибонуклеотиды, внеклеточная ДНК, радиочувствительность организма, радиопротекторы

DOI: 10.31857/S0869803124050035, **EDN:** LNXEEV

Работа посвящена биофизическому анализу комплекса экспериментальных фактов о природе возрастания частоты генных мутаций из-за дисбаланса пулов dNTP в активно пролиферирующих тканях и выяснению физико-химических механизмов формирования естественной резистентности организма и способов ее повышения при действии различных ДНК-тропных агентов. В результате анализа собственных экспериментальных данных и эмпирического обобщения современных представлений о механизмах индуцированного мутагенеза, как возможной причине метаболично-физиологических защитных реакций организма, разработан системный подход в оценке стохастического характера возникновения повреждений важнейших систем жизнеобеспечения в условиях радиационного окислительного стресса (РОС). Методология системного анализа и использование физического метода ЭПР-спектроскопии позволили обосновать, в рамках нашей задачи, биодозиметрические оценки количественных закономерностей развития организменной SOS-реакции в ответ на γ -облучение.

Установлено наличие клеточного SOS-ответа системы *de novo* синтеза dNTP и скоростей реакций ДНК, РНК и белков на действие γ -радиации в широком диапазоне доз, а также роль изменений активности фермента рибонуклеотидредуктазы (RR), лежащих в основе дисбаланса пулов dNTP, инициирующих метаболическую генерацию повреждений ДНК в органах кроветворения [1, 2]. Основой междисциплинарных исследований стало определение временной фазной динамики изменений метаболического системного SOS-ответа: спектр биофизических, биохимических и сопряженных цитогенетических показателей, необходимых для выяснения регуляторной роли SOS-репарационных реакций повреждений ДНК, обеспечивающих стохастический характер выживания индивидуальных организмов в условиях экотопических воздействий различной природы и в условиях радиационного окислительного стресса [3–5]. Речь идет о выяснении закономерностей мультипараметрических SOS-реакций молекулярно-клеточных систем жизнеобеспечения и о понимании

механизмов репарации систем феногенетики при действии ДНК-тропных агентов на организм. Высказанные утверждения обращают наше внимание и почти однозначно определяют направления фундаментальных исследований в области взаимоотношений человека и биосферы, позволяют выбрать надежный путь познания Природы, глубоко проникать в суть процессов жизнеобеспечения в экстремальных условиях существования. На новом этапе накопления фундаментальных знаний открываются перспективы изучения природы и количественных интерпретаций физико-химических механизмов репарации лучевых повреждений и реализации замысла о возможностях их модификации и повышения жизнеспособности облученного организма.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ РАДИОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Точность копирования ДНК в процессах репликации и репарации определяется сбалансированным синтезом dNTP, который обеспечивает ключевой регуляторный компонент в цепи синтеза — тирозильный свободнорадикальный железосодержащий фермент рибонуклеотидредуктаза (RR), идентифицированный нами *ex vivo* методом ЭПР в тканях и органах животных [6, 7]. Анализ результатов свидетельствует о регулирующей роли изменения активности RR в уменьшении пулов четырех типов dNTP и в возникновении их дисбаланса в метаболической генерации повреждений ДНК в органах кроветворения в условиях РОС. Открытие энзиматической системы репарации ДНК во многом определило стратегически важное значение SOS-реакции молекулярно-клеточных систем в поддержании целостности генома, клеточной стабильности и организменного гомеостаза млекопитающих в условиях экопатогенных воздействий. Следует напомнить, что в исследованиях *in vitro* на изолированных тканевых и клеточных системах зарубежные авторы обращали внимание, что SOS-ответ связан с дисбалансом пулов dNTP, нарушением энзиматической системы синтеза и репарации ДНК, формированием оптимального уровня мутагенеза, гипермутаций, снижением качества SOS-репарации, нарушением макромолекулярной структуры ДНК, а также с появлением двойных разрывов и возможной гибелью клеточных систем в экстремальных условиях [8–11]. Обеспечение синхронности реакций гидролиза и ресинтеза нуклеотидов лежит в основе эффективной репарации брешей в

цепях ДНК, возникающих из-за влияния эндогенных спонтанных или экопатогенных факторов среды. Реализация первичного поражения и полноценная репарация метаболических брешей на фоне дисбаланса синтезов dNTP, ДНК и белков замедляется и нарушается в результате преобладания скорости гидролиза нуклеотидов, вследствие чего быстро развивается деградация ДНК, и возникает опасность для жизни клеток [12, 13]. Важно отметить, что методология наших исследований при изучении интегрального SOS-ответа ферментных систем целостного организма нацелена на анализ и рассмотрение *системного ответа*, связанного с нарушением баланса внутриклеточных синтезов ДНК, РНК, белков и dNTP, повышающих вероятность возникновения генных и структурных мутаций в условиях РОС. Биофизический подход открывает новые возможности наблюдения и анализа ранних и отдаленных метаболических реакций системы SOS-репарации ДНК, во многом определяющих эффекты радиогенных повреждений организма. Итак, в работе использовали комплекс методов (ЭПР, радиоизотопные, биохимические) и оценивали адаптивный SOS-ответ ферментных систем защиты на уровне целого организма по динамике радиационно-индуцированных молекулярно-генетических повреждений в тканях и органах при воздействии различных доз γ -излучения на организм. Быстрозамороженные образцы тканей и крови измеряли при 77K на радиоспектрометре ER-220D фирмы Bruker (Германия) с использованием стандартной методики накопления и анализа спектров на мини-ЭВМ Aspect-2000. Интенсивность сигнала ЭПР фермента RR, регистрируемого в органах кроветворения, пропорциональна его каталитической активности и изучена в динамике при действии на организм различных экзогенных генотоксикантов и разной мощности дозы ионизирующей радиации. Количественные ЭПР-измерения *ex vivo* уровня каталитической активности RR позволили анализировать динамические пострадиационные изменения синтеза dNTP в активно пролиферирующих тканях системы кроветворения (костный мозг, селезенка, тимус, печень). Одновременно методом ЭПР контролировали показатели, характеризующие энергетические, детоксицирующие, антиокислительные свойства крови, антирадикальную активность плазмы, изменения пулов Fe^{3+} -трансферрина (Fe^{3+} -ТФ) и Cu^{2+} -церулоплазмينا (Cu^{2+} -ЦП), уровней адреналина и метгемоглобина в крови. Биосинтетические реакции систем макромолекулярного синтеза оценивали в опытах с помощью радиоизотопных методов по временным

и дозозависимым пострadiационным изменениям интенсивности биосинтезов ДНК, РНК и белков. Биохимическими методами определяли изменения содержания эстрадиола и тестостерона в плазме, клеточную активность супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы, антиокислительную активность крови, уровень внеклеточной низкомолекулярной фракции ДНК в плазме ($_{\text{вкДНК}}$), ингибиторную активность α_2 -макроглобулина в крови мышей и собак [14–17].

СТРЕСС-АДАПТИВНОСТЬ И ИНДУЦИРОВАННЫЙ МУТАГЕНЕЗ В УСЛОВИЯХ SOS-РЕПАРАЦИИ ФЕНОТИПА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБЩЕГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ

На этапе, катализируемом RR, обеспечивается сбалансированное поступление четырех типов dNTP (аденин, гуанин, тимин, цитозин) для репликации и репарации ДНК, от величины пулов которых и их соотношения зависят как точность копирования, так и скорость синтеза ДНК. В условиях дисбаланса синтеза предшественников нарушается структурная стабильность макромолекул ДНК, образуются метаболические бреши в цепях ДНК и возрастает «нагрузка» на ферментные системы репарации. Установлено, что SOS-ответ включает раннюю активацию систем синтеза dNTP, длительность которой не более 1 ч после воздействия повреждающего агента на организм. В течение первого часа после воздействия γ -излучения на животного, максимальная активация синтеза dNTP в тканях сопровождалась мощным повышением интенсивности синтезов РНК, ДНК и белков в радиочувствительных активно пролиферирующих клетках кроветворных органов. Увеличение числа транскрипционных факторов во время SOS-ответа приводит к активации трансляции и накоплению пула фермента RR, что обеспечивает повышенный синтез dNTP. Резкая активация биосинтеза РНК и одновременный рост активности RR однозначно свидетельствуют о стимулирующем эффекте и об интегральном повышении мощности систем синтезов ДНК, РНК и всего белоксинтезирующего аппарата. Основным стимулом для SOS-активации синтеза dNTP в условиях радиационного воздействия является необходимость экстренной репарации увеличенного объема радиационно-индуцированных повреждений ДНК.

В ответе клеточных систем на облучение, вслед за SOS-активацией синтезов РНК и возрастанием пулов dNTP следовала закономерная стадия инги-

бирования RR-активности и синтезов РНК, ДНК и белков. В рамках адаптивного SOS-каскада взаимозависимых реакций уменьшение RR-активности оказалось связано с зарегистрированным подавлением синтеза белков на 85% в органах облученных животных [16]. Показательно, что в период от 3–24 ч синтеза dNTP и ДНК в селезенке облученных мышей были подавлены на 40 и 80–85% от контроля соответственно. Последствия ингибирования и возникновения ошибок транскрипции и трансляции, при действии γ -радиации на организм, проходят с участием нарушенного соотношения (дисбаланс) пулов четырех типов dNTP. Комплекс факторов РОС, и особенно активных форм кислорода, определяют функциональную роль возникающих метаболических изменений, приводящих к увеличению суммарного выхода спонтанных мутаций и к появлению дефектов в молекуле ДНК [11–13]. Установлено, что регуляция активности RR осуществляется посредством синтеза *de novo* или деградации его субъединицы B2 — коротко живущего белка M2B, время жизни которого всего 3 ч. Дисфункция и деградация системы RR в условиях подавленного синтеза белков означает, что пул B2 и пул фермента RR не восстанавливаются, что и приводит к ингибированию синтеза ДНК. Вторая волна активации синтеза dNTP, ДНК и белков возникает и закономерно связана с развитием компенсаторно-восстановительных организменных реакций. Интенсивность реакций, направленных на репарацию клеточных структур, растет линейно с дозой облучения, вплоть до летальной, при которой возникает риск срыва защитной SOS-реакции из-за истощения биосинтетического и биоэнергетического потенциалов клеток [17, 18].

Количественная оценка динамики свободно-радикальной активности фермента RR в тканях кроветворной системы *ex vivo* позволила выстроить определенную цепочку логических заключений о значении возникающего дисбаланса нуклеотидов dNTP, служащих субстратами ДНК-полимераз, в механизмах индукции радиационного мутагенеза, перестроек и нарушений в системах SOS-репарации ДНК в экстремальных условиях организменного радиационного окислительного стресса. Очевидно, в механизме защитной SOS-реакции важная роль принадлежит интегральной оценке последствий дисбаланса пулов нуклеотидов и комплекса молекулярных гомеостатических реакций в системе обеспечивающих синтез ДНК, РНК и белков. Следует отметить, что, изучая динамику метаболических реакций с участием свободных радикалов и парамагнитных металлокомплексов в крови

и тканях животных, установили дозозависимый SOS-репарационный организменный ответ гомеостатических систем жизнеобеспечения облученного организма [14–19]. Комплекс данных ЭПР-исследований радикального фермента RR, изменения биосинтезов белка и ДНК радиоизотопными методами, биохимических показателей активности ряда ферментов в условиях действия ионизирующих излучений сопоставляли с результатами параллельного цитогенетического анализа крови в тех же экспериментальных моделях. Это и позволило адекватно судить о радиационно-индуцированных первичных поражениях ДНК, формировании и развитии мутационных процессов в пролиферирующих клетках, тканях и органах системы кроветворения млекопитающих. Биофизический подход позволил анализировать режимы возникновения индукции мутагенеза по характеру динамических изменений активности RR и изменению пулов плазменных белков Fe^{3+} -трансферрина (Fe^{3+} -ТФ) и Cu^{2+} -церулоплазмина (Cu^{2+} -ЦП), используемых в качестве метаболических маркеров SOS-ответа. Результаты экспериментов позволили заключить, что в неблагоприятной для организма SOS-ситуации следствием дисбалансного мутагенеза является индуцированная мутабельность генома, характеризующаяся увеличением частоты спонтанных мутаций, проявляющихся отдаленными эффектами в последующих поколениях клеток и снижением их жизнеспособности. Отметим, что последствия резкого и длительного по времени дисбаланса могут быть одним из начальных пусковых звеньев злокачественного перерождения клеток. Известно, что запрограммированное самоубийство клеток (апоптоз) в пролиферирующих тканях млекопитающих также связано с длительным и глубоким нарушением процессов репликации и репарации ДНК.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ЭПР-БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИОННЫХ SOS-РЕАКЦИЙ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Попытки методом ЭПР контролировать в опытах на организменном уровне режимы биосинтеза внутриклеточных предшественников синтеза ДНК обозначили новые задачи по выяснению роли первичных физико-химических механизмов в повреждающих и восстановительных реакциях синтеза ДНК, РНК и белков в условиях γ -облучения. Комплексный ЭПР- и цитогенетический анализ

лучевого поражения обеспечивает возможность раннего выявления радиогенных молекулярно-клеточных повреждений и позволяет судить о природе молекулярно-клеточных мишеней и механизмах радиогенных эффектов. В опытах радиозащиты организма результативно использовали концептуальную основу динамики цитогенетических реакций системы SOS-ответа для обеспечения способности перспективных радиопротекторов предотвращать развитие гиперформы компенсаторно-восстановительных реакций во время острого постлучевого синдрома [19].

Результаты наших опытов (на собаках) о динамике фазных временных изменений клеточных SOS-реакций, индуцированных облучением (в дозах от 0.25 до 16 Гр), свидетельствуют, что возрастание частоты генных мутаций и мутаций хромосом связаны и определяются механизмами возникающего дисбаланса нуклеотидов. Подтверждением функциональной роли RR в фенотипических мутациях является существование корреляционной связи между активностью этого свободнорадикального фермента и фазными изменениями в крови ряда ЭПР-спектроскопических показателей SOS-реакции организма и, в частности, пулов активных плазменных белков Fe^{3+} -трансферрина и Cu^{2+} -церулоплазмина.

Отметим, что в костном мозге, селезенке, тимусе синтез dNTP и ДНК зависит от колебания содержания железа в клетках, так как субъединица M2 рибонуклеотидредуктазы (Fe^{3+} -RR) содержит два иона железа. Обеспечение клеток ионами Fe^{3+} осуществляет железотранспортный белок плазмы крови Fe^{3+} -трансферрин. Механизм переноса ионов включает стадию образования комплекса Fe^{3+} -ТФ с его рецептором. Блокада рецепторов в ответ на облучение приводит к уменьшению пулов Fe^{3+} -ТФ в крови, в зависимости от дозы облучения, и к подавлению синтеза dNTP и ДНК, а также и железозависимых и железосодержащих белков, в том числе митохондриальных [20,21]. Другой важнейший многофункциональный белок плазмы Cu^{2+} -церулоплазмин окисляет ионы Fe^{2+} до Fe^{3+} и, благодаря этой феррооксидазной активности, способствует включению ионов железа в апо-трансферрин. Кроме того, этот транспортный белок обеспечивает клетки ионами Cu^{+} . К тому же Cu^{2+} -ЦП, обладая аминоксидазной активностью, регулирует концентрацию биогенных аминов, а также является основным антиоксидантом крови, благодаря его супероксиддисмутазной и пероксидазной активностям [22].

Изменения пулов плазменных белков в крови были использованы для контроля динамики синтезов ДНК, dNTP и белков в качестве маркеров, отражающих развитие системных фенотипических молекулярно-клеточных компенсаторно-восстановительных реакций. Совокупность биомаркеров позволила судить о временных и дозовых изменениях индивидуальных реакций при действии радиационных факторов на организм. Было обнаружено, что фазные изменения пулов Fe^{3+} -ТФ в крови облученных собак однотипны, и их волновая динамика совпадает при всех использованных дозах облучения (0.25–16.0 Гр). В условиях РОС стресс-индуцированный мутагенез управляется сложными механизмами регуляции, обеспечивающими сохранение целостности клеточной организации, предотвращение сбоев и контроль за возможными организменными повреждениями. Существует мнение, что эти закономерные динамические аспекты адаптивной способности жизнеобеспечения клеточных систем находятся под жестким контролем эволюционного отбора [23].

Для оценки методом ЭПР неспецифической компоненты резистентности, определяющей исходное состояние, эффективно использовали отношение $(\text{Fe}^{3+}\text{-ТФ}/\text{МетНб})_{\text{исх}}$, которое учитывает синтез dNTP, убыль железосодержащих белков и функционального гемоглобина в периферической крови. Для практически здоровых собак контрольной группы величины этого показателя были в пределах 0.9–1.6. Для собак в «активированном» состоянии (например, из-за стресса или приема лекарств) значение $(\text{Fe}^{3+}\text{-ТФ}/\text{МетНб})_{\text{исх}}$ было больше, а в «угнетенном» состоянии — меньше указанных значений. Комплексная оценка этих показателей у группы собак в экстремальных условиях опытов характеризовалась наибольшими отклонениями от исходного контроля. В ходе опытов на собаках были зарегистрированы максимальные значения пула Fe^{3+} -ТФ на 2-е и 6-е сутки от момента начала γ -облучения. Последующие колебательные повышения пулов Fe^{3+} -ТФ закономерно нами регистрировались с 10-х по 15-е, с 20-х по 27-е и с 45-х по 60-е сутки. Отметим, что компенсаторно-восстановительные реакции были менее интенсивными и растянутыми во времени. Одновременно в этих опытах регистрировали идентичную динамику и фазовую зависимость изменений пулов Cu^{2+} -ЦП и содержания метНб, супероксиддисмутазную активность, антипротеолитическую активность α_2 — макроглобулина. Интенсивность организменных интегральных реакций на разные дозы облучения оценивали по величине прироста пула Fe^{3+} -ТФ на

2-е (или на 6-е) сутки от его минимального значения, которое регистрировали через 9 ч после облучения, т.е. $\Delta I = I_{\text{макс}} - I_{\text{мин}}$. Было установлено, что величина ΔI линейно росла с увеличением дозы, вплоть до летальной. При дозах, превышающих летальную, увеличения ΔI не наблюдали. Полагаем, что в экстремальных условиях действия больших доз облучения, когда «гиперответ» переводит организм в состояние предельного «биохимического напряжения», и возникает срыв защитного потенциала реакций адаптации. Это неизбежно сопровождается истощением энергетических, синтетических, нейрогуморальных и иммунных резервов, вызывающих репродуктивную гибель клеток, приводящую к необратимым пострадиационным изменениям в организме [24].

Исследования ЭПР тканей и крови показали, что динамический характер реакций организма остается неизменным по своей фазовой картине и при облучении в малых дозах (0.25 и 0.5 Гр). Однако только в течение первых 10 суток от момента облучения регистрировалось повышение пулов Fe^{3+} -ТФ и Cu^{2+} -ЦП, адреналина и гемоглобина, активности СОД и глутатионпероксидазы, активности α_2 -макроглобулина в крови собак. Затем пул Fe^{3+} -ТФ уменьшался, и к 90-м суткам составлял 50% от исходного значения. Эти наблюдения подтверждают волновую динамику развития защитных реакций в условиях γ -облучения малыми дозами, а также свидетельствуют о динамическом регуляторном организменном SOS-ответе, отражающем единый характер репаративных процессов ДНК-систем и реакций клеточного обновления кроветворной ткани.

Анализ волновой динамики величин ЭПР-показателей свидетельствует о феномене биохимической адаптации к пролонгированному радиационному фону и отражает прагматический характер реакций цитогенетической индивидуальной радиорезистентности организма. Отметим, что ЭПР-биомаркеры характеризуют фенотипические реакции, обусловленные и связанные с дозой облучения, вплоть до низких доз. При этом накопление млекопитающими даже малой дозы облучения приводит к уменьшению пула Fe^{3+} -ТФ, что негативно отражается на процессах гемопоэза и эритропоэза и не может не сказаться на пролиферативной активности клеток [25, 26].

На основе пострадиационных индивидуальных изменений пулов Fe^{3+} -ТФ в крови подопытных собак в стандартном неспецифическом ответе на γ -облучение установлены следующие стадии адаптивного

характера процесса: 1) первая волна — SOS-повышение пулов и активности фермента RR, результатом которого является активация синтеза dNTP и ДНК; 2) последующее, в течение первых суток, уменьшение пулов плазмменных белков, ингибирование RR-активности, приводящее к подавлению железозависимых, в том числе митохондриальных энергетических процессов, и к ингибированию синтезов dNTP, ДНК, РНК и белков; 3) восстановление RR-активности и ключевых процессов компенсаторно-восстановительных реакций организма, что связано с интегральным повышением мощности систем железозависимых синтезов dNTP, ДНК и всего белок-синтезирующего аппарата. Итак, в течение первых суток после облучения за счет выраженного ингибирования свободнорадикальной активности RR и снижения синтеза предшественников ДНК (dNTP) усиливается первичное радиационно-индуцированное поражение: снижение эффективности репарации и критическое развитие дальнейших повреждений ДНК. Вторая волна — фаза интегральной восстановительной SOS-активации синтезов обеспечивает развитие компенсаторно-восстановительных реакций клеточных систем органов и тканей, направленных на репарацию клеточных структур, мобилизацию и восстановление адекватных метаболических реакций, обеспечивающих защиту организма. Анализ динамики ЭПР-показателей и интегративная их обусловленность в экспериментальных исследованиях позволяет судить об инициации резервных возможностей организменного SOS-ответа важнейших систем жизнеобеспечения в условиях РОС [25].

Становится очевидным, что *адекватная срочная репарация* ДНК имеет исключительное значение для поддержания надежности и устойчивости биологических систем при экстремальных воздействиях на организм. Однако столь же очевидно, что существующие сложные функциональные взаимоотношения между центральными регулирующими системами (нервная, иммунная, эндокринная, репродуктивная) и субклеточными энзиматическими системами (антиоксидантная и ДНК-репарирующая) в экстремальных условиях могут нарушаться, увеличивать радиационно-индуцированную нестабильность генома, повышать эндогенный мутагенный фон и перестраивать функциональное метаболическое состояние клеток, заметно изменяя их восприимчивость к стресс-фактору.

По сути, дисбалансная концепция мутагенеза позволила по-новому объяснить статистический

характер и метаболическую природу хромосомной нестабильности и мутагенного действия ионизирующего излучения (ИИ). Радиационно-индуцированные генные мутации и индуцированная нестабильность генома связаны и отражают адаптационные возможности клеточных систем в условиях изменения среды обитания организма. Не исключено, что в зависимости от выраженности (доза и длительность) воздействия ИИ на первом этапе происходит изменение уровня экспрессии генов без изменения первичной последовательности нуклеотидов и затрагивает в основном митохондриальную ДНК (мтДНК).

По нашим оценкам, дисбалансная концепция мутагенеза расширила круг вопросов о механизмах явлений SOS-адаптации и тесную их связь с радиационно-индуцированной нестабильностью генома (РИНГ), позволила по-новому объяснить стохастический характер возникновения фенотипических мутаций и прийти к выводу, что мутагенная репарация управляется сложными эволюционно наработанными механизмами регуляции и не оставляет сомнений относительно физико-химической природы этого процесса.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ИНДУКЦИИ СИНТЕЗА DNTTP И ДНК ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ОБЩЕГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ

Роль дисбаланса dNTP в генерации фенотипических мутационных повреждений ДНК и возникновении неспецифической адаптивной реакции клеточных систем на внешние воздействия достаточно очевидна. Анализ собственных результатов и научных идей, касающихся принципиально важной взаимосвязи фенотипических мутационных повреждений, с формированием резистентности организма к ДНК-повреждающим агентам во многом определил методологические подходы к задачам противорадиационной защиты. *Новый научный подход* к созданию противолучевых средств мы связываем с использованием концепции организменного системного SOS-ответа молекулярно-генетических систем в условиях радиогенного действия ионизирующего излучения. Именно поэтому актуально комплексно проанализировать регуляторную роль ферментных систем и стохастический характер происходящих в организме цитогенетических процессов, а также возникающую экспрессию определенных генов, связанных с разного типа репарацией разрывов ДНК и накоплением ле-

тальных повреждений типа хромосомных aberrаций. Полагаясь на непосредственный опыт собственных исследований и современные общепризнанные представления о мутационном процессе, важно выявить регуляторный характер интегральной молекулярно-клеточной SOS-реакции в поддержании адекватного режима функционирования генетических систем и подсистем клетки, фиксировать комплекс параллельных физиологических и метаболических системных реакций, обеспечивающих повышение резистентности организма в экстремальных условиях. При этом анализе метаболически обусловленных радиационно-индуцированных повреждений ДНК и попытке установления роли мутагенной формы репарации как адаптивного механизма антистрессовой реакции мы опирались на принципы и развитие концепции о дисбалансе пулов нуклеотидов, связанных с изменением скоростей и «качества» синтеза ДНК, РНК и других систем, управляющих равновесием фенотипа организма в соответствии с требованиями внутренней и внешней среды [27].

Действительно, результативность нашей концепции была проверена на моделях радиозащиты с использованием радиопротекторов различного класса, исходя из расшифровки природы динамического SOS-ответа и критических этапов лучевого поражения и с учетом закономерностей механизмов интерфазной гибели клеток. В качестве биомаркеров радиочувствительности для оценки степени эффективности радиопротекторов использовали свободнорадикальную активность RR (в опытах на мышах) и изменения пулов Fe^{3+} -ТФ и Cu^{2+} -ЦП в крови и содержания $_{BK}$ ДНК в плазме крови (в опытах на собаках). Изменения пулов позволяют надежно и количественно контролировать адаптивный характер активации определенных ферментных систем SOS-защиты организма, величину индивидуальных дозовых реакций организменного SOS-ответа, а также степень радиозащитного действия перспективных радиопротекторов.

Доклиническое изучение радиопротектора экстренного действия *индралина*, эффективного при остром облучении в смертельных дозах, и радиопротектора пролонгированного действия *индометопена*, эффективного в условиях длительного облучения с малой мощностью дозы, позволило прогностически обосновать использование механизмов молекулярно-клеточных процессов повышения общей неспецифической резистентности организма. Отметим, что выживаемость экспериментальных животных была больше, когда индралин вводили

внутримышечно за 10–15 мин до γ -облучения, а индометопен использовали пролонгированно и применяли за 5–7 сут до начала облучения. При таких режимах использования протекторов γ -облучение животных проводилось в условиях повышенной RR-активности в органах кроветворения. В селезенке мышей, защищенных индралином, RR-активность была в 1.5 раза, а в костном мозге – в 1.2 раза выше, чем у незащищенных. У защищенных индралином облученных мышей значение RR-активности было в 1.9 раза выше и оставалось в период от 6–24 ч. Высокий уровень синтеза dNTP в кроветворных органах животных во время облучения и в течение первых суток после облучения обеспечивал качественную и быструю репарацию повреждений ДНК, предотвращал образование новых повреждений, способствовал ослаблению ингибирующего действия радиации. Результатом этого было снижение хромосомных aberrаций в клетках костного мозга животных, повышение резистентности стволовых клеток костного мозга и селезенки с ФУД, равным 1.5–2.0. Установлено, что применение индометопена также активирует синтезы дезоксирибонуклеотидов (dNTP), ДНК и белков в органах животных, в том числе в костном мозге, селезенке и тимусе. Максимальная интенсивность синтеза dNTP была на 5–7-е сутки после введения индометопена и составляла на 5-е сутки – 2.30 ± 0.28 и на 6-е сутки – 2.69 ± 0.30 . Облучение защищенных индометопеном животных именно в эти сроки приводило к оптимальной защите по тесту выживаемости. Отметим, что увеличение скорости синтеза белков в органах мышей составляло 130–140% от контроля. Повышенный уровень биосинтеза белков сохранялся в течение длительного времени с нормализацией к 30-м суткам. Синтез ДНК в селезенке и печени также был стимулирован индометопеном, но не столь значительно по сравнению с радиопротектором экстренного действия индралином [17, 18].

Таким образом, в механизме действия индралина (α -адреномиметик) и индометопена (индольный аналог тамоксифена), имеющих различную химическую структуру, но обладающих высокой противолучевой активностью, важная роль принадлежит их способности индуцировать синтезы dNTP, ДНК и белков, необходимых для репарации повреждений ДНК и для ускоренного развития восстановительных реакций организма. По длительности и интенсивности стимулированного радиопротектором синтеза dNTP можно судить как о противолучевой эффективности препарата, так и об оптимальном времени его введения до облучения.

Именно на основе использования ЭПР-технологий удалось разработать рациональные унифицированные принципы отбора перспективных радиозащитных средств широкого назначения, обосновать дозы препаратов, установить режимы их введения для получения оптимальной защиты, основываясь в итоге, на показателях выживаемости животных и развитии восстановительных процессов в крови и органах. Исследования подтвердили, что радиопротекторы индралин и индометופן защищают синтез АТФ и гликогена в органах животных, повышают активность RR и обеспечивают индукцию синтеза dNTP в радиочувствительных органах [19]. Отметим, что эффективные (по тесту выживаемости животных) радиопротекторы вызывали максимальное повышение RR-активности в сроки, когда у незащищенных облученных животных она была подавлена на 40–50% от контроля. Очевидно, у защищенных радиопротектором животных повышение RR-активности создавало условия для поддержания высоких сбалансированных пулов dNTP во время облучения. Это обеспечивает репликативный синтез ДНК и его эффективную репарацию в костном мозге и в селезенке от повреждений. В итоге предотвращается образование новых радиационно-индуцированных повреждений ДНК и обеспечивается более раннее интенсивное развитие компенсаторно-восстановительных реакций.

На фоне примененного индралина высокий уровень синтеза dNTP в органах сохранялся только в первые часы после облучения, в то время как у незащищенных животных синтез dNTP он был существенно подавлен. Первичное раннее использование только одного индометोजना уже обеспечивало пролонгированное повышение радиорезистентности клеток и к моменту облучения, и в отдаленном пострadiационном периоде. Активируя пролонгированный синтез четырех типов dNTP, индометופן приводил к увеличению их пулов, что необходимо для *срочной репарации* радиационно-индуцированных повреждений ДНК и предотвращения образования гиперформы SOS-реакций и новых повреждений, обычно возникающих в органах незащищенных животных из-за низких концентраций dNTP и их дисбаланса. Показано, что индометופן-стимулированные репарационные биосинтезы ДНК и белков в органах животных ослабляют ингибирующий эффект облучения на биосинтезы макромолекул уже в первые 24 ч и обеспечивают более раннее и длительное интенсивное развитие компенсаторно-восстановительных реакций [26].

В результате исследований подтвердилось, что радиопротектор индометופן предназначен для снижения риска возникновения как непосредственных, так и отдаленных последствий действия на организм *несмертельных доз радиации*. Однократное введение индометोजना (перорально) повышает радиорезистентность животных на срок до двух недель без побочных эффектов. Это означает, что областью возможного использования индометोजना является защита персонала, работающего на радиационно-опасных объектах; защита лиц, профессиональная деятельность которых связана с использованием радиоактивных источников, а также защита населения (в особенности детей), проживающего на территориях с радиоактивным загрязнением. Таким образом, экспериментально доказано, что механизмы активации синтеза dNTP к моменту облучения и в критические сроки лучевого поражения могут быть использованы в опытах радиозащиты организма с помощью радиопротекторов. Радиопротекторы, активируя синтез ДНК, РНК и белков, обеспечивают защиту и полноценное их восстановление в раннем пострadiационном периоде. Эти эффекты имеют значение для поддержания жизнедеятельности клетки и определяют высокую выживаемость животных, облученных даже в смертельных дозах.

Использование ЭПР-биомаркеров в пострadiационном периоде позволило установить, что в облученном организме развиваются цитогенетические защитные неспецифические компенсаторно-восстановительные реакции, закономерно связанные с увеличением частоты мутаций. Увеличение количества мутаций, оцениваемое по изменениям метаболических показателей, линейно повышается с ростом дозы облучения, вплоть до летальной. Длительное сохранение состояния физиологического напряжения приводит к возможному истощению биосинтетических и биоэнергетических потенциалов. Необходимая в условиях облучения мобилизация мутагенеза регулируется одновременно на нескольких уровнях, чтобы обеспечить адаптивно-защитный характер SOS-ответа организма. Однако, в ряде случаев, несовершенная, неадекватная индивидуальная адаптация может окончиться срывом восстановительных реакций и гибелью живого организма. Совместное применение, по предложенной нами схеме, эффективных радиопротекторов индралина и индометोजना предотвращало развитие губительных повреждающих гиперреакций, которые обязательно возникают и регистрируются у незащищенных γ -облученных животных.

Подводя итоги, можно констатировать, что обоснована и предложена реальная перспективная схема радиозащиты при остром γ -облучении, в которой использовался комплекс модификаторов радиорезистентности. На этапе I использовался *индометофен*, повышающий на протяжении нескольких часов общую неспецифическую резистентность в группе животных. На этапе II (дополнительно, непосредственно перед острым γ -облучением) применялся радиопротектор экстренного действия, адrenomиметик *индралин*. В результате подбора режимов стресс-индуцированного мутагенеза смогли определить положительный результат: противолучевой эффект в опытах на собаках достигался введением половинной радиозащитной дозы препарата экстренного действия (индралин), что, несомненно, уменьшало токсические эффекты и накопление продуктов деградации ДНК в условиях острого γ -облучения [24, 26].

УСТАНОВЛЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ РАДИОНУКЛИДНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

С 1995 по 2005 г. совместно с Детским научно-практическим центром противорадиационной защиты при ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздравсоцразвития России проводили многократные ЭПР-обследования крови и плазмы у детей разного возраста, проживающих в районах с различной плотностью радиоактивного загрязнения, в основном за счет ^{137}Cs : зона I — 1–15 Кз/км², зона II — 15–45 Кз/км², зона III — 45–75 Кз/км². К настоящему времени обследовано и включено в анализ 253 ребенка, родившихся в семьях участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС и в регионах радионуклидного загрязнения. Группа сравнения (112 детей) подобрана по принципу «пара–копия» — дети и их родители не подвергались действию радиации.

Мониторинг состояния здоровья детей, подвергшихся радиационному воздействию в малых дозах, выявил экспериментальные возможности установления с помощью тестов молекулярного и клеточного уровня повышенной индивидуальной радиационной чувствительности в детской популяции [28–31]. Первичная реакция детского организма к изменившемуся радиационному фону на начальном этапе закономерно проявляется в повышении уровня Fe^{3+} -ТФ и Cu^{2+} -ЦП в крови и плазме, что функционально связано с активацией окислительных и энергетических реакций, обеспечивающих

адекватный контроль за скоростью-лимитирующей стадией в синтезе ДНК. При проведении пролонгированного динамического ЭПР-обследования было зарегистрировано сохранение фазового колебательного повышенного уровня содержания Fe^{3+} -ТФ и Cu^{2+} -ЦП в крови и плазме у детей, что обеспечивает активацию синтеза dNTP и ДНК, т.е. защиту и восстановление кроветворной и репродуктивной систем организма в ответ на действие малых доз облучения. У детей, проживающих в регионах с более высоким уровнем загрязнения радионуклидами, установлено закономерное устойчивое снижение интенсивности сигналов Fe^{3+} -ТФ и Cu^{2+} -ЦП в крови и плазме при сохранении характера динамики фазозависимых изменений клеточного метаболизма у облученных. Это свидетельствует о снижении включения ионов железа в апотрансферрин, об ухудшении антиоксидантных свойств крови и о подавлении синтеза dNTP из-за ингибирования свободнорадикальной активности RR, а также к ингибированию синтеза железосодержащих белков и ферментов. Исследования подтвердили, что нарушение работы ЦЭТ приводит к усилению продукции активных форм кислорода и развитию хронического и острого энергетического кризиса, возникающего на уровне целого организма [32–33]. В контексте адаптивной реакции организма повышенной чувствительности генетического аппарата проведенные параллельные цитогенетические исследования показали увеличение частоты аббераций хромосом, активацию соматического мутагенеза, накопление клеток с дисгеномными эффектами в детском организме. По структуре хромосомных аббераций выявлено увеличение количества делеций, инверсий, колец, изохроматидных и одиночных фрагментов и пробелов, полиплоидии. При этом у детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения, уровень внеклеточной ДНК ($_{\text{вк}}\text{ДНК}$) статистически значительно превышает таковой показатель в группе сравнения. Установлено, что в группе детей, подвергшихся облучению внутриутробно и рожденных в 1986–1987 гг. (1-е поколение), имеет место значительное повышение $_{\text{вк}}\text{ДНК}$ (7.87 ± 0.58 мкг/мл), а в группе сравнения — 4.53 ± 0.23 . Повышенный уровень $_{\text{вк}}\text{ДНК}$ и увеличение выхода в циркуляцию клеток — предикторов апоптоза (клетки с иммунофенотипом CD95+) характеризуют активность клеточного апоптоза в условиях действия малых доз и могут свидетельствовать о наличии склонности к новообразованиям [28]. Заслуживает внимания тот факт, что в популяции облученных детей на фоне изменчивости уровня мутагенеза установлено увеличение выхода мутаций $_{\text{мх}}\text{ДНК}$ по сравнению

со спонтанным уровнем этих нарушений. Существуют многочисленные свидетельства того, что окислительный стресс и мутации мхДНК снижают митохондриальный синтез АТФ. Возникает хорошо известная ситуация «порочного круга», когда снижение синтеза АТФ под влиянием указанных факторов приводит к снижению активности RR, нарушению баланса dNTP, что чревато снижением эффективности репарации и повышением мутаций в мхДНК , которые, в свою очередь, вызывают дальнейшее снижение синтеза АТФ и т.д. Эти результаты дают возможность считать роль ферментативной активности RR, зависящей от концентрации АТФ, реальным непосредственным фактором высокой частоты мутаций мхДНК в экстремальных условиях. Из этого следует, что с помощью комплекса ЭПР-биомаркеров радиочувствительности можно оценить в динамике регуляторные механизмы контроля и выявить детерминанты адаптивных цитогенетических SOS-реакций облученного организма детей в критические периоды их роста. Во многих рассмотренных случаях повышенная индуцированная нестабильность генома, мутации в соматических клетках, снижение эффективности репарации увеличивают риск развития молекулярно-геномных повреждений и увеличивают состояние дезадаптации детского организма. Результаты системного анализа указывают на регуляторное непостоянство генома, активную элиминацию «поломок» ДНК, высокую скорость процессов катаболизма, развитие фенотипа. Это связано с комплексной модификацией генной экспрессии, обуславливающей как потенциально обратимые изменения, так и возможное развитие экопатологии. При этом не вызывает сомнений, «вклад генома» можно по-настоящему оценить только в контексте взаимодействия организма со средой обитания (эпигеномика в действии) [34].

Отметим, что раннюю фазу организменных повреждений характеризует нейрогуморальная система адаптации к РОС, которая оценивалась исследованием методом ЭПР одного из гормонов-нейромедиаторов — адреналина. Уровень свободно-радикальной формы адреналина у детей из регионов радионуклидного загрязнения снижен, причем более значительно — у детей 2-го поколения. Кроме того, изменяется возрастная физиологическая динамика уровня адреналина. Так, с увеличением возраста у детей происходит не уменьшение, а увеличение значения показателя, что способствует нарастанию распространенности бронхиальной

астмы у детей поколения F1 у младших возрастных групп. Гормональный дисбаланс у детей поколений F0—F1 носит системный характер и реализуется также через тиреоидные (тиреотропные) и половые гормоны, которые имеют регуляцию через гипоталамо-гипофизарную систему, причем, с признаками дискордантности [35]. Таким образом, активность мутагенеза провоцируется как в результате прямого, так и косвенного воздействия на генетический аппарат, о чем свидетельствует повышение уровня хромосомных aberrаций на фоне сниженной репарационной способности ДНК. В этих реакциях важное значение имеют участие и роль баланса нуклеотидов, ключевым звеном восстановительных репарационных процессов которых является индукция рибонуклеотидредуктазы и формирование организменного SOS-ответа на метаболический РОС. Это подтверждается параллелизмом изменений (индукция или ингибирование) ключевого фермента RR, содержащего свободный радикал тирозинового аминокислотного остатка и характеризуется зарегистрированными закономерными нарушениями нуклеотидного обмена. Изменения соотношений уровня нуклеотидов и их метаболитов регистрируются чаще, чем в контрольной группе, и при этом, как правило, уровень вкДНК оказывается достоверно выше, чем в группе сравнения. В результате исследования установлено, что у пациентов группы наблюдения (101 человек) из поколений F0—F1, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения почвы по цезию-137 более 1665 кБк/м^2 , изменение уровня нуклеотидов и их метаболитов регистрируется чаще, чем в группе сравнения (34 человека) — у лиц аналогичного возраста и пола, проживающих в радиационно чистых регионах. При этом, повышенный уровень нуклеотидов (пуриновых: гуанина, гуанозина, аденина, аденозина) в группе наблюдения по сравнению с группой сравнения отмечается чаще в 2 раза. У пациентов в поколении F1 (т.е. у детей, рожденных от родителей, облученных в детском и подростковом возрасте) уровень изменений оказался более выражен, чем у лиц поколения F0. В последние годы стало ясно, что нарушения обмена нуклеотидов связаны и способны привести к формированию патологических состояний и к «извращенному» течению обменных процессов в организме. Накапливаясь в больших количествах, пуриновые нуклеотиды индуцируют апоптоз клеток, в результате чего у детей из радиационно загрязненных регионов довольно часто имеет место активация процессов апоптоза. В то же время отметим, что в последую-

щем поколении F1 подобная зависимость не была подтверждена [36].

Существует необходимость в развитии и совершенствовании методологии изучения системных реакций организма в экстремальных условиях, приводящих к возникновению радиационно-индуцированных патологий. На этом пути могут быть получены результаты для выявления групп повышенного риска на основе изучения биофизических механизмов возникновения патогенных мутаций и новых научных молекулярно-клеточных критериев повреждений, приводящих «по факту» к пролиферативным заболеваниям и опухолевому росту. Логическую основу исследований составляет, в частности, будущее *посемейное изучение индивидуальных генотипических особенностей детских организмов* с использованием методов аналитического и математического анализа, установления фактов адекватных индивидуальных оценок вероятности наследуемости мультифакториальных заболеваний. Это потребует серьезного компьютерного мониторинга и позволит выявить главные звенья ведущих механизмов индуцибельной организменной SOS-репарации, обуславливающей реализацию радиационных стохастических неблагоприятных мутагенных эффектов. В экстремальных условиях существования организма важное значение приобретают методологические принципы анализа фактов и эпигенетических реалий с учетом как индивидуальной радиочувствительности, так и синергизма факторов экопатогенных воздействий. Все это определяет будущую научную постановку конкретной задачи и оценку непосредственных и отдаленных последствий радиоактивных загрязнений для людей и биоценозов [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цикл наших исследований предполагает и высокотехнологичное продолжение, что и позволило, в рамках методологической концепции, обосновать биодозиметрические подходы анализа регуляции закономерностей организменной SOS-реакции клеток тканей и органов в ответ на γ -облучение. Фазные изменения ЭПР-показателей, их сопоставление с биохимическими и цитогенетическими характеристиками способствуют прогностическому пониманию и оценке роли стохастически возникающих ранних радиогенных повреждений, достигающих уровня необратимых, в условиях высоких доз γ -облучения. Аналитический обзор результатов наших многолетних биофизических исследований свидетельствует, что для объяснения механизмов

индуцированного мутационного процесса заслуживает внимания использование *методологии количественного системного анализа* ранних и отдаленных фенотипических радиогенных повреждений. Несомненным объективным результатом организменных SOS-ответов и последствиями дисбаланса пулов нуклеотидов являются факты возрастания частоты генных мутаций и мутаций хромосом при использовании малых доз радиации. Существование SOS-реакции при использовании малых доз было установлено и объяснено развитием клеточного митохондриального стресса и повышением на определенное время радиационной устойчивости клеток, что, по нашему мнению, имеет отношение к механизму адаптивного ответа. По величине SOS-ответа и последующей динамике адаптивных молекулярно-клеточных реакций можно судить о силе действующих стресс-агентов различной природы и, в соответствии с задачами радиозащиты, применяя модификаторы и протекторы, влиять на SOS-реакцию. Предлагаемая концепция требует дальнейшего анализа и конкретного наполнения динамического SOS-ответа количественными показателями внутриклеточных сдвигов энергетического метаболизма и систем репарации mH ДНК, классификации «качества» процессов суммарного репаративного синтеза ДНК, новыми системными (по значению) молекулярными критериями радиационных повреждений и совокупных индивидуальных гомеостатических реакций фенотипа в экстремальных условиях. Внутри общей детской популяции, проживающей в загрязненных радионуклидами регионах, «запускаются» защитные эпигенетические программы, адекватным образом «работающие» у более радиорезистентных индивидов. Эта устойчивость к радиогенному стрессу не есть результат отсутствия генетически обусловленной нестабильности генома, но она отражает эффективное влияние эпигенетических механизмов, включающихся для противостояния хроническому облучению малыми дозами. Сложная комплексная проблема ранней диагностики стохастических радиационных эффектов и возникающих онкозаболеваний очевидна. По современным представлениям, это может проявляться в виде адаптивного ответа или индуцированной радиорезистентности после действия малых доз ионизирующего излучения. Повидимому, частоты разных мутаций в разных жизненных испытаниях могут сильно различаться в зависимости от величины радиационной нагрузки на организм. Для разработки стратегии поиска необходима как количественная оценка интегрального адаптивного SOS-ответа, так и возмож-

ность использовать со стохастических позиций определяющую роль механизмов стресс-индуцированных изменений свободнорадикальной активности RR, лежащих в основе дисбаланса пулов dNTP, инициирующих метаболическую генерацию мутационных повреждений ДНК в органах кроветворения облученных млекопитающих. Дополнительность и логика обоих подходов позволяют (по динамике комплекса молекулярных цитогенетических показателей радиочувствительности) пытаться выделять группы высокого риска у облученных разными дозами и устанавливать возможность стохастического развития радиационной экопатологии и синергизма экопатогенных воздействий [38].

На новом этапе накопления фундаментальных знаний эмпирическое обобщение результатов опытных данных позволяет заключить, что характер и динамические аспекты адаптационных реакций молекулярно-клеточных систем находятся под жестким контролем эволюционного отбора, направленного против дестабилизации генома. Благодаря эволюционному фактору сохраняются, в той или иной степени, целостность клеточной организации и контроль за возможными начальными молекулярными патогенетическими повреждениями в экстремальных условиях существования организма. Согласно современным концепциям, в условиях Земли существует влияние разнообразных экопатогенных факторов, на которые реализуется адаптивная стратегия и *базисный универсальный механизм SOS-ответа живых систем*, сформировавшийся как целесообразная природная реальность у млекопитающих в результате эволюционного развития. Именно мобилизацией природного компенсаторного цитогенетического механизма обусловлено адекватное увеличение вероятности уровня мутаций и эффективная репарация лучевых SOS-повреждений ДНК, обеспечивающих *благоприятный стохастический результат жизнеобеспечения в экстремальных условиях* [23].

Использование современной методологии и результатов выбора комплекса биофизических методик для системного анализа организменного стресса во многом определяют новое понимание индуцированного мутагенеза и возможных его негативных последствий. Основная идея состоит в определении характера результатов мутагенной репарации с параллельной регистрацией и оценкой роли адаптивной нестабильности генома, экспрессии отдельных конкретных генов, контроля мобилизации экзогенных факторов метилирования ДНК и

изменений индукции микро-РНК. В частности, имеет значение элемент статистического подхода к анализу биофизических молекулярно-клеточных механизмов регуляторных SOS-систем репарации, обеспечивающих динамику адаптивного «антиоксидантного статуса» организма и адекватную экстремальным условиям системную устойчивость иммунологического статуса; фактов нарушения регуляции интегрального нуклеотидного обмена и наличия показателей функционального патогенного сдвига к апоптозу (уровень BK-ДНК) у поврежденных клеток организма [37].

Именно эти механизмы цитогенетических SOS-реакций для ретроспективной оценки организменных дозовых реакций на γ -облучение реально связаны с методологическими принципами современной биофизики и эмпирическим обобщением и выяснением адаптационных возможностей организма в результате восстановления повреждений ДНК, индуцированных радиацией в клетках и в их генетических структурах. В рамках развития проблемы физико-химических механизмов индуцированных мутаций обосновано использование комплекса цитогенетических технологий и специальных ЭПР-биомаркеров, допускающих раннюю экспресс-диагностику возникающих радиогенных повреждений метаболизма у детей, облученных в результате аварии на ЧАЭС. В целом обзор одного из сценариев SOS-репарации при действии малых доз радиации на детский организм и взятые в совокупности многолетние фенотипические наблюдения убеждают, что стресс-индуцированный мутагенез может быть *адаптивным механизмом антистрессовой реакции*, а не просто «сбоем в работе восстановительных систем», и способствует выживанию, увеличивая общую частоту мутаций и повышая тем самым вероятность адаптации. По существу, концепция в области методологии цитогенетики и геномики, а также факты об особенностях формирования системного SOS-ответа организма на ДНК-тропные агенты представляют новые научно обоснованные цели для анализа физико-химических механизмов возникающих пороков развития и болезней у облученных детей. В результате будущее использование методологии комплексного изучения организменной цитогенетической SOS-реакции на экстремальные факторы внешней среды перспективно связано с реализацией объективного количественного биофизического анализа эволюционных молекулярных явлений, реализующих интегрированную функцию специфических задач для выживания организма человека и животных.

Системный интегральный анализ адаптивных ответных SOS-реакций энергетических, белоксинтезирующих, антиоксидантных, антирадикальных и, одновременно, молекулярных систем геномного плана расширяет границы доступного опытного знания — «природы внутренней связи» — и поиска клинически значимых тестов возможных ранних повреждений организма при действии общего облучения. Однако полной и объективной количественной оценке анализ механизмов жизнеспособности открытых динамических биологических систем на уровне организма трудно поддается. Можно согласиться с мнением Нобелевского лауреата Эрвина Шредингера: «...недостаточно исследовать только то, что может быть измерено». Но как не согласиться с мнением и другого Нобелевского лауреата, физика Ричарда Фейнмана: «Мы просто обязаны, мы вынуждены распространять все то, что мы уже знаем, на как можно более широкие области, выходить за пределы уже достигнутого... Опасно? Да. Ненадежно? Да. Но ведь это единственный путь прогресса. Хотя этот путь неясен, только на нем наука оказывается плодотворной. Ведь наука приносит пользу только тогда, когда говорит вам о еще непоставленных экспериментах. Она никому не нужна, если позволит судить лишь о том, что известно из опыта, что только что произошло. Поэтому всегда необходимо распространять идеи за рамки того, на чем они уже опробованы» [38, 39].

Надо признать, что определенно не лишен дара научной дерзости и величайший естествоиспытатель XX века Н.В. Тимофеев-Ресовский, заявивший в своих лекциях о теоретических обобщениях с точки зрения новых современных биологических концепций: «Из-за отсутствия у биологов, особенно у прикладных, серьезного понимания методологии и методики применения математической статистики, огромное количество опытов неправильно планируется с самого начала в смысле расчета объема опытов и затрат сил... Большинство биологов исходят из неправильных, несовременных общих концепций, которые могут и определяют выбор и характер материала, подлежащего обработке. И в результате объем получаемой информации обычно снижается в несколько раз» [40].

Методологические принципы современной биофизики открыли возможности дальнейшей проверки гипотезы функциональной концепции мутагенеза на основе количественного анализа комплекса взаимосвязанных, ранних и отдаленных, фенотипических радиогенных повреждений. Определенно

заслуживают внимания эмпирические обобщения, создающие современное миропонимание роли систем, управляющих равновесием организма и обеспечивающих его жизнеспособность. Ясно, что закономерные динамические аспекты клеточных систем находятся под жестким контролем эволюционного отбора, направленного против дестабилизации генома. При этом сохраняется целостность клеточной организации, обеспечивается предотвращение сбоев и контроль за возможными повреждениями организма в экстремальных условиях существования. Результаты работы свидетельствуют о необходимости методологически обоснованного научного контроля биофизико-генетических механизмов для анализа и понимания сути фенотипических молекулярно-клеточных характеристик и, в том числе, интерпретации и возможного повышения эффективности индуцированных SOS-реакций систем репарации ДНК в условиях действия экофакторов различной природы на организм животных и человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет субсидии, выделенной ФИЦ ХФ РАН на выполнение государственного задания, тема 0082-2014-0001 «Изучение принципов структурно-функциональной организации биомолекулярных систем, разработка методов дизайна их физико-химических аналогов и создания на этой основе биологически активных препаратов нового поколения», №AAAA-A17-117040610310-6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пулатова М.К., Авакян М.А., Шарыгин В.Л. Идентификация сигнала ЭПР рибонуклеотидредуктазы в животных тканях с высокой пролиферативной активностью. *Биофизика*. 1986;31(2):340–342. [Pulatova M.K., Avakjan M.A., Sharygin V.L. Identifikacija signala JePR ribonukleotidreduktazy v zhiivotnyh tkanjah s vysokoj proliferativnoj aktivnost'ju. *Biofizika*. 1986;31(2):340–342. (In Russ.)]
2. Pulatova M.K., Sharygin V.L., Filatov D.E., Todorov I.N. ESR studies of the role of ribonucleotide reductase in DNA synthesis regulation during normal and pathological processes in animal tissues. *Highlights of Modern Biochemistry*. Eds. Kotyk A., Skoda I., Paces V., Kostka V. VSP Int. Sci. Publishers, Zeist., 1989. P. 215–229.
3. Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Филатов Д.Э., Тодоров И.Н. Активация рибонуклеотидредуктазы как показатель SOS-реакции на воздействие экстремальных факторов, повреждающий ДНК в клетках высших животных. *Докл. РАН*. 1995;340(1):123–127. [Pulatova M.K., Sharygin V.L., Filatov D.E., Todorov I.N. Aktivacija ribonukleotidreduktazy kak pokazatel' SOS-reakcii na vozdejstvie jekstremal'nyh

- faktorov, povrezhdajushhiy DNK v kletkah vysshih zhivotnyh. *Dokl. RAN*. 1995;340(1):123–127. (In Russ.)]
4. Pulatova M.K., Sharygin V.L. Free radical reactions in mechanisms of damage, repair and protection of blood systems. Free Radicals in Biology and Environment. NATO ASI Series. Ser.A. Life Science. Ed. F. Minisci. Dordrecht, Netherlands: Kluwer. Acad. Publ., 1997. V. 27. P. 305–315.
 5. Pulatova M.K., Sharygin V.L., Todorov I.N. The activation of ribonucleotide reductase in animal organs as the cellular response against the treatment with DNA damaging factors and the influence of radioprotectors on this effect. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999;1453(3):321–329.
 6. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Шлякова Т.Г., Митрохин Ю.И., Тодоров И.Н. Активация радиопротекторами и антиоксидантами синтеза дезоксирибонуклеотидов как важнейшая стадия в механизме формирования резистентности организма к действию ДНК-повреждающих факторов. *Изв. РАН. Сер. биол.* 2005(4):401–422. [Sharygin V.L., Pulatova M.K., Shljakova T.G., Mitrohin Ju.I., Todorov I.N. Aktivacija radioprotektorami i antioksidantami sinteza dezoksiribonukleotidov kak vazhnejshaja stadija v mehanizme formirovanija rezistentnosti organizma k dejstvu DNK-povrezhdajushhih faktorov. *Izv. RAN. Ser. biol.* 2005(4):401–422. (In Russ.)]
 7. Сипягина А.Е., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Сусков И.И. Критерии повышенной чувствительности к малым дозам ионизирующего излучения и ее значение в формировании адаптивных процессов у детей. Здоровье детей и радиация: Актуальные проблемы и решения. Под ред. Л.С. Балевой и А.Д. Царегородцева. Вып. 2. М., 2006. С. 149–160. [Sipjagina A.E., Pulatova M.K., Sharygin V.L., Suskov I.I. Kriterii povyshennoj chuvstvitel'nosti k malym dozam ionizirujushhego izlucheniya i ejo znachenie v formirovanii adaptivnyh processov u detej. Zdorov'e detej i radiacija: aktual'nye problemy i reshenija. Pod red. L.S. Balevoj i A.D. Caregorodceva. Vyp. 2. M., 2006. S. 149–160. (In Russ.)]
 8. Snyder R.D. The role of deoxynucleoside triphosphate pools in the inhibition of DNA excision repair and replication in human cells by hydroxyurea. *Mutat. Res.* 1984;131(3–4):163.
 9. Cory J.G., Carter G.L. Drug action on ribonucleotide reductase. Advances in Enzyme Regulation. Ed. G.N.Y. Werber. London: Pergamon Press, 1986. V. 24. P. 385–401.
 10. Elledge S.J., Davis R.W. DNA damage induction of ribonucleotide reductase. *Mol. Cell. Biol.* 1989;9(11):4932.
 11. Genetic Consequences of Nucleotide Poolimbalance. Ed. F.S. De Serres. N.Y.: Plenum Press, 1985. 512 p.
 12. Meuth M. The molecular basis of mutations iduced by deoxynucleoside triphosphate pool imbalances in mammalian cells. *Experim. Cell. Res.* 1989;181(2):305–316.
 13. Nordlund P. and Reichard P. Ribonucleotides Reductases. *Annu. Rev. Biochem.* 2006;75:681–706.
 14. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Шлякова Т.Г., Тодоров И.Н. Временные и дозозависимые пострадационные изменения в содержании Fe³⁺-трансферина и Cu²⁺-церулоплазмينا в крови животных и их влияние на RR-активность тканей. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2003;43(6):662–667. [Sharygin V.L., Pulatova M.K., Shljakova T.G., Todorov I.N. Vremennye i dozozavisimye postradiacionnye izmeneniy v sodержanii Fe³⁺-transferrina i Cu²⁺-ceruloplazmina v krovi zhivotnyh i ih vliyaniye na RR-aktivnost' tkaney. *Radiac. biologiya. Radiojekologiya*. 2003;43(6):662–667. (In Russ.)]
 15. Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Шлякова Т.Г. Реакции системы синтеза дезоксирибонуклеотидов на облучение и их модификация радиопротекторами. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2003;43(1): 29–43. [Pulatova M.K., Sharygin V.L., Shljakova T.G. Reakcii sistemy sinteza dezoksiribonukleotidov na oblucheniye i ih modifikaciya radioprotektorami. *Radiac. biologiya. Radiojekologiya*. 2003;43(1): 29–43. (In Russ.)]
 16. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Шлякова Т.Г. и др. Активация радиопротекторами и антиоксидантами синтеза дезоксирибонуклеотидов, как важнейшая стадия в механизме формирования резистентности организма к действию ДНК-повреждающих факторов. *Изв. РАН. Сер. Биол.* 2005(4): 401–422. [Sharygin V.L., Pulatova M.K., Shljakova T.G. et al. Aktivacija radioprotektorami i antioksidantami sinteza dezoksiribonukleotidov kak vazhnejshaja stadija v mehanizme formirovanija rezistentnosti organizma k dejstvu DNK-povrezhdajushhih faktorov. *Izv. RAN. Ser. Biol.* 2005(4): 401–422. (In Russ.)]
 17. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Шлякова Т.Г. и др. Радиоспектроскопия ЭПР как метод регистрации изменений радиорезистентности организма. Экспериментальное обоснование. *Биофизика*. 2009;54(2):311–322. [Sharygin V.L., Pulatova M.K., Shljakova T.G. et al. Radiospektroskopija JePR kak metod registracii izmenenija radiorezistentnosti organizma. Eksperimental'noe obosnovanie. *Biofizika*. 2009;54(2):311–322. (In Russ.)]
 18. Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Шлякова Т.Г. и др. Радиоспектроскопия ЭПР как метод регистрации изменения радиорезистентности организма. Клиническое обоснование. *Биофизика*. 2009;54(2):323–333. [Pulatova M.K., Sharygin V.L., Shljakova T.G. et al. Radiospektroskopija JePR kak metod registracii izmenenija radiorezistentnosti organizma. Klinicheskoe obosnovanie. *Biofizika*. 2009;54(2):323–333. (In Russ.)]
 19. Шлякова Т.Г., Шарыгин В.Л., Зорин В.В., Чернов Г.А., Пулатова М.К. Влияние индометовфена на противолучевые свойства индралина. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2014;54(1):50–56. [Shljakova T.G., Sharygin V.L., Zorin V.V., Chernov G.A., Pulatova M.K. Vlijanie indometofena na protivoluchevye svojstva indralina. *Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya*. 2014;54(1):50–56. (In Russ.)]
 20. Rampazzo C., Ferraro P., Reichard P. Mitochondrial deoxyribonucleotides, pool sizes, synthesis, and regulation. *J. Biol. Chem.* 2004;279:17–19.
 21. Crichton R.R. Proteins of iron storage and transport. *Adv. Protein. Chem.* 1990;40:281.
 22. de Jong G., van Dijk J.P., van Eijk H.G. The biology of transferrine. *Clin. Chim. Acta*. 1990;190(1–2:1).
 23. Кунин Е.В. Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции. Пер. с англ. М.: ЗАО Изд-во Центрполиграф, 2014. 527 с. [Kunin E.V. Logika sluchaya. O prirode i proishozhdenii biologicheskoy jevoljucii / Per. s angl. M.: ZAO Izdatel'stvo Centrpoligraf, 2014. 527 p. (In Russ.)]
 24. Шарыгин В.Л., Сипягина А.Е., Балева Л.С. и др. Опыт использования магниторезонансной спектро-

- скопии при системном анализе радиочувствительности/радиорезистентности животных и человека. Динамика химических и биологических процессов, XXI век. М.: Книга по Требованию, 2012. С. 413–441. [Sharygin V.L., Sipjagina A.E., Baleva L.S. et al. Opyt ispol'zovaniya magnitorezonansnoy spektroskopii pri sistemnom analize radiochuvstvitel'nosti/radiorezistentnosti zhivotnyh i cheloveka. Dinamika himicheskikh i biologicheskikh processov, XXI vek. M.: Kniga po Trebovaniyu, 2012. P. 413–441. (In Russ.)]
25. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К., Сипягина А.Е., Балева Л.С. Использование магниторезонансной спектроскопии при системном анализе радиочувствительности/радиорезистентности животных и человека. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013;53(2):151–169. [Sharygin V.L., Pulatova M.K., Sipjagina A.E., Baleva L.S. Ispol'zovanie magnitorezonansnoy spektroskopii pri sistemnom analize radiochuvstvitel'nosti/radiorezistentnosti zhivotnyh i cheloveka. *Radiac. biologiya. Radiojekologiya*. 2013;53(2):151–169. (In Russ.)]
 26. Шлякова Т.Г., Шарыгин В.Л., Зорин В.В., Чернов Г.А., Пулатова М.К. Влияние индометована на противовоспалительные свойства индралина. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014. Т. 54. № 1. С. 50–56. [Shljakova T.G., Sharygin V.L., Zorin V.V., Chernov G.A., Pulatova M.K. Vliyanie indometofena na protivovuspalitel'nye svoystva indralina. *Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya*. 2014;54(1):50–56. (In Russ.)]
 27. Тодоров И.Н. Роль оксидативного стресса и мутаций митохондриальной ДНК в процессе старения, прогрессии патологий и апоптоза. *Рос. хим. журн.* Менделеевского об-ва. 2007;LI(1):93–106. [Todorov I.N. Rol' oksidativnogo stressa i mutacij mitohondrial'noj DNK v processe starenija, progressii patologij i apoptoza. *Ros. khim. zhurn.* Mendeleevskogo ob-va. 2007;LI(1):93–106. (In Russ.)]
 28. Сипягина А.Е., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Сусков И.И. Критерии повышенной чувствительности к малым дозам ионизирующего излучения и ее значение в формировании адаптивных процессов у детей. Здоровье детей и радиация: Актуальные проблемы и решения. Под ред. Л.С. Балевой и А.Д. Царегородцева. Вып. 2. М., 2006. С. 149–160. [Sipjagina A.E., Pulatova M.K., Sharygin V.L., Suskov I.I. Kriterii povyshennoj chuvstvitel'nosti k malym dozam ionizirujushhego izlucheniya i eyo znachenie v formirovanii adaptivnyh processov u detey. Zdorov'e detej i radiacija: aktual'nye problemy i reshenija. Pod red. L.S. Balevoy i A.D. Caregorodceva. Vyp. 2. M., 2006. P. 149–160. (In Russ.)]
 29. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Пулатова М.К., Шарыгин В.Л. и др. Организация медицинской помощи детям различных когорт наблюдения, подвергшимся воздействию малых доз радиации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006;46(3):374–380. [Sipjagina A.E., Baleva L.S., Pulatova M.K., Sharygin V.L. i dr. Organizacija medicinskoj pomoshhi detjam razlichnyh kogort nabljudeniya, podvergshimsja vozdeystviyu malyh doz radiacii. *Radiac. biologiya. Radiojekologiya*. 2006;46(3):374–380. (In Russ.)]
 30. Сусков И.И., Кузмина Н.С., Сускова В.С. и др. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006;46(2):167–177. [Suskov I.I., Kuz'mina N.S., Suskova V.S. et al. Problema inducirovannoy genomnoy nestabil'nosti kak osnovy povyshennoy zabolevaemosti u detey, podvergajushhihsya nizkointensivnomu vozdeystviyu radiacii v malyh dozah. *Radiac. biologiya. Radiojekologiya*. 2006;46(2):167–177.. (In Russ.)]
 31. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Шарыгин В.Л., Пулатова М.К. Возможности использования метаболических показателей для альтернативной биологической дозиметрии у детей, подвергшихся действию малых доз ионизирующего излучения. Медицинские радиологические последствия Чернобыля: Прогноз и фактические данные спустя 30 лет: Сборник тезисов международной научно-практической конференции. Обнинск, 17–19 мая 2016 г. С. 131–132. <http://www.radiation-and-risk.com/abstracts.pdf> (Accessed 17 May 2016). [Sipjagina A.E., Baleva L.S., Sharygin V.L., Pulatova M.K. Vozmozhnosti ispol'zovaniya metabolicheskikh pokazateley dlja al'ternativnoy biologicheskoy dozimetrii u detey, podvergshihhsya deystviyu malyh doz ionizirujushhego izlucheniya. Medicinskie radiologicheskie posledstviya Chernobylya: Prognoz i fakticheskie dannye spustja 30 let: Sbornik tezi-sov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Obninsk, 17–19 maya 2016 g. S. 131–132. <http://www.radiation-and-risk.com/abstracts.pdf> (Accessed 17 May 2016). (In Russ.)]
 32. Шарыгин В.Л., Пулатова М.К. ЭПР-спектроскопия при системном анализе радиорезистентности организма животных и человека. Чернобыльский аспект. Сб. трудов XXII ежегодной конф. ИХФ им. Н.Н. Семенова РАН, секция «Динамика химических и биологических процессов». М.: РУДН, 2017. С. 71–81. [Sharygin V.L., Pulatova M.K. JePR-spektroskopija pri sistemnom analize radiorezistentnosti organizma zhivotnyh i cheloveka. Chernobyl'skij aspekt. Sb. trudov XXII ezhegodnoj konferencii IHF im. N.N. Semjonova RAN, sekcija «Dinamika himicheskikh i biologicheskikh processov». M.: RUDN, 2017. S. 71–81. (In Russ.)]
 33. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Карахан Н.М., Яблонская М.И., Шарыгин В.Л. Характеристика и роль изменения нуклеотидов в I–II поколениях детей, проживающих в загрязненных радионуклидами регионах. Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность – 2017, 11–15 сентября 2017 г. Под ред. Ю.А. Омельчук, Н.В. Лямина, Г.В. Кучерик. Севастополь: СевГУ, 2017. 1617 с. С. 1229–1233. [Sipjagina A.E., Baleva L.S., Karahan N.M., Jablonskaja M.I., Sharygin V.L. Harakteristika i rol' izmeneniya nukleotidov v I–II pokoleniyah detey prozhivajushhih v zagriznennyh radionuklidami regionah. Jekologicheskaya, promyshlennaya i jenergeticheskaya bezopasnost' – 2017, 11–15 sentjabrja 2017 g. Pod red. Ju.A. Omel'chuk, N.V. Ljaminov, G.V. Kucherik. Sevastopol': SevGU, 2017. P. 1229–1233. (In Russ.)]
 34. Сипягина А.Е., Малышев В.С., Балева Л.С., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Шарыгин В.Л. Роль радиационного фактора в формировании и изменении течения аллергических заболеваний (бронхиальной астмы) в поколениях пациентов после аварии на ЧАЭС. Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность–2021: Сб. статей по материалам международной научно-практической конференции «Экологическая, промышленная

- и энергетическая безопасность—2021». Под ред. Л.И. Лукиной, Н.А. Бежина, Н.В. Ляминой. Севастополь: Сев.ГУ, 2021. 680с. С. 573–578. УДК 6-61.616-003/004 [Sipjagina A.E., Malyshev V.S., Baleva L.S., Karahan N.M., Jakusheva E.N., Sharygin V.L. Rol' radiacionnogo faktora v formirovanii i izmenenii techeniya allergicheskikh zabolevaniy (bronhial'noy astmy) v pokoleniyah pacientov posle avarii na ChAJeS. Jekologicheskaya, promyshlennaya i jenergeticheskaya bezopasnost'—2021: Sb. statey po materialam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Jekologicheskaya, promyshlennaya i jenergeticheskaya bezopasnost'—2021». Pod red. L.I. Lukinoy, N.A. Bez-zhina, N.V. Lyaminoy. Sevastopol': Sev.GU, 2021. 680s. S. 573–578. (In Russ.)]
35. Сипягина А.Е., Балева Л.С., Карахан Н.М., Яблонская М.И., Шарыгин В.Л. Характеристика цитогенетических изменений в поколениях F0–F1, проживающих в загрязненных радионуклидами регионах. Characteristic of cytogenetic's changes in F0–F1 abitants generations in radiation-polluted regions. SCIENTIFIC. 2021;(53):3–6. ISSN 3041-4245.
 36. Тодоров И.Н., Тодоров Г.И. Мультифакторная природа высокой частоты мутаций МТДНК соматических клеток млекопитающих. *Биохимия*. 2009;74(9):1184–1194. [Todorov I.N., Todorov G.I. Mul'tifaktornaja priroda vysokoj chastoty mutacij MTDNK somaticheskikh kletok mlekopitajushhih. *Biokhimiya*. 2009;74(9):1184–1194. (In Russ.)]
 37. Шарыгин В.Л. Методология использования спектроскопии ЭПР в анализе физико-химических механизмов радиогенных повреждений организма животных и человека. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021;61(2):117–132. [Sharygin V.L. Metodologiya ispol'zovaniya spektroskopii JePR v analize fiziko-himicheskikh mehanizmov radiogennyh povrezhdeniy organizma zhivotnyh i cheloveka. *Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya*. 2021;61(2):117–132. (In Russ.)]
 38. Свердлов Е.Д. Взгляд на жизнь через окно генома. В 3-х т. Т.1: Очерки структурной молекулярной генетики. М.: Наука, 2009. [Sverdlov E.D. Vzglyad na zhizn' cherez okno genoma. V 3 t. T. 1: Ocherki strukturnoj molekul'jarnoj genetiki. M.: Nauka, 2009. (In Russ.)]
 39. Фейнман Р. Характер физических законов. Пер. с англ. 2-е изд., испр. Гл. ред. физ.-мат. лит.-ры. Библи-чка «Квант». Вып. 62. М.: Наука, 1987. 160 с. [Fejnman R. Harakter fizicheskikh zakonov. Per. s angl. 2-e izd., ispr. // Gl.red.fiz.-mat.lit. Bibl-chka «Kvant». Vyp. 62. M.: Nauka, 1987. 160s.]
 40. Тимофеев-Ресовский Н.В. Генетика, эволюция, значение методологии в естествознании. Лекции, прочитанные в Свердловске в 1964 году. Екатеринбург: Токмас-Пресс, 2009. 240с. [Timofeev-Resovskij N.V. Genetika, jevoljuciya, znachenie metodologii v estestvoznanii. Lekcii, pročitannye v Sverdlovске v 1964 godu. Ekaterinburg: Tokmas-Press, 2009. 240s. (In Russ.)]

The Methodology of EPR Spectroscopy using in Analysis of Physical and Chemical Mechanisms of Radio-Genetics Damages in Animal and Human Organisms

V. L. Sharygin*, **

¹*Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

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

**E-mail: sharygin2011@mail.ru

The study of the complex of EPR characteristics of metabolic reactions involving free radicals and paramagnetic metal complexes revealed a pronounced dose-dependent dynamic SOS response of the most important life support systems of the body under General gamma irradiation. Studies in actively proliferating tissues of the ribonucleotide reductase enzyme using low-temperature EPR spectroscopy and parallel cytogenetic analysis of tissues and blood indicate initial radiation-induced trigger events that initiate the generation of DNA damage in hematopoietic organs. In the mechanism of the anti-radiation effect of radioprotectors, an increase in the activity of ribonucleotide reductase and the induction of deoxyribonucleotide synthesis is necessary for effective damage repair and DNA synthesis in cells of radiosensitive organs. The use of EPR biomarkers allowed us to justify the doses and modes of administration of radioprotectors to obtain optimal radio protection.

Keywords: EPR method, γ -radiation, DNA, proteins, deoxyribonucleotides, extracellular DNA, radioresistance of organism, radioprotectors

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:615:577:612.014.464:539.1.047

РОЛЬ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЦИСТАМИНА В РЕАЛИЗАЦИИ ПОТЕНЦИРОВАНИЯ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ РАДИОПРОТЕКТОРА В РЕЖИМЕ ЕГО ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

© 2024 г. М. В. Васин^{1,2,*}, И. Б. Ушаков³, Р. В. Афанасьев²

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

²Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва, Россия

³Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, Москва, Россия

*E-mail: vv4sin80@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.02.2023 г.

После доработки 03.08.2023 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Ранее был обнаружен феномен (Б.И. Давыдов, 1971, М.В. Васин, В.В. Антипов, 1972) по потенцированию противолучевых свойств аминотиолов (цистамина) при повторном применении в первые 7 ч последействия препарата с увеличением его активности в 2 раза. Предложена гипотеза по объяснению данного феномена. Механизм противолучевых свойств цистамина связан с частичной нейтрализацией кислородного эффекта с развитием в клетке восстановительного стресса, который не завершается после прекращения защитного действия радиопротектора. В организме на уровне клетки осуществляются механизмы с обратной отрицательной связью, препятствующие в полной мере осуществлению пагубных последствий восстановительного стресса, где ведущую роль занимает транскрипционный индуцируемой гипоксией фактор HIF-1, который усиливает в этих условиях продукцию АТФ за счет гликолиза и тем самым снижает нагрузку на процессы окислительного фосфорилирования в условиях острой гипоксии. При повторном применении цистамина в первые 7 ч его последействия после прекращения его противолучевой активности имеет место усиление проявления восстановительного стресса в виде метаболических сдвигов с развитием глубокой гипотермии у животных до 29°C ректальной температуры, что препятствует реализации действия HIF-1. Эти процессы способствуют более полной реализации пострадиационной репарации разрывов ДНК за счет предоставления для нее большего времени в условиях более длительной гипотермии и митотической блокады под действием цистамина.

Ключевые слова: потенцирование противолучевых свойств, цистамин, повторное применение радиопротектора, гипотермия, острая гипоксия, восстановительный стресс, HIF-1

DOI: 10.31857/S0869803124050048, **EDN:** LNVYNF

Радиопротектор цистамин нашел применение в практике медицины как наиболее активный блокатор тканевой транслутаминазы для лечения нейродегенеративных заболеваний [1–3]. Кроме того, цистамин как блокатор расщепления глицина проходит доклинические испытания в виде средства лечения вирусной пневмонии, включая осложнения при COVID-19 [4]. Цистамин также является ингибитором соматостатина с последующим усилением функции ростовых гормонов, щитовидной железы, секреции инсулина, и в итоге приводящим к росту массы тела, что находит применение в животноводстве [5].

По этой причине все ранее проведенные разносторонние исследования по фармакокинетике и фармакодинамике цистамина могут представлять

интерес для анализа специфических фармакологических свойств препарата. Одна из особенностей действия цистамина связана с метаболическими сдвигами в организме под его воздействием при реализации его противолучевых свойств.

Впервые на роль метаболических сдвигов под действием цистамина в механизме его действия обратил внимание бельгийский фармаколог З. Бак, предложивший гипотезу «биохимического шока», важными компонентами которого он рассматривал рост концентрации тиольных групп в клетке и, второе, высвобождение из тканей биогенных аминов (серотонина и гистамина) и ряда ферментов [6–8]. В этих условиях также было отмечено повышение в организме потребления кислорода [9]. Данный факт повышения потребления кислорода на разных моде-

лях, а также расщепление окислительного фосфорилирования под действием цистамина были подтверждены на уровне клетки [10–14].

В настоящем мини-обзоре проведен анализ возможной роли метаболических эффектов в реализации обнаруженного Б.И. Давыдовым [15], а также М.В. Васиным и В.В. Антиповым [16] феномена потенцирования противолучевого эффекта цистамина при его повторном применении в первые часы последствия первой дозы радиопротектора во время завершения его радиозащитного действия.

ПРОЯВЛЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКОГО ШОКА НА ПРОЦЕССАХ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ

При морфологическом исследовании феномена биохимического шока выявлено набухание митохондрий с дезорганизацией их структур с фрагментацией крист [17–19]. Набухание митохондрий — частый, неспецифический и обратимый феномен, возникающий при воздействии острой гипоксии, отравлениях химическими веществами, а также сопровождающийся острыми паталогическими состояниями.

Изменение состояния тиол/дисульфидного равновесия в дыхательной цепи с увеличением числа SH-групп ведет к повышенной продукции реактивных форм кислорода, повреждающих мембраны митохондрии с развитием их отека и дезорганизацией крист, что нарушает, прежде всего, функционирование дыхательной цепи [20]. Набухание митохондрий обусловлено также их деполяризацией при активном участии митохондриального калиевого цикла [21, 22] и стимулируется ионами кальция и тироксином. Коллапс митохондриального потенциала мембраны характеризуется расщеплением окислительного фосфорилирования, повышением проницаемости внутренней мембраны митохондрий и появлением их набухания [23].

Под действием природных антиоксидантов, каталазы, глутатионпероксидазы, АДФ, АТФ и Mg^{2+} митохондрии восстанавливают свою исходную структуру. Большая часть АТФ генерируется митохондриальным электрохимическим градиентом $\Delta\Psi$ и комплексом АТФ-синтаз. Метаболизм сукцината в электронном потоке комплекса II дыхательной цепи восстанавливает в условиях гипоксии мембранный потенциал и содержание АТФ [24].

Изменение структуры митохондрий в виде набухания непосредственно отражается на работе ее дыхательной цепи, а именно на степени сопряжения процессов переноса электронов и окисли-

тельного фосфорилирования, измеряемого отношением Р/О. Максимальные значения Р/О отмечаются при наибольшей целостности митохондрий. При расщеплении окислительного фосфорилирования под действием острой гипоксии значения Р/О уменьшаются. При набухании митохондрий расстояние между наружной и внутренней мембранами сокращается, и усиливается энергетический поток прохождения электронами мембран с освобождением энергии в виде тепла за счет интенсификации процессов свободного окисления кислорода. Данное явление сопровождается интенсивным потреблением кислорода и выделением энергии, стимулируется адреналином и глюкагоном, а также избытком субстрата для окисления (сукцинатом) [25, 26].

Ключевую роль в данном процессе играет активация K^+ АТФ-каналов под действием острой гипоксии, которая приводит к ускорению функционирования комплекса IV дыхательной цепи при подавлении комплекса III, что сопровождается расщеплением окислительного фосфорилирования и ростом потребления кислорода [27].

Под действием радиопротекторов из ряда аминокислот также происходит разобщение окислительного фосфорилирования, сопровождающееся набуханием митохондрий и интенсификацией процессов свободного окисления [10–14]. Аминокислоты увеличивают содержание восстановленных эквивалентов в митохондриях вплоть до развития клеточного восстановительного стресса, препятствующего реализации окислительного стресса в первые часы после облучения. После прекращения действия радиопротектора тиоловый восстановительный стресс еще продолжается в течение нескольких часов, что находит свое проявление в повышении общей радиорезистентности организма на 20–25% по тесту выживаемости мелких лабораторных животных в первые часы после воздействия смертельных доз радиации [28–32].

Резкое снижение содержания АТФ в клетке в этих условиях — итог и объективный признак развития острой клеточной гипоксии. Такое состояние может поддерживаться только определенное время и завершается либо развитием адаптивных реакций, расширяющих возможности жизнедеятельности клетки в новых условиях, либо необратимыми сдвигами, ведущими к ее гибели. Митохондриальная деполяризация и образование в них пор — черты апоптотической и некротической гибели клетки, вызванной, в частности, реперфузионными повреждениями после ишемии тканей.

Завершение адаптивных процессов в клетках и выход из состояния биохимического шока должны вести к снижению и прекращению реализации противолучевого эффекта острой гипоксии и радиопротекторов. В итоге нарушение клеточного дыхания, сопровождающееся ростом восстановительных эквивалентов в радиочувствительной ткани до развития восстановительного стресса, —

неизбежное условие реализации противолучевого эффекта радиопротекторов [29]. По этой же причине пролонгация гипоксического воздействия с формированием адаптивных реакций приводит к снижению его противолучевого эффекта [33, 34]. К адаптивным реакциям можно отнести реализацию гормонального компонента биохимического шока: выброса в кровь катехоламинов и глюкокортикои-

Таблица 1. Зависимость противолучевого эффекта цистамина от дозы препарата и величины временного интервала между его повторными введениями в условиях γ -облучения при мощности дозы 44–53 сГр/мин в опытах на белых беспородных мышках-самках [16]

Table 1. Dependence of radioprotective effect of cystamine on the dose of the drug and the time interval between its repeated injections under conditions of γ radiation at a dose rate of 44–53 cGy/min in experiments on white outbred female mice [16]

Доза, мг/кг	Кратность введения	T , ч	n	ЛД _{50/30} с доверительным интервалом при $p = 0.05$. сГр	ФУД	ФУД ₂ /ФУД ₁
Контроль	-	-	139	724.1 (705.0-747.8)	-	
200	1	-	67	1040.0 (1002.6-1077.4)	1.43 (1.34-1.52)	-
150	1	-	59	950.0 (875.0-1030.0)	1.31 (1.17-1.46)	-
100	1	-	40	871.0 (803.5-944.1)	1.20 (1.08-1.34)	-
75	1	-	78	809.6 (781.7-837.5)	1.11 (1.05-1.19)	-
50	1	-	60	777.3 (751.8-803.5)	1.07 (1.01-1.14)	-
100	2	1	69	1049.1 (1014.4-1084.4)	1.44 (1.36-1.54)	2.2
75	2	1	61	895.4 (806.8-924.0)	1.23 (1.08-1.31)	2.0
50	2	1	57	843.3 (822.2-867.0)	1.16 (1.10-1.23)	2.3
150	2	2	63	1126.2 (1067.6-1188.4)	1.55 (1.43-1.69)	-
100	2	2	57	1028.0 (945.8-1110.2)	1.41 (1.27-1.58)	2.0
75	2	2	58	891.3 (871.6-911.0)	1.23 (1.17-1.29)	2.0
50	2	2	30	831.8 (788.9-879.0)	1.15 (1.06-1.25)	2.0
150	2	3	53	1112.0 (1031.2-1200.2)	1.53 (1.38-1.70)	-
100	2	3	59	988.6 (963.9-1013.3)	1.36 (1.29-1.44)	1.8
75	2	3	59	880.0 (852.2-907.8)	1.21 (1.14-1.29)	2.0
50	2	3	60	809.1 (785.0-831.8)	1.11 (1.05-1.18)	1.6
150	2	4	62	1094.0 (1019.0-1175.0)	1.51 (1.36-1.67)	-
100	2	4	80	944.1 (908.2-980.0)	1.30 (1.22-1.39)	1.5
50	2	4	50	799.8 (790.2-827.9)	1.10 (1.06-1.17)	1.4
150	2	5	66	1054.0 (990.8-1122.0)	1.45 (1.33-1.59)	-
100	2	5	60	933.3 (861.0-1012.8)	1.28 (1.15-1.44)	1.4
150	2	7	55	990.8 (941.9-1042.0)	1.36 (1.26-1.48)	-
150	2	10	59	900.0 (818.5-988.6)	1.24 (1.10-1.40)	-
150	2	24	59	933.3 (885.1-984.0)	1.29 (1.18-1.40)	-
50	2	24	30	759.1 (729.5-793.2)	1.05 (0.98-1.13)	-

Примечание. n — число животных, T — интервал времени между введениями препарата, ФУД₁ и ФУД₂ для однократно-го и двукратно-го применения цистамина перед облучением в одной и той же дозе препарата.

дов [35]. Причем адренергическая стимуляция после введения цистамина продолжается не менее 1 ч [36]. Цистамин, вызывая вазодилатацию через блокаду трансглутаминазы, препятствует тем самым вазоконстрикторному действию альфа1-адреноагонистов о и серотонина [37].

**ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ
СВОЙСТВ ЦИСТАМИНА
ПРИ ЕГО ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ**

По представленным в табл. 1 данным предварительное применение цистамина за несколько часов до введения второй такой же по величине дозы препарата приводит к суммации эффектов двух доз радиопротектора [16]. Зависимость доза—эффект имеет место как по проявлению противолучевой активности, так и по его продолжительности. В данном случае суммация эффектов двух доз происходит в условиях, когда время проявления противолучевых свойств первой дозы радиопротектора завершается (табл. 2) [31]. Снижение величины первой дозы цистамина сокращает время возможного потенцирования его эффекта при повторном применении радиопротектора.

Вторую дозу цистамина вводили внутрибрюшинно за 5 мин до облучения.

Повторное через 1 ч применение цистамина в малоэффективной дозе 20 мг/кг после введения оптимальной радиозащитной дозы 150 мг/кг в опытах на мышах позволяет сохранять противо-

лучевое действие в течение нескольких часов к моменту завершения проявления активности радиопротектора при его однократном введении к этому сроку [15]. В этот период последствий первой дозы цистамина имеется повышенная чувствительность к токсическим дозам препарата, которая усиливается под действием смертельных доз радиации [38, 39].

**СВЯЗЬ ЭФФЕКТА ПОТЕНЦИРОВАНИЯ
ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ ЦИСТАМИНА
ПРИ ЕГО ПОВТОРНОМ ПРИМЕНЕНИИ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ СДВИГАМИ
В ОРГАНИЗМЕ**

Реализация противолучевого эффекта цистамина при его повторном применении происходит на фоне метаболических сдвигов в организме, имеющих место по завершении противолучевого действия первой дозы препарата. Аминотиолы, прежде всего, восстановленная их форма, после преобразования молекулы в организме со свободной тиольной группой сдвигают тиол-дисульфидное равновесие с усилением восстановительных эквивалентов. Это воздействие сопровождается увеличением концентрации в клетках эндогенного восстановленного глутатиона [40]. Данный сдвиг в редокс-системе сохраняется в течение нескольких часов после прекращения противолучевого действия аминотиола вследствие его распада и выведения из организма [40]. Экзогенный аминотиол может вытеснять эндогенные тиолы из смешанных с белками дисульфидов и одновременно повышать синтез

Таблица 2. Противолучевая эффективность цистамина (150 мг/кг, в/бр) при различных сроках его применения до γ-облучения в дозе 9 Гр при мощности дозы 1.4–1.6 Гр/мин в опытах на белых беспородных мышах-самках [31]
Table 2. Radioprotective efficacy of cystamine (150 mg/kg, i.p.) for various periods of its use before γ irradiation at a dose of 9 Gy at a dose rate of 1.4–1.6 Gy/min in experiments on white outbred female mice [31]

Группа	Срок применения препарата	n	Выживаемость к 30-м сут после облучения, %	СПЖ, сут
Биологический контроль	—	40	100	—
Контроль на облучение	—	171	0.6	6.7 ± 0.2
Цистамин	5 мин	47	91.5*	13.8 ± 1.0*
	30 мин	57	75.4*	13.8 ± 2.1*
	1 ч	29	10.3	13.6 ± 0.9*
	3 ч	66	19.3*	11.0 ± 0.4*
	5 ч	20	25.0*	9.2 ± 0.8*
	8 ч	19	0	7.2 ± 0.4
	12 ч	20	0	8.9 ± 0.6

* p < 0.05.

глутатиона, лимитирующим фактором которого является глутамат-цистеиновая лигаза. Активация данного синтеза во многом предопределена острой тканевой гипоксией под действием аминотиола и, прежде всего, инициирована повышенной в этих условиях продукцией фактора HIF-1 [41–43].

Для синтеза глутатиона необходимы глутамат и цистеин. Блокада синтеза цистеина устраняет увеличение содержания в ткани глутатиона под действием цистеамина, но не устраняет противолучевой эффект радиопротектора и не влияет на его токсичность [44, 45]. Эндогенные тиолы важны для поддержания природной радиорезистентности организма, но тем не менее двукратное увеличение их содержания в ткани не оказывает выраженного противолучевого эффекта, свойственного радиопротекторам [46, 47]. Аминотиолы, вступая во

взаимодействие в виде дисульфидных связей с ферментами дыхательной цепи, моделируют их активность. Данные процессы сопровождаются расщеплением окислительного фосфорилирования, что после кратковременного повышения потребления кислорода тканями завершается глубокой тканевой гипоксией [48], снижением потребления кислорода и температуры тела животных. При повторном применении цистамина имеет место усугубление гипотермического состояния мышей и увеличение его продолжительности в течение многих часов (рис. 1) [49].

Биохимические сдвиги при реализации восстановительного стресса под действием аминотиолов, приводящие к потенцированию противолучевого эффекта радиопротектора при его повторном применении, одновременно усиливают его токсические проявления [16], т.е. имеет место своеобразная форма сенсibilизации к воздействию препарата. Цистеамин способен подавлять активность глутатионпероксидазы и усиливать продукцию H_2O_2 в токсических дозах.

В основные компоненты, обеспечивающие функционирование редокс-системы, входят в соотношения окисленных и восстановленных форм НАД⁺/НАДН, НАДФ⁺/НАДФН и GSH/(GSSG). Они ответственны за транспорт электронов, необходимый для генерации энергии в виде АТФ, и за ряд синтетических процессов. Дисбаланс в этих отношениях в условиях острой гипоксии приводит к развитию восстановительного стресса и связанным с ним сдвигам в биоэнергетических метаболических процессах, которые завершаются повышенной продукцией активных форм кислорода (АФК) и перекисных продуктов [50].

Наблюдаемое усиление противолучевого действия цистамина при повторном применении препарата с интервалом 1–7 ч связано с развитием в этих условиях более глубокой и длительной тканевой гипотермии под действием радиопротектора, что может потенцировать его защитный эффект [51]. При этом предшествующая в течение 2 ч гипотермия, вызванная нахождением мышей в камере при -13°C , не усиливала гипотермию под действием радиопротектора (рис. 1) [49]. Это свидетельствует о специфических особенностях в сдвиге метаболизма под действием цистамина, приводящих к столь пролонгированному нарушению терморегуляции организма.

Таким образом, при равных первой и второй дозах от второй дозы происходят более глубокие изменения в метаболизме организма. Можно пред-

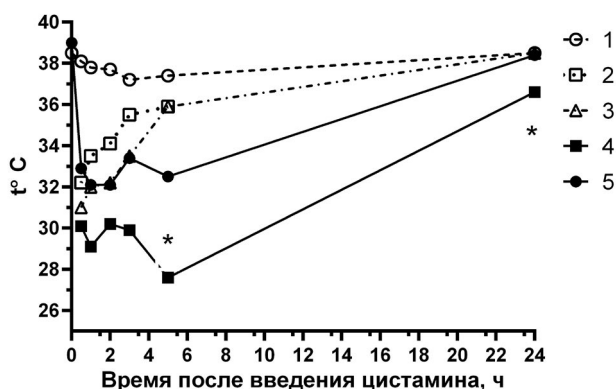


Рис. 1. Динамика снижения ректальной температуры у мышей после однократного или двукратного (с интервалом 2 ч) применения цистамина (100 мг/кг) за 5 мин перед γ -облучением в дозе 10 Гр [49]: 1 – биологический контроль при отсутствии кормления в течение 5 ч; 2 – пребывание мышей в термокамере при температуре -13°C в течение 2 ч; 3 – пребывание мышей в термокамере при температуре -13°C в течение 2 ч + цистамин; 4 – цистамин + через 2 ч цистамин; 5 – цистамин.

Примечание. Цистамин вводили внутривенно в дозе 100 мг/кг за 5 мин до облучения животных.

* $p < 0.05$ по сравнению с группой 5.

Fig. 1. Dynamics of rectal temperature decrease in mice after single or double (with an interval of 2 hours) administration of cystamine (100 mg/kg) before γ -irradiation at a dose of 10 Gy: 1 – biological control in the absence of feeding for 5 hours; 2 – mice stay in a thermal chamber at a temperature of -13°C for 2 hours; 3 – mice staying in a thermal chamber at -13°C for 2 hours + cystamine; 4 – cystamine + after 2 hours cystamine; 5 – cystamine.

Note. Cystamine was administered intraperitoneally at a dose of 100 mg/kg 5 min prior to irradiation of animals.

* $p < 0.05$ vs group 5.

положить, что острая гипоксия под действием аминотиола в принципе частично ограничена определенными эндогенными механизмами с обратной связью, которые полностью не срабатывают при повторном применении радиопротектора. Неизвестна только их потенциальная возможность в модификации его эффекта.

Одним из ответов на острую гипоксию является активация транскрипционного фактора HIF-1 [43], который усиливает в этих условиях продукцию АТФ за счет гликолиза и тем самым снижает нагрузку на процессы окислительного фосфорилирования [52]. В свою очередь HIF-1, наряду с ядерным фактором NF-κB, повышает активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), ведущей к повышенной продукции NO, подавляющей тканевое дыхание [53]. Защитная роль NO от воздействия острой гипоксии связана с активацией K^+ -АТФазы, препятствующей перегрузке митохондрий потоком Ca^{2+} , что снижает их повреждения и интенсивность тканевого дыхания [54, 55]. Кроме того, в условиях острой гипоксии нитраты способны взаимодействовать с тиолами с образованием нитрозотиолов, в том числе нитрозоцистеина [56]. Все эти события могут препятствовать проявлению действия цистамина.

В то же время активированная первой дозой цистамина iNOS может быть подавлена повторным применением радиопротектора, что снимает одно из ограничений его противолучевого действия [57]. Важным компонентом является то, что аминотиолы наряду с торможением активности iNOS защищают ДНК клеток от повреждающего действия пероксинитрита, продукта реакции NO с супероксидным анионом из группы АФК [58].

Одним из итогов последствий восстановительного стресса является подавление митотической активности клеток и пролиферации тканей. Цистеамин блокирует митоз на фазе перехода G_0-G_1 , для чего необходимо присутствие в среде H_2O_2 , а также блокирование связанного с протеинкиназой окисления [59–62]. Более длительная блокада клеточного цикла цистамином при его повторном применении может благоприятствовать ранней пострадиационной репарации в радиочувствительных тканях в ближайшие сутки после облучения. В опытах на бактериях было показано, что наряду с ведущей ролью гипоксического фактора в механизме действия цистамина немалое место занимает реализация его прямого эффекта на пострадиационную репарацию ДНК [63]. Роль индуцированной гипотермии в этих процессах весьма существ-

венна. Гипертермия в опытах *in vitro* существенно снижает радиозащитное действие цистамина [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль метаболических сдвигов при развитии восстановительного стресса под действием препаратов из семейства аминотиолов в реализации их специфических, в том числе противолучевых свойств представляет повышенный интерес на современном этапе в связи с расширением спектра их практического применения. Ранее обнаруженный феномен (Б.И. Давыдов, 1971; М.В. Васин, В.В. Антипов, 1972) по потенцированию противолучевых свойств цистамина при повторном применении не привлек должного внимания к механизму его реализации. Важно подчеркнуть, что данный факт отмечен во временные интервалы (несколько часов после применения цистамина), когда уже завершается противолучевое действие препарата вследствие его метаболизма. Остается сложный период его последствий, биофизический смысл которого был недостаточно ясен. Именно в этот период отмечено резкое, практически двукратное увеличение защитного эффекта цистамина при его повторном применении. Зависимость доза–эффект имеет место как по проявлению активности радиопротектора, так и по продолжительности его реализации. Это явление необходимо учитывать с целью фармакологической защиты в условиях пролонгированного облучения и при микрофракционировании облучения в целях радиотерапии онкологических больных. Предложена гипотеза по объяснению данного феномена. Механизм противолучевых свойств аминотиолов, включая цистамин, связан с частичной нейтрализацией кислородного эффекта как радиобиологического феномена с развитием в клетке восстановительного стресса, который не завершается после прекращения действия радиопротектора через 1 ч, а длится, как видно из табл. 1 на примере цистамина в дозе 150 мг/кг, до 5 ч после введения препарата. В организме на уровне клетки осуществляются механизмы с обратной отрицательной связью, препятствующие в полной мере осуществлению пагубных последствий восстановительного стресса. В нем ключевую роль занимает транскрипционный фактор HIF-1, который усиливает в этих условиях продукцию АТФ за счет гликолиза и тем самым снижает нагрузку на процессы окислительного фосфорилирования в условиях острой гипоксии. В свою очередь HIF-1 наряду с ядерным фактором NF-κB повышает активность индуцибельной

нитрооксидной синтазы (iNOS), ведущей к повышенной продукции NO, подавляющей тканевое дыхание. В условиях острой гипоксии нитраты способны взаимодействовать с тиолами с образованием нитрозотиолов, в том числе, нитрозоцистеамина, что может препятствовать проявлению действия цистамина. При повторном применении цистамина можно ожидать истощения мощности данных механизмов и усиления проявления защитных свойств аминотиола, как и его токсичности. Острая гипоксия у мелких лабораторных животных сопровождается снижением температуры тела. При повторном применении цистамина имеет место резкое усиление гипотермии у животных, что свидетельствует о более глубоком и продолжительном нарушении метаболизма. Это способствует более полной реализации пострadiационной репарации разрывов ДНК. Задержка в этих условиях митотического цикла под действием цистамина благоприятствует этим процессам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Paul B.D., Snyder D.H. Therapeutic applications of cysteamine and cystamine in neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. *Front. Neurol.* 2019;10:1315. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01315>
- Jeitner T.M., Pinto J.T., Cooper A.J.L. Cystamine and cysteamine as inhibitors of transglutaminase activity *in vivo*. *Biosci. Rep.* 2018;38(5):BSR20180691. <https://doi.org/10.1042/BSR20180691>
- Palanski B.A., Khosla C. Cystamine and disulfiram inhibit human transglutaminase 2 via an oxidative mechanism. *Biochem.* 2018;57(24):3359–3363. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00204>
- Fraser-Pitt D., Mercer D.K., Francis M.-L. et al. Cysteamine-mediated blockade of the glycine cleavage system modulates epithelial cell inflammatory and innate immune responses to viral infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun. (BBRC)*. 2023;677:168–181.
- Shokrollahi B., Fazli A., Morammazi S. et al. Cysteamine administration in lambs grazing on mountain pastures: Effects on the body weight, antioxidant capacity, thyroid hormones and growth hormone secretion. *Vet. Med. Sci.* 2022;8(1):328–335. <https://doi.org/10.1002/vms3.644>
- Bacq Z.M., Beaumariage M.L., Van Caneghem P. Importance for radioprotective effect in mammals of pharmacological and biochemical actions of cysteamine and related substances. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 1965;1(9):639–645.
- Bacq Z.M., Beaumariage M.L., Goutier R., Caneghem P. Van. The state of shock induced by cystamine and cysteamine. *Br. J. Pharmacol.* 1968;34:202–203.
- Plomteux G., Beaumariage M.L., Heusghem C., Bacq Z.M. Increase of certain enzymes in rat plasma following injection of a radioprotective dose of cysteamine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1966;163(1):230–231. [French]
- Bacq Z.M. Chemical protection against ionizing radiation. N.Y.: Tomas Press. Springfield, 1965.
- Ярмоненко С.П. Влияние цистамина на эндогенное дыхание. *Радиобиология.* 1961;1(6):903–905. [Yarmonenko S.P. The effect of cystamine on endogenous respiration. *Radiobiologiya.* 1961;1(6):903–905. (In Russ.)]
- Владимиров В.Г. Действие цистамина на окислительное фосфорилирование в селезенке облученных крыс. *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1962;54(11):55–58. [Vladimirov V.G. Effect of cystamine on oxidative phosphorylation in spleen of irradiated rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1962;54(11):55–58. (In Russ.)]
- Кузнецов В.И., Танк Л.И. Изменение потребления кислорода эритроцитами под влиянием цистамина. *Радиобиология.* 1962;4(1):2–4. [Kuznesov V.I., Tank L.I. The change in oxygen consumption by red blood cells under the influence of cystamine. *Radiobiologiya.* 1962;4(1):2–4. (In Russ.)]
- Lelièvre P. Action of cystamine and cysteamine on the oxygen consumption and coupled oxidative phosphorylation of the liver mitochondria of rats. *Int. J. Radiat. Biol.* 1965;9(2):107–113.
- Skrede S. Effects of cystamine and cysteamine on the adenosine-triphosphatase activity and oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria. *Biochem. J.* 1966;98(3):702–710.
- Давыдов Б.И. Элиминация цистамина в организме и пролонгирование его радиозащитного действия. Проблемы космической биологии Т. 14 (ред. П.П. Саксонов и Б.И. Давыдов). М.: Наука, 1971. С. 137–158. [Davydov B.I. Eliminaciya cistamina v organizme i prolongirovanie ego radiozashhitnogo dejstviya. Problems of space biology (Ed. P.P. Saksonov and B.I. Davydov), Moscow: Nauka, 1971. P. 137–158. (In Russ.)]
- Васин М.В., Антипов В.В. Противолучевая эффективность цистамина при его повторном применении перед воздействием облучения. *Радиобиология.* 1972;12(6):924–927. [Vasin M.V., Antipov V.V. Radioprotective efficacy of cystamine during its repeated administration before irradiation. *Radiobiologiya.* 1972;12(6):924–927. (In Russ.)]
- Lehninger A.L., Remmert L.F. An endogenous uncoupling and swelling agent in liver mitochondria and its enzymic formation. *J. Biol. Chem.* 1959;234:2459–2464.
- Lehninger A.L., Schneider M. Mitochondrial swelling induced by glutathione. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1959;5(1):109–116.
- Firket H., Lelièvre P. Effect of cystamine on the respiration, oxidative phosphorylation and ultrastructure of the mitochondria of the rat. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 1966;10(4):403–415.
- Dawson T.L., Gores G.J., Nieminen A.L. et al. Mitochondria as a source of reactive oxygen species during reductive stress in rat hepatocytes. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 1993;264(4. Pt. 1):C961–967. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1993.264.4.C961>
- Garlid K.D., Paucek P. The mitochondrial potassium cycle. *IUBMB Life.* 2001;52(3–5):153–158. <https://doi.org/10.1080/15216540152845948>
- Kaasik A.I., Safiulina D., Zharkovsky A., Veksler V. Regulation of mitochondrial matrix volume. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007;292(1): C157–C63. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00272.2006>
- Fernandez-Gomez F.J., Galindo M.F., Gómez-Lázaro M. et al. Malonate induces cell death via mitochondrial potential collapse and delayed swelling

- through an ROS-dependent pathway. *Br. J. Pharmacol.* 2005;144(4):528–537.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706069>
24. Hawkins B.J., Levin M.D., Doonan P.J. et al. Mitochondria I complex II prevents hypoxic but not calcium- and proapoptotic Bcl-2 protein-induced mitochondrial membrane potential loss. *J. Biol. Chem.* 2010;285(34):26494–26505.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.143164>
 25. Kraus-Friedmann N. Glucagon-stimulated respiration and intracellular Ca^{2+} . *FEBS Lett.* 1986;201(1):133–136.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(86\)80585-3](https://doi.org/10.1016/0014-5793(86)80585-3)
 26. Mohan C., Memon A.R., Bessman S.P. Differential effects of insulin, epinephrine, and glucagon on rat hepatocyte mitochondrial activity. *Arch. Biochem. Biophys.* 1991;287(1):18–23.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(91\)90382-s](https://doi.org/10.1016/0003-9861(91)90382-s)
 27. Akopova O., Nosar V., Gavenauskas B. et al. The effect of ATP-dependent potassium uptake on mitochondrial functions under acute hypoxia. *Bioenerg. Biomembr.* 2016;48(1):67–75.
<https://doi.org/10.1007/s10863-015-9642-8>
 28. Kehrer J.P., Lund L.G. Cellular reducing equivalents and oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 1994;17(1):65–75.
[https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90008-6)
 29. Васин М.В., Ушаков И.Б., Бухтияров И.В. Стресс-реакция и состояние биохимического шока как взаимосвязанные и неизбежные компоненты при формировании повышенной радиорезистентности организма в условиях острой гипоксии. *Изв. РАН. Серия биол.* 2018(1):83–92.
<https://doi.org/10.7868/S0002332918010113>
 [Vasin M.V., Ushakov I.B., Bukhtiyarov I.V. Stress reaction and biochemical shock as interrelated and unavoidable components in the formation of high radioresistance of the body in acute hypoxia. *Biol. Bull.* 2018;45(1):73–81.
<https://doi.org/10.7868/S0002332918010113>
 30. Manford A.G., Rodriguez-Perez F., Karen Y. et al. A cellular mechanism to detect and alleviate reductive stress. *Cell.* 2020;183:46–61.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.034>
 31. Васин М.В., Саксонов П.П., Антипов В.В., Шашков В.С. Противолучевая активность аминотиолов и зависимость от дозы и срока его применения при различных условиях облучения. *Радиобиология.* 1970;10(3):380–385 [Vasin M.V., Saksonov P.P., Antipov V.V., Shashkov V.S. Radioprotective activity of aminothiols and dependence on the dose and duration of its administration under various radiation conditions. *Radiobiologiya.* 1970;10(3):380–385. (In Russ.)]
 32. Гребенюк А.Н., Удинцев А.В. Влияние цистамина на систему глутатиона. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 1997;37(6):905–909 [Grebennyuk A.N., Udintsev A.V. Effect of cystamine on the state of glutathione system. *Radiats. biol. Radioecol.* 1997;37(6):905–909. (In Russ.)]
 33. Овакимов В.Н., Ярмоненко С.П. Адаптация к гипоксии как фактор, модифицирующий ее радиозащитный эффект. *Мед. радиол.* 1974;19(6):49–53. [Ovakimov V.N., Yarmonenko S.P. Adaptation to hypoxia as a factor modifying its radioprotective effect. *Med. Radiol.* 1974;19(6):49–53. (In Russ.)]
 34. Ярмоненко С.П., Эпштейн И.М. Кислородный эффект и внутриклеточное содержание кислорода (адаптационная гипотеза). *Радиобиология.* 1977;17(3):323–335 [Yarmonenko S.P., Epshtein I.M. Oxygen effect and the intracellular oxygen content (adaptation hypothesis). *Radiobiologiya.* 1977;17(3):323–335. (In Russ.)]
 35. Mundy R., Heiffer M., Melmann B. The pharmacology of radioprotectant medical. Biological changes in the dog following mercaptoethylamine (MEA). *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1961;30(3):354–367.
 36. Васин М.В., Ушаков И.Б., Антипов В.В. Потенциальная роль реакции катехоламинов на острую гипоксию в модификации противолучевого действия радиопротекторов. *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 2015;159(5):549–552. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Antipov V.V. The potential role of the reaction of catecholamines to acute hypoxia in the modification of the radioprotective effect of radioprotectants. *Bull. exp. biol. med.* 2015;159(5):549–552. (In Russ.)]
 37. Engholm M., Pinilla E., Mogensen S. et al. Involvement of transglutaminase 2 and voltage-gated potassium channels in cystamine vasodilatation in rat mesenteric small arteries. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173(5):839–855.
 38. Васин М.В., Давыдов Б.И., Антипов В.В., Саксонов П.П. Влияние γ -облучения на элиминацию токсического эффекта цистамина. В кн.: Проблемы космической биологии, Т. 14 (Ред. П.П. Саксонов, Б.И. Давыдов), М.: Наука, 1971. С. 158–163. [Vasin M.V., Davydov B.I., Antipov V.V., Saksonov P.P. Effect of γ -exposure on elimination of toxic effect of cystamine. In: Problems of space biology. V. 14 (ed. P.P. Saksonov, B.I. Davydov). Moscow: Nauka, 1971. P. 158–163. (In Russ.)]
 39. Васин М.В., Давыдов Б.И., Антипов В.В. Сравнительная элиминация радиозащитного и токсического эффекта цистамина. *Радиобиология.* 1971;11(4):51–521. [Vasin M.V., Davydov B.I., Antipov V.V. Comparative elimination of the radioprotective and toxic effects of cystamine. *Radiobiologiya.* 1971;11(4):517–521. (In Russ.)]
 40. Utley J.F., Seaver N., Newton G.L., Fahey R.C. Pharmacokinetics of WR-1065 in mouse tissue following treatment with WR-2721. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984;10(9):1525–528.
[https://doi.org/10.1016/0360-3016\(84\)90495-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(84)90495-4)
 41. Khomenko T., Deng X., Sandor Z. et al. Cysteamine alters redox state, HIF-1 α transcriptional interactions and reduces duodenal mucosal oxygenation: novel insight into the mechanisms of duodenal ulceration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;317(1):121–127.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.017>
 42. Chee N.T., Lohse I., S. P. Brothers S.P. mRNA-to-protein translation in hypoxia. *Mol. Cancer.* 2019;18(1):49.
<https://doi.org/10.1186/s12943-019-0968-4>
 43. Ravi, Kumar A., Bhattacharyya S., Singh J. Thiol reductive stress activates the hypoxia response pathway. *EMBO J.* 2023;42(22):e114093
 44. Murray D. Aminothiols. In Radioprotectors. Chemical, Biological and Clinical perspectives. Ed. E.A. Bump, and K. Malaker. N.Y.: CRC Press, 1997. P. 53–91.
 45. Jeitner T.M., Lawrence D.A. Mechanisms for the cytotoxicity of cysteamine. *Toxicol. Sci.* 2001;63(1):57–64.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/63.1.57>
 46. Vos O. Role of endogenous thiols in protection. *Adv. Space Res.* 1992;12(2-3):201–207.
[https://doi.org/10.1016/0273-1177\(92\)90109-b](https://doi.org/10.1016/0273-1177(92)90109-b)
 47. Prager A., Terry H.A., Murray D. Influence of intracellular thiol and polyamine levels on radioprotection by aminothiols. *Int. J. Radiat. Biol.* 1993;64(1):71–81.
<https://doi.org/10.1080/09553009314551121>

48. Allalunis-Turner M.J. Reduced bone marrow pO₂ following treatment with radioprotective drug. *Radiat. Res.* 1990;122(3):262–267.
49. Васин М.В. Сравнительное изучение влияния цистамина, цистафоса, мексамина на потребление кислорода, температуру тела и на устойчивость организма к гипоксической гипоксии. *Радиобиология.* 1975;15(5):795. ВИНТИ, № 1467–75 (М., 1975) [Vasin M.V. Comparative study of the effects of cystamine, cystaphos, mexamine on oxygen consumption, body temperature and on body resistance to hypoxic hypoxia. *Radiobiologia.* 1975;15(5):795. VINITI, Moscow. 1975. № 1467–75. (In Russ.)]
50. Xiao W., Wang R.S., Handy D.E., Loscalzo J. NAD(H) and NADP(H) redox couples and cellular energy metabolism. *Antioxid. Redox Signal.* 2018;28(3):251–172. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7216>
51. Hrycushko B.A., Chopra R., Sayre J.W. et al. Local hypothermia as a radioprotector of the rectal wall during prostate stereotactic body radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017;98(1):75–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.017>
52. Xiao W., Loscalzo J. Metabolic responses to reductive stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2020;32:1330–1347. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7803>
53. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am. J. Pathol.* 2004;164(6):1875–1882. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63747-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63747-9)
54. Corbucci G.G., Marchi A., Lettieri B., Luongo C. Mechanisms of cell protection by adaptation to chronic and acute hypoxia: molecular biology and clinical practice. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71(11):727–740.
55. Brown G.C. Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrome c oxidase. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Bioenergetics.* 2001;1504(1):46–57. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63747-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63747-9)
56. Morakinyo M.K., Chipinda I., Hettick J. et al. Detailed mechanistic investigation into the S-nitrosation of cysteamine. *Can. J. Chem.* 2012;9(9):724–738. <https://doi.org/10.1139/v2012-051>
57. Ozaki T., Kaibori M., Matsui K. et al. Effect of thiol-containing molecule cysteamine on the induction of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2007;31(5):366–371. <https://doi.org/10.1177/0148607107031005366>
58. Szabó C., Ferrer-Sueta G., Zingarelli B. et al. Mercaptoethylguanidine and guanidine inhibitors of nitric-oxide synthase react with peroxynitrite and protect against peroxynitrite-induced oxidative damage. *J. Biol. Chem.* 1997;272(14):9030–9036. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.14.903>
59. Eker P., Pihl A. Studies on the growth-inhibiting and radioprotective effect of cystamine, cysteamine, and aet on mammalian cells in tissue culture. *Radiat. Res.* 1964;21:165–179.
60. Jeitner T.M., Delikatny E.J., Bartier W.A. et al. Inhibition of drug-naïve and -resistant leukemia cell proliferation by low molecular weight thiols. *Biochem. Pharmacol.* 1998;55(6):793–802. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(97\)00575-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(97)00575-3)
61. Jeitner T.M., Renton F.J. Inhibition of the proliferation of human neural neoplastic cell lines by cysteamine. *Cancer Letters.* 1996;103(1):85–90. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04200-0](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04200-0)
62. Jeitner T.M., Kneale C.L. Thiol-bearing compounds selectively inhibit protein kinase C-dependent oxidative events and proliferation in human T cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994;1223(1):15–22. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(94\)90068-X](https://doi.org/10.1016/0167-4889(94)90068-X)
63. Korystov Yu.N., Vexler F.B. Mechanisms of the radioprotective effect of cysteamine in Escherichia coli. *Radiat. Res.* 1998;114(3):550–555.
64. Сайкова В.А., Сverdlov А.Г. Влияние гипертермии на радиозащитное действие цистамина и изопроterenоло. *Радиобиология.* 1985;25(6):798–801. [Saikova V.A., Sverdlov A.G. Effect of hyperthermia on radioprotective properties of cystamine and isoproterenole. *Radiobiologia.* 1985;25(6):798–801. (In Russ.)]

Role of Bioenergy Effects of Cystamine in Realising Potentiation of Radioprotective Properties of the Radioprotector in its Repeated Administration

M. V. Vasin^{1,2,*}, I. B. Ushakov³, R. V. Afanasyev²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Research and Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

³State Scientific Center – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of the Russian Federation, Moscow, Russia

*E-mail: vv4sin80@yandex.ru

Early phenomenon on the potentiation of radioprotective properties of aminothiols (cystamine) during repeated application in the first 7 h of drug's after-effect by increasing their activity by 2 times was discovered (B.I. Davydov, 1971, M.V. Vasin, V.V. Antipov, 1972). A hypothesis has been proposed to explain this phenomenon. The mechanism of radioprotective properties cystamine is associated with partial neutralization of oxygen effect with the development of reductive stress in the cell, which does not end after the cessation of protective effect of radioprotector. In the body, negative feedback mechanisms are implemented at the cell, which prevent full implementation of naked consequences of reductive stress. In it, the transcription factor HIF-1 plays a key role, which enhances the production of ATP due to glycolysis and, thereby, reduces the burden on oxidative phosphorylation processes under conditions of acute hypoxia with repeated use of cystamine over the first 7 h after the cessation of its radioprotective activity. There is an increase in metabolic shifts in the body with the development of deep

hypothermia in animals up to 29°C rectal temperature which can lead to depletion of these restrictive mechanisms and, thereby allowing aminothiols to fully exhibit its protective properties without excluding the increase in its toxicity. In addition, this contributes to a more complete implementation of post-radiation repair of DNA. These processes contribute to a more complete realization of the affected repair of DNA breaks by providing more time for it in conditions of longer hypothermia and mitotic blockade under the action of cystamine.

Keywords: potentiation of radioprotective properties, cystamine, repeated application of radioprotectant, hypothermia, acute hypoxia, reductive stress, HIF-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Васин Михаил Витальевич: Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва, Россия;
e-mail: vv4sin80@yandex.ru

Vasin Mikhail Vitalyevich: Research and Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia;
e-mail: vv4sin80@yandex.ru

Ушаков Игорь Борисович: Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, Москва, Россия.

Ushakov Igor Borisovich: State Scientific Center – Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of the Russian Federation, Moscow, Russia

Афанасьев Роман Владимирович: Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-косми-

ческой медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва, Россия.

Afanasyev Roman Vladimirovich: Research and Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) Central Research Institute of the Air Force of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contribution: all authors contributed equivalently to the preparation of the publication.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

The authors declare no conflicts of interests.

УДК 612.014.482:539.1.047:599:57.084:57.087.1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРАНИЧНЫХ УРОВНЕЙ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭФФЕКТОВ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ С РАЗНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

© 2024 г. Т. Г. Сазыкина*, А. И. Крышев

Научно-производственное объединение «Тайфун», Обнинск, Россия

*E-mail: ecomod@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.10.2023 г.

После доработки 25.03.2024 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Оценены и сопоставлены нижние граничные значения мощности дозы хронического облучения для млекопитающих с низкой и высокой естественной продолжительностью жизни, при превышении которых появляются негативные радиобиологические эффекты. Подготовлена выборка данных, содержащих информацию о наблюдавшихся радиобиологических эффектах хронического облучения млекопитающих в зависимости от мощности поглощенной дозы. Выборка включает 118 записей для млекопитающих с высокой продолжительностью жизни и 92 записи – с низкой. Анализ данных выполнен методом непараметрической статистики. Показано, что нижний порог детерминированных радиационных эффектов при хроническом облучении долгоживущих млекопитающих составляет 0.1 мГр/сут, с 95%-ным доверительным интервалом 0.04 – 0.3 мГр/сут. Для млекопитающих с коротким естественным жизненным циклом это пороговое значение на порядок величины выше – 1 мГр/сут, с 95%-ным доверительным интервалом 0.5–1.1 мГр/сут. Сделан вывод, что количественные критерии радиационной безопасности для долгоживущих и короткоживущих видов млекопитающих различаются, что необходимо учитывать при оценке экологического риска радиационного загрязнения окружающей среды.

Ключевые слова: радиация, биота, млекопитающие, хроническое облучение, эффект, непараметрическая статистика, пороговый уровень, критерий

DOI: 10.31857/S0869803124050057, **EDN:** LNUNRB

В международных основных нормах безопасности МАГАТЭ сформулировано требование подтверждать (а не предполагать по умолчанию) защищенность окружающей среды от воздействия ионизирующего излучения [1]. Для практического выполнения этого требования необходимо наличие количественных критериев обеспечения радиационной безопасности природной биоты. Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) установила принцип порогового действия ионизирующего излучения на природную биоту, изучив такие группы радиобиологических эффектов, как ухудшение здоровья, снижение репродуктивной функции и сокращение продолжительности жизни. Эти типы эффектов признаны МКРЗ определяющими при хроническом облучении природных организмов [2, 3].

Граничная величина мощности дозы хронического облучения для позвоночных животных была оценена с помощью статистического анализа баз данных радиобиологических эффектов [4]. Для млекопитающих животных в качестве нижней границы референтного диапазона мощности дозы

хронического пожизненного облучения, как правило, используется величина 1 мГр/сут [3]. Предполагается, что если эта величина не превышена, то не возникнут детерминированные негативные эффекты хронического облучения для млекопитающих.

Млекопитающие большого размера с длительным жизненным циклом более чувствительны к хроническому облучению по сравнению с короткоживущими млекопитающими малых размеров [5]. Негативные эффекты облучения зависят не только от интенсивности облучения, но и от накопленной дозы. Долгоживущие организмы (крупные млекопитающие) при пожизненном облучении накопят большие поглощенные дозы и получат более тяжелые радиационные повреждения по сравнению с короткоживущими видами (мелкими млекопитающими). Например, для человека хроническое облучение с мощностью дозы 1 мГр/сут приводит к хронической лучевой болезни при накоплении поглощенной дозы выше 1 Зв [6].

Задачей исследования была оценка и сопоставление нижних граничных значений мощности дозы хронического облучения для млекопитающих с низкой и высокой естественной продолжительностью жизни, при превышении которых появляются негативные радиобиологические эффекты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Для определения нижнего порогового уровня проявления детерминированных радиационных эффектов для биоты на основе анализа баз данных радиобиологических эффектов хорошо зарекомендовал себя метод непараметрической статистики [4]. Достоинством этого метода является то, что он не содержит ограничений для вида распределения данных. Ранее метод непараметрической статистики был применен авторами для оценки пороговых уровней хронического облучения, выше которых обнаруживаются негативные радиобиологические эффекты у позвоночных животных [4]. В анализе были использованы данные преимущественно по короткоживущим видам биоты (мыши, крысы) из международных баз EPIC и FREDERICA, и опубликованных результатов лабораторных экспериментов. Эти данные включали как результаты долгосрочных экспериментов, так и наблюдений в природных условиях на загрязненных территориях [7]. В настоящей работе этот массив данных расширен и дополнен с использованием отечественных данных и сделана выборка значений эффектов хронического облучения для млекопитающих. Раздельно рассмотрены млекопитающие с низкой (до 5 лет) и относительно высокой естественной продолжительностью жизни (более 5 лет).

Авторами подготовлена выборка опубликованных данных, содержащих информацию о наблюдавшихся радиобиологических эффектах хронического облучения млекопитающих в зависимости от мощности поглощенной дозы. Поскольку данные об эффектах хронического облучения млекопитающих с большой продолжительностью жизни крайне немногочисленны, особенно при низких мощностях дозы, дополнительно использовались результаты исследований детерминированных эффектов хронического облучения человека (как модели долгоживущего радиочувствительного млекопитающего). Не использовались результаты тех исследований, где мощность дозы превышала 120 мГр/сут, что следует рассматривать как острое, а не хроническое облучение [8]. Не допускалась экстраполяция данных, полученных для острого

облучения, на эффекты хронического облучения. Не рассматривались генетические эффекты и эффекты на эмбрионы, так же как и стимулирующее, и адаптационное действие.

Согласно рекомендациям МКРЗ, радиационные эффекты ионизирующего излучения на биоту подразделяют на три группы [2]. «Ухудшение здоровья» (в терминологии МКРЗ — *morbidity*) у млекопитающих включает негативные изменения состава крови, структуры и функционирования органов и тканей, нарушения в работе иммунной системы, в том числе иммунного ответа на заражение, нарушения в работе нервной системы. «Ухудшение репродуктивной функции» (в терминологии МКРЗ — *reproduction*) включает морфологические и функциональные отклонения в репродуктивных органах, бесплодие, снижение численности и качества потомства. Эффект «сокращение жизни» (в терминологии МКРЗ — *mortality*) при низких уровнях облучения может проявляться в виде сокращения численности старших возрастных групп, а также быть суммарным результатом одного или нескольких эффектов на ухудшение здоровья.

Для целей непараметрического статистического анализа собранные данные были подготовлены в виде форматированных записей. Каждая запись содержит следующую информацию: вид организма, мощность дозы (Гр/сут), краткое описание эффекта (ухудшение здоровья, воспроизводства, сокращение жизни), тип эффекта. Записи выстроены в порядке возрастания мощности дозы с присвоением порядкового номера — ранга записи. Таким образом, был сформирован ряд упорядоченных возрастающих мощностей дозы $x_1, x_2, \dots, x_N$, этим упорядоченным значениям присвоены ранги от 1 до N , где N — общее число записей в ряде данных.

В табл. 1 приведен ряд данных для млекопитающих с относительно высокой (более 5 лет) продолжительностью жизни. Для млекопитающих с коротким жизненным циклом (до 5 лет) описание ранжированного ряда данных приведено в нашей предыдущей статье [4]. Сформированные ряды данных включают 118 записей для млекопитающих с высокой продолжительностью жизни и 92 записи для млекопитающих с низкой продолжительностью жизни. В табл. 1 типы эффекта MORB и REPR означают ухудшение здоровья или воспроизводства соответственно.

Ввиду очень большого количества биологических видов в природе, распределение радиационной чувствительности видов предполагалось непрерывным. Распределение рангов является непрерывным

Таблица 1. Ранжированный ряд данных по эффектам хронического облучения для долгоживущих видов млекопитающих
Table 1. Ranked data on the effects of chronic exposure for long-lived mammalian species

Ранг	Мощность дозы. Гр/сут	Организм	Описание эффекта и ссылка на источник данных	Тип эффекта
1	2×10^{-5}	Человек	Понижение числа лейкоцитов после 117 недель облучения [10]	MORB
2	4×10^{-5}	Человек	Незначительные сдвиги в составе периферической крови после 3 лет облучения [10]	MORB
3	1×10^{-4}	Человек	Цитологические изменения в крови (в гранулоцитах и лимфоцитах) [6, 11, 12]	MORB
4	1×10^{-4}	Человек	Компенсаторное усиление активности костного мозга в ответ на ускоренную деструкцию клеток кроветворной ткани [6]	MORB
5	1×10^{-4}	Человек	Легкие сдвиги нейрососудистой регуляции, некоторое увеличение числа невротических состояний [6, 11]	MORB
6	1×10^{-4}	Человек	Лейкопения [10]	MORB
7	1.3×10^{-4}	Человек	Синдром функциональной лабильности нервной и регуляторной деятельности [6]	MORB
8	2×10^{-4}	Кролик	Снижение фагоцитарной активности [10]	MORB
9	2×10^{-4}	Человек	Лейкопения [10]	MORB
10	2×10^{-4}	Человек	Качественные изменения элементов крови, гранулоцитопения, снижение гемоглобина, учащение анемии при длительном воздействии [10]	MORB
11	2×10^{-4}	Человек	Изменения в составе периферической крови после 3 лет облучения [10, 13]	MORB
12	3×10^{-4}	Человек	Симптомы нейроциркуляторной дистонии при накоплении дозы выше 0.7–1 Зв [6, 11]	MORB
13	3×10^{-4}	Человек	Понижение числа лейкоцитов на 3–9% после 117 недель облучения [10, 13]	MORB
14	4×10^{-4}	Человек	Уменьшение количества нейтрофилов и лимфоцитов [10, 13]	MORB
15	4×10^{-4}	Человек	Синдром функциональной лабильности нервной и регуляторной деятельности, изменение реакций на раздражители [6, 11, 14]	MORB
16	5×10^{-4}	Собака	Снижение эффективности выработки отрицательных условных рефлексов [10]	MORB
17	5×10^{-4}	Человек	Цитологические изменения в крови (в гранулоцитах и лимфоцитах) [6, 12]	MORB
18	5×10^{-4}	Человек	Качественные изменения элементов крови, гранулоцитопения, снижение гемоглобина, учащение анемии при длительном воздействии [10, 13]	MORB
19	5.5×10^{-4}	Человек	Негативные изменения в яичниках [15]	REPR
20	6×10^{-4}	Собака	Увеличение процента опухолей [16]	MORB
21	6×10^{-4}	Собака	Нарушения холинэргических процессов с изменением активности ферментов [17]	MORB
22	6×10^{-4}	Собака	Изменения азотистого обмена — значительное повышение глутамина в головном мозге через 3–5 лет облучения, в дальнейшем его снижение в мозге и печени [17, 18]	MORB
23	6×10^{-4}	Собака	Увеличение количества аутоантител, фиксированных на эритроцитах крови, после 7 месяцев облучения более чем у 50% облученных собак [17]	MORB
24	6×10^{-4}	Собака	Увеличение уровня противотканевых антител к антигенам ткани почек на 3-м году облучения [17]	MORB
25	6×10^{-4}	Собака	Неустойчивые колебания в концентрациях различных типов клеток крови [17]	MORB
26	6×10^{-4}	Собака	Увеличение соотношения числа клеток с хромосомными aberrациями к концу 2-го года облучения [17]	MORB
27	6×10^{-4}	Собака	Снижение концентрации сперматозоидов начиная с 20-го месяца облучения до нижнего уровня колебаний в контроле [17]	MORB
28	6×10^{-4}	Собака	Признаки гипофункции щитовидной железы [17]	MORB

29	6×10^{-4}	Собака	Увеличение массы надпочечников, склерозирование капсулы, аденоматозные узелки [17, 19]	MORB
30	6×10^{-4}	Собака	Изменение кривой выживания собак – снижение доли долгожителей [17]	MORB
31	6×10^{-4}	Собака	Негативные изменения в состоянии яичников [20]	REPR
32	6×10^{-4}	Собака	Уменьшение функциональной активности репродуктивных органов [21]	REPR
33	7×10^{-4}	Человек	Симптомы нейроциркуляторной дистонии при накоплении дозы выше 0.7–1 Зв [6, 11, 14]	MORB
34	7×10^{-4}	Человек	Снижение числа лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов эритроцитов, увеличение моноцитов после 3-летнего облучения [10, 13, 22]	MORB
35	1×10^{-3}	Человек	Компенсаторное усиление активности костного мозга в ответ на ускоренную деструкцию клеток кроветворной ткани, при продолжительном облучении — истощение [6]	MORB
36	1×10^{-3}	Человек	Снижение тромбоцитов после многолетнего облучения [10, 13, 22]	MORB
37	1×10^{-3}	Человек	Негативные сдвиги в системе крови, снижение числа лейкоцитов [17, 22]	MORB
38	1×10^{-3}	Человек	Астенический синдром, признаки хронической лучевой болезни при накоплении доз более 1 Зв [6]	MORB
39	1×10^{-3}	Человек	Региональные нарушения периферического кровообращения в коже, конечностях, головном мозге при суммарных дозах более 0.5 Зв [6, 11, 23]	MORB
40	1×10^{-3}	Кролик	Незначительные качественные изменения лимфоцитов [10]	MORB
41	1×10^{-3}	Собака	Небольшое уменьшение количества спермы [10]	REPR
42	1.1×10^{-3}	Кролик	Незначительные качественные изменения лимфоцитов [10]	MORB
43	1.1×10^{-3}	Человек	Снижение репродуктивного потенциала [6, 15]	REPR
44	1.5×10^{-3}	Человек	Снижение числа лейкоцитов, гранулоцитов лимфоцитов, эритроцитов, увеличение моноцитов после 3-летнего облучения [10]	MORB
45	1.6×10^{-3}	Собака	Негативные изменения в гонадах [21]	REPR
46	1.7×10^{-3}	Собака	Гипергликемия у облученных собак после теста с физической нагрузкой на 10-й месяц облучения [17, 24]	MORB
47	1.7×10^{-3}	Собака	Нарушения холинэргических процессов с изменением активности ферментов [17]	MORB
48	1.7×10^{-3}	Собака	Изменения азотистого обмена — значительное повышение глутамина в головном мозге через 3 года облучения, в дальнейшем его снижение в мозге и печени [17, 18]	MORB
49	1.7×10^{-3}	Собака	Увеличение количества аутоантител, фиксированных на эритроцитах крови, обнаружено после 7 мес. облучения более чем у 50 % облученных собак [17]	MORB
50	1.7×10^{-3}	Собака	Увеличение уровня противотканевых антител к антигенам ткани почек на 8-м месяце облучения через 1 год облучения [17]	MORB
51	1.7×10^{-3}	Собака	Облученные собаки плохо переносили тесты на физические нагрузки [16]	MORB
52	1.7×10^{-3}	Собака	Снижение концентрации лейкоцитов в крови облученных собак [17]	MORB
53	1.7×10^{-3}	Собака	Увеличение доли клеток с хромосомными aberrациями к концу 1-го года облучения [17]	MORB
54	1.7×10^{-3}	Собака	Снижение концентрации и подвижности сперматозоидов через 8–10 месяцев облучения [17]	REPR
55	1.7×10^{-3}	Собака	Гипофункция щитовидной железы, дистрофические нарушения [17]	MORB
56	1.7×10^{-3}	Собака	Увеличение массы надпочечников, утолщение капсулы, крупные узелковые разрастания ткани [17, 19]	MORB
57	1.7×10^{-3}	Собака	Повреждение гонад [20]	REPR
58	2×10^{-3}	Человек	Наращение случаев лейкопении, снижение тромбоцитов, колебания ретикулоцитов, замедление свертываемости крови [10]	MORB

59	2.5×10^{-3}	Свинья	Уменьшение числа эмбрионов у облученных животных [25]	REPR
60	3×10^{-3}	Человек	Нарастание случаев лейкопении, снижение тромбоцитов, колебания ретикулоцитов [10]	MORB
61	3×10^{-3}	Человек	Замедление свертываемости крови [10, 13]	MORB
62	3.3×10^{-3}	Собака	Олигоспермия [16]	REPR
63	3.4×10^{-3}	Собака	Негативные изменения в глазах: увеличение случаев конъюнктивита, ускорение темпов помутнения хрусталика и развития атеросклероза сетчатки [17]	MORB
64	3.4×10^{-3}	Собака	Облученные животные плохо переносят физическую нагрузку [17]	MORB
65	3.4×10^{-3}	Собака	Облученные собаки имеют нарушения терморегуляции, плохо переносят тест с тепловой нагрузкой [17, 26]	MORB
66	3.4×10^{-3}	Собака	Гипергликемия у облученных собак после теста с физической нагрузкой, 3-й год облучения [17, 24]	MORB
67	3.4×10^{-3}	Собака	Ухудшение холинэргических процессов с изменением активности ферментов [17]	MORB
68	3.4×10^{-3}	Собака	Увеличение количества аутоантител, фиксированных на эритроцитах крови, обнаружено после 7 месяцев облучения более чем у 50% облученных собак [17]	MORB
69	3.4×10^{-3}	Собака	Увеличение уровня противотканевых антител к антигенам ткани почек через 1 год облучения [17]	MORB
70	3.4×10^{-3}	Собака	Ухудшение выработки условных рефлексов у облученных собак, увеличение количества ошибок (накопленные дозы 0.1–0.2 Гр) [17]	MORB
71	3.4×10^{-3}	Собака	В периферической крови увеличение доли нейтрофилов с пониженной жизнеспособностью [17]	MORB
72	3.4×10^{-3}	Собака	Патологические изменения в щитовидной железе, печени и почках [16]	MORB
73	3.4×10^{-3}	Собака	Увеличение доли клеток с хромосомными aberrациями к концу 1-го года облучения [17]	MORB
74	3.4×10^{-3}	Собака	Значительное снижение концентрации и подвижности сперматозоидов начиная с 8-го месяца облучения, к концу 2-го года облучения составляло 25–30% от контроля, увеличено число атипичных клеток [17]	REPR
75	3.4×10^{-3}	Собака	После 2 лет облучения количество сперматозоидов составляло 25–30% от контроля, увеличено число атипичных половых клеток [17]	REPR
76	3.4×10^{-3}	Собака	Начальные признаки дистрофии семенников облученных собак [17, 20]	REPR
77	3.4×10^{-3}	Собака	Снижение массы семенников, начиная со 2-го года облучения, атрофические и склеротические изменения нарастали с увеличением времени облучения [17, 20]	REPR
78	3.4×10^{-3}	Собака	Гипофункция щитовидной железы, дистрофические нарушения [17]	MORB
79	3.4×10^{-3}	Собака	Капсула надпочечников склерозирована с массой узелковых разрастаний, аденомы, некротические участки; признаки ускоренного старения [17, 19]	MORB
80	3.4×10^{-3}	Собака	Признаки истощения в системе гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников с 3-го года облучения [27, 28]	MORB
81	3.4×10^{-3}	Собака	Сниженная физическая работоспособность сохранялась длительное время после окончания 6-летнего облучения [17]	MORB
82	3.4×10^{-3}	Собака	Отдаленные последствия 3–6-летнего облучения: опухоли развивались в 2–3 раза чаще, чем в контроле, характерны множественные опухоли [16, 17]	MORB
83	3.4×10^{-3}	Собака	Гипоспермия [20]	REPR
84	3.4×10^{-3}	Собака	Повреждение яичек, гипоспермия [21]	REPR
85	3.4×10^{-3}	Собака	Негативные морфологические изменения в яичках [16]	REPR
86	4.3×10^{-3}	Собака	Временная стерильность самцов [15]	REPR
87	5×10^{-3}	Собака	Лимфопения, снижение числа сперматозоидов [10]	MORB

88	5×10^{-3}	Собака	Атрофия гонад у самцов, гипоспермия [10]	REPR
89	5.2×10^{-3}	Собака	Уменьшение сперматогенеза [16]	REPR
90	6×10^{-3}	Собака	Прогрессивное снижение числа сперматозоидов [10]	REPR
91	6×10^{-3}	Собака	Уменьшение в количестве и снижение качества сперматозоидов [10]	REPR
92	6×10^{-3}	Собака	Временная стерильность самцов [29]	REPR
93	1×10^{-2}	Кролик	Умеренные изменения периферической крови (уменьшение гранулоцитов и лимфоцитов) [10]	MORB
94	1×10^{-2}	Обезьяны	Нарушения процессов кроветворения в костном мозге после фракционированного облучения с суммарной дозой 8.26 Гр в отдаленный период после окончания облучения [30]	MORB
95	1×10^{-2}	Кролик	Негативные изменения в крови облученных животных [31]	MORB
96	1×10^{-2}	Свинья	снижение репродуктивной способности [25]	REPR
97	1.1×10^{-2}	Кролик	Увеличение частоты возникновения рака матки [10]	MORB
98	1.1×10^{-2}	Собака	Отчетливые морфологические и функциональные изменения семенников и яичников, через 5–12 месяцев облучения [10, 13]	REPR
99	1.6×10^{-2}	Собака	Отчетливые морфологические и функциональные изменения гонад через 5–12 месяцев облучения [10, 13]	REPR
100	1.9×10^{-2}	Собака	Ухудшение состава крови; повреждение костного мозга [32]	MORB
101	2×10^{-2}	Корова	Негативные изменения в крови [33]	MORB
102	2×10^{-2}	Кролик	Снижение веса у кроликов; увеличение процента опухолей [31]	MORB
103	2×10^{-2}	Собака	Уменьшение эвакуаторной функции желудка, уменьшение количества и кислотности желудочного сока [10]	MORB
104	2.3×10^{-2}	Испанский козел	Ухудшение состава крови [34]	MORB
105	2.3×10^{-2}	Испанский козел	Снижение качества и количества сперматозоидов [34, 35]	REPR
106	2.9×10^{-2}	Обезьяна	Лейкопения, тромбопения, умеренная анемия [10]	MORB
107	3.5×10^{-2}	Собака	Увеличение частоты опухолей негативные изменения в крови [36]	MORB
108	3.5×10^{-2}	Собака	Негативные изменения в крови [36]	MORB
109	3.5×10^{-2}	Собака	Дегенеративные болезни и опухоли [37]	MORB
110	4×10^{-2}	Кролик	Негативные изменения в крови, опухоли [31]	MORB
111	4.9×10^{-2}	Собака	Дегенеративные болезни и злокачественные образования в тканях [37]	MORB
112	5.7×10^{-2}	Обезьяна	Лейкопения, тромбопения, умеренная анемия [10]	MORB
113	6.5×10^{-2}	Испанский козел	Негативные изменения в составе крови [34]	MORB
114	6.5×10^{-2}	Испанский козел	Уменьшение количества сперматозоидов и ухудшение качества спермы [34, 35]	REPR
115	7×10^{-2}	Собака	Увеличение заболеваемости; появление опухолей; негативные изменения в крови [36]	MORB
116	7.1×10^{-2}	Шетландский пони	Ухудшение сердечной деятельности; затруднение дыхания, нарушение терморегуляции [38]	MORB
117	8.8×10^{-2}	Кролик	Увеличение частоты возникновения рака матки [10, 13]	MORB
118	1.1×10^{-1}	Собака	Уменьшение эвакуаторной функции желудка, снижение кислотности желудочного сока [10, 13]	MORB

Таблица 2. Табличные значения рангов данных при оценке доверительных интервалов в непараметрической статистике с бета-распределением [9]**Table 2.** Table values of ranks for estimating confidence intervals in non-parametric statistics with beta-distribution [9]

Длина ряда N	Ранг k в ряде при заданной доверительной вероятности α					
	$\alpha = 0.025$	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$	$\alpha = 0.25$	$\alpha = 0.95$	$\alpha = 0.975$
85–92	1	1	2	3	9	10
113–123	2	2	3	4	11	12

и однородным с бета-распределением позиции случайно выбранного значения данных [9]. Распределение k -го ранга в наборе из N ранжированных значений следует β -распределению с параметрами $(k, N+1-k)$. Совокупная плотность вероятности для бета-распределения (α, k, N) может быть вычислена для различных значений параметров. Детальное описание метода, примененного для анализа экотоксикологических данных, представлено в работе [9].

При непараметрическом статистическом анализе оценивается наименьшая мощность дозы в ранжированном ряде данных, ниже которой радиационные эффекты описаны только в малой части записей. Величина нижнего граничного (порогового) значения D_5 определяется как мощность дозы хронического облучения, ниже которой только в 5% записей содержится информация о наличии статистически достоверного негативного радиобиологического эффекта, а в остальных 95% записей содержится информация о наличии эффекта при мощностях дозы выше пороговой величины. Значение D_5 определяется следующим образом [4, 9]: в упорядоченном наборе данных длиной N искомая величина ранга записи для D_5 определяется как $Y = 0.05 \times (N + 1)$, если полученное число оказывается не целым, то в качестве ранга k выбирается ближайшее целое число ниже Y . Консервативная оценка D_5 соответствует величине мощности дозы x_k соответствующей записи с рангом k [4, 9].

Двусторонний 95%-ный доверительный интервал для D_5 определяли с помощью совокупной плотности вероятности для β -распределения (α, k, N) по табл. 2 для $\alpha = 0.05$ и $\alpha = 0.95$; в ряде данных для долгоживущих млекопитающих ($N=118$) границы 95%-ного доверительного интервала соответствуют рангу $k_1 = 2$ для нижней границы и рангу $k_2 = 11$ для верхней границы.

Подробная таблица с рассчитанными рангами k для различного размера наборов данных ($N \leq 200$) и разными α приведена в [9]. При отсутствии данных в таблице для определения границ доверительного интервала совокупная плотность вероятности β -распределения (α, k, N) может быть рассчитана как стандартная функция в Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценок нижних границ проявления радиационных эффектов D_5 и доверительных интервалов (хроническое облучение) для млекопитающих с низкой и высокой продолжительностью жизни, полученные с помощью непараметрической статистики, представлены в табл. 3. Сравнение нижних порогов радиационных эффектов показывает, что долгоживущие биологические виды оказываются на порядок более уязвимыми по отношению к хроническому радиационному воздействию по сравнению с короткоживущими видами. Различие в радиочувствительности является статистически

Таблица 3. Статистическая оценка нижней границы мощности дозы, при которой наблюдаются детерминированные радиобиологические эффекты у млекопитающих с разной естественной продолжительностью жизни в условиях хронического облучения**Table 3.** Statistical estimate of the lower dose rate threshold for deterministic radiobiological effects in mammals with different natural life expectancies under conditions of chronic irradiation

Организмы	D_5 , мГр/сут	95 %-ный доверительный интервал, мГр/сут
Млекопитающие с низкой продолжительностью жизни	1.0	0.5–1.1
Млекопитающие с высокой продолжительностью жизни	0.1	0.04–0.3

достоверным, 95 %-ные доверительные интервалы не пересекаются.

Значительное различие в радиочувствительности наглядно видно на рис. 1, где для долгоживущих и короткоживущих организмов представлены кумулятивные распределения радиационных эффектов в зависимости от мощности дозы хронического облучения. Распределения сдвинуты относительно друг друга при всех мощностях дозы и не пересекаются, при этом кривая эффектов для долгоживущих видов организмов заметно сдвинута в сторону меньших интенсивностей облучения, что говорит о радиационной уязвимости более крупных долгоживущих млекопитающих по сравнению с мелкими короткоживущими видами.

Таким образом, использование единого критерия 1 мГр/сут в качестве нижнего граничного значения появления негативных радиобиологических эффектов для всех млекопитающих может привести к недооценке последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды. В рекомендациях [39] введено понятие «индекс экологического риска», который определяется как отношение мощности дозы хронического облучения природного организма к нижнему граничному значению мощности дозы, при превышении которого наблюдаются детерминированные радиобиологические эффекты. Проведенный анализ показывает, что при оценке индекса экологического риска для млекопитающих необходимо использовать в качестве граничных (пороговых значений) мощности дозы хронического β - и γ -облучения следующие уровни: 0.1 мГр/сут для млекопитающих с продолжительным жизненным циклом и 1 мГр/сут для млекопитающих с низкой естественной продолжительностью жизни. Эти же уровни могут быть использованы для расчета производных характеристик — контрольных уровней содержания радионуклидов в воде, донных отложениях, атмосферном воздухе и почве, при которых обеспечивается радиационная безопасность млекопитающих, населяющих природные экосистемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение нижних граничных (пороговых) значений мощности дозы хронического облучения, при которых появляются негативные радиационные эффекты для природной биоты, дает возможность установить количественные критерии радиационной безопасности окружающей среды. Для уточнения пороговых значений для млекопитающих данные по радиобиологическим эффектам сгруппированы

в два массива — для животных с коротким и длинным естественным жизненным циклом. Анализ выполнен методом непараметрической статистики, и он показал, что нижний порог детерминированных радиационных эффектов при хроническом облучении долгоживущих млекопитающих составляет 0.1 мГр/сут, с 95%-ным доверительным интервалом 0.04–0.3 мГр/сут. Это мощность дозы, ниже которой радиационные эффекты отмечены менее чем в 5% из массива данных, при этом более 95% данных содержат сообщения о радиационных эффектах при более высоких уровнях облучения. Для млекопитающих с коротким естественным жизненным циклом это пороговое значение на один порядок величины выше — 1 мГр/сут, с 95%-ным доверительным интервалом 0.5–1.1 мГр/сут. Таким образом, количественные критерии радиационной безопасности для долгоживущих и короткоживущих видов млекопитающих различаются, что необходимо учитывать при оценке экологического риска радиационного загрязнения окружающей среды.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена без целевого финансирования.

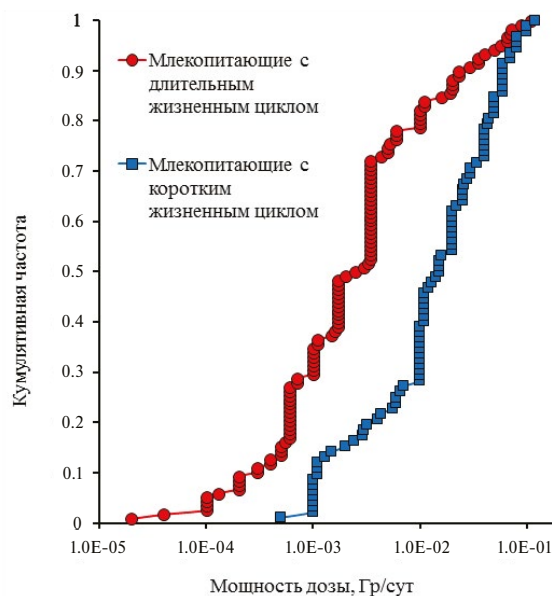


Рис. 1. Кумулятивная частота распределения мощности дозы хронического облучения, при которой были обнаружены радиационные эффекты у млекопитающих с высокой и низкой естественной продолжительностью жизни.

Fig. 1. Cumulative frequency distribution of chronic dose rate at which radiation effects were detected in mammals with high and low natural life expectancy.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. Safety Standards Series, GSR Part 3. International Basic Safety Standards. Vienna: IAEA, 2014. 458 p.
2. ICRP Publication 108. Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants. *Ann. ICRP*. 2009;38(4–6), 1–251.
3. ICRP Publication 124. Protection of the environment under different exposure situations. *Ann. ICRP*. 2014;43(1):1–59.
4. Sazykina T.G., Kryshev A.I., Sanina K.D. Non-parametric estimation of thresholds for radiation effects in vertebrate species under chronic low-LET exposures. *Radiat. Environ. Biophys.* 2009;48(4):391–404.
5. Sazykina T.G. Population sensitivities of animals to chronic ionizing radiation – model predictions from mice to elephants. *J. Environ. Radioact.* 2018;182:177–182.
6. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина, 1971. 384 с. [Guskova A.K., Baysogolov G.D. Luchevaya bolezнь cheloveka = Human radiation sickness. Moscow: Meditsina, 1971. 384 p. (In Russ.)]
7. Сазыкина Т.Г., Крышев А.И., Крышев И.И. Моделирование радиоэкологических процессов в окружающей среде. М.: Мaska, 2022. 638 с. [Sazykina T.G., Kryshev A.I., Kryshev I.I. Modelirovanie radioekologicheskikh protsessov v okruzhayuschey srede = Modelling of radioecological processes in the environment. Moscow: Maska, 2022. 638 p. (In Russ.)]
8. Bond V.P., Fliedner T.M., Archambeau J.O. Mamalian radiation lethality: A disturbance in cellular kinetics. New York: Academic Press, 1965. 340 p.
9. Van der Hoeven N. Estimating the 5-percentile of the species sensitivity distributions without any assumptions about the distribution. *Ecotoxicology*. 2001;10:25–34.
10. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Особенности хронического действия малых доз радиации на животных. В кн.: Основы радиационной биологии. М.: Наука, 1964. С.238–249. [Moskalyov Yu.I., Streltsova V.N. Osobennosti khronicheskogo deystviyaemalyykh doz radiatsii na zhivotnykh = Specifics of chronic exposure to low doses of radiation on animals. In: Fundamentals of radiation biology. Moscow: Nauka, 1964. P. 238–249. (In Russ.)]
11. Гуськова А.К., Шакирова И.Н. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение (обзор). *Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1989;89(2):138–142. [Guskova A.K., Shakirova I.N. Reaktsiya nervnoy sistemy na povrezhdayushee ioniziruyushee izluchenie (obzor) = Nervous system response to damaging ionizing radiation (a review). *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 1989;89(2):138–142 (In Russ.)].
12. Муksiнова К.Н., Мушкачева Г.С. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. М.: Энергоатомиздат, 1990. 160 с. [Muksinova K.N., Mushkacheva G.S. Kletochnye i molekulyarnye osnovy perestroyki krovetvoreniya pri dlitelnom radiatsionnom vozdeystvii = Cellular and molecular bases of hematopoiesis restructuring during long-term radiation exposure. Moscow: Energoatomizdat, 1990. 160 s. (In Russ.)]
13. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Отдаленные последствия радиационного поражения. Неопухолевые формы. В кн.: Итоги науки и техники. Радиационная биология. Т.6. М: ВИНТИ, 1987. 217 с. [Moskalyov Yu.I., Streltsova V.N. Otdalennyye posledstviya radiatsionnogo porazheniya. Neopukholevyye formy = Remote consequences of radiation damage. Non-tumor forms. In: Results of Science and Technology. Radiation Biology. V.6. Moscow: VINITI, 1987. 217 p. (In Russ.)]
14. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. Воронеж: Научная книга, 2015. 536 с. [Ushakov I.B., Fedorov V.P. Malye radiatsionnyye vozdeystviya i mozg = Low-level radiation exposure and the brain. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2015. 536 p. (In Russ.)]
15. BEIR-III: The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, Division of Medical Sciences, Assembly of Life Sciences, National Research Council, National Academy of Sciences. Washington, DC: National Academy Press, 1980. 524 p.
16. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В., Антипенко Д.Б. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. М.: Энергоатомиздат, 1986. 195 с. [Grigoryev Yu.G., Popov V.I., Shafirkin A.V., Antipenko D.B. Somaticheskie efekty khronicheskogo gamma-oblucheniya = Somatic effects of chronic gamma irradiation. Moscow: Energoatomizdat, 1986. 195 p. (In Russ.)]
17. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов. М.: Экономика, 2009. 639 с. [Shafirkin A.V., Grigoryev Yu.G. Mezplanetnyye i orbitalnye kosmicheskie polyoty. Radiatsionnyi risk dlya kosmonavtov = Interplanetary and orbital space flights. Radiation risk for astronauts. Moscow: Ekonomika, 2009. 639 p. (In Russ.)]
18. Пикuleв А.Т., Черногузов В.М., Шолух М.В. Механизмы действия радиации на биологические мембраны и возбудимые системы. В кн.: Тез. докл. Всесоюз. Конф. и пленума научного совета по радиобиологии АН СССР, Тбилиси, 10–15.11.1976. Тбилиси: Мецниереба, 1976. С.59–60. [Pikulev A.T., Chernoguzov V.M., Sholukh M.V. Mekhanizmy deystviya radiatsii na biologicheskie membrany i vzbudimye sistemy = Mechanisms of action of radiation on biological membranes and excitable systems. In: Abstracts of the conference and plenum of scientific council on radiobiology of the USSR Academy of Science, Tbilisi, 10–15.11.1976. Tbilisi: Metsnerieba, 1976. P.59–60. (In Russ.)]
19. Шиходыров В.В., Шувыркина И.Д. Морфологические изменения в коре надпочечных желез собак при хроническом воздействии малых доз ионизирующей радиации. В кн.: Тез. докл. на всесоюз. симп. «Хроническое действие внешнего гамма-облучения на организм собак», Истра, 16–20.10.1972. М.: Институт медико-биологических проблем Минздрава СССР, 1972. С. 165–168. [Shikhodyrov V.V., Shuvyrkina I.D. Morfologicheskie izmeneniya v kore nadpochechnykh zhelez sobak pri khronicheskom vozdeystvii malykh doz ioniziruyushchey radiatsii = Morphological changes

- in the adrenal cortex of dogs with chronic exposure to low doses of ionizing radiation. In: Abstracts of the symposium «Chronic effects of external gamma irradiation on dogs», Istra, 16–20.10.1972. Moscow: Institute for medical and biological problems, USSR Health Ministry, 1972. P. 165–168. (In Russ.)]
20. Плахута-Плакутина Г.И. Сперматогенез у собак при хроническом многолетнем гамма облучении и в пострadiационный период. *Космич. биология и авиакосм. медицина*. 1978;12(6):50–55. [Plakhuta-Plakutina G.I. Spermatogenez u sobak pri khronicheskom mnogoletnem gamma obluchenii i v postradiatsionnyi period = Spermatogenesis in dogs with chronic long-term gamma irradiation and in the post-irradiation period. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya medicina*. 1978;12(6):50–55. (In Russ.)]
 21. Федорова Н.Л., Маркелов Б.А. Функциональная активность семенников собак, подвергшихся хроническому гамма-облучению в течение 3-летнего периода. *Космич. биология и авиакосмич. медицина*. 1978;12(1):42–47. [Fedorova N.L., Markelov B.A. Funktsionalnaya aktivnost semennikov sobak, podvergshikhsya khronicheskomu gamma-oblucheniiu v techenie 3-letnego perioda = Functional activity of testes of dogs chronically gamma-irradiated over a 3-year period. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya medicina*. 1978;12(1):42–47. (In Russ.)]
 22. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с. [Moskalyov Yu.I. Otdalennyye posledstviya ioniziruyuschikh izlucheniye = Remote effects of ionizing radiation. Moscow: Meditsina, 1991. 464 p. (In Russ.)]
 23. Давыдов Б.И., Ушаков И.Б. Федоров В.П. Радиационное поражение головного мозга. М.: Энергоатомиздат, 1991. 239 с. [Davydov B.I., Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiatsionnoe porazhenie головного mozga = Radiation damage to the brain. Moscow: Energoatomizdat, 1991. 239 p. (In Russ.)]
 24. Ахунов А.А. Изменение содержания сахара в крови у собак при 6-летнем хроническом гамма-облучении. *Космич. биология и авиакосмич. медицина*. 1978;12(5):35–39. [Akhunov A.A. Izmenenie soderzhaniya sakhara v krovi u sobak pri 6-letnem khronicheskom gamma-obluchenii = Changes in the blood sugar levels in dogs after 6 years of chronic gamma irradiation. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1978;12(5):35–39. (In Russ.)]
 25. Erickson B.H., Martin P.G. Reproductive and genetic effects of continuous prenatal irradiation in the pig. *Teratology*. 1984;30:99–106.
 26. Петровнин М.Г., Попова Н.А. Реакция на тепловую нагрузку хронически облучаемых собак. В кн.: Тез. докл. на всесоюз. симп. «Хроническое действие внешнего гамма-облучения на организм собак», Истра, 16–20.10.1972. М.: Институт медико-биологических проблем Минздрава СССР, 1972. С. 63–65. [Petrovnin M.G., Popova N.A. Reaktsiya na teplovuyu nagruzku khronicheski obluchaemykh sobak = Heat stress response in chronically exposed dogs. In: Abstracts of the symposium «Chronic effects of external gamma irradiation on dogs», Istra, 16–20.10.1972. Moscow: Institute for medical and biological problems, USSR Health Ministry, 1972. P. 63–65. (In Russ.)]
 27. Александров С.Н. Патогенез сокращения продолжительности жизни облученных биологических объектов. В кн.: Современные проблемы радиобиологии. М.: Атомиздат, 1978. С.192–207. [Aleksandrov S.N. Patogenez sokrascheniya prodolzhitelnosti zhizni obluchennykh biologicheskikh objektov = Pathogenesis of reduced life expectancy of irradiated biological objects. In: Modern problems of radiobiology. Moscow: Atomizdat, 1978. P.192–207. (In Russ.)]
 28. Александров С.Н. Отдаленная лучевая патология млекопитающих: неопухолевые и опухолевые проявления отдаленной лучевой патологии, основы профилактики отдаленной лучевой патологии и терапии радиационных поражений. СПб.: Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, 2019. 258 с. [Aleksandrov S.N. Otdalennaya lucheovaya patologiya mlekopitayushchikh: neopukholevye i opukholevye proyavleniya otdalennoy luchevoy patologii, osnovy profilaktiki otdalennoy luchevoy patologii i terapii radiatsionnykh porazheniy = Remote radiation pathology of mammals: non-tumor and tumor manifestations of remote radiation pathology, principles of prevention of remote radiation pathology and therapy of radiation injuries. St.-Petersburg: Russian scientific centre for radiology and surgery technology named after Academician A.M. Granov, 2019. 258 p. (In Russ.)]
 29. Casarett G.W. Pathological changes after protracted exposure to low dose radiation. In: Late Effects of Radiation: Proceedings of a Colloquium. London: Taylor and Francis, 1970. P.85–100.
 30. Джикидзе Э.К., Косиченко Л.П., Куксова М.И. Морфологические и цитогенетические изменения в костном мозге обезьян в отдаленные сроки после хронического облучения в малых дозах. *Радиобиология*. 1980;20(2):281–284. [Dzhikidze E.K., Kosichenko L.P., Kuksova M.I. Morfologicheskie i tsitogeneticheskie izmeneniya v kostnom mozge obez'yan v otdalennyye sroki posle khronicheskogo oblucheniya v malykh dozakh = Morphological and cytogenetic changes in the bone marrow of monkeys in the late stages after chronic irradiation with low doses. *Radiobiologiya*. 1980;20(2):281–284. (In Russ.)]
 31. Lorenz E., Jacobson L.O., Heston W. et. al. Effects of long-continued total-body gamma irradiation of mice, guinea pigs, and rabbits. III. Effects of life span, weight, blood picture and carcinogenesis and the role of intensity of radiation. In: Biological Effects of External X and gamma Radiation. New York: McGraw-Hill, 1954. P.24–248.
 32. Nothdurft W., Flidner T.M., Fritz T.E., Seed T.M. Response of hemopoiesis in dogs to continuous low dose rate total body irradiation. *Stem Cells*. 1995;13(S1):261–267.
 33. Антропова З.Г., Белова Е.И., Дибобес И.К. и др. Итоги изучения и опыт ликвидации последствий аварийного загрязнения территории продуктами деления урана. М.: Энергоатомиздат, 1990. 143 с. [Antropova Z.G., Belova E.I., Dibobes I.K. et.al. Itogi izucheniya i opyt likvidatsii posledstviy avariynogo zagryazneniya territorii produktami deleniya urana = Results of the study and experience of eliminating the consequences of accidental contamination of the territory with uranium fission products. Moscow: Energoatomizdat, 1990. 143 p. (In Russ.)]
 34. Hupp E.W. Effects of continuous life-time irradiation of Spanish goats. In: Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation. Proceedings of a Symposium, Chicago, 03–07.11.1975, organized by the IAEA and WHO. Vienna: IAEA, 1976. P. 119–126.

35. Austin J.W., Hupp E.W. Reproductivity of female Spanish goats exposed continuously to gamma-radiation. *J. Radiat. Biol.* 1969;15(4):363–368.
36. Fritz T.E., Norris W.P., Tolle D.V. et.al. Relationship of dose rate and total dose to responses of continuously irradiated beagles. In: Late Biological Effects of Ionizing Radiation. Proceedings of a Symposium, Vienna, 13–17.03.1978. Vienna: IAEA, 1978. P. 71–82.
37. Norris W.P., Tyler S.A., Sacher G.A. An interspecies comparison of responses of mice and dogs to continuous ^{60}Co γ -irradiation. In: Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation. Proceedings of a Symposium, Chicago, 03–07.11.1975, organized by the IAEA and WHO. Vienna: IAEA, 1976. P. 147–156.
38. Brown D.G. Physiological response to exercise of irradiated and non-irradiated Shetland ponies: a 5-year study. *Am. J. Veterin. Res.* 1978;5:645–652.
39. Порядок оценки риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды по данным мониторинга радиационной обстановки. Рекомендации Росгидромета Р 52.18.923-2022. Обнинск: Росгидромет, 2023. 22 с. [Poryadok otsenki riska ot radioaktivnogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy po dannym monitoringa radiacionnoy obstanovki = Procedure for assessment of risk from radioactive contamination of the environment on a basis of the radiation monitoring data. Recommendations of Rosgidromet: R 52.18.923-2022. Obninsk: Rosgidromet, 2023. 22 p. (In Russ.)].

Evaluation of Threshold Levels for Effects of Chronic Exposure of Mammals with Different Life Expectancies

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

Research and Production Association «Typhoon», Obninsk, Russia

*E-mail: ecomod@yandex.ru

The lower threshold values of the chronic exposure rate, above which negative radiobiological effects appear, are assessed and compared for mammals with low and high natural life expectancy. Dataset has been prepared, containing information on the observed radiobiological effects of chronic irradiation in mammals, depending on the dose rate. The dataset includes 118 records for mammals with high life expectancy and 92 records for mammals with low life expectancy. Data were analyzed with the nonparametric statistics. The lower threshold for deterministic radiation effects of chronic exposure for long-lived mammals is 0,1 mGy/day, with a 95% confidence interval 0.04 – 0.3 mGy/day. For mammals with a short natural life cycle, this threshold value is one order of magnitude higher – 1 mGy/day, with a 95% confidence interval of 0.5–1.1 mGy/day. It is concluded that the quantitative radiation safety criteria for long-lived and short-lived mammal species differ, which should be taken into account when assessing the ecological risk of radioactive contamination of the environment.

Keywords: radiation, biota, mammals, chronic exposure, effect, nonparametric statistics, threshold level, criteria

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сазыкина Татьяна Григорьевна, ORCID 0000-0002-9082-5190, доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник НПО «Тайфун», Обнинск, Россия; e-mail: ecomod@yandex.ru

Крышев Александр Иванович, ORCID 0000-0001-6816-0260, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НПО «Тайфун», Обнинск, Россия; e-mail: ecomod@yandex.ru

Sazykina Tatiana G., ORCID 0000-0002-9082-5190, doctor of physical and mathematical sciences, major research scientist of Research and Production Association «Typhoon», Obninsk, Russia; e-mail: ecomod@yandex.ru

Kryshev Alexander I., ORCID 0000-0001-6816-0260, doctor of biological sciences, leading research scientist of Research and Production Association «Typhoon», Obninsk, Russia; e-mail: ecomod@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Сазыкина Т.Г.: идея исследования, сбор и обработка данных, подготовка таблицы 1, написание раздела «Материалы и методика».

Крышев А.И.: анализ данных, подготовка рисунка 1, написание разделов «Результаты и обсуждение» и «Заключение».

УДК 539.163:612.014.482.1:612.112.94:575.224.23:57.087

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОЗИМЕТРИЯ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПОСТУПЛЕНИИ Pu-239

© 2024 г. С. В. Осовец^{1,*}, Т. В. Азизова¹, О. А. Синельщикова¹¹Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск, Россия

*e-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 11.11.2023 г.

После доработки 04.06.2024 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Ранее полученные зависимости «доза—эффект» и «содержание радионуклида—эффект» для трех типов хромосомных aberrаций (дицентриков, стабильных aberrаций и суммарного числа aberrаций) позволили построить биодозиметрическую систему. Показано, что эта система позволяет получить оценки индивидуальных доз и содержания ²³⁹Pu в организме как при остром, так и при хроническом ингаляционном поступлении низкотранспортабельных соединений плутония у работников ПО «Маяк». Относительная погрешность индивидуальных поглощенных в легких доз облучения, которые были рассчитаны с помощью биодозиметрической системы (по стабильным ХА и суммарному количеству ХА), варьировала в пределах от 5.4 до 83.6% (в среднем 39.8%). С другой стороны, также при хроническом поступлении плутония, относительная погрешность индивидуального содержания ²³⁹Pu в организме варьировала в относительно небольших пределах: от 6.2 до 51.6% (в среднем 42.8%). При остром поступлении плутония относительная неопределенность дозовой оценки составила в среднем ~35%.

Ключевые слова: низкотранспортабельные соединения ²³⁹Pu, доза облучения, содержание радионуклида, хромосомные aberrации, биодозиметрическая система

DOI: 10.31857/S0869803124050066, EDN: LNTQIC

В отличие от биологической дозиметрии внешнего облучения, основанной на цитогенетических данных, биологическая дозиметрия внутреннего α -излучения от инкорпорированных радионуклидов ²³⁹Pu представляет более сложную задачу. Эта особенность обусловлена, по крайней мере, несколькими причинами. Во-первых, плотноионизирующее излучение ²³⁹Pu вызывает множественные повреждения ДНК [1–4] и, как следствие, процесс репарации указанных повреждений не столь эффективен, как в случае редкоионизирующего излучения [5–7]. Во-вторых, при внешнем облучении в целях биологической дозиметрии, как правило, используется линейная или линейно-квадратичная модель «доза—эффект» [8–10], а при воздействии α -излучения ²³⁹Pu зависимость «доза—эффект» может иметь и нелинейный характер [11, 12]. В последние десятилетия цитогенетические исследования с целью биологической индикации и дозиметрии ²³⁹Pu несомненно являются важным научным направлением [4, 13–19]. В рамках этого направления отдельную задачу представляет собой биологическая дозиметрия ²³⁹Pu при ингаляционном поступлении.

Целью настоящей работы является построение биодозиметрической системы, основанной на

цитогенетических данных, и ее применение для оценки дозы облучения при остром и хроническом ингаляционном поступлении низкотранспортабельных соединений ²³⁹Pu.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Построение биодозиметрической системы основывалось на ранее проведенном цитогенетическом обследовании 194 работников ПО «Маяк» (Производственное Объединение «Маяк», первое атомное предприятие в СССР), подвергшихся профессиональному воздействию α -активных аэрозолей (преимущественно низкотранспортабельных соединений ²³⁹Pu) и незначительному внешнему γ -облучению [20]. По содержанию в организме α -активных нуклидов (q) работники были разделены на пять групп, в которых q варьировало от 0.23 до 8.60 кБк. Возраст работников в этих группах составил от 40 до 50 лет (в среднем ~45 лет); поглощенная в легких доза внутреннего α -излучения — от 0.02 до 1.22 Гр (в среднем ~0.15 Гр); поглощенная в легких доза внешнего γ -облучения составила от 0.04 до 0.12 Гр (в среднем ~0.06 Гр); период облучения варьировал от 13.9 до 28.3 года (в среднем ~18 лет). Поглощенные в легких (орган основного депони-

рования радионуклида при ингаляционном поступлении) дозы внутреннего облучения рассчитывались на основе дозиметрической системы работников «Маяка» — ДСРМ-2000 [21]. В работе был использован стандартный (рутинный) метод хромосомного анализа [23]. Более подробно эти медико-дозиметрические данные представлены в таблицах П1 и П2 приложения.

Следует отметить, что под термином «содержание ^{239}Pu в организме» понимается текущее содержание всей α -активности ^{239}Pu в организме.

В результате анализа вышеуказанных цитогенетических и дозиметрических данных методом математического моделирования с использованием стандартного пакета Statistica были получены аналитические пороговые зависимости «доза—эффект» и «содержание радионуклида—эффект» для трех типов хромосомных aberrаций (ХА): дицентриков, стабильных aberrаций и суммарного числа aberrаций [20].

Полученные зависимости были статистически значимы, что в результате и позволяет построить биодозиметрическую систему для оценки индивидуальных доз и содержания ^{239}Pu в организме как при остром, так и при хроническом ингаляционном поступлении низкотранспортабельных соединений плутония у работников ПО «Маяк».

Для последующего использования биодозиметрической системы вначале была проведена оценка нарушений генома *при аварийном поступлении* α -излучающих нуклидов у работника К. (47 лет) — участника радиационной аварийной ситуации (РАС), в результате которой произошло ингаляционное поступление актинидов в организм и частичное загрязнение кожных покровов. Через 5 ч после РАС в лаборатории дозиметрии внутреннего облучения ФГБУН Южно-Уральского института биофизики ФМБА России была измерена α -активность актинидов в экскретах радиометрическим и спектрометрическим методами в первые, после поступления, сутки. В результате было установлено, что основным радионуклидом, поступившим в организм работника К., является ^{239}Pu (~70%). В период обследования и лечения работника К. было проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови. Культивирование лимфоцитов, приготовление хромосомных препаратов, окрашивание препаратов, поиск и анализ хромосомных препаратов рутинным методом и методом mFISH, проводили согласно стандартным протоколам, которые соответствуют стандартам и рекомендациям МАГАТЭ [8, 23, 24]. Образцы периферичес-

кой крови были взяты через 24 ч, 3 нед., 5 нед., 3 мес., 10 и 20 мес. после РАС. Цитогенетическое обследование проводили только после получения письменного «Информированного согласия» работника на добровольное участие в исследовании. Расчет ожидаемых аварийных доз, в первые сутки после ингаляционного поступления ^{239}Pu методом биологической дозиметрии для работника К., проводили с помощью биодозиметрической системы по трем показателям: дицентрикам, стабильным aberrациям и суммарному числу ХА.

На следующем этапе с целью валидации биодозиметрической системы, при *условии хронического ингаляционного поступления* низкотранспортабельных соединений ^{239}Pu ($^{239}\text{PuO}_2$ и металлический ^{239}Pu), из базы данных «Клиника» была взята выборка цитогенетических и дозиметрических данных десяти работников плутониевого завода ПО «Маяк». Полученные с помощью биодозиметрической системы индивидуальные оценки содержания ^{239}Pu в организме и поглощенных в легких дозы внутреннего α -облучения на момент проведения цитогенетического анализа сравнивались с соответствующими оценками, полученными ранее методом косвенной дозиметрии [21]. Вариабельность получаемых оценок характеризовали по величине относительной погрешности (в %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 и 2 представлены результаты цитогенетического анализа лимфоцитов периферической крови работника К. при аварийном ингаляционном поступлении ^{239}Pu . Цитогенетический анализ проводился двумя методами, — рутинным (табл. 1) и методом mFISH (табл. 2) в первые сутки после РАС.

Из сравнения результатов цитогенетического анализа, представленных в табл. 1 и 2, видны определенные различия рутинного и mFISH метода.

Для оценки поглощенной в легких дозы внутреннего α -излучения воспользуемся результатами предыдущего исследования [20], в котором были представлены количественные зависимости изменений цитогенетических показателей от уровней радиационного воздействия низкотранспортабельных соединений ^{239}Pu у персонала радиохимического производства. Так как это исследование было выполнено *рутинным методом* у работников, подвергшихся хроническому внутреннему α -облучению, то эти особенности были учтены при оценке поглощенной в легких дозы внутреннего α -облучения для вышеуказанной РАС и, как следствие, в качестве базовой была использована табл. 1.

Таблица 1. Результаты цитогенетического анализа рутинным методом
Table 1. Results of the cytogenetic routine analysis

Дата обследования	Число метафаз	Общее количество aberrаций	Дицентрики	Общее количество СХА
1-е сутки РАС	163	7 (4.3)	2 (1.2)	2 (1.2)

Примечание. В круглых скобках количество aberrаций на 100 метафаз.

Таблица 2. Результаты цитогенетического анализа методом mFISH
Table 2. Results of the cytogenetic mFISH analysis

Дата обследования	Число метафаз	Общее число aberrаций	Общее число СХА
1-е сутки РАС	100	6	3

Примечание. СХА – стабильные хромосомные aberrации; РАС – радиационная аварийная ситуация.

На рис. 1 показаны зависимости «доза–эффект», установленные в работе [20] для различных типов ХА в лимфоцитах периферической крови работников радиохимического производства ПО «Маяк».

Из рисунка видно, что суммарное число ХА, стабильные aberrации и дицентрики, определенные рутинным методом, линейно зависят от логарифма поглощенной в легких дозы внутреннего α-излучения в интервале до 1 Гр.

Из-за наличия логарифмической шкалы по поглощенной дозе в легких (см. рис. 1) применять графический метод для оценки дозы можно только

приблизенно, и поэтому для дальнейших расчетов использовали аналитический метод.

Обобщенная аналитическая модель для зависимостей, представленных в рис. 1, имела следующий вид:

$$N = N_0 + \alpha \ln \frac{D}{D_0}, \tag{1}$$

где N – число ХА на 100 клеток (%); D – поглощенная в легких доза (сГр); N_0 – фоновое число ХА (%); D_0 – пороговое значение поглощенной дозы (сГр); α – инкремент ХА (%).

В табл. 3 представлены основные характеристики параметров модели (1) для различных типов ХА.

Для расчета *поглощенных доз* методом биологической дозиметрии, вначале преобразуем формулу (1) следующим образом:

$$D = D_0 \cdot \exp \left[\frac{(N - N_0)}{\alpha} \right]. \tag{2}$$

Так как из табл. 3 видно, что величины порогов (D_0) для всех трех типов ХА приблизительно одинаковы, то в последующих расчетах будем использовать среднюю величину пороговой дозы $D_0 = (6.12 \pm 1.20)$ сГр. Далее, используя результаты рутинного метода цитогенетического анализа, представленные в табл. 1 и параметры модели (1) в табл. 3, получаем следующие оценки поглощенных доз по формуле (2): *по суммарному числу ХА*: $N = 4.3$; $N_0 = 1.1$; $\alpha = 2.54$; $D_0 = 6.12$; $D_1 \approx 0.22$ Гр; *по дицентрикам*: $N = 1.2$; $N_0 = 0.39$; $\alpha = 1.06$; $D_0 = 6.12$; $D_2 \approx 0.13$ Гр; *по стабильным ХА*: $N = 1.2$; $N_0 = 0.25$; $\alpha = 0.67$; $D_0 = 6.12$; $D_3 \approx 0.25$ Гр.

Таким образом, используя три типа ХА, получены согласованные оценки поглощенных в легких доз от



Рис. 1. Зависимость числа aberrаций хромосомного типа в лимфоцитах периферической крови человека от поглощенной в легких дозы α-облучения (1 – суммарное число aberrаций, 2 – стабильные aberrации, 3 – дицентрики).

Fig. 1. Number of aberrations of the chromosomal type in human lymphocytes of the peripheral blood in relation to the lung absorbed α-dose (1 – total number of aberrations, 2 – stable aberrations, 3 – dicentric).

Таблица 3. Характеристики модели (1) для различных типов ХА
Table 3. Model (1) characteristics by various types of CA

Тип ХА	Параметры модели		
	$(N_0 \pm SE) \%$	$(\alpha \pm SE) \%$	$(D_0 \pm SE) \text{ сГр}$
Общее число ХА	1.1 ± 0.2	2.54 ± 0.03	6.03 ± 0.32
Стабильные ХА	0.39 ± 0.05	1.06 ± 0.09	5.59 ± 1.91
Нестабильные Х (лицентрики)	0.25 ± 0.06	0.67 ± 0.07	6.75 ± 3.05

Примечание. SE – стандартные ошибки параметров модели.

внутреннего α -излучения для рассматриваемого аварийного случая поступления аэрозолей ^{239}Pu в организм работника.

В качестве оценки поглощенной в легких дозы внутреннего α -излучения используем среднюю величину

$$\bar{D}_{\text{пог.}} = \frac{(D_1 + D_2 + D_3)}{3} = 0.2 \text{ Гр.}$$

Для окончательной оценки эквивалентной дозы используем коэффициент качества α -излучения $k_\alpha = 20$ и коэффициент эффективности по дозе и мощности дозы – $\text{DDREF} = 2$, рекомендованный МКРЗ для радиобиологических эффектов [22], получаем:

$$\bar{D}_{\text{экв.}} = \frac{(0.2 \text{ Гр} \times 20)}{2} = 2 \text{ Зв.}$$

Примечание: коэффициент DDREF используется для оценок равноэффективных доз при разных мощностях доз и соответствующем характере облучения. Переход к эквивалентной дозе формально необходим из-за наличия незначительных доз γ -излучения на радиохимическом производстве.

Так как расчет поглощенной и эквивалентной дозы в легких проводился по трем цитогенетическим показателям, то можно оценить стандартную ошибку для $\bar{D}_{\text{пог.}}$ и $\bar{D}_{\text{экв.}}$: $\bar{D}_{\text{пог.}} = (0.20 \pm 0.04) \text{ Гр}$ и $\bar{D}_{\text{экв.}} = (2.0 \pm 0.4) \text{ Зв}$. Относительная неопределенность в оценках этих доз составила величину $U\% = 35\%$. Так как наибольшую неопределенность в оценках доз внесла оценка дозы по дицентрикам (D_2), то при ее элиминации средняя поглощенная в легких доза α -излучения составила $(0.235 \pm 0.015) \text{ Гр}$, а эквивалентная доза – $(2.35 \pm 0.15) \text{ Зв}$. При этом относительная неопределенность этих оценок снизилась до 9%. Таким образом, *биодозиметрическую систему целесообразно построить на двух цитогенетических показателях*: – на суммарном количестве

ХА и количестве стабильных ХА на 100 клеток. Элиминация такого показателя, как количество дицентриков на 100 клеток, вполне обоснована, так как известно, что значительное число дицентриков убывает в течение небольшого промежутка времени даже после острого облучения и тем более при хроническом облучении.

Следовательно, на втором этапе тестирования биодозиметрической системы, когда рассматривается хроническое облучение при ингаляционном поступлении низкотранспортабельных соединений ^{239}Pu , логично использовать только два вышеуказанных цитогенетических показателя. Рассмотрим этот вопрос подробнее.

Для количественного описания связи числа aberrаций хромосомного типа не только с поглощенной в легких дозой внутреннего α -излучения, но и с количеством депонированного в организме ^{239}Pu ранее была разработана феноменологическая модель в виде дифференциального уравнения с начальным условием [20]:

$$\frac{dN}{dq} = \frac{\alpha_q}{q}, \quad (3)$$

$$N(q_0) = N_0, \quad (4)$$

где N – число ХА на 100 клеток; q – содержание ^{239}Pu в организме (кБк); α_q – коэффициент пропорциональности (инкремент ХА); q_0 – пороговый уровень содержания ^{239}Pu (кБк); N_0 – пороговое число ХА на 100 клеток.

После интегрирования уравнения (3) с учетом начального условия (4) получаем зависимость:

$$N = N_0 + \alpha_q \ln \left(\frac{q}{q_0} \right). \quad (5)$$

Эта зависимость «содержания ^{239}Pu –эффект» аналогична по математической форме зависимости

Таблица 4. Характеристики модели (5) для различных типов ХА
Table 4. Model (5) characteristics by various types of CA

Тип ХА	Параметры модели		
	$(N_0 \pm SE) \%$	$(\alpha_q \pm SE) \%$	$(q_0 \pm SE) \text{ кБк}$
Общее число ХА	1.1 ± 0.2	2.50 ± 0.04	0.42 ± 0.10
Стабильные ХА	0.39 ± 0.05	1.04 ± 0.12	0.39 ± 0.07
Нестабильные ХА (дицентрики)	0.25 ± 0.06	0.67 ± 0.06	0.48 ± 0.06

Примечание. *SE* – стандартные ошибки параметров модели.

«доза–эффект», представленной выше формулой (1). Следовательно, для расчета содержания ^{239}Pu в организме, как функции N , можно использовать следующую формулу:

$$q = q_0 \times \exp\left[\frac{(N - N_0)}{\alpha_q}\right]. \tag{6}$$

По аналогии с табл. 3 можно представить характеристики модели (5) для различных типов ХА, которые были получены в предыдущей работе [20]. Эти результаты показаны в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что в последнем столбце пороговые значения содержания ^{239}Pu в организме очень близки по величине q_0 для всех трех типов аберраций. Поэтому в качестве общего порога была взята средняя величина $q_0 = 0.43 \pm 0.03 \text{ кБк}$.

Таким образом, формулы (2) и (6) позволяют произвести количественную оценку (на момент

цитогенетического анализа) не только поглощенной в легких дозы α -излучения, но и оценить содержание ^{239}Pu в организме на основе цитогенетических данных в случае хронического поступления низко-транспортельных соединений ^{239}Pu у работников ПО «Маяк».

Для верификации этих зависимостей с учетом модельных ограничений (по возрасту и фоновой составляющей N_0 , пороговым значениям D_0 и q_0 , а также рабочим диапазонам поглощенной в легких дозе α -излучения и содержания ^{239}Pu в организме) из базы данных «Клиника» была идентифицирована, как указывалось выше, выборка из десяти работников плутониевого завода ПО «Маяк».

Данные включали в себя цитогенетические показатели, содержание ^{239}Pu в организме, которое рассчитывали по измерениям α -активности в суточной моче работников, и соответствующие расчетные поглощенные в легких дозы облучения, оцененные

Таблица 5. Исходные данные на работников плутониевого завода
Table 5. Data about workers of the plutonium production facility

№	Возраст, лет	Содержание ^{239}Pu в организме q , кБк	Поглощенная в легких доза D , сГр	Общее число ХА, %	Стабильное число ХА, %
1	45	1.005	14.7	3	2
2	47	1.611	25.0	4	3
3	48	1.673	16.8	2	1
4	48	6.203	91.5	6	3
5	50	0.748	11.0	4	1
6	43	0.611	12.8	3	1
7	42	0.624	18.4	3	1
8	42	3.944	67.2	7	1
9	49	3.125	51.9	4	3
10	46	4.157	63.5	7	3

Таблица 6. Расчетные поглощенные в легких дозы внутреннего α -излучения ^{239}Pu у работников плутониевого завода
Table 6. Estimated lung absorbed α -doses from internal exposure to ^{239}Pu in workers of the plutonium production facility

№	Поглощенная доза D_T , сГр	Поглощенная доза D_S , сГр	Средняя погл. доза $\bar{D}$, сГр	«Эмпирическая» доза D_3 , сГр	$\Delta = \bar{D} - D_3$	$\frac{ \Delta }{\bar{D}} \times 100\%$
1.	12.9	27.9	20.4	14.7	5.7	27.9
2.	19.2	71.8	45.5	25.0	20.5	45.1
3.	8.7	10.9	9.8	16.8	-7.0	71.4
4.	42.1	71.8	56.9	91.5	-34.6	60.8
5.	19.2	10.9	15.1	11.0	4.1	27.2
6.	12.9	10.9	11.9	12.8	-0.9	7.6
7.	12.9	10.9	11.9	18.4	-6.5	54.6
8.	62.2	10.9	36.6	67.2	-30.6	83.6
9.	19.2	71.8	45.5	51.9	-6.4	14.1
10.	62.4	71.8	67.1	63.5	3.6	5.4

Примечание. D_T – доза, рассчитанная по суммарному количеству ХА; D_S – доза, рассчитанная по количеству стабильных ХА; средняя доза – $\bar{D} = (D_T + D_S)/2$.

методом косвенной дозиметрии. Результаты этих измерений и расчетов представлены в табл. 5. Они являются исходными для дальнейших расчетов.

Из табл. 5 видно, что средний возраст работников составил 46 лет, содержание ^{239}Pu в организме q_3 варьировало от 0.611 до 6.203 кБк, а поглощенная в легких доза α -излучения D_3 изменялась от 12.8 до 91.5 сГр. Исходные и дозиметрические показатели (q_3 и D_3) – обозначены нижним индексом «э». В табл. 6 и 7 представлены результаты биодозиметрических расчетов на основании цитогенетических данных из табл. 5 по формулам (2) и (6) для выше указанных 10 работников ПО «Маяк».

Из последнего столбца табл. 6 видно, что относительная погрешность индивидуальных поглощенных доз, рассчитанных с помощью биодозиметрической системы (по стабильным ХА и суммарному количеству ХА), варьировала в пределах от 5.4 и до 83.6 % (в среднем 39.8 %). Следует отметить, что вариабельность дозовых оценок, рассчитанных отдельно по суммарному числу ХА, в среднем, составила 52.1 %, а по стабильным ХА – 83.7 %. Таким образом, совместная оценка поглощенных доз на основе биодозиметрической системы ($\bar{D} = (D_T + D_S)/2$), очевидно, дает значительно меньшую относительную погрешность.

Анализ расчетных значений содержания ^{239}Pu в организме работников плутониевого завода ПО «Маяк» подробно представлен в табл. 7.

Из последнего столбца табл. 7 видно, что относительная погрешность индивидуальных оценок содержания ^{239}Pu в организме с помощью биодозиметрической системы, за исключением работника № 3, варьировала в сравнительно небольших пределах: от 6.2% и до 51.6%. В среднем (с учетом работника № 3), относительная погрешность составила 42.8%.

С другой стороны, как и в случае расчета поглощенных в легких доз внутреннего α -облучения, отдельные оценки содержания ^{239}Pu в организме работников плутониевого завода по общему числу ХА и по количеству стабильных ХА в итоге приводят к более высокой относительной погрешности – 56.3 и 76.5% соответственно.

ВЫВОДЫ

1. На основе цитогенетических данных и ранее полученных стандартных зависимостей «доза-эффект» и «содержание радионуклида-эффект» применительно к хроническому ингаляционному поступлению низкотранспортабельных соединений ^{239}Pu разработана биодозиметрическая система,

Таблица 7. Расчетные значения содержания ²³⁹Pu в организме работников плутониевого завода
Table 7. Estimated ²³⁹Pu body activity in workers of the plutonium production facility

№	Содержание ²³⁹ Pu <i>q_T</i> , кБк	Содержание ²³⁹ Pu <i>q_S</i> , кБк	Среднее содержание ²³⁹ Pu <i>q̄</i> , кБк	«Эмпирическое» содержание ²³⁹ Pu <i>q_э</i> , кБк	$\Delta = \bar{q} - q_{\text{э}}$	$\frac{ \Delta }{\bar{q}} \times 100\%$
1	0.919	2.022	1.471	1.005	0.466	31.7
2	1.372	5.289	3.331	1.611	1.720	51.6
3	0.616	0.773	0.695	1.673	−0.979	140.9
4	3.053	5.289	4.171	6.203	−2.032	48.7
5	1.372	0.773	1.073	0.748	0.325	30.3
6	0.919	0.773	0.846	0.611	0.235	27.8
7	0.919	0.773	0.846	0.624	0.222	26.2
8	4.554	0.773	2.664	3.944	−1.280	48.0
9	1.372	5.289	3.331	3.125	0.206	6.2
10	4.554	5.289	4.992	4.157	0.765	15.3

Примечание. *q_T* – содержание ²³⁹Pu, рассчитанное по общему количеству ХА; *q_S* – содержание ²³⁹Pu, рассчитанное по количеству стабильных ХА; среднее значение содержания ²³⁹Pu: $\bar{q} = (q_T + q_S)/2$.

которая позволяет получить оценки, поглощенных в легких доз внутреннего α-излучения и оценки содержания ²³⁹Pu в организме работников ядерного производства.

2. Проверка биодозиметрической системы была проведена в двух вариантах: для случая аварийного ингаляционного поступления низкотранспортабельных соединений ²³⁹Pu (1 человек – радиохимический завод), а также хронического ингаляционного поступления (10 человек – плутониевый завод). Результаты тестирования (валидации) показали, что разработанная биодозиметрическая система позволяет на основе цитогенетических данных получать индивидуальные оценки поглощенных

в легких доз внутреннего α-излучения, а также рассчитывать содержание ²³⁹Pu в организме.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность доктору медицинских наук Окладниковой Надежде Дмитриевне.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи

The authors declare no conflicts of interests.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Медико-дозиметрические характеристики работников радиохимического завода (194 чел.)

Таблица П1. Возрастная и дозовая характеристики работников, имевших контакт с низкотранспортабельными соединениями ²³⁹Pu [20]
Table S1. Age and dose characteristics of workers who were exposed to ²³⁹Pu compounds characterized by low transportability [20]

Группы	Число обследованных	Возраст, годы	Период контакта, годы	Поглощенная доза на легкие, Гр	Доза внешнего γ-облучения, Гр
Работники предприятия (вся группа)	194	44.5 ± 0.7	17.9 ± 0.6	0.15 ± 0.02	0.06 ± 0.007
Содержание плутония в организме*, кБк:	95	40.7 ± 0.9	13.9 ± 0.7	0.02 ± 0.003	0.04 ± 0.008
0.38 – 0.74 (0.55)	43	49.6 ± 1.5	21.0 ± 1.2	0.08 ± 0.007	0.04 ± 0.007

0.75 – 1.48 (1.19)	23	46.4 ± 1.8	21.2 ± 1.9	0.17 ± 0.02	0.09 ± 0.02
1.49 – 3.70 (2.53)	24	46.2 ± 1.5	20.8 ± 1.6	0.33 ± 0.04	0.12 ± 0.02
> 3.7 (8.60)	9	50.4 ± 3.7	28.3 ± 3.2	1.22 ± 0.25	0.12 ± 0.04

Примечание. *В скобках приведены средние по соответствующему интервалу значения содержания ^{239}Pu .

Таблица П2. Аберрации хроматидного и хромосомного типа при инкорпорации низкотранспортабельных соединений ^{239}Pu [20]

Table S2. Chromatide and chromosome aberrations following incorporation of ^{239}Pu compounds characterized by low transportability [20]

Группы	Всего метафаз	Хроматидные аберрации	Аберрации хромосомного типа на 100 клеток		
			всего хромосомных аберраций	в том числе	
				дицентрики	стабильные
Работники предприятия (вся группа)	19400	1.8 ± 0.1	2.5 ± 0.2	0.57 ± 0.07	1.0 ± 0.01
Содержание плутония в организме*, кБк: £ 0,37 (0,23)	9500	1.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.25 ± 0.05	0.39 ± 0.06
0.38 – 0.74 (0.55)	4300	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.3	0.28 ± 0.08	0.90 ± 0.20
0.75 – 1.48 (1.19)	2300	1.6 ± 0.3	3.7 ± 0.7	0.87 ± 0.20	1.52 ± 0.38
1.49 – 3.70 (2.53)	2400	2.2 ± 0.4	5.5 ± 1.0	1.50 ± 0.30	2.08 ± 0.38
> 3.7 (8.60)	900	1.3 ± 0.4	8.7 ± 1.1	2.11 ± 0.26	3.78 ± 0.78

Примечание. *В скобках приведены средние по соответствующему интервалу значения содержания ^{239}Pu .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Асеева Е.А., Снегирева Г.П., Неверова А.Л. и др. Клетки с множественными хромосомными нарушениями в группах лиц, подвергшихся облучению в различных ситуациях, и их возможная биологическая роль. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2009;49(5):552–562. [Aseeva E.A., Snigiryova G.P., Neverova A.L. et al. The Multiabberant Cells in Groups of People Exposed to Radiation Due to Different Situations and Their Possible Biological Part. *Radiation biology. Radioecology*. 2009;49(5):552–562. (In Russ.)].
- Сотник Н.В., Рыбкина В.Л., Осовец С.В., Азизова Т.В. Биологические маркеры профессионального облучения работников ПО «Маяк». *Вопр. радиац. безопасности*. 2021;(1):59–71. [Sotnik N.V., Rybkina V.L., Osovets S.V., Azizova T.V. Biological markers of occupational ionizing radiation exposure in Mayak PA workers. *Radiation safety issues*. 2021;(1):59–71. (In Russ.)].
- Hande M.P., Azizova T.V., Geard C.R. et al. Past exposure to densely ionizing radiation leaves a unique permanent signature in genome. *Am. J. Hum. Genet.* 2003 May;72(5):1162–1170. <https://doi.org/10.1086/375041>
- Сотник Н.В., Азизова Т.В. Использование методов mFISH и mBAND в биоиндикации воздействия внутреннего α -излучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2016;56(2):156–162. [Sotnik N.V., Azizova T.V. Using mFISH and mBAND for Bioindication of Internal α -Radiation. *Radiation biology. Radioecology*. 2016;56(2):156–162. (In Russ.)].
- BioDose-2008: The 8th International Symposium EPR Dating and Dosimetry and 3rd Joint International Conference on Biodosimetry. *Health Phys.* 2010;98(2):93–457.
- Мельников С.Б. Биологическая дозиметрия: теоретические и практические аспекты. Минск: Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2002. 192 с. [Mel'nikov S.B. Biologicheskaya dozimetriya: teoreticheskiye i prakticheskiye aspekty. Minsk: Belorusskiy komitet «Dzetsi Charnobylya», 2002. 192 p. (In Russ.)].
- Osovets S.V., Sotnik N.V., Meinike V. et al. Threshold limits for biological indication of prolonged radiation exposure using mFISH. *Health Phys.* 2014;106 (6):677–681. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000057>
- Cytogenetic Dosimetry: Application in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 229 p.
- Ретроспективная дозиметрия участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Киев: «Сед-Стил», 1996. 234 с. [Retrospektivnaya dozimetriya uchastnikov likvidatsii posledstviy avarii na Chernobol'skoy AES. Kiyev: «Seda-Stil'»; 1996. 234 p. (In Russ.)].
- Park J.F., Buschbom R.L., Dagle G.E. et al. Biological effects of inhaled $^{238}\text{PuO}_2$ in beagles. *Radiat. Res.* 1997;148(4):365–381.
- Curwen G.B., Tawn E.J., Cadwell K.K. et al. mFISH analysis of chromosome aberrations induced in vitro

- by α -particle radiation: examination of dose-response relationships. *Radiat. Res.* 2012;178(5):414–24. <https://doi.org/10.1667/RR3020.1.2>.
12. Захарова М.Л., Осовец С.В., Урядницкая Т.И. и др. Цитогенетические эффекты α -облучения инкорпорированным ^{239}Pu . *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2002;42(6):711–714. [Zaharova M.L., Osovets S.V., Uryadnitskaya T.I. et al. Cytogenetic Effects of α -Radiation Exposure Due to Incorporated ^{239}Pu . *Radiation biology. Radioecology.* 2002;42(6):711–714. (In Russ.)].
 13. Толстых Е.И., Дегтева М.О., Возилова А.В., Аклев А.В. Подходы к цитогенетической оценке дозы при радиационном воздействии на лимфоидную ткань кишечника. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2021;61(4):339–352. [Tolstikh E.I., Degteva M.O., Vozilova A.V., Akleyev A.V. Approaches to the cytogenetic assessment of the dose due to radiation exposure of the gut associated lymphoid tissue. *Radiation biology. Radioecology.* 2021;61(4):339–352. (In Russ.)].
 14. Sotnic N.V., Osovets S.V., Scherthan H., Azizova T.V. mFISH analysis of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to mixed radiation. *Radiat. Environ. Biophys.* 2014;53(2):347–354. <https://doi.org/10.1007/s00411-014-0536-7>
 15. Сотник Н.В., Азизова Т.В., Осовец С.В. Структурные повреждения генома у работников плутониевого производства. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2011;51(2):213–217 [Sotnic N.V., Azizova T.V., Osovets S.V. Structural Genomic Damages in Plutonium Workers. *Radiation biology. Radioecology.* 2011;51(2):213–217. (In Russ.)].
 16. Okladnikova N.D., Scott B.R., Tokarskaya Z.B. et al. Chromosomal aberrations in lymphocytes of peripheral blood among Mayak facility workers who inhaled insoluble forms of ^{239}Pu . *Radiat. Prot. Dosim.* 2005;113(1):3–13. <https://doi.org/10.1093/rpd/nch417>
 17. Hande M.P., Azizova T.V., Burak L.E. et al. Complex chromosome aberrations persist in individuals many years after occupational exposure to densely ionizing radiation: an mFISH study. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005;44(1):1–9. <https://doi.org/10.1002/gcc.20217>
 18. Ainsbury E.A., Moquet J., Rothkamm K. et al. What radiation dose does the FISH translocation assay measure in case of incorporated radionuclides for the Southern Urals population? *Radiat. Prot. Dosim.* 2014;159(1-4):26–33. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncu118>
 19. Mitchell C.R., Azizova T.V., Hande M.P. et al. Stable intrachromosomal biomarkers of past exposure to densely ionizing radiation in several chromosomes of exposed individuals. *Radiat. Res.* 2004;162(3):257–263. <https://doi.org/10.1667/rr3231>
 20. Окладникова Н.Д., Осовец С.В., Кудрявцева Т.Н. ^{239}Pu и хромосомные aberrации в лимфоцитах периферической крови человека. *Радиац. биология. Радиоэкология.* 2009;49(4):407–411. [Okladnikova N.D., Osovets S.V., Kudryavtseva T.I. ^{239}Pu and chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes. *Radiation biology. Radioecology.* 2009;49(4):407–411. (In Russ.)].
 21. Хохряков В.Ф. «ДОЗЫ-1999, 2000» последовательное совершенствование плутониевой дозиметрии персонала ПО «Маяк». *Вопр. радиац. безопасности.* 2004;(1):71–82. [Khokhryakov V.F. «DOSES-1999, 2000» Consequent development of plutonium dosimetry for «Mayak» personnel. *Radiation safety issues.* 2004;(1):71–82. (In Russ.)].
 22. Ruhm W., Azizova T.V., Bouffler S.D. et al. Dose-rate effects in radiation biology and radiation protection. *Ann. ICRP.* 2016;45(1 suppl):262–279. <https://doi.org/10.1177/0146645316629336>
 23. Стандартный операционный протокол (СОП) «Проведение цитогенетического анализа рутинным методом». Озёрск: ФГУП Южно-Уральский институт биофизики, 2021. 19 с. [Standartnyy operatsionnyy protokol (SOP) «Provedeniye tsitogeneticheskogo analiza rutinnym metodom». Ozyorsk: FGUP Yuzhno-Ural'skiy institut biofiziki, 2021. 19 p. (In Russ.)].
 24. Стандартный операционный протокол (СОП) «Проведение цитогенетического анализа методом FISH». Озёрск: ФГУП Южно-Уральский институт биофизики, 2021. 23 с. [Standartnyy operatsionnyy protokol (SOP) «Provedeniye tsitogeneticheskogo analiza metodom FISH». Ozyorsk: FGUP Yuzhno-Ural'skiy institut biofiziki, 2021. 23 p. (In Russ.)].

Biological Dosimetry for Pu-239 Inhalation

S. V. Osovets^{1,*}, T. V. Azizova¹, O. A. Sinelschikova¹

¹Southern Urals Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Russia

*e-mail: clinic@subi.su

“Dose–response” and “radioactivity level in the body–response” relationships that were set earlier for three types of chromosomal aberrations (dicentrics, stable aberrations and total aberrations) enabled the development of the biodosimetry system. This system allows the estimation of individual doses and ^{239}Pu activity body levels in Mayak PA workers due to acute or chronic inhalation of plutonium compounds that are characterised by low transportability. The relative error of individual radiation doses absorbed in the lungs estimated by the biodosimetry system (based on stable CA and total CA) varied between 5.4 and 83.6% (with an average of 39.8%). On the other hand, the relative error in the individual estimate of ^{239}Pu activity in the body due to chronic exposure similarly varied within a relatively narrow range: from 6.2 to 51.6% (the average of 42.8%). The relative uncertainty of the dose estimate for acute plutonium exposure averaged around 35%.

Keywords: ^{239}Pu compounds with low transportability, radiation

УДК 577.338:615.281.9:537.86

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ПОВЫШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НАТРИЕВОЙ СОЛИ ПОСЛЕ ОБРАБОТКИ ИМПУЛЬСНЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ ВЫСОКОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ

© 2024 г. Н. А. Роденко^{1,2,*}, Т. И. Васильева^{2,3},
А. В. Богданов⁴, В. А. Глушников^{1,2}

¹Самарский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Самара, Россия

²Самарский национальный исследовательский университет
им. академика С.П. Королева, Самара, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁴Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

*E-mail: t.rodenco@mail.ru

Поступила в редакцию 06.07.2023 г.

После доработки 05.12.2023 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Магнитное поле способно изменять биологическую активность лекарственных препаратов, что может использоваться в медицине. Литературных данных о повышении биологической активности готовых лекарств под воздействием импульсных магнитных полей непосредственно перед их введением не обнаружено. В статье приведены данные о повышении антибактериальной активности бензилпенициллина натриевой соли после ее обработки импульсным магнитным полем. Цель работы – исследовать причины повышения биологической активности бензилпенициллина, показать изменения, которые происходят в молекуле под воздействием импульсного магнитного поля. Воздействие магнитного поля осуществляли на порошкообразный антибиотик на магнитно-импульсной установке с напряженностью магнитного поля $H = (0.09 \div 0.82) \times 10^6$ А/м. Форма импульса – затухающая синусоида с частотной характеристикой $f = 40$ кГц и $f = 51$ кГц. В исследованиях использовали экспериментальные методы ЯМР- и ИК-Фурье спектроскопии. Установлен сдвиг в величине химических сдвигов (δ_H) и констант спин-спинового взаимодействия ($^2J_{HH}$) сигналов метиленовых протонов бензильного заместителя в результате воздействия магнитного поля. С помощью ИК-Фурье спектроскопии выявлены изменения в полосах поглощения связей N–H и C = O амидной группировки и карбонильной группы лактамного цикла. Полученные спектральные данные позволяют сделать вывод об изменении геометрии молекулы бензилпенициллина натриевой соли в амидном фрагменте под влиянием импульсного магнитного поля, что возможно и является причиной повышения антибактериальной активности антибиотика.

Ключевые слова: импульсное магнитное поле, напряженность магнитного поля, цилиндрический индуктор, бензилпенициллина натрия соль, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0869803124050074, EDN: LNNJSG

Воздействие разнообразных магнитных полей на химические вещества, в частности лекарственные препараты, могут открыть новые возможности для применения в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. Любое вещество состоит из атомов и их составных частей – электронов и ядра и, следовательно, обладает магнитным моментом, т.е. в той или иной мере является магнетиком [1]. Но магнитная восприимчивость различных веществ зависит от вида магнитного поля, его параметров воздействия.

В литературе содержатся данные о применении магнитных полей, которые могут модифицировать

биологические свойства лекарственных препаратов (противоопухолевых, противовоспалительных, гипотензивных, нейротропных и др.) [2]. Работы [3, 4] зарубежных ученых показывают, что магнитное поле способно изменять биологическую активность различных лекарственных препаратов (митоксантрон, даунорубин, актиномицин D, блеомицин и зиностатин, цисплатин, митомицин C и доксорубин). Имеются данные, свидетельствующие о том, что электромагнитное поле крайне высокой частоты $f = 53$ ГГц увеличивает антибактериальные свойства антибиотиков: тетрациклина, канамицина, хлорамфеникола, цефтриаксона в отношении бактерий *Escherichia coli* [5].

Для изучения вопроса о возможности применения магнитно-импульсной установки в качестве укупорки антибиотиков, нами были проведены исследования по безопасности применения этой технологии и возможности изменения активности препарата бензилпенициллина натриевой соли, находящегося внутри стеклянного флакона. Результаты исследования показали, что обработка бензилпенициллина натриевой соли ИМП (импульсным магнитным полем) высокой напряженности приводит к увеличению ее антибактериальной активности до 24% в отношении бактерий *Escherichia coli* M 17 (*E.coli* M 17) и *Micrococcus luteus* [6]. После некоторого времени хранения обработанного ИМП бензилпенициллина натриевой соли (через 3, 24 и 42 ч) была показана тенденция к релаксации антибактериального эффекта антибиотика. Необходимо подчеркнуть, что ИМП при обработке антибиотика не обладало тепловым или акустическим эффектами, способными оказать воздействие на находящийся внутри флакона препарат.

Поэтому целью данной работы является исследование причины изменения биологической активности бензилпенициллина натриевой соли после ее обработки импульсным магнитным полем высокой напряженности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В качестве методов исследования причины изменения биологической активности бензилпенициллина натриевой соли применялись ЯМР- и ИК-Фурье-спектроскопии. Объектом исследования были образцы порошкообразного препарата бензилпенициллина натриевой соли двух производителей ПАО Синтез (Россия), Sigma-Aldrich (США).

На рис. 1 представлена схема воздействия ИМП на β -лактамы антибиотик: магнитное поле свободно проходит через стенку стеклянного флакона и воздействует на лекарственный препарат [8].

Был создан экспериментальный стенд для обработки антибиотика ИМП и замера параметров магнитного воздействия, включающий в себя магнитно-импульсную установку (МИУ), индуктор, датчики замера тока, напряженности магнитного поля и осциллограф для фиксации параметров.

На рис. 2 представлен вид кривой разрядного тока синусоидальной формы.

В экспериментах производили обработку ИМП порошкообразного препарата бензилпенициллина

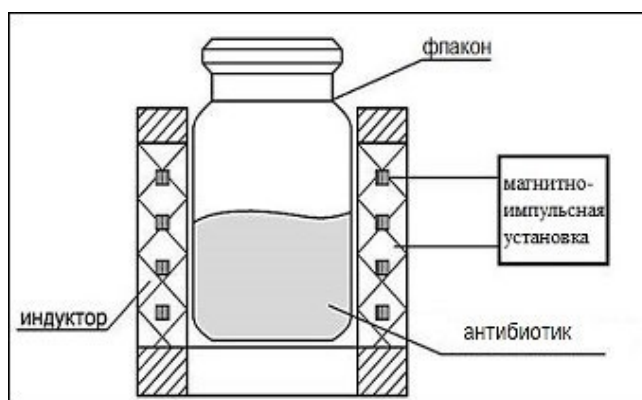


Рис. 1. Схема воздействия ИМП на бензилпенициллина натриевую соль.

Fig. 1. Scheme of the action of the PMF on benzylpenicillin sodium salt.

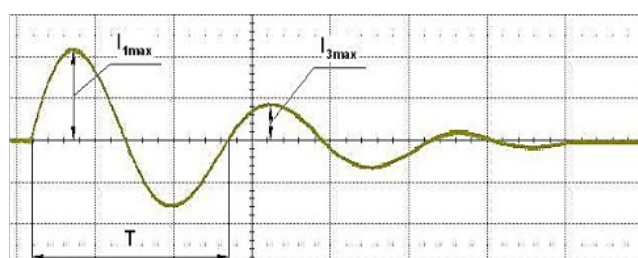


Рис. 2. Вид кривой разрядного тока в индукторе, представляющий собой затухающую синусоиду: $I_{1\max}$ — амплитуда 1-го полупериода тока, $I_{3\max}$ — амплитуда 3-го полупериода тока, T — период колебаний.

Fig. 2. Shape of the discharge current in the inductor, which is a damped sinusoid: $I_{1\max}$ — amplitude of the 1st half-period of current, $I_{3\max}$ — amplitude of the 3rd half-period of current, T — oscillation period.

натриевой соли при напряженностях магнитного поля $H = (0,09 \div 0,82) \times 10^6 \text{ А/м}$, при частоте $f = 40 \text{ кГц}$ и $f = 51 \text{ кГц}$ с числом импульсов $n=1$. В качестве контроля служили флаконы с необработанным β -лактамым антибиотиком. Время действия ИМП на лекарственный препарат $\tau = (50 \div 100) \times 10^{-6} \text{ с}$.

ЯМР-спектроскопия. Исследование строения молекулы бензилпенициллина натриевой соли выполнялось на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 400 (Германия). После обработки порошкообразного антибиотика в магнитном поле производилась регистрация спектров ЯМР ^1H для раствора антибиотика в дейтерированной воде (D_2O) с концентрацией $C = 0.033 \text{ г/мл}$ с рабочей частотой прибора 400 МГц. Для сравнения в идентичных

условиях были записаны спектры необработанного препарата.

ИК-Фурье спектроскопия. В рамках работы были зарегистрированы ИК-спектры препарата до и после обработки ИМП. Спектры записаны в таблетке KBr в отношении 1 : 100 на приборе «ФСМ-2201» (Россия) в интервале $470\text{--}5000\text{ см}^{-1}$. Обработку полученных спектральных данных осуществляли с использованием программы Fspec (Россия). Исследуемая смесь помещали в кювету в специальном держателе, после чего регистрировали спектры диффузного отражения [9].

В связи с имеющимися литературными данными по изменению растворимости соединений при их обработке магнитным полем [10, 11] был поставлен эксперимент по определению растворимости бензилпенициллина натриевой соли после магнитной обработки согласно методике фармакопейной статьи по растворимости.

Антибиотик массой 0.5 г разводили в 200 мкл дистиллированной воды и непрерывно перемешивали тонкой палочкой в течении 10 мин при комнатной температуре $t = 20 \pm 2^\circ\text{C}$, далее поэтапно добавляли по 10 мкл дистиллированной воды и перемешивали. Разведение антибиотика осуществляли до тех пор, пока при наблюдении в проходящем свете не перестанут обнаруживаться частицы вещества и раствор будет полностью прозрачным.

Статистическую обработку экспериментальных данных по изучению растворимости антибиотика проводили в программе MS Excel. Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро–Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных соответствует нормальному распределению. Рассчитывали стандартное отклонение (s) и дисперсию (s^2). Было выявлено равенство дисперсий для всех групп сравнения. Поэтому при дальнейшей работе использовался параметрический метод обработки с помощью t -критерия Стьюдента. Различия принимались как статистически значимые при уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ЯМР ^1H -спектроскопии был сделан вывод о сохранении каркаса бензилпенициллина натриевой соли и всех связей экзоциклических фрагментов. При этом были выявлены изменения величин химических сдвигов сигналов метиленовых протонов (CH_2) и константы их спин-спинового взаимодействия ($^2J_{\text{HH}}$). Так, в спектре ЯМР ^1H

необработанной ИМП субстанции бета-лактамного антибиотика присутствует сигнал метиленовых протонов в виде мультиплета в области 3.60–3.70 м.д. с одинаковыми константами спин-спинового взаимодействия (КССВ) $^2J_{\text{HH}} = 15.08\text{ Гц}$ (рис. 3).

Обработка магнитным полем с напряженностью $H = 0,64 \times 10^6\text{ А/м}$ привела к изменению одной из КССВ ($^2J_{\text{HH}} = 15,08\text{ Гц}$ и $^2J_{\text{HH}} = 15,04\text{ Гц}$), как следует из данных спектра ЯМР ^1H (рис. 4).

Наблюдаемые изменения в спектрах ЯМР ^1H после обработки ИМП указывают на изменение взаимного расположения метиленовых протонов и, вероятно, слабого конфигурационного изменения бензильного заместителя в целом.

Методом ИК-спектроскопии зафиксировано, что увеличение интенсивности магнитного поля при воздействии с напряженностями в диапазоне $H = (0,09 \div 0,82) \times 10^6\text{ А/м}$ на бензилпенициллина натриевую соль приводит к уменьшению интенсивности полосы поглощения при 3320 см^{-1} и разрешению полос при 3355 см^{-1} и 3369 см^{-1} , которые относятся к валентным колебаниям связи N–H (рис. 5, табл. 1).

Обработка ИМП молекулы бензилпенициллина натриевой соли привела к небольшим изменениям интенсивностей поглощения валентных колебаний связи C=O лактамного цикла (полоса 1672 см^{-1}) и связи C=O амидной группы (полоса 1699 см^{-1}), при этом изменений в колебаниях связи C=O карбоксильной группы (полоса 1773 см^{-1}) не выявлено (рис. 6, табл. 1).

Обработка ИМП молекулы бензилпенициллина натриевой соли вызывает изменения в полосах поглощения связей N–H и C=O амидной группировки и карбонильной группы лактамного цикла. Зафиксированные изменения в функциональных группировках антибиотика возможно происходят из-за того, что под действием ИМП незначительно изменяется геометрия молекулы, а следовательно, изменяется величина дипольного момента.

В ходе проделанной работы по изучению растворимости бензилпенициллина натриевой соли после магнитно-импульсного воздействия отмечалось статистически значимое повышение растворимости бензилпенициллина натриевой соли после обработки ИМП от 8 до 12% по сравнению с контролем. Можно сделать вывод, что магнитное поле оказывает влияние на свойства антибиотика, меняется его растворимость, что может прояснить сохранение эффекта при воздействии ИМП на порошкообразный препарат бензилпенициллина натриевой соли после растворения в воде.

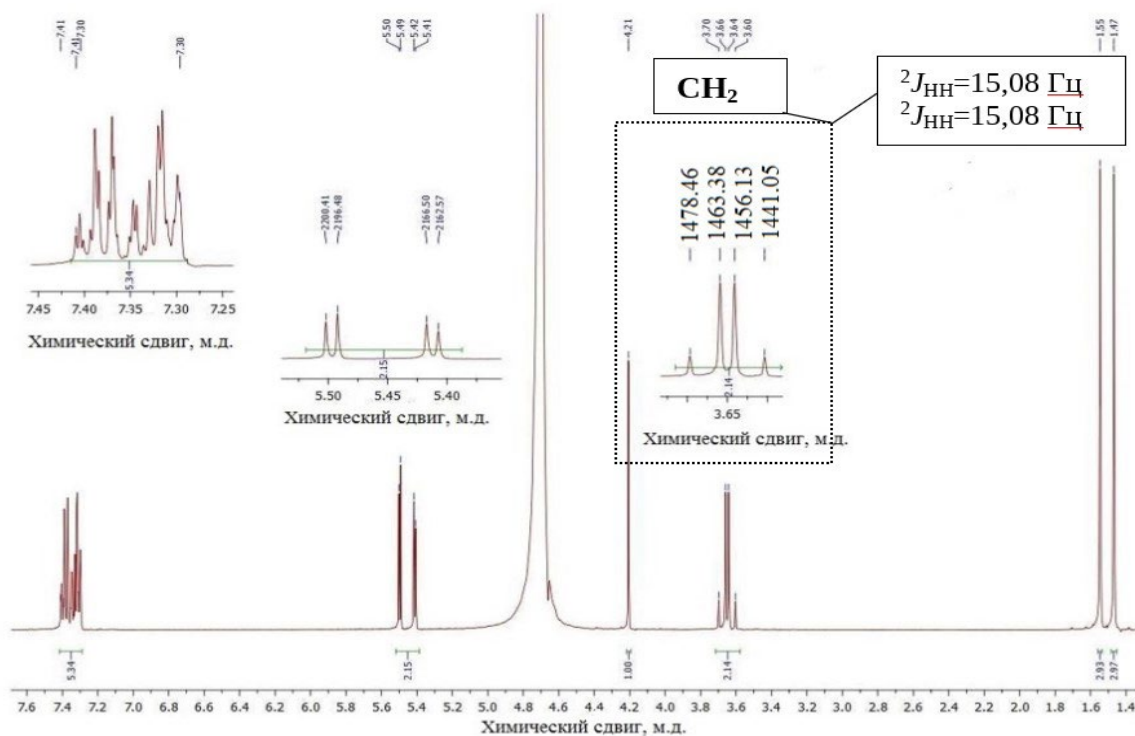


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H бензилпенициллина натриевой соли до воздействия ИМП.

Fig. 3. NMR ^1H spectrum of benzylpenicillin sodium salt before exposure to the PMF.

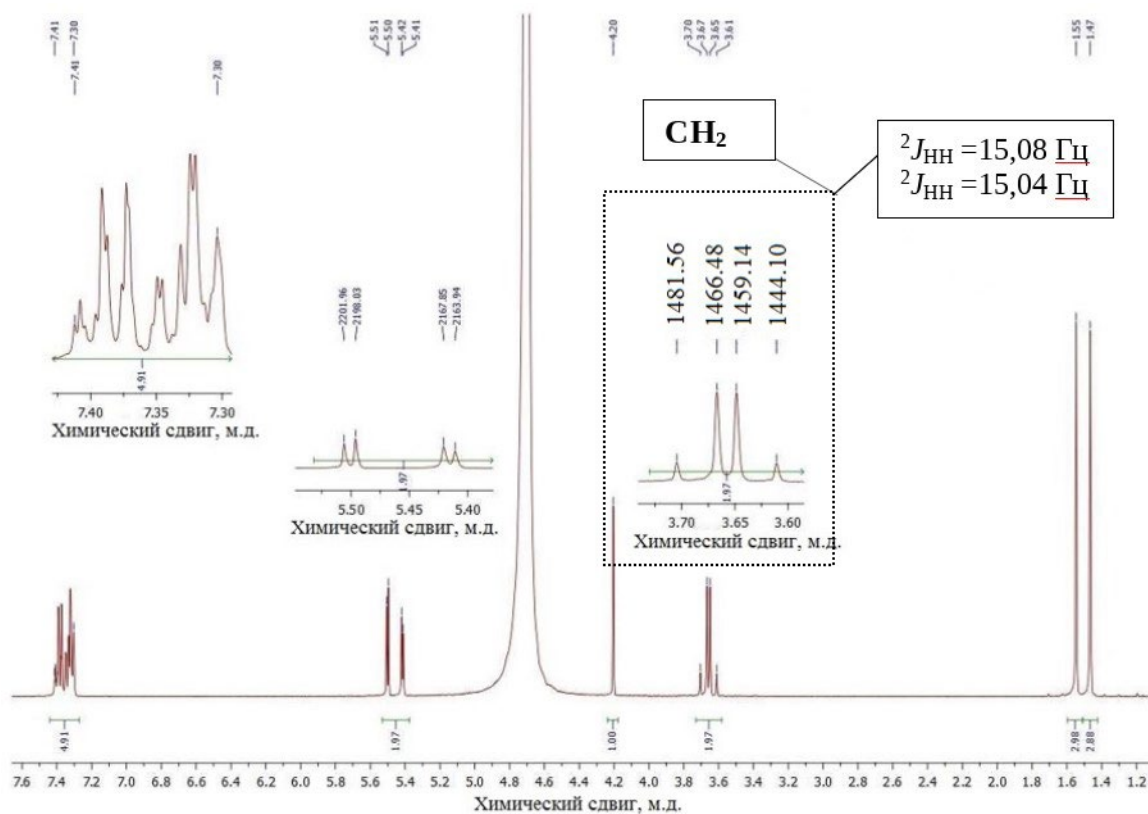


Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H бензилпенициллина натриевой соли, обработанной при $H = 0.64 \times 10^6 \text{ A/m}$.

Fig. 4. NMR ^1H spectrum of benzylpenicillin sodium salt processed at $H = 0.64 \times 10^6 \text{ A/m}$.

Таблица 1. Изменение интенсивности некоторых полос поглощения в ИК-спектрах после воздействия ИМП на бензилпенициллина натриевую соль**Table 1.** Changes in the intensity of some adsorption bands in IR-spectra after PMF action on benzylpenicillin sodium salt

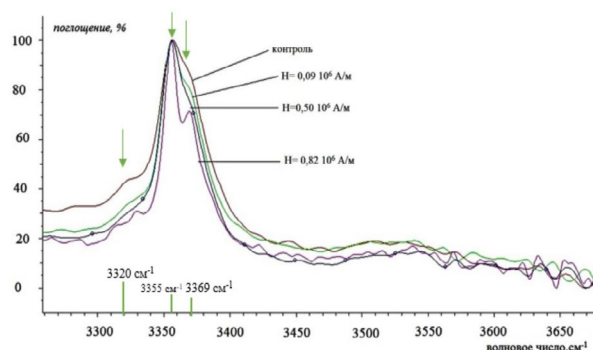
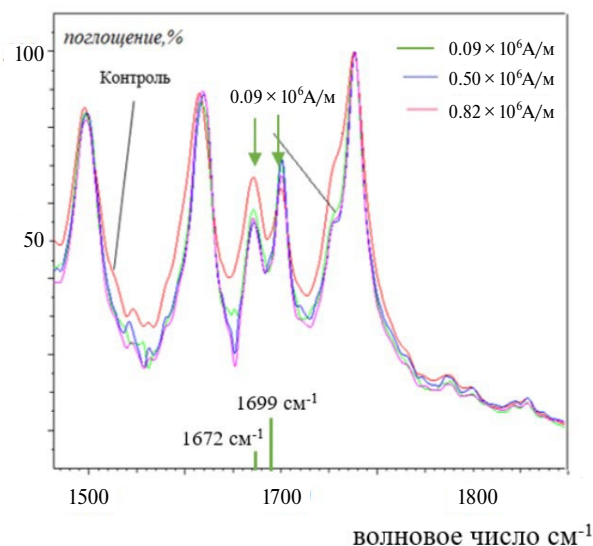
Полоса, см ⁻¹	Контроль	Обработка при напряженности $H = 0.09 \times 10^6$ А/м	Обработка при напряженности $H = 0.50 \times 10^6$ А/м	Обработка при напряженности $H = 0.82 \times 10^6$ А/м
1672	32.7	40.0	37.0	37.4
1699	63.7	71.7	71.2	66.3
1773	98.5	98.5	99.8	99.8
3320	42.6	33.5	29.6	27.0
3355	100.0	96.7	96.7	100.0
3369	85.6	80.6	73.8	70.4

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы [12], бензилпенициллина натриевая соль относится к β -лактамым препаратам широкого спектра действия и проявляет чувствительность в отношении бактерий *E.coli* (А. Poosarla et. al., 2021).

Влияние магнитных полей различной интенсивности на биологическую активность лекарственных препаратов было подтверждено рядом исследований [3-5, 13]. Изменение биологической активности зависит от интенсивности воздействия магнитного поля на препарат и от его структурного строения.

В связи с тем, что порошкообразный препарат бензилпенициллина натриевой соли перед применением подвергался обязательному растворению, было исследовано, как ведет себя антибиотик, обработанный ИМП, после растворения в воде. Согласно фармакопейной статье, бензилпенициллина натриевая соль относится к легкорастворимым в воде соединениям. Наличие постоянных диполей у молекул воды обуславливает их активное взаимодействие с полярными группировками бензилпенициллина натриевой соли с помощью водородных связей. В процессе гидратации молекулы препарата образуются гидраты постоянного и переменного состава. Молекулы воды, присоединенные к молекуле соединения, образуют оболочку, которая перемещается вместе с молекулой, при этом чем больше молекул воды присоединено к молекуле соединения, тем больше их радиус [14]. В гидратации принимает участие большое количество молекул воды: они непосредственно соприкасаются с гидратируемой молекулой, другие входят во второй, третий и другие слои молекул, составляющий

**Рис. 5.** Фрагменты ИК-спектров бензилпенициллина натриевой соли до и после обработки ИМП.**Fig. 5.** Fragments of IR-spectra of benzylpenicillin sodium salt before and after it with the PMF processing.**Рис. 6.** Фрагменты ИК-спектров бензилпенициллина натриевой соли до и после обработки ИМП.**Fig. 6.** Fragments of IR-spectra of benzylpenicillin sodium salt before and after processing it with the PMF.

гидратируемый слой [14]. Поэтому в гидратной оболочке различают две части: первичную прочно связанную с молекулой, и вторичную, молекулы которой электростатически связаны с молекулами первой. О.Я. Самойлов отмечает, что обмен молекул воды в гидратной оболочке зависит не от полных значений энергий взаимодействия между частицами и молекулами воды, а от изменений энергии на малых расстояниях, т.е. энергетический эффект гидратации связан в основном с ближней гидратацией [14].

В данной работе мы можем говорить об увеличении гидратации модифицированной в ИМП молекулы бензилпенициллина натриевой соли при взаимодействии с молекулами воды (рис. 7), так как по результатам экспериментов было получено статистически значимое увеличение растворимости препарата после обработки в ИМП на 8–12% в зависимости от напряженности ИМП.

Примечание. Отдельно выделено присоединение дополнительных молекул воды к полярным группировкам бензилпенициллина натриевой соли, обработанной ИМП.

Повышение растворимости бензилпенициллина натриевой соли, связано с увеличением гидратной оболочки в процессе растворения препарата, что может свидетельствовать о повышении полярности химических группировок в молекуле антибиотика [15, 16].

Полученные результаты по исследованию структуры обработанной ИМП молекулы бензилпенициллина натриевой соли свидетельствуют о возможности изменения взаимной ориентации химических группировок в молекуле препарата. Подтверждением этого служат полученные спектральные данные, где отмечаются изменения в полярных группировках лекарственного препарата после воздействия ИМП, расположенных близ бензольного кольца, такие группировки как C=O лактамного цикла, C=O амидной группы, связь N–H, также зафиксированы изменения в химическом сдвиге и константе спин-спинового взаимодействия метиленовых протонов CH₂, расположенные рядом с бензольным кольцом.

Основной мишенью воздействия ИМП на молекулу бензилпенициллина натриевой соли может выступать бензольное кольцо, входящее в структуру лекарственного препарата [17]. Известным свойством молекул, в структуре которых присутствует бензольное кольцо, является их высокая анизотропная реакция на присутствие внешнего однородного магнитного поля. В бензольном кольце такой молекулы возникает диамагнитный кольцевой ток, который генерирует вторичное магнитное поле, приводя к образованию локальных анизотропных областей. В образующихся «местных» анизотропных зонах будут проявляться эффекты, сопровождающиеся изменением взаимной ориентации соседних атомов, расположенных близ бензольного

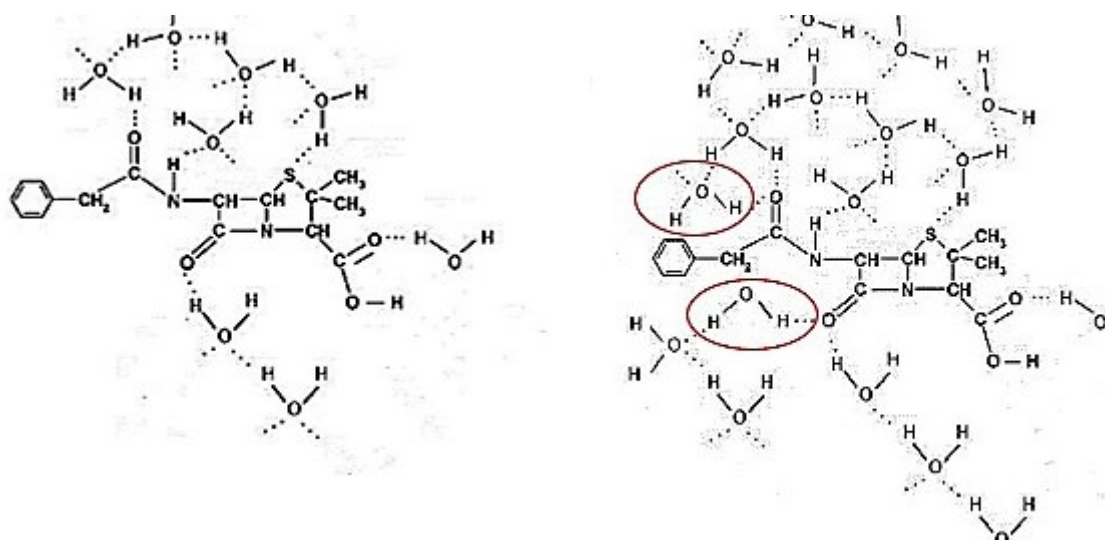


Рис. 7. Гидратация молекулы бензилпенициллина натриевой соли до (а) и после воздействия (б) импульсного магнитного поля.

Fig. 7. Hydration of benzylpenicillin sodium salt molecule before (a) and after exposure (b) to pulsed magnetic field.

кольца [18]. Магнитный отклик на внешнее ИМП в молекуле антибиотика можно было наблюдать методами ЯМР¹H-спектроскопии и ИК-Фурье спектроскопии близ бензольного кольца бензилпенициллина натриевой соли.

На основе анализа литературных данных и полученных результатов представлен предполагаемый механизм увеличения антибактериального действия антибиотика, обработанного ИМП, основанный на взаимодействии молекулы бензилпенициллина натриевой соли после воздействия ИМП с активным центром пенициллин-связывающего белка PBP5 *E.coli* (рис. 8) [19].

Известно, что пенициллин-связывающие белки (ПСБ или РВР) участвуют в заключительных стадиях синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий и представляют собой мишени для бета-лактамовых антибиотиков. ПСБ являются членами семейства сериновых протеаз, катализирующих гидролиз пептидной связи C—N через субстрат-связывающий центр, включающий оксианионовую «дыру», связывающую кислород субстрата, специфически-связывающий карман, отвечающий совместно с оксианионовой «дырой» за правильное расположение разрываемой пептидной связи для атаки с нуклеофильным кислородом серина и неспецифическую пептид-связывающую площадку [20].

Ацилирование амидной связи бета-лактамного кольца бензилпенициллина натриевой соли начинается с нуклеофильной атаки бокового радикала

(-CH₂-OH) Ser-44 в активном центре. Для того чтобы серин мог катализировать разрыв связи, его нужно активировать. Пока кислород находится в составе ОН-группы, он не активен. Активация происходит после отрыва протона Н⁺ и перехода кислорода в депротонированную форму О⁻. Отрыв протона от Ser-44 осуществляет остаток лизина в активном центре PBP5 *E.coli* [21]. Аминогруппа Lys-47, которая находится в пределах расстояния водородной связи от гидроксила (-OH) Ser-44, действует как общее основание. Для того, чтобы реакция произошла, среда активного центра должна способствовать депротонированному состоянию группы NH₂, это достигается за счет водородных связей Lys-47 с Asn-112 и карбонильными группами His-151 и Ser-110 [21].

На основании представленного механизма взаимодействия ПСБ с бензилпенициллина натриевой солью можно предположить следующие изменения после взаимодействия антибиотика с ИМП и дальнейшего его растворения. Возможно, после обработки бензилпенициллина натриевой соли ИМП карбонильные группировки повышают свою полярность, о чем свидетельствует увеличение гидратной оболочки молекулы. Вероятно, будет увеличиваться сродство молекулы бензилпенициллина натриевой соли после воздействия ИМП с активным центром ПСБ.

Таким образом, при воздействии ИМП на порошкообразный препарат бензилпенициллина

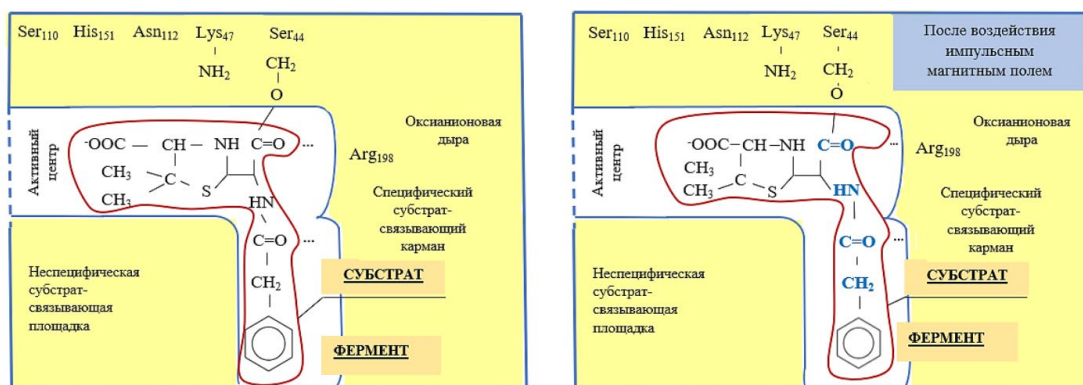


Рис. 8. Предполагаемый механизм взаимодействия молекулы бензилпенициллина натриевой соли с пенициллин-связывающим белком PBP5 *E.coli* до и после воздействия импульсного магнитного поля.

Примечание. Химические группировки бензилпенициллина натриевой соли, в которых произошли изменения после воздействия ИМП, отмечены голубым цветом. Схематично представлено увеличение сродства обработанного ИМП препарата бензилпенициллина натриевой с активным центром PBP5 *E.coli* в данных областях молекул.

Fig. 8. Assumed mechanism of interaction of benzylpenicillin sodium salt molecule with penicillin-binding protein PBP5 of *E.coli* before and after exposure to pulsed magnetic field.

colour. Schematic representation of the increase in the affinity of the PMF-treated preparation of benzylpenicillin sodium with the active centre of PBP5 of *E.coli* in these regions of molecules.

натриевой соли и дальнейшее растворение лекарственного препарата в воде приводит к повышению растворимости соединения и увеличению гидратной оболочки молекулы антибиотика. Дополнительные молекулы воды в составе гидратной оболочки удерживают появившиеся изменения в группировках около бензольного кольца, препятствующие исчезновению магнитного эффекта после растворения бензилпенициллина натриевой соли. Модификация бензилпенициллина натриевой соли после магнитно-импульсного воздействия, по-видимому, будет обеспечивать облегченное связывание модифицированной молекулы бензилпенициллина натриевой соли с ПСБ *E.coli*, такое связывание β-лактамного антибиотика с активным сериновым центром ПСБ будет повышать скорость реакции ингибирования ПСБ, что будет приводить к увеличению гибели микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С помощью ЯМР ^1H выявлены небольшие изменения в химических сдвигах сигналов и константах спин-спинового взаимодействия метиленовых протонов в спектре бензилпенициллина натриевой соли после обработки ИМП.

2. Методом ИК-Фурье спектроскопии установлены изменения в молекуле бензилпенициллина натриевой соли после обработки ИМП в полосах поглощения связей N—H и C=O амидной группировки и карбонильной группы лактамного цикла.

3. Установлено, что обработка бензилпенициллина натриевой соли способствует статистически значимому увеличению растворимости антибиотика на 8–12% после обработки ИМП в диапазоне напряженностей магнитного поля $H = (0,09 \pm 0,82) \times 10^6 \text{ А/м}$.

4. Предложен предполагаемый механизм повышения биологической активности бензилпенициллина натриевой соли после воздействия ИМП. Вероятно, при воздействии антибиотика, обработанного ИМП, на микроорганизмы будет происходить увеличение сродства с активным центром пенициллин-связывающих белков бактериальной клетки. Зарегистрированные изменения в группировках бензилпенициллина натриевой соли, участвующих в необратимом связывании с серином активного центра ПСБ, могут способствовать увеличению сродства фермента к антибиотику, следовательно, будет повышаться скорость реакции ингибирования ПСБ, что приведет к увеличению гибели микроорганизмов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трухан С.Н., Мартыанов О.Н. Магнитные свойства вещества. Ч. 1. Основы строения. Новосибирск: Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, 2012. 75 с. [Trukhan S.N., Martyanov O.N. Magnitnye svoystva veshchestva. Chast' 1. Osnovy stroenija = Magnetic properties of matter. Part 1. Fundamentals of structure. Novosibirsk: Borekov Institute of Catalysis SB RAS, 2012. 75 p. (In Russ.)]
2. Золотухина Е.И., Улащик В.С. Основы импульсной магнитотерапии. Витебск: Витебская областная типография, 2008. 144 с. [Zolotukhina E.I., Ulashchik V.S. Osnovy impul'snoj magnitoterapii = The basics of pulsed magnetotherapy, 2008. 144 p. (In Russ.)]
3. Kakikawa M., Imai S., Yamada S. Effect of extremely low-frequency (ELF) magnetic fields on the potency of drugs in bacterial cells. *IEEE Transact. Magn.* 2014;50(4):1–4. <https://doi.org/10.1109/tmag.2013.2286781>
4. Kakikawa M., Maeda T., Yamada S. Combined effect of 60 Hz magnetic fields and anticancer drugs on human hepatoma hepg2 cells. *IEEE J. Electromagn., RF Microwav. Med. Biol.* 2019;3(1):56–60. <https://doi.org/10.1109/jerm.2018.2880341>
5. Torgomyan H., Trchounian A. The enhanced effects of antibiotics irradiated of extremely high frequency electromagnetic field on Escherichia coli growth properties. *Cell Biochem. Biophys.* 2015;71(1):419–424. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0215-y>
6. Роденко Н.А., Васильева Т.И., Беляева И.А. и др. Исследование биологической активности бензилпенициллина натриевой соли при ее обработке импульсным магнитным полем в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. *Цитология.* 2022;64(7):658–659. [Rodenko N.A., Vasilyeva T.I., Belyaeva I.A., et al. Issledovanie biologicheskoy aktivnosti benzilpenicillina natrievoy soli pri ee obrabotke impul'snym magnitnym polem v otnoshenii grampolozhitel'nyh i gramotricatel'nyh mikroorganizmov = Study of biological activity of benzylpenicillin sodium salt at its treatment with pulsed magnetic field against Gram-positive and Gram-negative microorganisms. *Tsitologiya = Cytology.* 2022;64(7):658–659. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S004137712207001X>
7. Алексеева Н.В., Основина И.П., Владимирцева Е.Л., Иванов А.В. Обоснование возможности применения магнитофореза при патологии суставов. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2018;95(3):49–56. [Alekseeva N.V., Osnovina I.P., Vladimirtseva E.L., Ivanov A.V. Obosnovanie vozmozhnosti primeneniya magnitoforeza pri patologii sustavov = The rationale for the application of magnetophoresis for the treatment of intra-articular pathology. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy.* 2018;95(3):49–56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kurort201895349>

8. Глушечков В.А., Юсупов Р.Ю. Энергетические установки для магнитно-импульсной обработки материалов. Самара: Изд. дом Федоров, 2013. 123 с. [Glushchenkov V.A., Yusupov R.Yu. Energeticheskie ustanovki dlya magnitno-impul'snoj obrabotki materialov = Power plants for magnetic-pulse processing of materials. Samara: Izdatel'skiy dom Fyodorov, 2013. 123 p. (In Russ.)]
9. Тыжигирова В.В. Применение ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной спектроскопии в анализе лекарственных средств: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2018. 72 с. [Tyzhigirova V.V. Primenenie ul'trafiol'etovoj, vidimoy i infrakrasnoj spektroskopii v analize lekarstvennyh sredstv: uchebnoe posobie = Application of ultraviolet, visible and infrared spectroscopy in the analysis of drugs: a textbook. Irkutsk: IGMU, 2018. 72 p. (In Russ.)]
10. Ковалев С.И., Смирнов А.Е., Волошин А.Э. Влияние магнитного поля на растворимость кристаллов. *Материаловедение*. 2014; 7:3–6. [Kovalev S.I., Smirnov A.E., Voloshin A.E. Vliyanie magnitnogo polja na rastvorimost' kristallov = Effect of magnetic field on the solubility of crystals. *Materialovedenie = Materials science*. 2014; 7:3–6. (In Russ.)]
11. Ivashchenko V.E., Boldyrev V.V., Zakharov Yu.A. et al. The effect of magnetic field on the shape of etch pits of paracetamol crystals. *Mater. Res. Innovat.* 2002; 5:214–218. <https://doi.org/10.1007/s10019-002-0175-5>
12. Лобанова Е.Г., Чекалина Н.Д. Пенициллины. Пенициллины. Доктор Акушерство и гинекология 2008. М.: Серия РЛС, 2008. [Lobanova E.G., Chekalina N.D. Penicilliny. Penicilliny. Doktor Akusherstvo i ginekologiya = Penicillins. Penicillins. Dr Obstetrics and Gynaecology 2008. M.: serija RLS, 2008. (In Russ.)]
13. Jalali A., Zafari J., Jouni F.J., Abdolmaleki P., Shirazi F.H., Khodayar M.J. Combination of static magnetic field and cisplatin in order to reduce drug resistance in cancer cell lines. *Int. J. Radiat. Biol.* 2019; 95(8):1194–1201. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589012>
14. Сорокин М.М. Флотационные методы обогащения: Химические основы флотации: Учебное пособие. М.: Изд. Дом НИТУ «МИСиС», 2011. 411 с. [Sorokin M.M. Flotacionnye metody obogashheniya: himicheskie osnovy flotacii: Uchebnoe posobie = Flotation methods of beneficiation: Chemical basis of flotation: Textbook. M.: Izdatel'skiy Dom NITU «MISiS», 2011. 411 p. (In Russ.)]
15. Чертов А.Г. Общая физика: Учебное пособие. Под ред. Чертова А.Г., Воробьева А.А. М.: КНОРУС, 2017. 800 с. [Chertov A.G. Obshhaya fizika: Uchebnoe posobie. Pod red. Chertova A.G., Vorob'yeva A.A. M.: KNORUS, 2017. 800 p. (In Russ.)]
16. Крестов Г.А. Термодинамика ионных процессов в растворах. Л.: Химия, 1973. 304 с. [Krestov G.A. Termodinamika ionnyh processov v rastvorah = Thermodynamics of ionic processes in solutions. L.: Himiya, 1973. 304 p. (In Russ.)]
17. Trevisan T.V., Monteiro G.M., Caldeira A.O. Enhancement of diamagnetism by momentum-momentum interaction: Application to benzene. *Phys. Rev. B*. 2021; 103(18). <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.103.L180402>
18. Краснов К.С. Молекулы и химическая связь: учебное пособие для вузов. М.: Высш. школа, 1984. 295 с. [Krasnov K.S. Molekuly i himicheskaya svyaz': uchebnoe posobie dlja vuzov = Molecules and chemical bonding: textbook for universities. M.: Vysshaja shkola, 1984. 295 p. (In Russ.)]
19. Kumarasiri M., Fisher J.F., Mobashery S. Penicillin-binding protein 5 of escherichia coli. *Handbook of Proteolytic Enzymes*. 2013; 3:3474–3480. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-382219-2.00770-5>
20. Калаева Е.А., Артюхов В.Г. Биофизические аспекты строения, функционирования и регуляции активности ферментов. Воронеж: Изд. дом ВГУ, 2019. 216 с. [Kalaeva E.A., Artjuhov V.G. Biofizicheskie aspekty stroenija, funkcionirovanija i reguljacii aktivnosti fermentov = Biophysical aspects of enzyme structure, function and regulation of enzyme activity. Voronezh: Izdatel'skiy dom VGU, 2019. 216 p. (In Russ.)]
21. Sauvage E., Kerff F., Fonze E. et al. The 2.4-Å crystal structure of the penicillin-resistant penicillin-binding protein PBP5fm from *Enterococcus faecium* in complex with benzylpenicillin. *Cell. Molec. Life Sci.* 2002; 59(7):1223–32. <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8500-0>

Study of the Mechanism of Biological Activity Enhancement of Benzylpenicillin Sodium Salt after Treatment with Pulsed Magnetic Field of High Intensity

N. A. Rodenko^{1,2,*}, T. I. Vasilyeva^{2,3}, A. V. Bogdanov⁴, V. A. Glushchenkov^{1,2}

¹Samara Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Samara, Russia

²Samara National Research University named by Academician S.P. Korolyev, Samara, Russia

³Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴Institute of Organic and Physical Chemistry named by A.E. Arbuzov, Kazan, Russia

*E-mail: t.rodenco@mail.ru

Magnetic field is able to change the biological activity of drugs, which can be used in medicine. Literature data on the increase in biological activity of prepared drugs under the influence of pulsed magnetic fields immediately before their administration have not been found. This article presents data on the increase in antibacterial activity of benzylpenicillin sodium salt after its treatment with pulsed magnetic field. The aim of the work is to investigate the reasons for the increase in biological activity of benzylpenicillin, to show the changes that occur in the mole-

cule under the influence of a pulsed magnetic field. Exposure to magnetic field was carried out on powdered antibiotic on magnetic-pulse unit with magnetic field strength $H = (0.09 \div 0.82) \times 10^6$ A/m. The pulse shape was a damped sinusoid with frequency response $f = 40$ kHz and $f = 51$ kHz. Experimental methods of NMR-spectroscopy and IR-Fourier-spectroscopy were used in the studies. The shift in the value of chemical shifts (δ_H) and spin-spin interaction constants ($^2J_{HH}$) of the signals of methylene protons of the benzyl substituent as a result of the magnetic field was found. The changes in the absorption bands of the N–H and C=O bonds of the amide grouping and the carbonyl group of the lactam cycle were detected by FTIR spectroscopy. The obtained spectral data allow us to conclude that the geometry of the benzylpenicillin sodium salt molecule in the amide fragment has changed under the influence of a pulsed magnetic field, which is probably the reason for the increase in antibacterial activity of the antibiotic.

Keywords: pulsed magnetic field, magnetic field strength, cylindrical inductor, benzylpenicillin sodium salt, antibacterial activity

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Роденко Наталья Алексеевна (Rodenko Natalia Alekseevna), <https://orcid.org/0000-0002-0623-7207>, Самарский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Самара, Россия (Samara Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Samara, Russia); e-mail: t.rodenko@mail.ru

Васильева Татьяна Ивановна (Vasilyeva Tatiana Ivanovna), <https://orcid.org/0000-0002-1932-4107>, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия (Samara State Medical University, Samara, Russia); e-mail: vastaty@rambler.ru

Богданов Андрей Владимирович (Bogdanov Andrei Vladimirovich), <https://orcid.org/0000-0002-2483-4742>, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

(Institute of Organic and Physical Chemistry named by A.E. Arbuzov, Kazan, Russia); e-mail: abogdanov@inbox.ru

Глушенков Владимир Александрович (Gluschenkov Vladimir Alexandrovich), <https://orcid.org/0000-0001-8368-2905>, Самарский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Самара, Россия (Samara Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Samara, Russia); e-mail: vgl@ssau.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions: all authors made equivalent contributions to the publication.

УДК 631.416.8:539.163:574.2

ВЛИЯНИЕ РЕЖИМА УВЛАЖНЕНИЯ АЛЛЮВИАЛЬНЫХ ПОЧВ НА ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОАКТИВНЫХ ИЗОТОПОВ ЦЕЗИЯ И СТРОНЦИЯ ПО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМ ФОРМАМ

© 2024 г. Г. А. Н. Никитин^{1,*}, С. А. Тагай², Г. А. Соколик³,
М. В. Попеня³, И. А. Кольцов³

¹Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

²Полесский государственный радиационно-экологический заповедник, Хойники, Беларусь

³Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

*E-mail: nikitinale@gmail.com

Поступила в редакцию 15.05.2023 г.

После доработки 14.06.2024 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Трансформация гидрологического режима пойменных земель из-за изменения климата и антропогенного вмешательства в процессы перераспределения воды в естественных ландшафтах способна оказать существенное влияние на биологическую доступность долгоживущих радиоактивных изотопов цезия и стронция. В камеральном эксперименте установлено, что изменение влажности аллювиальной почвы в пределах 40–100% от полной влагоемкости вызывает перераспределение ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr по формам нахождения. Насыщение почвы водой приводит к увеличению доли водорастворимой формы ¹³⁷Cs, но доля водорастворимой формы ⁹⁰Sr при этом падает. Содержание ионообменной формы ¹³⁷Cs не зависит от влажности почвы. Поведение ионообменной формы ⁹⁰Sr в ответ на изменение влажности почвы зависит от ее характеристик: в дерново-глеевой почве, развивающейся на песчаном аллювии, наблюдается существенное увеличение доли ⁹⁰Sr на фоне роста влажности почвы; в дерново-глеевой почве, развивающейся на супесчаном аллювии, подобное явление не наблюдается. Доля извлекаемой тетрафенилборатом натрия формы ¹³⁷Cs возрастает при насыщении аллювиальных почв водой. Аналогично ведет себя и подвижная форма ⁹⁰Sr, однако при содержании воды 100% от полной влагоемкости в дерново-глеевой почве наблюдается резкое уменьшение доли подвижной формы этого радионуклида. В целом, прослеживается тренд к повышению доли биодоступных форм ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr в аллювиальных почвах при повышении их влагообеспеченности, однако характер и величина этого явления зависят от характеристик почвы.

Ключевые слова: аллювиальная почва, цезий-137, стронций-90, биологическая доступность, физико-химические формы, влажность почвы

DOI: 10.31857/S0869803124050089, EDN: LNNCNZ

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) 1986 года привела к значительному загрязнению территории Республики Беларусь долгоживущими радионуклидами ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr. Сегодня этим радионуклидам принадлежит основная роль в формировании радиационного фактора, ограничивающего ведение хозяйственной деятельности. Поведение радиоактивных изотопов цезия и стронция в системе “почва–растение”, а также переход этих радионуклидов по пищевым цепям во многом определяются их распределением по физико-химическим формам нахождения в почве. На этапе перехода к ситуации существующего облучения влияние фактора времени на процессы перераспределения ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr по физико-химическим формам практически исчезло. На первый план

выходит влияние агрохимических и агрофизических характеристик почвы, режима увлажнения, воздействие почвенной биоты. Поэтому изменение погодных-климатических условий, прежде всего посредством влияния на водный режим и биоту, способно оказать косвенное влияние на переход дозообразующих радионуклидов чернобыльского происхождения по пищевым цепям. В настоящей работе дана оценка влияния режима увлажнения пойменных почв, их механического состава и других характеристик на распределение ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr по биодоступным физико-химическим формам на этапе отдаленных последствий чернобыльской катастрофы.

Корневое поступление Cs⁺ и Sr²⁺ происходит преимущественно из почвенного раствора, в кото-

ром их концентрация находится в динамическом равновесии с сорбированными формами данных элементов, обладающими различной степенью избирательности и коэффициентами распределения [1, 2].

Сорбция ионов Cs^+ в почвенной среде происходит по трем основным типам: неселективная сорбция в почвенном поглощающем комплексе; селективная сорбция на гранях выветривания слоистых глинистых силикатов со структурой 2 : 1 (FES), сорбция в участках особо высокой селективности, расположенных в межслойных пространствах глинистых силикатов (HAS) [3]. Сорбция ионов Sr^{2+} в почве возможна по двум механизмам: в почвенном поглощающем комплексе и в составе малорастворимых соединений [4].

В почвенном поглощающем комплексе сорбция Cs^+ и Sr^{2+} не избирательна, аналогична другим катионам с соответствующим зарядом (K^+ , Na^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и др.). Обменная физико-химическая форма Cs и Sr извлекается из почвенного поглощающего комплекса 1М раствором ацетата аммония.

На FES селективность сорбции Cs^+ в 200 раз выше по сравнению с NH_4^+ и в 1000 раз выше по сравнению с K^+ [5, 6]. Другие ионы, присутствующие в сколько-нибудь значимых количествах в почве, не подвергаются сорбции на FES. Ионы Cs^+ и K^+ из участков селективной сорбции могут поступать в почвенный раствор при смещении равновесия в системе, поэтому они являются потенциально доступными для корневого поступления в растения. Экстракция Cs^+ и K^+ из FES может быть осуществлена с помощью раствора тетрафенилбората натрия.

Важность учета подвижной (извлекаемой 1М раствором HCl) формы ^{90}Sr обусловлена тем, что она может быть доступна для корневого поступления в растения, хотя и не так быстро, как водорастворимая и обменная формы [7].

Даже при невысокой плотности загрязнения пойменные луга являются довольно значимым источником поступления радиоактивных изотопов цезия и стронция в пищевые цепи. Данная ситуация сохраняется и в отдаленный после аварии на Чернобыльской АЭС период [8]. В связи с внутригодовой и межгодовой вариабельностью водного режима пойм актуальным является выявление закономерностей перераспределения радиоактивных изотопов цезия и стронция по физико-химическим формам в типичных аллювиальных почвах в зависимости от режима их увлажнения. Данные закономерности важны для уточ-

нения прогноза загрязнения растений пойменных экосистем долгоживущими радионуклидами в зависимости от особенностей влагообеспеченности вегетационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Объекты исследования. Для проведения исследований образцы почвы были отобраны на двух реперных участках, расположенных в центральной пойме р. Припять на территории Полесского государственного радиационно-экологического заповедника (далее ПГРЭЗ) в окрестностях бывшего н. п. Красноселье. Схема расположения реперных участков и их координаты представлены на рис. 1. Данные участки имеют характерный для центральной поймы р. Припять почвенный и растительный покров, но различаются по степени увлажнения, гранулометрическому составу и агрохимическим показателям почвы, а также составу растительных сообществ.

Почва участка № 1 аллювиальная дерново-глееватая, развивающаяся на супесчаном аллювии (рис. 2, А). Грунтовые воды находятся на уровне 0,9–1,2 м, что свидетельствует об оптимальном гидрологическом режиме благоприятном для произрастания растений. Как правило, при таком режиме происходит минимальное накопление радионуклидов. Растительность участка № 1 представлена разнотравно-осоково-злаковой ассоциацией.



Рис. 1. Расположение реперных участков № 1 (51.552553° N 29.903605° E) и № 2 (51.553727° N 29.88925° E) в пойме р. Припять.

Fig. 1. Position of the sampling plots No. 1 (51.552553° N 29.903605° E) and No. 2 (51.553727° N 29.88925° E) in the floodplain of the Pripyat River.

Таблица 1. Описание почвенных разрезов реперных участков № 1 и № 2
Table 1. Description of soil profiles on the sampling plots № 1 and № 2

Реперный участок № 1 51,552553° N 29,903605° E		Реперный участок № 2 51,553727° N 29,88925° E	
Горизонт	Описание	Горизонт	Описание
A ₁ 0–23 см	Супесь связная коричневатого-серого цвета, структура комковатая, прочная, густо пронизана корнями растений переход в нижележащий горизонт постепенный	A ₀ 0–5 см	Дернина темно-коричневая
		A ₁ 5–18 см	Песок мелкозернистый связный буровато-серого цвета, пронизан корнями растений переход в нижележащий горизонт ясный
A ₁ B ₁ 23–45 см	Супесь рыхлая буровато-коричневого цвета, переход в следующий горизонт постепенный	A ₁ B ₁ g 18–42 см	Песок рыхлый сизовато-белесого цвета, с сизыми глеевыми и охристыми пятнами переход в следующий горизонт постепенный
B ₁ g 45–90 см	Супесь рыхлая желтовато-белесого цвета с сизыми глеевыми и охристыми пятнами, переход заметный	B ₁ g 45–70 см	Супесь рыхлая желтовато-белесого цвета, переход постепенный
B ₂ g 90–130 см	Песок мелкозернистый связный оглеенный, серовато-сизого цвета	B ₂ g 70–110 см	Песок мелкозернистый рыхлый оглеенный, серовато-сизого цвета

Участок № 2 имеет выраженное отличие от первого по гидрологическому режиму и растительному покрову (рис. 2Б). Почва участка № 2 аллювиальная (пойменная) дерново-глеевая, развивающаяся на песчаном аллювии (см. табл. 1). Участок влажный, расположен в пониженном месте с высоким стоянием грунтовых вод (0.5–0.8 м). Растительный покров реперного участка № 2 характеризуется разнотравно-осоковой ассоциацией, с наличием осоковых кочек.

Описание почвенных профилей участков № 1 и № 2 приведено в табл. 1.

Образцы почвы для исследований на реперных участках отбирались на глубину 20 см и тщательно перемешивались. Результаты их агрохимического и радиологического анализа представлены в табл. 2.



Рис. 2. Фотографии почвенных прикопок на реперном участке № 1 (А) и реперном участке № 2 (Б).
Fig. 2. Photographs of soil pits at the sampling plots № 1 (A) and № 2 (B).

Таблица 2. Агрохимическая и радиологическая характеристика почв реперных участков

Table 2. Agrochemical and radiological characteristics of soils on the sampling plots

Показатель	Реперный участок № 1	Реперный участок № 2
Гумус, %	3.25±0.07	7.75±0.16
pH _{KCl}	4.47±0.20	4.34±0.20
pH _{H₂O}	5.22 ± 0.03	5.15 ± 0.04
[Ca _{обм}], мг/кг	1394 ± 203	1253 ± 175
[Mg _{обм}], мг/кг	106.4 ± 10.7	101.1 ± 2.1
[NH ₄ ⁺ _{обм}], мг/кг	5.96±0.89	14.82±0.22
[K _{подв}], мг/кг	23.7 ± 0.4	29.3 ± 0.9
[P ₂ O ₅ _{подв}], мг/кг	55.5±10.6	34±4.6
[Fe _{вал}], мг/кг	5810 ± 50	4085 ± 115
Гигроскопическая влажность, %	3.26 ± 0.04	4.14 ± 0.07
Полная влагоемкость, %	58.4 ± 1.1	73.6 ± 0.8
[¹³⁷ Cs], Бк/кг	5836±344	7820±460
[⁹⁰ Sr], Бк/кг	629 ± 61	190 ± 27
Механический состав, %		
2–1 мм	0.4	2.4
0,5–1 мм	23.5	12.1
0,25–0,5 мм	16.5	52.9
0,1–0,25 мм	37.9	25.0
< 0,1 мм	21.8	7.6

Из представленных в таблице данных следует, что полная влагоемкость почвы реперного участка № 2 на 25% выше, чем реперного участка № 1. Почва участка № 2 содержит существенно больше органического вещества. Обе почвы характеризуются повышенным содержанием обменного кальция (1394 и 1253 мг/кг), но низким содержанием подвижного калия (23.7–29.3 мг/кг). Исследуемые почвы относятся к среднекислым, что обуславливает повышенную доступность исследуемых радионуклидов для растений [9]. Преобладающей фракцией механического состава почвы реперного участка № 1 является фракция с размерами частиц 0.1–0.25 мм, вклад фракции <0.1 мм составляет 21.8%. Механический состав почвы реперного участка № 2 смещен в сторону более крупных фракций.

Хотя реперные участки расположены недалеко друг от друга, высокая мозаичность радиоактивного загрязнения в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС привела к тому, что различия между ними по удельной активности ^{90}Sr составляют почти 3 раза, по удельной активности ^{137}Cs — почти 1.3 раза. Причем удельная активность ^{90}Sr выше на первом реперном участке, ^{137}Cs — на втором.

Методика исследования. Для оценки влияния режима увлажнения аллювиальной почвы на распределение радиоактивных изотопов цезия и стронция по физико-химическим формам был заложен эксперимент в камеральных условиях. Образцы почвы массой 500–600 г (по воздушно-сухой массе) были помещены в сосуды, где их влажность весовым методом доводилась до 40, 70, 85 и 100% от полной влагоемкости. Выбранный диапазон имитирует различные уровни увлажнения почвы, которые могут возникать в период вегетации (от засухи до переувлажнения). Сосуды накрывали полимерной пленкой и экспонировали при заданной влажности и комнатной температуре 70–80 сут для ^{137}Cs и 21 сут — для ^{90}Sr . Влажность почвенных образцов контролировали по их массе, в случае необходимости почву дополнительно увлажняли.

По окончании заданного периода проводилось определение запаса ^{90}Sr в водорастворимой, обменной, подвижной и фиксированной формах, ^{137}Cs в обменной, водорастворимой и лабильной формах, а также общее содержание радионуклида. Содержание ^{137}Cs и ^{90}Sr в определяемых физико-химических формах рассчитывали в процентах от их общего содержания в почве.

Содержание форм нахождения радионуклида ^{137}Cs определялось методом селективного экстрагирования в трехкратной повторности. Водорастворимая

форма извлекалась дистиллированной водой в соотношении 1:10 на протяжении 24 ч. Обменная форма извлекалась 1 моль/л раствором ацетата аммония (рН 7.0) в соотношении 1 : 10 на протяжении 24 ч. Лабильной формой в настоящем исследовании обозначен ^{137}Cs , извлекаемый тетрафенилборатом натрия [10–12].

Для определения физико-химических форм нахождения ^{90}Sr в пойменных почвах использовали метод последовательных экстракций, предложенный Ф.И. Павлоцкой: водорастворимую — извлекали дистиллированной водой, обменную — 1 моль/л раствором ацетата аммония, подвижную — 1 моль/л раствором соляной кислоты. Соотношение между почвой и экстрагирующим раствором составляло 1 : 5, время экстракции — 24 ч. После последней экстракции кислотой остаток почвы высушивали и определяли содержание ^{90}Sr в фиксированной (труднодоступной) форме.

Содержание ^{137}Cs в экстрактах определяли на гамма-спектрометрическом комплексе Canberra с коаксиальным полупроводниковым детектором из высокочистого германия в плоской счетной мишени диаметром, равным диаметру детектора, и объемом 100 мл. Содержание ^{90}Sr в экстрактах оценивали методом радиохимического анализа по β -активности дочернего изотопа ^{90}Y на радиометре КРК-1-01. Химический выход ^{90}Sr в пробах устанавливали методом пламенной атомно-абсорбционной спектрофотометрии на установке ZEE nit 700, выход носителя иттрия определяли гравиметрическим методом.

Математическую и статистическую обработку данных проводили в среде iPython с использованием библиотек Pandas и SciPy языка Python, Подготовка иллюстраций осуществлена с использованием библиотек Matplotlib и Seaborn. Для представления данных вычислялась средняя арифметическая величина, в качестве меры разброса данных использовано стандартное отклонение. Оценка значимости влияния фактора выполнена с использованием двухфакторного дисперсионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Долю экстрагируемых из почвы дистиллированной водой радиоактивных изотопов цезия и стронция можно рассматривать в качестве показателя их содержания в почвенном растворе. Это наиболее доступная для корневого поступления форма нахождения ионов щелочных и щелочноземельных металлов, и ее доля довольно тесно связана с коэффициентом накопления радионуклидов растениями.

Таблица 3. Двухфакторный дисперсионный анализ влияния влажности и характеристик почвы на долю физико-химических форм ^{137}Cs **Table 3.** Two-way ANOVA analysis of the influence of the soils moisture and their other characteristics on the speciation of ^{137}Cs

Фактор	Водорастворимая	Обменная	Лабильная
Влажность почвы	$\frac{3.57^*}{0.118}$	$\frac{0.68}{-0.008}$	$\frac{40.49^{**}}{0.062}$
Участок / характеристики почвы	$\frac{27.24^{**}}{0.403}$	$\frac{104.40^{**}}{0.817}$	$\frac{1717.62^{**}}{0.891}$
Совместное влияние факторов	$\frac{3.06}{0.095}$	$\frac{0.71}{-0.007}$	$\frac{22.96^{**}}{0.034}$

Примечание. Над чертой – F -критерий Фишера, под чертой – сила влияния фактора (ω^2), * – влияние фактора достоверно на уровне значимости $p < 0.05$, ** – влияние фактора достоверно на уровне значимости $p < 0.01$.

Следует также отметить, что радионуклиды в водорастворимой форме наиболее подвижны в почве и участвуют в процессах вертикальной и горизонтальной миграции с потоками воды и за счет диффузии.

В супесчаной почве реперного участка № 1 доля ^{137}Cs в водорастворимой форме существенно выше по сравнению с песчаной почвой реперного участка № 2, 0.22–1.13% и 0.12–0.44% соответственно (рис. 3). На супесчаной почве увеличение влажности почвы с 40% от полной влагоемкости до 70% и выше приводит практически к пятикратному повышению доли водорастворимой формы. Колебания значений доли водорастворимой формы с изменением влажности в песчаной почве не столь сильные. При влажности почвы 40–85% от полной влагоемкости доля водорастворимой формы составляет 0.12–0.19% и несколько снижается по мере увеличения влагообеспеченности. При переходе к 100% влажности доля водорастворимой формы ^{137}Cs резко увеличивается до 0.44%. Различия в пороге влажности, при котором происходит резкое изменение доли водорастворимой формы ^{137}Cs в почвах, вероятно, обусловлено особенностями состояния комплексов специфического связывания цезия.

Не выявлено зависимости содержания ^{90}Sr в водорастворимой форме от особенностей аллювиальных почв обоих исследуемых участков. Доля ^{90}Sr в этой форме составляет 2% при влажности почвы 40–85% от полной почвенной влагоемкости и падает до 1% при увеличении влажности до 100%.

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показывают, что на долю водорастворимой формы ^{137}Cs в аллювиальных почвах оказывают влияние прежде всего характеристики почвы (табл. 3), но значимо также влияние влажности почвы. В отношении ^{90}Sr ситуация иная: дисперсионный анализ подтверждает высокую значимость

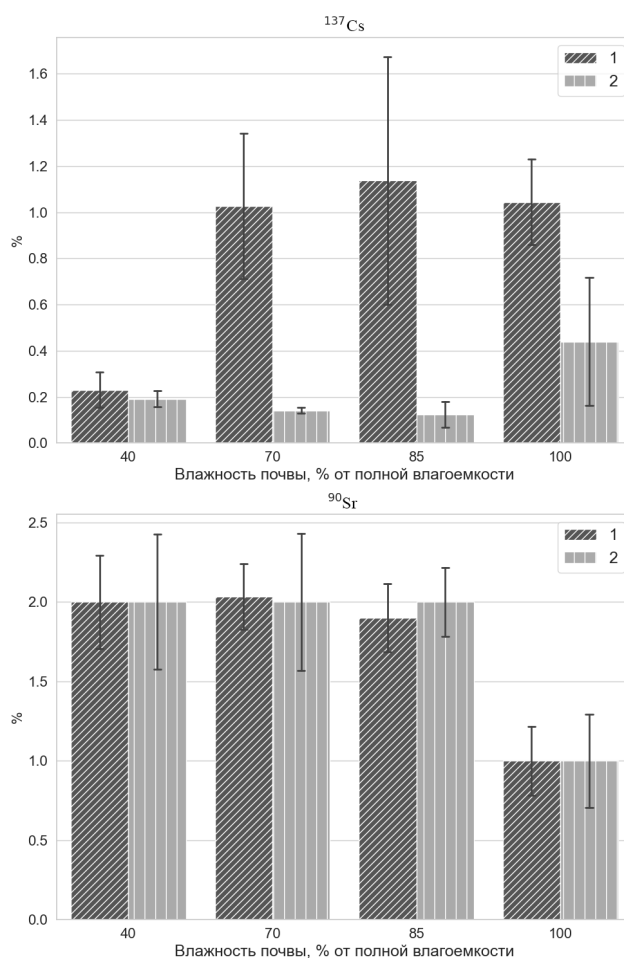


Рис. 3. Влияние влажности почвы на долю ^{137}Cs и ^{90}Sr в водорастворимой форме в дерново-глееватой на супесчаном аллювии почве (1) и дерново-глеевой на песчаном аллювии почве (2). Планки погрешностей – стандартное отклонение.

Fig. 3. Effect of soil moisture on the share of water-soluble ^{137}Cs and ^{90}Sr in sod-gleyed soil on sandy-loam alluvium (1) and sod-gley soil on sandy alluvium (2). Error bars are standard deviation.

Таблица 4. Двухфакторный дисперсионный анализ влияния влажности и характеристик почвы на долю физико-химических форм ⁹⁰Sr
Table 4. Two-way ANOVA analysis of the influence of the soils moisture and their other characteristics on the speciation of ⁹⁰Sr

Фактор	Водорастворимая	Обменная	Подвижная
Влажность почвы	$\frac{10.87^{**}}{0.595}$	$\frac{25.90^{**}}{0.203}$	$\frac{3.87^*}{0.097}$
Участок / характеристики почвы	$\frac{0.01}{-0.020}$	$\frac{222.39^{**}}{0.602}$	$\frac{41.07^{**}}{0.450}$
Совместное влияние факторов	$\frac{0.037}{-0.058}$	$\frac{16.96^{**}}{0.130}$	$\frac{6.43^{**}}{0.183}$

Примечание. Над чертой – *F*-критерий Фишера, под чертой – сила влияния фактора (ω^2), * – влияние фактора достоверно на уровне значимости $p < 0.05$, ** – влияние фактора достоверно на уровне значимости $p < 0.01$.

влияния влажности почвы на долю этого радиоизотопа в водорастворимой форме (табл. 4). В то же время характеристики аллювиальной почвы не продемонстрировали значимого влияния на данный показатель.

Таким образом, зависимость доли водорастворимых форм ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr от режима увлажнения почвы на этапе отдаленных последствий радиоактивных выпадений имеет различный характер. Если для радиоактивного изотопа цезия характерен тренд к росту данного показателя с увеличением влажности почвы, то доля ⁹⁰Sr в водорастворимой форме снижается в два раза при полном насыщении почвы водой по сравнению с долей ⁹⁰Sr в почвах с пониженными уровнями влагообеспеченности. Исследуемые почвы относятся к гидроморфным, находятся в условиях длительного подъема грунтовых вод к поверхности почвы. В этих условиях практически все потенциально водорастворимые формы радионуклидов переходят в почвенный раствор. Если гидроморфные почвы имеют контакт с большим объемом свободной воды, способной как экстрагировать водорастворимые формы, так и отдавать их в процессе сорбции, то соотношение физико-химических форм ⁹⁰Sr зависит от параметров динамического равновесия процесса сорбции/десорбции.

Экспериментальные результаты свидетельствуют, что для аллювиальных почв изменение степени влагообеспеченности почвы не влияет на содержание ¹³⁷Cs в обменной форме. Вместе с тем доля ионообменной формы ¹³⁷Cs существенно зависит от свойств исследуемых почв ($F = 104.40$; $p < 0.01$), обусловленных особенностями гидрогеологического строения территории поймы. Среднее содержание ¹³⁷Cs в этой форме не превышает 1.8% от общего содержания радионуклида в дерново-глееватой почве

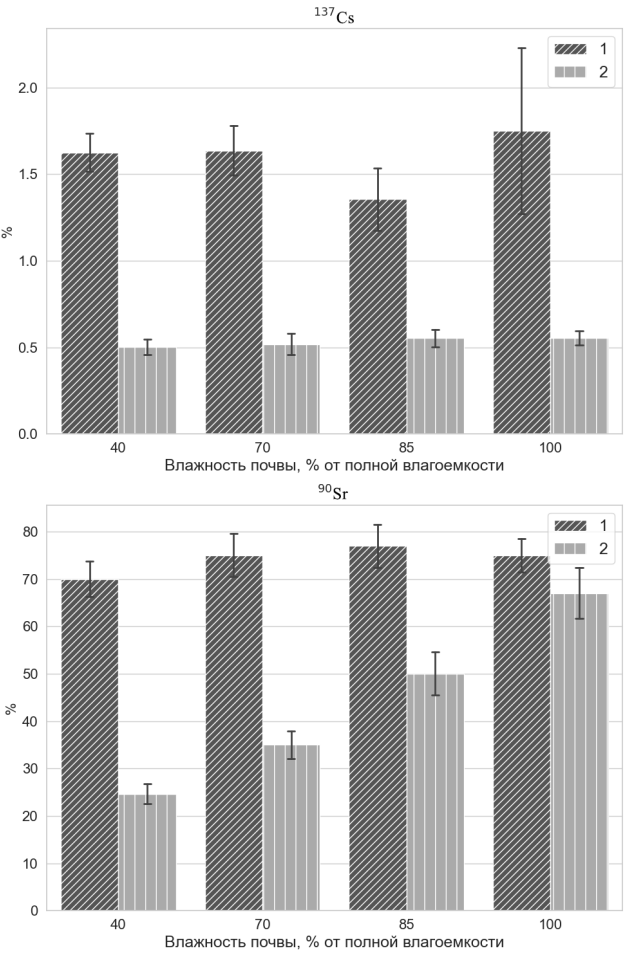


Рис. 4. Влияние влажности почвы на долю ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr в ионообменной форме в дерново-глееватой на супесчаном аллювии почве (1) и дерново-глеевой на песчаном аллювии почве (2). Планки погрешностей – стандартное отклонение.

Fig. 4. Effect of soil moisture on the share of ion-exchange ¹³⁷Cs and ⁹⁰Sr in sod-gleyed soil on sandy-loam alluvium (1) and sod-gley soil on sandy alluvium (2). Error bars are standard deviation.

на супесчаном аллювии и составляет около 0.6% в дерново-глеевой почве на песчаном аллювии (рис.4).

Изменение степени влагообеспеченности пойменной дерново-глеевой почвы развивающейся на супесчаном аллювии существенно не повлияло на содержание ^{90}Sr в обменной форме (70–77% от его общего содержания в почве). В отношении пойменной дерново-глеевой почвы, развивающейся на песчаном аллювии при повышении влагоемкости от 40 до 100% ПВ наблюдается существенное увеличение доли ^{90}Sr в обменной форме (в 2.8 раза). Доля обменной формы является

одной из важных характеристик относительной подвижности и биологической доступности ^{90}Sr в почве. Полученные результаты свидетельствуют о высокой мобильности ^{90}Sr в дерново-глеевой почве на супесчаном аллювии в широком диапазоне влажности. В дерново-глеевой почве на песчаном аллювии мобильность данного радионуклида существенно возрастает с повышением влагообеспеченности. О сильной зависимости доли обменной формы ^{90}Sr от характеристик аллювиальной почвы свидетельствуют и результаты дисперсионного анализа ($F = 222.39$; $p < 0.01$).

Двухфакторный дисперсионный анализ указывает на значимое влияние как характеристик аллювиальных почв, так и режима их увлажнения на долю лабильной формы ^{137}Cs . Доля этой формы существенно выше в дерново-глеевой почве на песчаном аллювии по сравнению с дерново-глеевой на супесчаном аллювии (рис. 5). Причем в первом варианте доля лабильной формы практически линейно увеличивается с ростом влагообеспеченности. В почве на супесчаном аллювии заметное увеличение доли лабильной формы радиоактивного изотопа цезия наблюдается только при переходе к влажности 100% от полной влагоемкости.

Лабильная форма представляет собой цезий, сосредоточенный на участках селективной сорбции, а также значительную часть элемента из участков особо высокой селективности. Радиоактивные изотопы цезия из этой формы могут быть ремобилизованы в течение вегетационного периода и перейти в ткани растения посредством корневого поглощения [10]. Известно, что увеличение влажности почвы приводит к расширению межпакетных пространств глинистых минералов группы монтмориллонитов и некоторых других со структурой 2 : 1, благодаря чему облегчается выход катионов щелочных металлов в растворенное состояние [13].

Более высокий уровень грунтовых вод реперного участка № 2 изменяет микробиологическую активность почвы в сторону более высокого накопления ионов аммония и органического вещества. Считается, что органические молекулы могут проникать в межпакетные пространства глинистых минералов, удерживая их в расширенном состоянии и сдвигая область FES вглубь решетки [14]. Результатом этого является увеличение емкости селективной и особо высоко селективной сорбции. Поведение ионов NH_4^+ сходно с поведением ионов Cs^+ в почвенной среде, они конкурируют за участки специфического связывания и место в межпакетных пространствах.

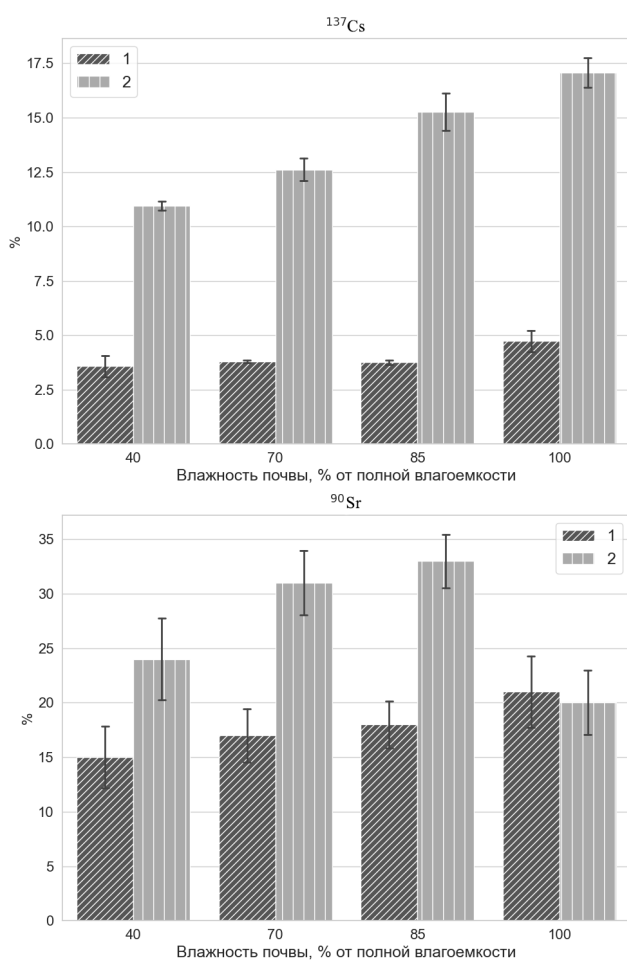


Рис. 5. Влияние влажности почвы на долю ^{137}Cs в лабильной и ^{90}Sr в подвижной формах в дерново-глеевой на супесчаном аллювии почве (1) и дерново-глеевой на песчаном аллювии почве (2). Планки погрешностей — стандартное отклонение.

Fig. 5. Effect of soil moisture on the share of labil ^{137}Cs and mobile ^{90}Sr in sod-gleyed soil on sandy-loam alluvium (1) and sod-gley soil on sandy alluvium (2). Error bars are standard deviation.

Поэтому ионы NH_4^+ из почвенного раствора могут служить фактором, ускоряющим выход ^{137}Cs из межпакетных пространств. Эти два фактора являются наиболее вероятной причиной, объясняющей более высокую долю лабильной формы ^{137}Cs в дерново-глеевой почве на песчаном аллювии по сравнению с дерново-глееватой на супесчаном аллювии и более сильную ее зависимость от условий увлажнения.

Доля ^{90}Sr в подвижной форме в пойменной дерново-глеевой почве варьировала в интервале 20–33% от общего содержания радионуклида. Максимальная доля ^{90}Sr в подвижной форме была зафиксирована при влажности 85% от ПВ. В пойменной дерново-глееватой супесчаной почве при увеличении влажности от 40 до 100% относительно ПВ доля ^{90}Sr в подвижной форме увеличилась на 40%, что составило 21% от общего содержания радионуклида.

Полученные результаты показали, что режим увлажнения способен оказывать существенное влияние на содержание ^{137}Cs в водорастворимой и лабильной формах в аллювиальных почвах, что должно отражаться на его доступности для корневого потребления растениями. Данное явление можно объяснить способностью некоторых слоистых силикатов, в частности монтмориллонита, набухать в присутствии воды, расширяя межслойные пространства, что облегчает выход сорбированных в них катионов в почвенный раствор. Рост концентрации растворимой формы ^{137}Cs при увеличении влажности почвы обусловлен произошедшим в ходе эксперимента выходом ионов Cs^+ в почвенный раствор в результате смещения динамического равновесия. Рост концентрации лабильной формы ^{137}Cs обусловлен увеличением скорости выхода ионов Cs^+ из расширившихся межпакетных пространств по градиенту концентрации, создаваемому образованием тетрафенилбората цезия с очень низкой растворимостью ($K_{\text{sp}} = 8.4 \times 10^{-10}$) в ходе экстракции. При потере почвой влаги происходит сужение межпакетных пространств, смещение динамического равновесия в сторону участков особо высокой селективности и уменьшение концентрации ионов Cs^+ в почвенном растворе.

В почвенной среде активно происходят процессы сорбции и десорбции ^{90}Sr . Изменение влагонасыщенности пойменных почв влияет на соотношение водорастворимой, обменной и других форм катионов, включая $^{90}\text{Sr}^{2+}$. При выносе из горизонта или поглощении растениями и микроорганизмами водорастворимой и обменной фракции равновесие, характерное для почвы, вскоре восстанавливается —

ранее связанные радионуклиды переходят в подвижные формы. При изменении внешних условий, например, увеличении минерализации почвенного раствора в засушливый период, подвижные формы, напротив, переходят в фиксированные.

Влияние влажности почвы на перераспределение ^{90}Sr по физико-химическим формам можно объяснить изменением ионной силы почвенного раствора, происходящим в результате разбавления или концентрирования, что вызывает смещение динамического равновесия между соединениями стронция с низкой растворимостью, ионами в почвенном поглощающем комплексе и в почвенном растворе. Сорбция ^{90}Sr в твердой фазе почв сильно зависит от эффективных концентраций других катионов в почвенном растворе. С увеличением эффективных концентраций сопутствующих катионов в растворе уменьшается количество радионуклида, сорбированного твердой фазой почвы. Установлены следующие ряды влияния конкурирующих катионов на сорбцию ^{90}Sr твердой фазой почв: $\text{Al}^{3+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Ba}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{K}^+ > \text{NH}_4^+ > \text{Na}^+$ [15].

Возможным объяснением резкого снижения доли растворимой формы ^{90}Sr при влажности почвы 100% от ПВ является процесс оглеения, протекающий при высокой влажности и в анаэробных условиях, в которых находились образцы почвы на протяжении достаточно продолжительного времени. Восстановление Fe и Mn с окислением органических веществ и образованием фульвокислот в этих условиях может способствовать снижению растворимости Sr. Предлагаемые объяснения наблюдаемых явлений нуждаются в экспериментальном подтверждении.

Изменение климата Белорусского Полесья синхронизировано с глобальным потеплением [16]. Период потепления (1989–2015 гг.) сопровождался увеличением количества осадков в восточной части Полесья (Гомельская область) по сравнению с западной (Брестская область) и по сравнению с климатической нормой (1961–1990 гг.) [17]. Динамичные ландшафты речных пойм ежегодно проходят периоды затопления, выраженность и продолжительность которых сказывается на поведении радиоактивных изотопов.

Результаты исследований показывают, что трансформация гидрологического режима пойменных земель из-за изменения климата и антропогенного вмешательства в процессы перераспределения воды в естественных ландшафтах способна оказать определенное влияние на биологическую

доступность долгоживущих радиоактивных изотопов цезия и стронция. Однако направленность и величина этих процессов определяется не только характером перераспределения техногенных радионуклидов по физико-химическим формам, но и агрохимическими и агрофизическими свойствами почв, сукцессиями растительных ассоциаций при трансформации гидрологического режима, а также характером антропогенного вмешательства. Поэтому требуются дальнейшие исследования в направлении оценки и прогноза влияния региональных и глобальных изменений погодно-климатических условий и гидрологических факторов на переход дозообразующих радионуклидов в пищевые цепи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянная миграция, концентрирование и биопоглощение радионуклидов ^{137}Cs и ^{90}Sr , обусловленные вовлечением их в пойменное почвообразование, а также естественный распад и фиксация этих радионуклидов почвенным поглощающим комплексом изменяют радиоэкологическую обстановку в отдаленный постчернобыльский период. Одним из факторов, оказывающих существенное влияние на поведение долгоживущих радионуклидов чернобыльских выпадений в пойменных экосистемах, является гидрологический режим.

В камеральном эксперименте установлено, что изменение влажности аллювиальной почвы в пределах 40–100% от полной влагоемкости приводит к перераспределению ^{137}Cs и ^{90}Sr по физико-химическим формам нахождения. Насыщение почвы водой приводит к увеличению доли водорастворимой формы ^{137}Cs , но доля водорастворимой формы ^{90}Sr при этом падает. Содержание ионообменной формы ^{137}Cs не зависит от влажности почвы. Поведение ионообменной формы ^{90}Sr в ответ на изменение влажности почвы зависит от ее характеристик: в дерново-глеевой почве, развивающейся на песчаном аллювии, наблюдается существенное увеличение доли ^{90}Sr на фоне роста влажности почвы; в дерново-глееватой почве, развивающейся на супесчаном аллювии, подобное явление не наблюдается. Доля лабильной (извлекаемой тетрафенилборатом натрия) формы ^{137}Cs возрастает при насыщении аллювиальных почв водой. Аналогично ведет себя и подвижная форма ^{90}Sr , однако при содержании воды 100% от полной влагоемкости в дерново-глеевой на песчаном аллювии почве наблюдается резкое уменьшение доли подвижной формы этого радионуклида.

В целом прослеживается тренд к повышению доли биодоступных форм ^{137}Cs и ^{90}Sr в аллювиальных

почвах при повышении их влагообеспеченности, однако характер и величина этого явления зависят от характеристик почвы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность Т.В. Ласько за квалифицированное описание почвенных разрезов реперных участков; Г.А. Леферд — за проведение анализов и определение агрохимических характеристик почвы, а также проведение селективного экстрагирования ^{137}Cs в обменной, водорастворимой и лабильной формах; Е.В. Мищенко — за выполнение гамма-спектрометрических измерений.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования выполнены в рамках НИР 3.04.01 “Моделирование фитоценологических сукцессий и перераспределения радиоактивных изотопов в пойменных экосистемах при изменении гидрологического режима территории” государственной программы научных исследований “Природные ресурсы и окружающая среда” Республики Беларусь.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Konoplev A. Mobility and Bioavailability of the Chernobyl-Derived Radionuclides in Soil–Water Environment: Review. In: Behavior of Radionuclides in the Environment II. Singapore: Springer, 2020. P. 157–193. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3568-0_3
2. Санжарова Н.И., Сысоева А.А., Исамов Н.Н., Алексахин Р.М. Роль химии в реабилитации сельскохозяйственных угодий, подвергшихся радиоактивному загрязнению. *Рос. хим. журн.* 2005;XLIX(3):026–34. [Sanzharova N.I., Sysoeva A.A., Isamov N.N., Alexakhin R.M. Rol' himii v reabilitacii sel'skhozajstvennyh ugodij, podvergshihsj radioaktivnomu zagrjazneniju = The role of chemistry in the rehabilitation of agricultural lands exposed to radioactive contamination. *Ros. him. zhurn.* 2005;XLIX(3):26–34. (In Russ.)].
3. Cremers A., Elsen A., Preter P.D. et al. Quantitative analysis of radiocaesium retention in soils. *Nature*. 1988;335(6187):247–249. <https://doi.org/10.1038/335247a0>
4. Архипов В.М., Федоров Е.А., Алексахин Р.М. и др. Почвенная химия и корневое накопление искусственных радионуклидов в урожае сельскохозяйственных растений. *Почвоведение*. 1975;(11):40–52. [Arhipov N.P., Fedorov Ye.A., Alexakhin R.M. et al. Pochvennaya himiya i kornevoe nakoplenie iskusstvennyh radionuklidov v urozhae sel'skhozajstvennyh rastenij = Soil chemistry and

- root accumulation of artificial radionuclides in agricultural crops. *Pochvovedeniye*. 1975;(11):40–52. (In Russ.).
5. Vandebroek L., Hees M.V., Delvaux B. et al. Relevance of radiocaesium interception potential (RIP) on a worldwide scale to assess soil vulnerability to ^{137}Cs contamination. *J. Environ. Radioact.* 2012;104:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2011.09.002>
 6. Wauters J., Vidal M., Elsen A. et al. Prediction of solid/liquid distribution coefficients of radiocaesium in soils and sediments. part two: a new procedure for solid phase speciation of radiocaesium. *Appl. Geochem.* 1996;11(4):595–599. [https://doi.org/10.1016/0883-2927\(96\)00028-5](https://doi.org/10.1016/0883-2927(96)00028-5)
 7. Подоляк А.Г. Влияние вертикальной миграции и форм нахождения ^{137}Cs и ^{90}Sr в почвах на их биологическую доступность на примере естественных лугов Белорусского Полесья. *Агрохимия*. 2007;(2):72–82. [Podoljak A.G. Vlijanie vertikal'noj migracii i form nahozhdenija ^{137}Cs i ^{90}Sr v pochvah na ih biologicheskuyu dostupnost' na primere estestvennyh lugov Belorusskogo Poles'ja = The influence of vertical migration and forms of ^{137}Cs and ^{90}Sr in soils on their biological availability with example of natural meadows of the Belarusian Polesie. *Agrohimiya*. 2007;(2):72–82. (In Russ.).]
 8. Подоляк А.Г., Валетов В.В., Карпенко А.Ф. Научные аспекты сельскохозяйственного производства в постчернобыльских условиях. Мозырь: МГПУ им. И.П. Шамякина, 2017. 242 с. [Podoljak A.G., Valetov V.V., Karpenko A.F. Nauchnye aspekty sel'skhozajstvennogo proizvodstva v postchernobyl'skikh usloviyah = Scientific aspects of agricultural production in post-Chernobyl conditions. Mozyr': MGPU im. I.P. Shamjakina, 2017. 242 p. (In Russ.).]
 9. Prister B. Behavior of the Chernobyl-Derived Radionuclides in Agricultural Ecosystems. In: Behavior of Radionuclides in the Environment II. Singapore: Springer, 2020. P. 229–282. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3568-0_5
 10. Delvaux B., Kruijs N., Cremers A. Rhizospheric mobilization of radiocaesium in soils. *Environ. Sci. Technol.* 2000;34(8):1489–1493. <https://doi.org/10.1021/es990658g>
 11. Bilius F., Barbayiannis N. Evaluation of sodium tetraphenylboron (NaBPh_4) as a soil test of potassium availability. *Arch. Agron. Soil Sci.* 2017;63(4):468–476. <https://doi.org/10.1080/03650340.2016.1218479>
 12. Jackson B.L.J. A modified sodium tetraphenylboron method for the routine determination of reserve-potassium status of soil. *New Zealand J. Experim. Agriculture*. 1985;13(3):253–262. <https://doi.org/10.1080/03015521.1985.10426091>
 13. Fried M., Broeshart H. The soil-plant system: in relation to inorganic nutrition. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1967. 357 p.
 14. Hird A.B., Rimmer D.L., Livens F.R. Total caesium-fixing potential of acid organic soils. *J. Environ. Radioact.* 1995;26:103–118. [https://doi.org/10.1016/0265-931X\(94\)00012-L](https://doi.org/10.1016/0265-931X(94)00012-L)
 15. Санжарова Н.И., Гешель И.В., Крыленкин Д.В. и др. Современное состояние исследований поведения ^{90}Sr в системе почва-сельскохозяйственные растения (обзор). *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019;59(6):643–655. [Sanzharova N.I., Geshel' I.V., Krylenkin D.V. et al. Sovremennoe sostojanie issledovanij povedenija ^{90}Sr v sisteme pochva-sel'skhozajstvennyye rastenija (obzor) = Current state of research on the behavior of ^{90}Sr in the soil-agricultural plant system (review). *Radiacionnaya biologiya. Radiojekologiya*. 2019;59(6):643–655. (In Russ.).] <https://doi.org/10.1134/S0869803119060109>
 16. Данилович И.С., Мельник В.И., Гейер Б. Современные изменения климата Белорусского Полесья: причины, следствия, прогнозы. *Журн. БГУ. География. Геология*. 2020;(1):3–13. [Danilovich I.S., Melnik V.I., Geyer B. The current climate changes in Belarusian Polesje region: factors, consequences, projections. *J. Belar. State University. Geography and Geology*. 2020;(1):3–13. (In Russ.).] <https://doi.org/10.33581/2521-6740-2020-1-3-13>
 17. Логинов В.Ф., Мельник В.И. Особенности изменения осадков в Белорусском Полесье в современный период. *Природные ресурсы: Межведомственный бюллетень*. 2019;(2):104–112. [Loginov V.F., Melnik V.I. Features of changes in precipitation in Belarusian Polesia in modern period. *Prirodnye resursy: Mezhhvedomstvennyj bjulleten'*. 2019;(2):104–112 (In Russ.).]

Influence of Moisture Regime on the Redistribution of Radioactive Cesium and Strontium Isotopes in Alluvial Soils by Physico-Chemical Forms

A. N. Nikitin^{1,*}, S. A. Tagay², G. A. Sokolik³,
M. V. Popenya³, I. A. Koltsov³

¹*Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

²*Polesye State Radiation-Ecological Reserve, Choiniki, Belarus*

³*Belarusian State University, Minsk, Belarus*

*E-mail: nikitinale@gmail.com

The transformation of the hydrological regime of floodplains due to climate change and anthropogenic impact on water redistribution processes within natural landscapes can significantly impact the bioavailability of long-lived radioactive isotopes of cesium and strontium. A laboratory experiment demonstrated that varying the moisture content of alluvial soil within 40–100% from its full water-holding capacity leads to the redistribution of ^{137}Cs and ^{90}Sr between different chemical forms. Soil saturation with water increases the proportion of water-soluble ^{137}Cs , while the proportion of water-soluble ^{90}Sr decreases. The ion-exchangeable form of ^{137}Cs remains unaffected by soil moisture. The behavior of the ion-exchangeable form of ^{90}Sr in response to changes in soil moisture is dependent on soil characteristics: a significant increase in the proportion of ^{90}Sr was observed in sod-gley soil developed on

sandy alluvium as soil moisture increased; however, this phenomenon was not observed in sod-gleyed soil developed on loamy alluvium. The proportion of ^{137}Cs extracted by sodium tetraphenylborate increases when alluvial soils are saturated with water. Similarly, the mobile form of ^{90}Sr behaves in the same manner, but when soil moisture reaches 100% of its full water-holding capacity in sod-gley soil, a sharp decrease in the proportion of the mobile form of this radionuclide is observed. Overall, there is a trend towards increased proportions of bioavailable forms of ^{137}Cs and ^{90}Sr in alluvial soils with increased moisture content, although the peculiarities and magnitude of this phenomenon depend on the specific soil characteristics.

Keywords: alluvial soil; cesium-137; strontium-90; bioavailability; physico-chemical forms; soil moisture

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитин Александр Николаевич (Nikitin Aleksander Nikolaevich), <https://orcid.org/0000-0002-1369-0093>, Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь (Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus); e-mail: nikitinale@gmail.com

Тагай Светлана Алексеевна (Tagai Svetlana Alekseevna), <https://orcid.org/0000-0001-8387-1095>, Полесский государственный радиационно-экологический заповедник, Хойники, Беларусь (Polesye State Radiation-Ecological Reserve, Choiniki, Belarus); e-mail: lanabuz@tut.by

Соколик Галина Андреевна (Sokolik Galina Andreevna), Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь (Belarussian State University, Minsk, Belarus); e-mail: sokolikga@mail.ru

Попеня Марина Викторовна (Papienia Maryna Viktrauna), <https://orcid.org/0000-0001-7059-9934>, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь (Belarussian State University, Minsk, Belarus); e-mail: marine_p19@mail.ru

Кольцов Илья Андреевич (Koltsov Ilya Andreevich), Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь (Belarussian State University, Minsk, Belarus); e-mail: koltsovilya.me@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Никитин А.Н. — научное руководство работой, подбор объектов исследования, определение методов исследования и программы работ, проведение математической и статистической обработки данных, анализ полученных результатов.

Тагай С.А. — постановка эксперимента с изменением форм нахождения ^{137}Cs в почвах.

Соколик Г.А. — постановка эксперимента с изменением форм нахождения ^{90}Sr в почве.

Попеня М.В., Кольцов И.А. — радиохимический анализ образцов почвы и экстрактов для определения содержания в них ^{90}Sr , обработка результатов эксперимента по изменению форм нахождения ^{90}Sr в почве.

УДК 504.055:574.631.95:539.163:614.876:621.039.58

АВАРИЙНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ В АПК: РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ УРОКИ КЫШТЫМСКОЙ АВАРИИ

© 2024 г. С. И. Спиридонов*, С. В. Фесенко

*Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии –
Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Обнинск, Россия*

**E-mail: spiridonov.si@gmail.com*

Поступила в редакцию 04.05.2023 г.

После доработки 12.11.2023 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Описаны факторы, определяющие последствия аварии на химкомбинате «Маяк» для сельского хозяйства, и особенности формирования радиационной обстановки на загрязненной территории. Показано, что для обеспечения готовности к оперативному реагированию необходимы эффективная структура управления для принятия решений, наличие аварийных планов, прогностического расчетного инструментария и соответствующих нормативов для оперативного аварийного реагирования. Выполнен анализ защитных мероприятий, проведенных в различные периоды после Кыштымской аварии. Сформулированы уроки Кыштымской аварии, касающиеся готовности к аварийному реагированию, внедрения организационных, агрохимических, защитных мероприятий в АПК, а также использования накопленного опыта в науке и практике.

Ключевые слова: Кыштымская авария, система аварийного реагирования, Восточно-Уральский радиоактивный след, радионуклиды, дозы облучения населения, защитные мероприятия, сельскохозяйственные угодья

DOI: 10.31857/S0869803124050098, **EDN:** LNLHFW

Вопросы, связанные с анализом потенциального ущерба и устранения последствий для сельского хозяйства неконтролируемого поступления радионуклидов в окружающую среду, не теряют своей актуальности. Такого рода ситуации возможны в результате аварий на предприятиях атомной энергетики и промышленности, а также террористических актов на этих объектах. Вследствие этого подготовка к аварийному реагированию в сельском хозяйстве является проблемой, решение которой направлено на обеспечение экологической безопасности ядерной энергетики в целом [1–3].

Создание и совершенствование системы аварийного реагирования, в том числе и в агропромышленном комплексе (АПК), должно основываться на ретроспективном анализе опыта ликвидации последствий крупных радиационных аварий, прежде всего на Южном Урале, в Чернобыле и Фукусиме. Среди перечисленных радиационных катастроф мирового масштаба Южно-Уральская (Кыштымская) авария, произошедшая в 1957 г. на заводе по производству оружейного плутония (ПО «Маяк»), имеет особое значение.

Во-первых, эта авария имеет индекс 6 по 7-бальной международной шкале ядерных событий INES,

уступая только аварии на Чернобыльской АЭС. Во-вторых, Кыштымская авария явилась первой крупномасштабной радиационной катастрофой, ликвидация последствий которой была затруднена отсутствием опыта аварийного реагирования и применения защитных мероприятий. В-третьих, в течение длительного времени информация об аварии была недоступна для широкой общественности в силу режима секретности. Начиная с 90-х годов прошлого века были опубликованы статьи и монографии с характеристиками аварии на ПО «Маяк», анализом радиоэкологических и медицинских последствий, описанием применяемых контрмер [3–10]. В дополнение к этим публикациям представляется важным обобщить опыт ликвидации последствий Кыштымской аварии и представить его в виде кратких выводов, включающих критический анализ эффективности защитных мероприятий, в том числе в сфере агропроизводства.

Целью настоящей статьи являлся критический анализ особенностей аварийного реагирования после аварии на ПО «Маяк» и определение уроков этой аварии, полезных для совершенствования системы аварийного реагирования в сельском хозяйстве Российской Федерации.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ХИМКОМБИНАТЕ «МАЯК» ДЛЯ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА

Причиной Кыштымской аварии явился тепловой взрыв высокоактивного резервуара с жидкими отходами радиохимического производства ПО «Маяк». Продукты взрыва были подняты в воздух, подверглись рассеянию в атмосфере и осаджению на землю в направлении перемещения образовавшегося облака [11]. Взрывное облако содержало радиоактивные продукты деления, часть из которых поднялась на высоту 1000 м, при этом 90% радионуклидов осели на территории, прилегающей к источнику выброса [8]. Меньшее количество радионуклидов с активностью 74 ПБк (2 МКи) загрязнило территории ряда районов Челябинской, Свердловской и Тюменской областей, сформировав Восточно-Уральский радиоактивный след (ВУРС).

Анализ информации, представленной в [3–11], позволяет выделить совокупность разноплановых факторов, определяющих краткосрочные последствия аварии на химкомбинате «Маяк».

Высокая суммарная активность радионуклидов, поступивших в окружающую среду. В сферу взрыва было вовлечено около 740 ПБк (20 МКи) активности, 10% из которой выпало за пределами промышленной площадки. Как отмечено выше, согласно международной шкале INES Кыштымская авария относится к авариям 6-го уровня и сопоставима по своим масштабам с Чернобыльской катастрофой (7-й уровень), в результате которой в окружающую среду было выброшено 5300 ПБк.

Продолжительность выброса. В отличие от аварии на ЧАЭС с пролонгированными радиоактивными выпадениями, продолжавшимися около двух недель, выброс в результате аварии на химкомбинате «Маяк» носил практически разовый характер. Восточно-Уральский радиоактивный след был сформирован в течение короткого времени (10–11 ч).

Метеорологические условия в момент выброса. Радиоактивные вещества в виде жидкой пульпы были подняты на высоту 1–2 км и образовали радиоактивное облако, состоящее из жидких и твердых аэрозолей [5]. Метеоусловия благоприятствовали быстрому распространению облака. В районе выброса на высоте 10–12 м дул порывистый юго-западный ветер со скоростью 5 м/с, на высотах свыше 500 м скорость ветра превышала 10 м/с. Особенности метеоусловий определили формирование радиоактивного следа в виде узкой полосы



Рис. 1. Карта-схема Восточно-Уральского радиоактивного следа. Числами обозначены изолинии начальной плотности загрязнения территории ^{90}Sr , Ки/км² (1 Ки/км² = 37 кБк/м²) [2].

Fig. 1. Map-Scheme of the East-Ural Radioactive Trace. Numbers indicate the isolines of the initial density of ^{90}Sr contamination, Ci/km² (1 Ci/km² = 37 kBq/m²) [2].

(рис. 1) с максимальной длиной 300 км (при граничной плотности загрязнения по ^{90}Sr 3,7 кБк/м²).

Радионуклидный состав выброса. В составе радиоактивного выброса в результате Кыштымской аварии преобладали γ -излучающие радионуклиды с периодами полураспада несколько сотен и десятков суток, формирующие почти 95% суммарной активности продуктов взрыва [7]. Согласно экспериментальным и расчетным данным [5], процентные вклады этих радионуклидов в радиоактивное загрязнение территории следа варьируют в диапазонах 64–74% для $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$, 3–10% для $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$, 7–9% для $^{95}\text{Zr} + ^{95}\text{Nb}$. Следует отметить отсутствие короткоживущего ^{131}I , оказавшего существенное влияние на формирование краткосрочных последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Характер использования территории. Как отмечено выше, загрязненная территория широко использовалась для ведения сельскохозяйственной деятельности. Эта особенность определила необходимость применения защитных мероприятий, направленных на ограничение потребления населением загрязненной продукции АПК (забой скота, бракераж продовольствия и т.п.) [10].

Сезонный фактор. Кыштымская авария произошла осенью (29 сентября 1957 г.), после окончания вегетационного периода и завершения работ по уборке сельскохозяйственных культур. Альтернативная «весенняя ситуация» имела место во время чернобыльских выпадений.

Особенности формирования доз облучения населения. В первый год после аварии основным радиационным фактором для населения явилось внешнее γ -облучение всего тела и, после 2–3 месяцев, когда мощность дозы γ -излучения снизилась в 10 и более раз, внутреннее облучение желудочно-кишечного тракта. Особое значение с точки зрения формирования радиационных эффектов имело облучение костной ткани ^{90}Sr , поступавшего в организм пероральным путем [5].

В начальный период после аварийного выброса радиоактивное загрязнение окружающей среды определялось относительно короткоживущими радионуклидами, такими, как изотопы $^{95}\text{Zr}+^{95}\text{Nb}$, $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$, ^{125}Sb , $^{144}\text{Ce}+^{144}\text{Pr}$. Значительное снижение уровней суммарной активности содер-

жания радионуклидов в объектах окружающей среды отмечено в течение первого года после аварии (рис. 2).

В первый год после аварии основной вклад в загрязнение продукции АПК вносили ^{144}Ce и ^{95}Zr , за исключением молока, в котором 70% суммарной удельной активности формировал ^{90}Sr [6]. С течением времени концентрация радионуклидов снижалась во всех компонентах окружающей среды, включая продукцию агропромышленного производства, вследствие радиоактивного распада. К другим факторам, влияющим на загрязнение продукции АПК, можно отнести ветровую миграцию, водный сток, вертикальную миграцию в профиле почвы, а также убывание общего запаса радионуклидов в агроценозах в результате выноса радионуклидов с урожаем [3].

По прошествии 5–8 лет после аварии, в результате распада ^{95}Zr , ^{106}Ru и ^{144}Ce радиоактивное загрязнение определялось только ^{90}Sr и, в незначительной степени, ^{137}Cs . Через 10 лет после аварии годовое поступление $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$ в организм человека с пищевым рационом, составленным из местных продуктов, почти на два порядка превышало значение этого показателя для ^{137}Cs [3]. Таким образом, наиболее радиологически значимым радионуклидом в составе радиоактивных выпадений в результате Кыштымской аварии являлся ^{90}Sr вследствие большого вклада в суммарную активность загрязнения окружающей среды в отдаленный период и повышенного накопления в объектах окружающей среды. Этот радионуклид рассматривался в качестве реперного по отношению к другим радионуклидам и использовался для выделения зон радиоактивного загрязнения.

Кыштымская авария в плане ликвидации ее последствий может рассматриваться как сельская авария, так как потребление пищевой продукции, содержащей радионуклиды, по истечении 1–2 лет после радиоактивных выпадений стало ведущим фактором облучения населения. В этой связи снижение доз внутреннего облучения от ^{90}Sr стало важнейшей целью, а ведение агропромышленного производства в условиях радиоактивного загрязнения – основным элементом реабилитации территорий.

Следует подчеркнуть, что ликвидация последствий аварии на химкомбинате «Маяк» осложнялась отсутствием разработанных защитных мероприятий, нормативов, отечественных и международных рекомендаций.

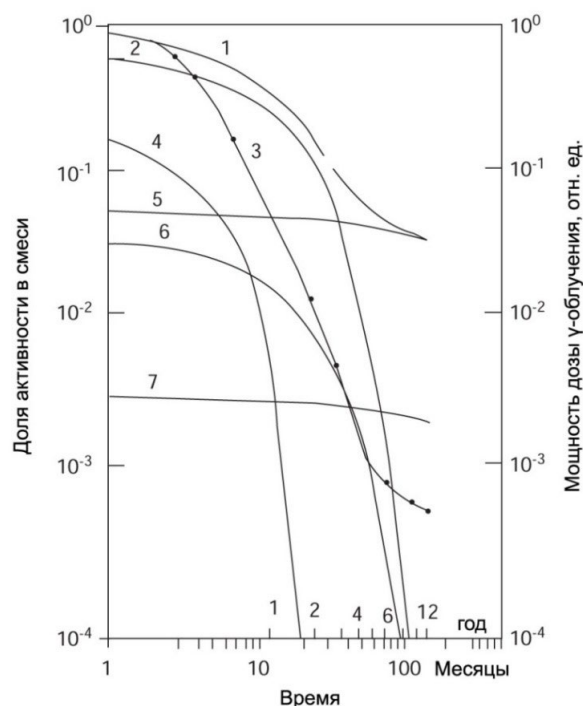


Рис 2. Изменение долей активности радионуклидов в выпавшей смеси продуктов Кыштымской аварии и динамика мощности экспозиционной дозы γ -излучения в течение первых 12 лет [2]: 1 – суммарная β -активность; 2 – активность $^{144}\text{Ce}+^{144}\text{Pr}$; 3 – мощность экспозиционной дозы; 4 – активность $^{95}\text{Zr}+^{95}\text{Nb}$; 5 – активность $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$; 6 – активность $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$; 7 – активность ^{137}Cs .

Fig. 2. Changes in the activity fractions of radionuclides in the fallout mixture from the Kyshtym Accident and the dynamics of the gamma radiation exposure dose rate over the first 12 years [2]: 1 – total β -activity; 2 – activity of $^{144}\text{Ce}+^{144}\text{Pr}$; 3 – exposure dose rate; 4 – activity of $^{95}\text{Zr}+^{95}\text{Nb}$; 5 – activity of $^{90}\text{Sr}+^{90}\text{Y}$; 6 – activity of $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$; 7 – activity of ^{137}Cs .

Кыштымская авария инициировала появление в СССР новой научной дисциплины — радиоэкологии, способствовала развитию радиационной безопасности и радиационной медицины [3]. На наиболее загрязненной части радиоактивного следа в 1966 г. был создан Восточно-Уральский государственный заповедник с целью проведения полевых радиоэкологических исследований. Общая площадь заповедника составляет 16 616 га, протяженность по периметру — 90 км. Это был первый опыт в мире создания заповедника на территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению. Таким образом, в течение нескольких десятилетий территория, загрязненная радионуклидами в результате Кыштымской аварии, являлась отечественной уникальной экспериментальной базой.

В арсенале радиоэкологии была накоплена обширная научная информация о поведении радиоэкологически значимых радионуклидов в окружающей среде, сопоставлены дозовые нагрузки на человека и природные объекты, оценена радиорезистентность природных экосистем, установлена нижняя граница возможного радиационного поражения на экосистемном уровне и т.д. В рамках решения прикладных задач на загрязненных в результате Кыштымской аварии территориях отработывался широкий набор агротехнических, агрохимических и зооветеринарных мероприятий, направленных на уменьшение накопления ^{90}Sr в сельскохозяйственной продукции.

В результате выполнения работ на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа был накоплен уникальный разноплановый опыт, позволивший извлечь ряд важных уроков, относящихся как к радиоэкологическим ситуациям, подобным Кыштымской аварии, так и к общим вопросам аварийного реагирования.

УРОКИ АВАРИЙНОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ХИМКОМБИНАТЕ «МАЯК»

Урок 1. Система реагирования должна иметь эффективную структуру управления для принятия оперативных решений и разработки системы реабилитационных мероприятий по устранению последствий радиоактивного загрязнения окружающей среды, прежде всего сферы АПК. Основные черты управления при ликвидации последствий Кыштымской аварии — строгая вертикаль власти, исключающая принятие принципиальных решений по защите населения на местном уровне. С одной стороны, такая централизация управления гарантировала

необходимое финансовое и ресурсное обеспечение защитных мер, а с другой стороны, приводила к задержке их реализации [3]. Оптимальная система аварийного реагирования в сельском хозяйстве должна обеспечивать возможность принятия неотложных решений на различных уровнях управления, в том числе и на региональном. Это возможно при соответствующей подготовке и информированности лиц, принимающих решения, и населения.

Урок 2. Основой для принятия решений о защитных мероприятиях как в начальный период после аварии, так и в отдаленный период должны являться результаты прогноза, а не только данные радиационного контроля [5]. В любой период аварийной ситуации первым этапом работ по обеспечению радиационной безопасности должны быть не только оценка, но и прогноз радиационной обстановки, который должен определить систему необходимых мер по реабилитации в АПК [10].

Урок 3. Для оценки последствий аварии и внедрения защитных мероприятий лица, принимающие решения, должны располагать необходимыми радиоэкологическими данными и моделями. Оправданием отсроченного отселения, а также недостаточной эффективности некоторых других контрмер служило отсутствие радиоэкологических данных для прогноза изменения радиационной обстановки и доз облучения населения. На момент аварии не были известны дозовые коэффициенты внешнего облучения человека от среды обитания, дозовые коэффициенты внутреннего облучения при поступлении радионуклидов через органы дыхания и пищеварения. Не было достоверной информации о предстоящем в течение первых лет после аварии изменении уровней годового поступления ^{90}Sr с пищевым рационом на территории следа с периодом полуснижения 8–12 лет [7].

Урок 4. Для оперативного принятия решений по ликвидации последствий аварии необходимо иметь «аварийный план», рассматривающий реагирование в АПК для различных сценариев развития аварии. Одной из причин того, что при ликвидации Кыштымской аварии в ряде случаев контрмеры не выполнялись своевременно или были неполными, было отсутствие аварийного плана. Для каждого ядерно-энергетического объекта должен быть разработан план на случай радиационной аварии и радиоактивного загрязнения территории. При планировании контрмер для начальной и промежуточной фаз послеварийного периода полезно задуматься над мерами и для поздней фазы [7].

Урок 5. *Оценка радиологической ситуации и принятие решений по внедрению защитных мероприятий в различные послеварийные периоды должны основываться на дозовых критериях и сопоставлении прогнозируемых дозовых нагрузок с этими критериями.* Эти критерии, являющиеся первичными в системе нормативов, позволяют разработать предельно допустимые уровни содержания основных дозообразующих радионуклидов в сельскохозяйственной продукции и предельные плотности загрязнения почв. Для оперативного управления и радиационного контроля в АПК должны быть разработаны производные уровни — допустимые уровни содержания радионуклидов в продукции, гарантирующие соблюдение дозовых пределов.

Урок 6. *Экстренная эвакуация населения в ранние сроки стала одной из самых эффективных контрмер,* значительно сократив внешнее облучение и прекратив поступление радионуклидов в организм с пищевым рационом. Следует отметить, что в начальный период в качестве цели отселения рассматривалось предотвращение внешнего облучения. К 1957 г., на основе опыта испытаний ядерного оружия, в Советском Союзе была достаточно хорошо развита система дозиметрического контроля, а также нормы и методы оценки доз γ -облучения населения. В то же время к этому моменту не существовало системы мер радиационной защиты населения от внутреннего облучения, за счет потребления загрязненных продуктов питания.

Ретроспективные оценки [7] показали, что эвакуация населения была очень эффективной мерой для предотвращения внутреннего облучения ЖКТ короткоживущими радионуклидами, преимущественно ^{144}Ce , вклад которого был ранее недооценен.

Урок 7. *Эффективность контрмер зависит от оперативности их внедрения.* Чем раньше они внедрены, тем больше снижение дозы от их внедрения. Доза, предотвращенная в результате плановой эвакуации, была существенно меньше дозы, предотвращенной в результате экстренной эвакуации. Это связано с тем, что дозовая нагрузка на население была сформирована в основном в первые месяцы после аварии преимущественно за счет короткоживущих радионуклидов, а не долгоживущего ^{90}Sr . Так, плановое отселение жителей, проживавших при начальной плотности загрязнения ^{90}Sr 2–6 Ки/км² (74–220 кБк/м²), явилось малоэффективным как по критерию предотвращенной дозы, так и по критерию «ущерб—польза» [7].

В то же время экстренную эвакуацию жителей деревень на расстоянии 12–22 км от ПО «Маяк»,

завершенную к 7–10-му дню после аварии, можно квалифицировать как эффективную защитную меру. Жители этих деревень (1383 человека) были вывезены на незагрязненную территорию и временно размещены в приспособленных помещениях. Люди прошли полную санитарную обработку с изъятием и уничтожением загрязненной личной одежды и обуви и заменой ее на новую. Впоследствии эвакуированное население было размещено на постоянное проживание в населенных пунктах за пределами загрязненной территории с возмещением государством всех убытков, причиненных населению [3].

Урок 8. *Радиационный контроль и выбраковка загрязненной продукции эффективны только при их введении в самые ранние сроки после аварии.* Промедление с внедрением этих контрмер после Кыштымской аварии существенно уменьшило их эффективность в снижении дозы облучения населения до уровня всего лишь нескольких процентов [7]. Уже с 1958 г. на загрязненной территории контроль качества и выбраковка сельскохозяйственной продукции были признаны малоэффективными мерами в связи с невозможностью осуществления контроля всей местной продукции и замены забракованной продукции «чистой» [3]. В связи с этим было принято решение о поэтапном отселении в течение 1958–1959 гг. жителей населенных пунктов с территории в границах плотности загрязнения 74–150 кБк/м² по ^{90}Sr .

Урок 9. *Режим ограничения доступа населения на загрязненную территорию и любой хозяйственной деятельности должен сопровождаться мероприятиями по контролю за его соблюдением.* Такой режим после образования ВУРС вводился поэтапно, и до отселения жителей они использовали традиционно привычную территорию, примыкающую к населенным пунктам в радиусе 5–10 км. Даже после установления режима ограничения население, не обеспеченное в силу секретности информацией о природе и степени радиационной опасности, продолжало использовать отчужденную территорию для своих нужд [7].

Систематический и достаточно широкий по охвату территории санитарно-радиационный и ветеринарно-радиационный контроль был налажен в 1960-х годах. Контролировались следующие показатели: уровни радиоактивного загрязнения территории и объектов окружающей среды, пищевых продуктов, мощность экспозиционной дозы γ -излучения, условия жизнедеятельности населения. Радиационно-санитарный и радиационно-ветеринарный контроль руководствовались в своей работе установленными допустимыми уровнями (ПДУ) радио-

активного загрязнения продукции. В случае превышения значений ПДУ принимались меры по изъятию из использования забракованной продукции или ее уничтожению [3].

Урок 10. *Необходимость дезактивации сельскохозяйственных угодий для предотвращения ветрового переноса радионуклидов за пределы отчужденной территории должна обосновываться с учетом специфики радиэкологической ситуации.* Эта контрмера должна носить своевременный характер. Дезактивация территории ВУРС в 1958–1959 гг. путем вспашки в границах плотности загрязнения ^{90}Sr 2 Ки/км² признана малоэффективной. Ветровой подъем с наиболее загрязненных территорий в головной части следа был ощутим только осенью 1957 г. и весной 1958 г., а вспашка была начата после значительного ослабления интенсивности этого фактора естественной миграции радионуклидов [7].

Непосредственная дезактивация сельскохозяйственных угодий хорошо зарекомендовала себя на небольших площадях, когда удалялся верхний загрязненный слой почвы с помощью землеройных и почво-перемещающих машин (бульдозеров, грейдеров, скреперов) с последующим захоронением в специальных могильниках. Дезактивационный эффект глубокой вспашки можно усилить систематическим внесением в пахотный слой почвы минеральных удобрений, которые локализуют корневые системы в незагрязненном слое. Этот прием, широко внедренный на практике, снижал содержание ^{90}Sr в урожае до 10 раз в сравнение с обычной вспашкой. Дорогостоящий метод, такой как удаление и утилизация верхнего загрязненного 5–10 см слоя почвы (соскоб), позволяет добиться 5–15-кратного снижения переноса ^{90}Sr на посевы, однако этот метод не получил широкого применения.

Урок 11. *При проведении зонирования загрязнённых территорий для целей защиты населения, оценки последствий аварии и применения защитных или реабилитационных мероприятий целесообразно выделить реперного радионуклида.* В этом качестве должен выбираться важный в радиологическом плане радионуклид с наибольшим периодом полураспада. Так, после аварии на химкомбинате «Маяк» оценена ведущая роль ^{90}Sr в облучении населения на протяжении позднего периода. Установление предельной плотности загрязнения территории ^{90}Sr , равной 2–4 Ки/км² (74–148 кБк/м²) и допускающей длительное и безопасное проживание населения, являлось безошибочным даже с современной точки зрения, если не учитывать дозу, полученную населением в первые месяцы после аварии [7].

Впервые в мировой практике были введены критерии предельно допустимого содержания ^{90}Sr в пищевых продуктах. С учетом того, что этот радионуклид является химическим аналогом Са (биологического носителя), был установлен предельный уровень 200 стронциевых единиц (1 стронциевая единица = 1 пКи ^{90}Sr / г Са). В дальнейшем этот предельный уровень был снижен в 3 раза и составил 66 стронциевых единиц. Впервые было установлено также предельно допустимое содержание ^{90}Sr в почве. На основе этого нормативного показателя органы здравоохранения давали разрешение на проживание на землях, подвергшихся радиоактивному загрязнению [2].

Урок 12. *Мероприятия по снижению содержания радионуклидов в сельскохозяйственной продукции носили исключительно важный характер с точки зрения смягчения последствий аварии на Южном Урале.* Это касается в первую очередь промежуточного (1–2 года после радиоактивного выброса) и долгосрочного периода после аварии. Существенная роль этих контрмер определяется тремя факторами [3]. Во-первых, важным вкладом внутреннего облучения в суммарную эффективную дозу. Во-вторых, тем, что снижение внутреннего облучения достигается по экономическим причинам эффективнее. В-третьих, выполнение комплекса мер в АПК имеет положительное социально-психологическое значение, особенно для сельского населения.

Среди большого числа агрохимических приемов снижения перехода ^{90}Sr в растения наиболее широкое применение получили известкование почв и использование минеральных удобрений. Эти приемы улучшали физико-химические свойства почвы, что приводило к повышению плодородия почв, росту урожайности культур и снижению поступления радионуклидов в урожай. Внесение минеральных удобрений в сбалансированных нормах (по потребности растений в основных элементах минерального питания) приводило на серых лесных почвах и выщелоченных черноземах к уменьшению поступления ^{90}Sr в растения в 1,5–2 раза. Известкование кислых почв снижало поступление ^{90}Sr в растения до 3 раз. Уменьшение поступления ^{90}Sr с растениеводческой продукцией в организм человека и с кормом в организм животных достигалось за счет возделывания растений с минимальной концентрацией ^{90}Sr (подбора культур). Кратность различий в накоплении ^{90}Sr основными сельскохозяйственными культурами достигала 10 раз, а сортовая разница — до 58 раз [3].

Зоотехнические приемы снижения накопления ^{90}Sr в продукции животноводства в основном были связаны с подбором кормовых рационов с минимальным содержанием ^{90}Sr . Снижение поступления ^{90}Sr в организм сельскохозяйственных животных достигалось за счет введения в рацион кормовых минеральных добавок Са или увеличения вклада богатых Са кормов (например, бобовых культур). Этим способом концентрация ^{90}Sr в молоке уменьшилась в 10 раз, а если скот был предназначен к убою на мясо, то снижение содержания ^{90}Sr обеспечивалось предварительной его выдержкой на «чистых» или менее загрязненных кормах. Значительные возможности производства сельскохозяйственной продукции с пониженной концентрацией ^{90}Sr имеются при применении технологических приемов первичной переработки сельскохозяйственного сырья. Наибольшее распространение получила переработка молока на молочнокислые продукты и масло, при которой концентрация ^{90}Sr в масле может быть в 20 раз ниже, чем в молоке. Общепринятая переработка зерна в муку и крупу обеспечивает уменьшение концентрации ^{90}Sr в конечных продуктах до 2–3 раз [3]. Практически чистыми по радиоактивности можно получить крахмал и спирт, а также растительное масло из загрязненной первичной сельскохозяйственной продукции.

Урок 13. *Активная информационная политика среди населения является важным и необходимым элементом аварийного реагирования.* В течение длительного времени информация о Кыштымской аварии скрывалась официальными властями от населения страны. Факт взрыва на химкомбинате «Маяк» впервые подтвердили в июле 1989 г. на сессии Верховного Совета СССР. В ноябре 1989 г. международная научная общественность была ознакомлена с данными о причинах, характеристиках, радиоэкологических последствиях аварии на симпозиуме Международного агентства по атомной энергии. На этом симпозиуме с основными докладами об аварии выступали ученые и специалисты химкомбината «Маяк». В период с 1990 г. по настоящее время опубликован ряд научных трудов (статей и монографий), посвященных анализу экологических и медицинских последствий Кыштымской аварии, а также обобщению накопленного опыта по ликвидации этих последствий [3–10].

На основе анализа опыта ликвидации последствий Кыштымской аварии можно сделать вывод о том, что радиационная защита является важным, но далеко не единственным аспектом деятельности после аварии. Важным элементом этой деятельности

представляется активная информационная и разъяснительная политика среди населения и социально активных слоев общества [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате ликвидации последствий Кыштымской аварии впервые в мире был приобретен масштабный опыт, представляющий ценность как для нашей страны, так и для всех государств, использующих и развивающих ядерные технологии. Руководство страны и атомной отрасли обратили серьезное внимание на разработку комплекса мер, нацеленных на безопасную эксплуатацию ядерно-энергетических объектов (включая пункты хранения радиоактивных отходов) — источников потенциального радиационного воздействия на население и окружающую среду [12]. Приобретенный опыт был использован при ликвидации последующих крупных радиационных аварий, таких как авария на Чернобыльской АЭС и АЭС «Фукусима».

Так, анализ последствий Кыштымской аварии продемонстрировал первостепенную значимость защитных мероприятий в сельском хозяйстве, позволяющих уменьшить дозу внутреннего облучения населения. В результате применения такого рода мероприятий после аварии на Чернобыльской АЭС удалось значительно снизить дозу от употребления загрязненной агропродукции и, тем самым, суммарную дозовую нагрузку на население [8]. Снижение дозы внутреннего облучения потребовало существенно меньших затрат по сравнению с затратами на уменьшение дозы внешнего облучения [2]. Однако следует отметить, что даже по прошествии длительного времени после чернобыльской аварии необходимость создания эффективной системы аварийного реагирования в АПК России (урок 1) не снимается с повестки дня. Формирование такой системы целесообразно в рамках Минсельхоза России, что позволит разрабатывать и внедрять, в случае необходимости, оперативные и реабилитационные мероприятия с участием специалистов соответствующего профиля.

Описанные в настоящей статье уроки Кыштымской аварии касаются двух аспектов, имеющих первостепенную значимость при разработке системы аварийного реагирования в сельском хозяйстве Российской Федерации. К ним относится обеспечение возможности адекватной оценки послеаварийной ситуации и формирование набора контрмер для острого и долгосрочного периода, позволяющих разрабатывать стратегии их применения в конкретных условиях. Показано, что перманентная готов-

ность к оперативному реагированию возможна только при наличии эффективной структуры «аварийного управления» в АПК, аварийного плана, соответствующего инструментария (прогностических расчетных средств), параметрической базы, дозовых критериев и производных нормативов. Перечисленные выше компоненты системы аварийного реагирования в сельском хозяйстве могут обеспечить оперативное и эффективное применение мероприятий по защите населения.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данные исследования выполнены в рамках фундаментальных и прикладных исследований по Программе деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» на 2023–2027 гг. (комплексная тема «Прикладные генетические и биотехнологические исследования для сельского хозяйства»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексахин Р.М. Радиоэкологические уроки Чернобыля. *Радиобиология*. 1993;33(1):3–14. [Alexakhin R.M. Radioecological lessons of Chernobyl. *Radiation Biology. Radioecology*. 1993;33(1):3–14. (In Russ.)]
2. Alexakhin R.M., Fesenko S.V., Sanzharova N.I. Serious radiation accidents and the radiological impact on agriculture. *Radiat. Prot. Dosim.* 1996;64(1/2):37–42.
3. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и др. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. М.: ИздАт, 2001, 752 с. [Alexakhin R.M., Buldakov L.A., Gubanov V.A. et al. *Kрупные радиационные аварии: последствия и защитные меры* = Major radiation accidents: consequences and protection measures. Moskva: IzdAt, 2001, 752 p. (In Russ.)]
4. Никипелов Г.Н., Романов Г.Н., Булдаков Л.А. и др. Радиационная авария на Южном Урале в 1957 г. *Атомная энергия*, 1989;67(2):74–80. [Nikipelov G.N., Romanov G.N., Buldakov L.A. et al. Radiation accident on South Urals in 1957. *Atomic Energy*. 1989;67(2):74–80. (In Russ.)]
5. Итоги изучения и опыт ликвидации аварийного загрязнения территории продуктами деления урана. Под ред. А.И. Бурназяна. М.: Энергоатомиздат, 1990, 144 с. [Itogi izuchenija i opyt likvidacii avarijnogo zagriznenija territorii produktami delenija urana = Results of the study and experience of eliminating accidental contamination of the territory with uranium fission products. Ed. by A.I. Burnazjan. Moscow: Energoatomizdat, 1990. 144 p. (In Russ.)]
6. Экологические последствия радиоактивного загрязнения на Южном Урале. Под ред. В.Е. Соколова и Д.А. Кривошукского. М.: Наука, 1993, 336 с. [Jekologicheskie posledstvija radioaktivnogo zagriznenija na Juzhnom Urale = Ecological consequences of radioactive contamination in the Southern Urals. Ed. by V.E. Sokolov and D.A. Krivoluckij. Moscow: Nauka, 1993, 336 p. (In Russ.)]
7. Романов Г.Н. Радиационная авария на ПО «Маяк»: практика контрмер, их эффективность и извлеченные уроки. *Вопр. радиац. безопасности*, 1997;3:3–17. [Romanov G.N. Radiacionnaja avarija na PO «Majak»: praktika kontrmer, ih jeffektivnost' i izvlechennye uroki = Radiation accident at Mayak: practice of countermeasures, their effectiveness and lessons learned. *Voprosy radiacionnoj bezopasnosti* = Radiation safety issues. 1997;3:3–17. (In Russ.)]
8. Remediation of contaminated environments. Ed. by G. Voight and S. Fesenko. Elsevier, 2009, 477 p.
9. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк». Под ред. А.В. Аклеева и М.Ф. Киселева. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2001. 294 с. [Jekologicheskie i medicinskie posledstvija radiacionnoj avarii 1957 goda na PO «Majak» = Environmental and health consequences of the 1957 radiation accident at the Mayak Production Association. A.V. Akleeva and M.F. Kiseleva (Eds). Moscow: Ministry of Health of the RF, 2001, 294 p. (In Russ.)]
10. Восточно-Уральский радиоактивный след (сборник статей, посвященных последствиям аварии 1957 года на ПО «Маяк»). Под ред. А.В. Аклеева и М.Ф. Киселева. Челябинск, 2012. 352 с. [Vostochno-Ural'skij radioaktivnyj sled (sbornik statej, posvjashhennyh posledstvijam avarii 1957 goda na PO «Majak») = The East Ural Radioactive Trace (a collection of articles devoted to the consequences of the 1957 accident at the Mayak Production Association). Pod red. A.V. Akleev and M.F. Kiselev (Eds). Cheljabinsk, 2012, 352 p. (In Russ.)]
11. Расчетное моделирование формирования Восточно-Уральского радиоактивного следа. Отчет о НИР. Науч. рук. М.И. Авраменко. РФЯЦ-ВНИИТФ, 1998. [Raschetnoe modelirovanie formirovanija Vostochno-Ural'skogo radioaktivnogo sleda. Otchet o NIR = Calculation modeling of the formation of the East Ural radioactive trace. Research report. Chief researcher M.I. Avramenko. RFJaC-VNIITF, 1998. (In Russ.)]
12. Толстиков В.С., Кузнецов В.Н. Ядерное наследие на Урале: исторические оценки и документы. Екатеринбург: Банк культурной информации, 2017. 400 с. [Tolstikov V.S., Kuznecov V.N. *Jadernoe nasledie na Urale: istoricheskie ocenki i dokumenty* = Nuclear Legacy in the Urals: Historical Assessments and Documents. Ekaterinburg: Bank kul'turnoj informacii, 2017. 400 p. (In Russ.)]

Emergency Response in Agricultural Industry: Radioecological Lessons from the Kyshtym Accident

S. I. Spiridonov*, S. V. Fesenko

*Russian Institute of Radiology and Agroecology
of National Research Centre «Kurchatov Institute», Obninsk, Russian Federation,
E-mail: spiridonov.si@gmail.com

The study outlines the various factors that determine the impact of the accident at the “Mayak” chemical plant on agriculture as well as the unique characteristics of the radiation levels in the affected region. In order to guarantee preparedness for any operational response, it is crucial to establish an efficient management structure that can make swift and well-informed decisions. Additionally, having access to emergency plans, prognostic calculation tools, and suitable protocols for handling emergencies are equally essential. These crucial elements are all necessary to ensure that any unexpected event can be addressed promptly and effectively. An analysis of protective measures taken at various times after the Kyshtym accident has been carried out. The paper presents the formulated key takeaways from the Kyshtym accident that pertain to emergency preparedness, the execution of organizational and agrochemical protective measures in agricultural production, and the utilization of accumulated knowledge in both science and practical applications.

Keywords: Kyshtym accident, emergency response system, East Ural radioactive trace, radionuclides, population radiation doses, protective measures, agricultural lands

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Спиридонов Сергей Иннокентьевич, ORCID: 0000-0002-4320-1254, Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Обнинск, Российская Федерация;
e-mail: spiridonov.si@gmail.com

Фесенко Сергей Викторович, ORCID: 0000-0003-1238-3689, Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Обнинск, Российская Федерация;
e-mail: corwin_17f@mail.ru

Spiridonov Sergey Innokentievich, ORCID: 0000-0002-4320-1254, Russian Institute of Radiology and Agroecology of National Research Centre «Kurchatov Institute», Obninsk, Russian Federation;
e-mail: spiridonov.si@gmail.com

Fesenko Sergey Viktorovich, ORCID: 0000-0003-1238-3689, Russian Institute of Radiology and Agroecology of National Research Centre «Kurchatov Institute», Obninsk, Russian Federation;
e-mail: corwin_17f@mail.ru

УДК 574.2:614.876:539.16.04

ОЦЕНКА ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ БИОТЫ И ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВЫБРОСЕ ЙОДА-131 РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРОИЗВОДСТВОМ

© 2024 г. А. А. Бурякова^{1, *}, А. И. Крышев¹, А. А. Удалова²¹Научно-производственное объединение “Тайфун” Росгидромета, Обнинск, Россия²Обнинский институт атомной энергетики – филиал “Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Обнинск, Россия

*E-mail: buryakova@rpatyphoon.ru

Потупила в редакцию 27.04.2023 г.

После доработки 28.12.2023 г.

Принята к публикации 27.03.2024 г.

В ходе производственной деятельности радиофармацевтических предприятий осуществляется выброс техногенного ¹³¹I. На примере Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова показан метод оценки радиоэкологической обстановки вокруг предприятия в многолетней динамике путем определения содержания радионуклида в компонентах природной среды, а также дозовых нагрузок на биоту и человека. Выполнен модельный расчет среднегодовой объемной активности радионуклида, основанный на Гауссовой модели рассеяния и переноса примеси в атмосфере, позволяющий определить ее в любой точке местности. Определено, что дозовые нагрузки на биоту изменялись от 0.5 мкГр/сут (для пчелы) до 8.7 мкГр/сут (для дождевого червя) и были значительно ниже экологически безопасных уровней облучения (100000 и 10000 мкГр/сут соответственно). Дозовая нагрузка на взрослого человека составила от 0.5 до 1.3 мкЗв/год, что не превышает квоту предела дозы для института им. Л.Я. Карпова 300 мкЗв/год. Подчеркнута необходимость учета в оценке радиоэкологической обстановки как молекулярной, так и аэрозольной формы ¹³¹I с целью предотвращения занижения оценки дозовой нагрузки до двух раз. Полученные оценки радиоэкологической обстановки вокруг Научно-исследовательского физико-химического института им. Л.Я. Карпова в 2015–2021 гг. свидетельствуют об отсутствии негативного радиационно-экологического воздействия на человека и окружающую его среду. Алгоритм оценки может быть применен для других предприятий, производящих выбросы радиоактивного йода.

Ключевые слова: выброс, ¹³¹I, радиоэкологическая обстановка, радиационный мониторинг, модельная оценка, доза, население, окружающая среда, биота

DOI: 10.31857/S0869803124020093, **EDN:** MXJVV

В современном мире, когда ученые разработали и внедрили ряд способов лечения ранее неизлечимых опухолевых заболеваний с использованием различных радиоизотопов, возрастает необходимость производить еще больше радиофармпрепаратов для ядерной медицины. Отрасль активно развивается, растут производственные мощности заводов по изготовлению радиофармпрепаратов.

В настоящее время в производстве медицинских изотопов реакторным методом задействованы пять площадок отрасли: Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова (НИФХИ), Институт реакторных материалов (ИРМ), Научно-исследовательский институт атомных реакторов (НИИАР), ПО “Маяк” и Ленинградская АЭС. Среди них крупным поставщиком радиофармпрепаратов и изотопов медицинского назначения является НИФХИ, где на базе исследовательского ядерного реактора ВВР-ц производится радиоизото-

пная продукция: генераторы ^{99m}Tc, радиофармпрепараты на основе ¹³¹I, ¹⁵³Sm. Кроме того, на площадке НИФХИ начато строительство радиофармацевтического завода, соответствующего стандартам GMP, который первым в России будет производить таргетные радиофармпрепараты на основе перспективных изотопов — ¹⁷⁷Lu, ²²⁵Ac, ²²³Ra [1].

Поскольку производство радиофармпрепаратов предусматривает обращение с радиоактивными веществами, оно должно выполняться в соответствии с требованиями норм радиационной безопасности. Состав выброса радиоактивных веществ НИФХИ в атмосферу определяется особенностью технологии производства радиофармпрепаратов. В частности, побочными продуктами производства медицинских изотопов НИФХИ в г. Обнинске являются инертные газы (изотопы аргона, ксенона, криптона), радиоизотопы йода (¹³¹–¹³³, ¹³⁵I) [2].

Радиоактивные изотопы йода, выбрасываемые в окружающую среду, вовлекаются в сложные физические, химические и биологические процессы. Благодаря высокой летучести и подвижности в окружающей среде они могут быстро рассеиваться на большие расстояния, а благодаря высокой миграционной способности и биологической доступности [3, 4] — легко поступать в живые организмы, обитающие рядом с источником выброса, с воздухом, пищей, пылью [5, 6] и, таким образом, оказывать радиационное воздействие на биоту и человека посредством внешнего и внутреннего облучения. Среди всех радиоизотопов йода, входящих в состав газоаэрозольного выброса, основную радиологическую значимость имеет ^{131}I [4], что обуславливает необходимость контроля выбросов этого изотопа и оценки его радиационного воздействия на население и биоту.

Как показывают данные многолетнего мониторинга радиационной обстановки г. Обнинска, в период с 2015 до 2018 г. наблюдалось увеличение среднегодовой объемной активности (СГОА) ^{131}I , а также случаев появления радионуклида в приземном слое атмосферного воздуха города. Максимальные измеренные значения СГОА ^{131}I в рассматриваемый период наблюдались в 2018 г. (8.8×10^{-4} Бк/м³) и 2019 г. (5.8×10^{-4} Бк/м³) [7, 8]. Снижение СГОА ^{131}I после 2018 г. обусловлено реализацией мероприятий по снижению выбросов радиоактивных веществ: оптимизация систем газоочистки, в том числе изменение технологических режимов с целью снижения выброса радиоизотопов йода, замена аэрозольных и йодных фильтров в вентиляционной системе очистки воздуха, внедрение модернизированной технологии переработки облученных мишеней для эффективного улавливания радиойода и радиоактивных благородных газов [9, 10].

В атмосферном воздухе г. Обнинска ^{131}I регистрируется в молекулярной и аэрозольной формах. При сухом осаждении определяющую роль играет соотношение химических форм йода в приземном слое воздуха, и в первую очередь доля молекулярного йода. Количество йода в молекулярной форме во многом определяет возможные уровни загрязнения. Доля молекулярной фракции в отбираемых пробах изменяется от 77 до 93% [7].

Обнаружение системами радиационного мониторинга в январе-феврале 2017 г. повышенного содержания ^{131}I в воздухе ряда европейских стран инициировало проведение исследований о возможных источниках такого выброса. В рамках этих ис-

следований были высказаны многочисленные гипотезы о возможном источнике ^{131}I в воздухе, при этом одним из потенциальных источников назывались выбросы исследовательских реакторов или радиофармацевтических производств, среди которых деятельность НИФХИ [7, 11]. Стоит отметить, что ранее уже были известны случаи появления более высоких концентраций ^{131}I в атмосфере Европы: осенью 2011 г. за пределами Венгрии были обнаружены повышенные концентрации радионуклида вследствие выброса Институтом изотопов вблизи Будапешта, инцидент в августе 2008 г. связан с выбросом газообразного молекулярного ^{131}I Национальным институтом радиоэлектроники в Бельгии [11]. Подобные внештатные ситуации возникают периодически и, как правило, сразу обнаруживаются системами мониторинга.

На территории Российской Федерации функционирует Единая государственная автоматизированная система мониторинга радиационной обстановки (ЕГАСМРО). Мониторинг радиационной обстановки организуется на государственном, региональном и локальном (объектовом) уровнях, на каждом из которых осуществляется сбор, обработка, хранение, анализ, обобщение и распространение данных о радиационной обстановке в пределах государства, отдельного региона с радиационно опасными объектами и конкретного объекта использования атомной энергии соответственно [12]. Местные системы радиационного мониторинга регулярно проводят контроль за содержанием радиойода в атмосфере и имеют полное представление о содержании радионуклида в многолетней динамике. Основываясь на этих данных, можно оценить локальное воздействие на живые организмы и окружающую среду вследствие поступления техногенного ^{131}I в компоненты природной среды.

Оценка содержания радиоактивного ^{131}I в компонентах природной среды и соответствующих мощностей дозы облучения с использованием данных радиационного мониторинга будет, однако, определять дозовые нагрузки только для конкретной точки местности, где были непосредственно проведены измерения объемной активности в атмосферном воздухе. Моделирование рассеяния выброса радиойода дает представление о переносе радионуклида в атмосфере, тем самым позволяет выявить точки местности, где ожидаются максимальные уровни содержания ^{131}I . Дозовая нагрузка на население и окружающую среду при эксплуатации объектов использования атомной энергии фор-

мируется с учетом рассеяния выброса радионуклидов в атмосферном воздухе. При этом для всех путей облучения, за исключением перорального, величина дозы зависит от места нахождения живого организма на местности.

Длительное время в отношении радиационной безопасности окружающей среды применялся антропоцентрический подход, согласно которому в случае если защищен человек, то защищена и природа. Доводы в пользу такого подхода являются спорными и не учитывают всех сценариев и радиоэкологических ситуаций [13, 14]. Напротив, экоцентрический принцип подразумевает “здоровье человека в здоровой экосистеме”. Впоследствии МКРЗ включила в систему радиационной защиты и биоту, представив основные критерии и принципы защиты биоты [15] и предложив набор референтных организмов биоты, который, впрочем может быть актуализирован для конкретных природных условий. Поскольку два основных подхода к обеспечению радиационной безопасности населения и окружающей среды взаимозависимы и дополняют друг друга, необходимо оценивать радиационную обстановку как для человека, так и для представителей живой природы.

Таким образом, целью настоящей работы является оценка вклада ^{131}I , поступающего в атмосферный воздух при производстве медицинских изотопов реакторным методом (на примере НИФХИ им. Л.Я. Карпова), в формирование дозы облучения человека и референтных видов биоты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка среднегодовой объемной активности ^{131}I в приземном слое воздуха

СГОА ^{131}I в приземном воздухе оценена с использованием модельного расчета, основанного на классической модели — статистической Гауссовой модели переноса и рассеяния примеси в атмосфере, которая позволяет оценить содержание ^{131}I в окружающей среде и дозовую нагрузку в любой запрашиваемой точке местности [7]. Такой расчет подразумевает использование метеорологических данных, определяемых вблизи рассматриваемого объекта, а также данных о выбросе радионуклида из источника. Величины среднегодового выброса ^{131}I в результате функционирования НИФХИ в г. Обнинске регулярно публикуются в Ежегодниках о радиационной обстановке на территории РФ [8, 16]. Оценки СГОА проведены за период времени с 2015 по 2021 г. Основные модельные характеристики для расчета содержания радионуклида в компонентах

природной среды, включая величину фактора метеорологического разбавления, вычисляли в соответствии с методическими рекомендациями [17].

Модель позволяет оценить среднегодовые значения объемной активности радионуклида в окружающей среде, и эти данные, в свою очередь, становятся исходными для оценки дозовой нагрузки на живые организмы.

Корректность модельных оценок подтверждается сравнением данных мониторинга, полученных путем контроля на пунктах наблюдений содержания радионуклида в природной среде, со значениями модельного расчета. В рассматриваемом случае контрольными данными являются данные об объемной активности ^{131}I , регистрируемые на стационарном посту НПО “Тайфун”, расположенном в 5 км в северо-северо-западном направлении от промплощадки НИФХИ [7, 8, 16]. Содержание ^{131}I в атмосферном воздухе на данном стационарном посту определяется путем непрерывного ежесуточного отбора проб с помощью воздухофильтрующей установки (методом фильтрации воздуха одновременно через два фильтра), которые позволяют фиксировать радиойод в аэрозольной и молекулярной формах и их последующего анализа в лаборатории [3, 19]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Microsoft Excel. Достоверность различий между расчетными и измеренными значениями оценивали с использованием критерия Стьюдента.

Оценка доз облучения референтных видов биоты

Оценка радиационного воздействия на биоту проведена на основе оценок поглощенной дозы облучения референтных организмов флоры и фауны в районе расположения предприятия. Ввиду большого биоразнообразия в экосистемах невозможно оценить радиационное воздействие на каждого представителя флоры и фауны. Поэтому оценка проводится для ограниченного набора представительных видов биоты, специфичных для территории расположения объекта исследования. В соответствии с [15] выбраны следующие виды биоты наземной экосистемы: дождевой червь, мелкое и крупное млекопитающие — мышь и лось, среди насекомых — пчела, а также травянистые растения и сосна. Выбор видов обусловлен широким распространением данных живых организмов на рассматриваемой территории, а также их радиочувствительностью. Кроме того, представительные виды биоты отобраны согласно таким критериям, как: экологическая значимость объекта биоты (из числа доминирующих видов), величина мощности

дозы облучения объекта биоты (анализ критических путей радиационного воздействия, приводящий к повышенным дозам облучения организмов), способность к восстановлению (с низким потенциалом восстановления) [20].

Определение дозы облучения референтных видов биоты осуществляли согласно действующим рекомендациям Р 52.18.820-2015 [20] с учетом публикации [21], где приведены коэффициенты перехода нуклида и факторы дозовой конверсии для биоты.

Оценку поглощенных доз облучения биоты проводили за сутки. Определяли полный вклад радионуклида, включая внешнее и внутреннее облучение организма в компонентах среды.

В расчетах учитывали время пребывания организмов в среде обитания: наземные организмы (дождевой червь в почве, лось на поверхности) — постоянное (100%); мелкие млекопитающие — частично в почве, частично на поверхности (по 50%); пчела — частично при отсутствии травы на поверхности почвы, частично в воздухе, трава и сосна — как в почве, так и на поверхности.

НИФХИ расположен в лесном массиве рядом с автомагистралью. В расчетах рассматривали сценарий, когда биота перманентно обитает в пределах критической точки местности — точке с максимальной определенной концентрацией ¹³¹I в приземном слое атмосферы. Согласно ранее проведенным оценкам [7], критическая точка располагается в 1.9 км в северо-восточном направлении от источника выброса.

В качестве радиационно-экологического критерия для референтных организмов использовали пре-

дельно допустимую радиационную нагрузку (ПДРН) — максимально допустимая мощность дозы, не приводящая к появлению последствий радиационного воздействия на заболеваемость, размножение и продолжительность жизни видов биоты [22]. Для оценки радиационной безопасности представителей наземной экосистемы сравнивали рассчитанную величину мощности дозы облучения со следующими значениями ПДРН (мГр/сут): 0.1–1 мелкие и крупные млекопитающие, 1–10 сосна обыкновенная, 10–100 наземные растения (кроме сосны обыкновенной) и беспозвоночные животные, 100–1000 насекомые [15, 23].

Оценка дозы облучения населения

Расчет эффективных доз внутреннего и внешнего облучения человека для населения взрослой возрастной группы (> 17 лет) с учетом их пребывания на открытом воздухе проводили в соответствии с действующими методическими документами [17] и нормами [18].

В районе расположения предприятия НИФХИ размещаются населенные пункты, где население либо проживает постоянно, либо периодически ведет сельскохозяйственную деятельность. С учетом этих особенностей для оценки радиационной безопасности вокруг объекта исследования для них определены три основных сценария (табл. 1) [7].

В качестве основных возможных путей радиационного воздействия от выбросов ¹³¹I рассматривали внешнее облучение от радиоактивного облака и от радиойода, осевшего на землю, и внутреннее облучение при вдыхании радионуклида с воздухом

Таблица 1. Сценарии жизнедеятельности населения в районе источника выброса НИФХИ
Table 1. Scenarios of population vital activity in the area of the NIFHI discharge source

№	Описание сценария
Сценарий 1	Взрослый человек постоянно проживает и ведет хозяйственную деятельность в критической точке местности (далее — КТ) с максимальной определенной концентрацией ¹³¹ I. КТ находится на расстоянии 1.9 км в северо-восточном направлении от источника выброса.
Сценарий 2	Взрослый человек постоянно проживает и ведет хозяйственную деятельность в д. Доброе — ближайшем населенном пункте к НИФХИ, расположенном на расстоянии 1,5 км в северо-западном направлении от источника выброса. По состоянию на 1 марта 2023 г. в д. Доброе постоянно проживают 129 чел., среди них 118 чел. — взрослые.
Сценарий 3	Взрослый человек постоянно проживает в г. Обнинске, причем в той его части, которая по расчетным оценкам наиболее подвержена воздействию выбросов НИФХИ, на расстоянии 4 км к северу от источника выбросов (85% времени). У жителя города также есть дачный дом и участок на территории садового товарищества “Медик”, расположенного в 700 м к северо-востоку от источника выбросов, где он выращивает на своем участке овощи и фрукты для личного потребления (15% времени; не учитывается мясо-молочная продукция).

и в результате его миграции по пищевым и биологическим цепочкам. Учитывается время пребывания человека в той или иной точке местности: сценарий 1 и 2 — 100%-ное пребывание, сценарий 3 — 85% времени в г. Обнинске (где 67% времени — пребывание в многоэтажном здании и 33% — на открытом воздухе) и 15% — на садовом участке.

В настоящей работе оценки доз облучения населения и представительных видов биоты выполнены с учетом молекулярной и аэрозольной форм ^{131}I и показано их соотношение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднегодовая объемная активность ^{131}I в приземном слое воздуха

Величины СГОА в 2015–2021 гг., полученные расчетным методом, составили 4×10^{-4} — 1×10^{-3} Бк/м³, по данным радиационного мониторинга — 3×10^{-4} — 9×10^{-4} Бк/м³. Показано, что различия между данными мониторинга СГОА ^{131}I в месте расположения стационарного поста мониторинга НПО “Тайфун” в г. Обнинске и данными, полученными расчетным путем с помощью Гауссовой модели переноса и рассеяния примеси в атмосфере, являются статистически недостоверными (критерий Стьюдента, $p < 0.05$).

Дозы облучения референтных видов биоты

На рис. 1 показаны уровни облучения представителей разных видов биоты, обитающих согласно сценарию в точке местности с максимальной концентрацией ^{131}I в приземном слое атмосферы.

Дозовые нагрузки на объекты биоты изменяются от 0.5 мкГр/сут (для пчелы в 2015 г.) до 8.7 мкГр/сут (для дождевого червя в 2018 г.). В 2018 г. имеет место увеличение мощностей доз облучения всех видов биоты в связи с повышенными уровнями выброса ^{131}I в атмосферу [16]. Наиболее подвержены радиационному воздействию в данной точке дождевой червь и млекопитающие. При этом полученные величины мощности дозы облучения биоты были значительно ниже пороговых уровней облучения ПДРН.

Вклад молекулярной и аэрозольной фракции ^{131}I в суммарную дозу облучения биоты в 2018 г. составляет 69% и 31% соответственно (рис. 2). Результаты расчетов доз облучения биоты в другие годы в изученном временном интервале (2015–2021 гг.) показали, что без учета аэрозольной фракции доза была бы занижена в 1.2–1.4 раза.

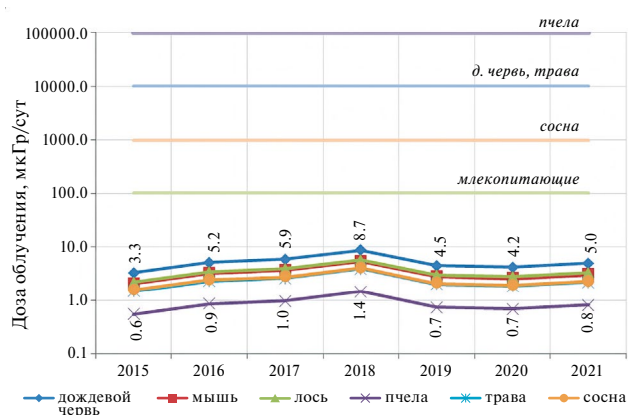


Рис. 1. Мощности дозы облучения биоты в критической точке местности относительно уровней ПДРН, мкГр/сут. Верхние прямые линии — величины экологически безопасного уровня облучения ПДРН для соответствующих объектов биоты [15, 23].

Fig. 1. The radiation dose rates for biota at the critical point of the terrain relative to the levels of maximum permissible dose (MPD), $\mu\text{Gy}/\text{d}$. The upper straight lines are the values of the environmentally safe level of exposure (MPD) for the corresponding biota objects [15, 23].

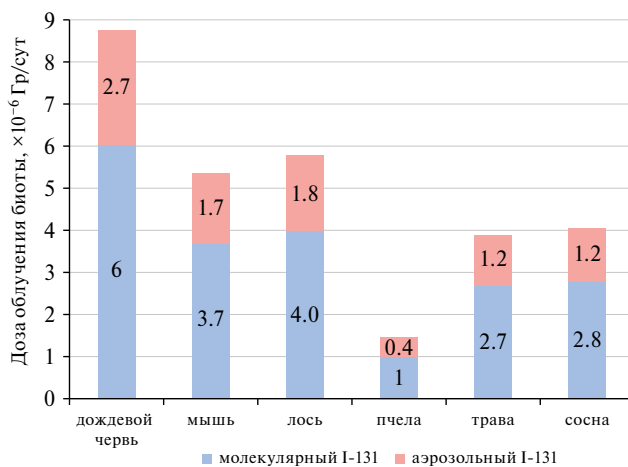


Рис. 2. Вклад молекулярной и аэрозольной форм ^{131}I в мощность дозы облучения биоты в критической точке местности в 2018 г.

Fig. 2. Contribution of molecular and aerosol form ^{131}I to the radiation dose rate for biota at the critical point of the terrain in 2018.

Соотношение внутреннего и внешнего облучения в суммарной поглощенной дозе от ^{131}I различается для изученных видов биоты (рис. 3), но в большинстве случаев внешнее облучение вносит основной вклад (59–92%), за исключением пчелы и лося, у которых преобладало внутреннее облучение (73–96%).

Расчетные оценки показали, что даже при учете краткосрочных повышенных выбросов ^{131}I предприятием дозовые нагрузки на биотическую компоненту на три-четыре порядка ниже экологически безопасного уровня облучения. Проведенные мероприятия по снижению выбросов радиоактивных веществ снизили воздействие на окружающую среду: в динамике с 2019 г. дозовая нагрузка на биоту снизилась в 1.8–2.1 раза.

Дозы облучения населения

Согласно расчетным оценкам в 2015–2021 гг. дозовые нагрузки от выбросов ^{131}I на население, проживающее в районе расположения НИФХИ, находились в пределах 0.5–1.9 мкЗв/год (рис. 4). Величины дозы облучения составляют <1% от квоты предела дозы для населения вокруг НИФХИ — 300 мкЗв/год.

Уровни облучения 2018 г. не превышались и по-прежнему являются максимальными в рассматриваемой временной динамике: 1.9 мкЗв/год (сценарий 1), 1.7 мкЗв/год (сценарий 2), 1.3 мкЗв/год (сценарий 3) [7]. Дозовые нагрузки для жителей д. Доброе в силу расположения и метеоусловий находятся на уровне дозовых величин, характерных для сценария 1.

Наиболее реалистичны оценки для сценария 3, поскольку учитывают пребывание населения в нескольких точках местности в течение года, а также характеристики ведения хозяйственной деятельности, максимально приближенные к реальным событиям.

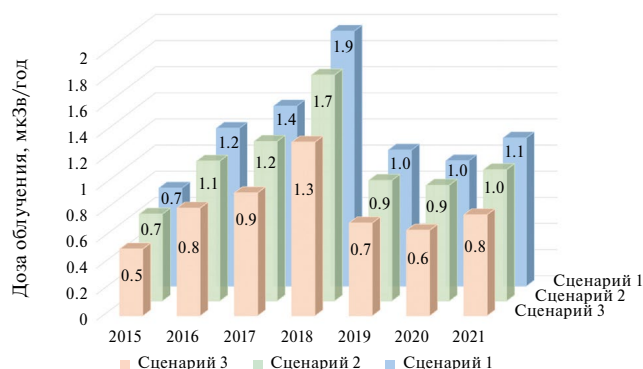


Рис. 4. Суммарные дозы облучения населения от выброса ^{131}I в районе расположения НИФХИ в 2015–2021 гг., мкЗв/год.

Fig. 4. Total radiation doses for the population from the ^{131}I discharge in the area of the NIFHI location in 2015–2021, $\mu\text{Sv/year}$.

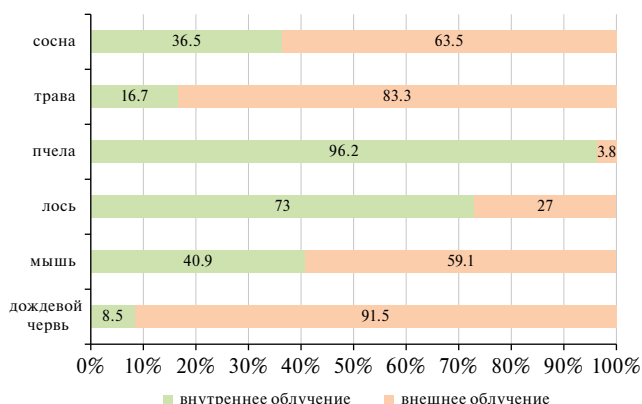


Рис. 3. Вклад внутреннего и внешнего облучения в дозу облучения биоты.

Fig. 3. Contribution of internal and external exposure to the radiation dose for biota.

Годовые дозы облучения населения от выбросов ^{131}I НИФХИ для жителя г. Обнинска (в рамках сценария 3) варьировали от 0.5 до 1.3 мкЗв/год с максимумом в 2018 г. В период с 2019 по 2021 гг. отмечается резкое сокращение уровней облучения до уровней 2016 г. Такое изменение объясняется результатом ремонтных работ по усовершенствованию фильтрационных систем улавливания выбросов.

Преимущественный вклад в суммарную дозовую нагрузку вносит молекулярный йод. Вклад аэрозольной формы ^{131}I для сценария 3 варьирует от 8.1 (в 2017 г.) до 25.9% (в 2018 году) (рис. 5). Наиболее

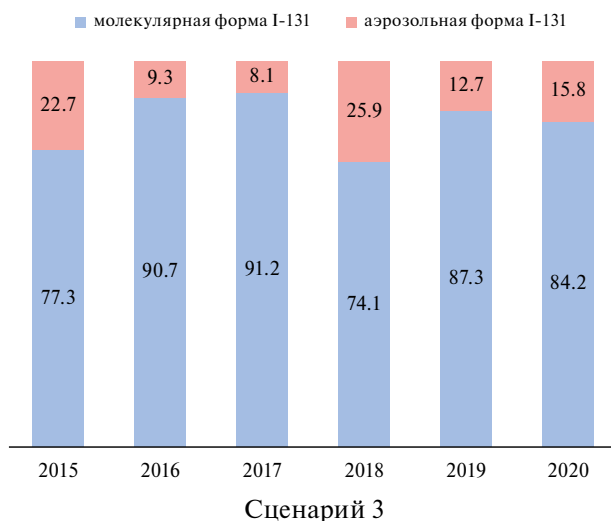


Рис. 5. Вклад молекулярной и аэрозольной форм ^{131}I в суммарную дозу облучения населения при сценарии 3, %.

Fig. 5. Contribution of molecular and aerosol forms of ^{131}I to the total radiation dose for the population in scenario 3, %.

высокие дозовые нагрузки от аэрозольной фракции в 2015 г. (22.7%) и 2018 году (25.9%) определяются высокими среднесуточными значениями объемной активности 0.11 и 0.25 Бк/м³ соответственно, что всего на один порядок ниже норматива допустимой СГОА ¹³¹I. Таким образом, в оценке важно учитывать две формы содержания ¹³¹I. Определяя дозу облучения с учетом только молекулярной фракции радионуклида, оценка может быть занижена, в данном случае — в 1.3 раза.

Для сценария 3 вклад внешнего и внутреннего облучения в годовую дозу облучения составляет 49.7 и 50.3% соответственно для молекулярной фракции ¹³¹I и 58.1 и 41.9% соответственно для аэрозольной формы. Доза от ¹³¹I практически полностью формируется за счет перорального пути поступления, прежде всего от потребления овощей собственного производства.

Среднегодовая доза облучения населения от выброса радионуклида оставалась ниже выделенной дозовой квоты. Вследствие мероприятий по снижению выбросов радиоактивных веществ снизилось воздействие на человека: дозовая нагрузка на население сократилась в 1.6–2.2 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритм оценки воздействия деятельности объекта на население и окружающую среду, реализованный в данной работе, может применяться для оценки радиоэкологической обстановки вокруг других предприятий, производящих выбросы радиоактивного йода. Выброс ¹³¹I в силу своих физико-химических характеристик и широкого применения в производстве радиофармпрепаратов имеет особое радиологическое значение. Его присутствие в атмосфере является надежным индикатором распространения выброса.

Характер изменения дозовой нагрузки на биоту и население в районе расположения НИФХИ вследствие выброса ¹³¹I обусловлен вариабельностью величин среднегодового выброса и СГОА радиойода на протяжении последних лет.

Вследствие отсутствия значимых различий между данными мониторинга и полученными данными в ходе модельного расчета подтверждена корректность оценок с использованием модели переноса и рассеяния примеси в атмосфере.

Согласно проведенным оценкам, дозовая нагрузка на биоту изменялась от 0.5 мкГр/сут (для пчелы) до 8.7 мкГр/сут (для дождевого червя) и была значительно ниже пороговых уровней облучения

(100000 и 10000 мкГр/сут соответственно). Наиболее подвержены радиационному воздействию в данной точке дождевой червь и млекопитающие. Максимальные мощности дозы облучения наблюдались в 2018 г., при этом вклад молекулярного йода в дозу составил 69%. Учет аэрозольной фракции йода предотвращает занижение оценки в 1.2–1.4 раза.

Для оценки эффективной дозы облучения населения предпочтительно использовать реалистичный сценарий, согласно которому дозовые нагрузки на взрослого человека составили от 0.5 мкЗв/год в 2015 г. до 1.3 мкЗв/год в 2018 г., что не превышает квоту предела дозы НИФХИ 300 мкЗв/год. Оценки учитывают вклад молекулярного йода и аэрозольной фракции, преобладает вклад молекулярного ¹³¹I в суммарную дозу облучения.

Рассмотренная модельная оценка позволяет определить содержание радионуклида в компонентах природной среды, а также оценить дозовую нагрузку на биоту и человека в любой точке местности.

В результате полученные модельные оценки позволяют судить о том, что штатные выбросы предприятия не оказывают значимого влияния на экосистему и человека.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

The authors declare no conflicts of interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полякова М. Изотопы исцеления. Цепочка производства: от стартовых материалов до инновационных радиофармпрепаратов. *Вестн. Атомпрома: Информационно-аналитический журнал об атомной отрасли*. М.: ООО “НВМ-пресс”. 2022;(3):18–22. [Polyakova M. Izotopy isceleniya. Cepochka proizvodstva: ot startovyh materialov do innovacionnyh radiofarmpreparatov. *Vestnik Atomproma: informacionno-analiticheskij zhurnal ob atomnoj otrasli*. Moskva: ООО “NVM-press”. 2022;(3):18–22. (In Russ.)]
2. Отчет по экологической безопасности “НИФХИ им. Л.Я. Карпова” за 2020 год. Обнинск: АО “НИФХИ им. Л.Я. Карпова”, 2021. 35 с. [Otchet po jekologicheskoj bezopasnosti “NIFHI im. L.Ja. Karpova” za 2020 god. Obninsk: AO “NIFHI im. L.Ja. Karpova”, 2021. 35 p. (In Russ.)]
3. Агеева Н.В., Ким В.М., Васильева К.И. и др. Многолетние наблюдения за содержанием ¹³¹I в приземном слое атмосферы г. Обнинска Калужской области. *Радиация и риск*. 2015;24(1):96–107. [Ageeva N.V., Kim V.M., Vasilieva K.I. et al. Long-term monitoring airborne ¹³¹I in the surface layer in Obninsk city, Kaluga region. *Radiacija i risk*. 2015;24(1):96–107. (In Russ.)]
4. Василенко И.Я., Василенко О.И. Радиоактивный йод. *Энергия: экономика, техника, экология*. 2003; (5):57–62. [Vasilenko I.Ya., Vasilenko O.I.

- Radioaktivnyj jod. *Jenergija: jekonomika, tehnika, jekologija*. 2003; (5):57–62. (In Russ.)]
5. Нуштаева В.Э., Микаилова Р.А., Спиридонов С.И., и др. Оценка и прогнозирование воздействия атмосферных выбросов Белоярской АЭС на референтные организмы биоты. *АгроЭкоИнфо*. 2019;(3):1–9. [Nushtaeva V.E., Mikailova R.A., Spiridonov S.I. et al. Ocenka i prognozirovanie vozdejstvija atmosferynyh vybrosov Belojarskoj AJeS na referentnye organizmy bioty. *AgroJekoInfo*. 2019;(3):1–9. (In Russ.)]
 6. Карпенко Е.И. Комплексная оценка радиационного воздействия объектов ядерной энергетики на окружающую среду и человека: Дис. ... д-ра биол. наук: 03.01.01 — радиобиология. Обнинск: ФГБНУ ВНИИРАЭ, 2020. 317 с. [Karpenko E.I. Kompleksnaja ocenka radiacionnogo vozdejstvija obektov jadernoje jenergetiki na okruzhajushhuj sredu i cheloveka [dissertation] Obninsk: All-Russian Research Institute of Agricultural Radiology and Agroecology, 2020. 317 p. (In Russ.)]
 7. Бурякова А.А., Булгаков В.Г., Крышев А.И., Каткова М.Н. Оценка распространения ^{131}I в окружающей среде и доз облучения населения Обнинска и его окрестностей от выбросов АО “НИФХИ им. Л.Я. Карпова”. *Радиация и риск*. 2021;30(3):103–111. [Buryakova A.A., Bulgakov V.G., Kryshev A.I., Katkova M.N. Radiodine, ^{131}I , release into the atmosphere during normal operation of the radiopharmaceutical production facility at the Karpov Institute of Physical Chemistry: analysis of ^{131}I concentration in the air and radiation dose to the population of the Obninsk city and its surroundings. *Radiacija i risk*. 2021;30(3):103–111. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2021-30-3-103-111>
 8. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2021 году. Ежегодник. Обнинск: ФГБУ “НПО “Тайфун”, Росгидромет, 2022. 342 с. [Radiacionnaja obstanovka na territorii Rossii i sopredel'nyh gosudarstv v 2021 godu. *Ezhegodnik*. Obninsk: FGBU “NPO “Tajfun”, Rosgidromet, 2022. 342 p. (In Russ.)]
 9. Отчет по экологической безопасности “НИФХИ им. Л.Я. Карпова” за 2017 год. Обнинск: АО “НИФХИ им. Л.Я. Карпова”, 2018. 34 с. [Otchet po jekologicheskoj bezopasnosti “NIFHI im. L.Ja. Karpova” za 2017 god. Obninsk: AO “NIFHI im. L.Ja. Karpova”, 2018. 34 p. (In Russ.)]
 10. Отчет по экологической безопасности “НИФХИ им. Л.Я. Карпова” за 2018 год. Обнинск: АО “НИФХИ им. Л.Я. Карпова”, 2019. 35 с. [Otchet po jekologicheskoj bezopasnosti “NIFHI im. L.Ja. Karpova” za 2018 god. Obninsk: AO “NIFHI im. L.Ja. Karpova”, 2019. 35 p. (In Russ.)]
 11. Masson O., Steinhäuser G., Wershofen H. et al. Potential source apportionment and meteorological conditions involved in airborne ^{131}I detections in January/February 2017 in Europe. *Environ. Sci. Technol.* 2018; 52:8488–8500. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b01810>
 12. Постановление Правительства РФ от 10 июля 2014 г. № 639 “О государственном мониторинге радиационной обстановки на территории Российской Федерации” (ред. от 18.01.2022). [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 10 ijulja 2014 g. № 639 “O gosudarstvennom monitoringe radiacionnoj obstanovki na territorii Rossijskoj Federacii” (red. ot 18.01.2022) (In Russ.)]
 13. Панченко С.В., Линге И.И., Воробьева Л.М., и др. Практические рекомендации по вопросам оценки радиационного воздействия на человека и биоту. Под общ. ред. И.И. Линге и И.И. Крышева. М: Сам Полиграфист, 2015. 265 с. [Panchenko S.V., Linge I.I., Vorobyova L.M. et al. Prakticheskie rekomendacii po voprosam ocenki radiacionnogo vozdejstvija na cheloveka i biotu. Pod obshh. red. I.I. Linge i I.I. Krysheva. M: Sam Poligrafist, 2015. 265 p. (In Russ.)]
 14. Панов А.В., Санжарова Н.И., Гераскин С.А. и др. Анализ международных подходов к обеспечению радиационной безопасности населения и окружающей среды при реабилитации объектов и территорий, загрязненных в результате прошлой деятельности предприятия ядерного топливного цикла. *Радиация и риск*. 2016; 25(3): 86–103. [Panov A.V., Sanzharova N.I., Geraskin S.A. et al. Survey of international approaches to ensuring radiation safety of the public and environment during remediation of radioactively contaminated sites of former nuclear fuel cycle facilities. *Radiacija i risk*. 2016;25(3):86–103. (In Russ.)]
 15. ICRP Publication 108. Environmental Protection: the Concept and Use of Reference Animals and Plants. *Annals ICRP*, 2009. 251 p.
 16. Радиационная обстановка на территории России и сопредельных государств в 2019 году. Ежегодник. Обнинск: ФГБУ “НПО “Тайфун”, Росгидромет, 2020. 340 с. [Radiacionnaja obstanovka na territorii Rossii i sopredel'nyh gosudarstv v 2019 godu. *Ezhegodnik*. Obninsk: FGBU “NPO “Tajfun”, Rosgidromet, 2020. 340 p. (In Russ.)]
 17. Методические рекомендации по расчету нормативов предельно допустимых выбросов радиоактивных веществ из организованных источников в атмосферный воздух применительно для организации Госкорпорации “Росатом”. Утверждены 15.07.2014 г. № 1-1/310-Р. М., ГК “Росатом”, 2014. [Metodicheskie rekomendacii po raschetu normativov predelno dopustimyh vybrosov radioaktivnyh veshhestv iz organizovannyh istochnikov v atmosfernyj vozduh применительно для организации Госкорпорации “Росатом”. Utverzhdeny 15.07.2014 g. № 1-1/310-R. M., GK “Rosatom”, 2014. (In Russ.)]
 18. Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09 “Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009” (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 7 июля 2009 г. № 47). [Sanitarnye pravila i normativy SanPiN 2.6.1.2523-09 “Normy radiacionnoj bezopasnosti NRB-99/2009” (utv. postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 7 ijulja 2009 g. № 47) (In Russ.)]
 19. РД 52.18.826-2015 Наставление гидрометеорологическим станциям и постам. Вып. 12. Наблюдения за радиоактивным загрязнением компонентов природной среды. Обнинск, 2015. 105 с. [RD 52.18.826-2015 Nastavlenie gidrometeorologicheskimi stancijam i postam. Vypusk 12. Nabljudenija za radioaktivnym zagraznieniem komponentov prirodnoj sredy. Obninsk, 2015. 105 p. (In Russ.)]
 20. Рекомендации Р 52.18.820-2015. Оценка радиационно-экологического воздействия на объекты природной среды по данным мониторинга радиационной обстановки. Утверждены Росгидрометом Минприроды России 17.04.2015 г. Обнинск, 2015. 60 с. [Rekomendacii R 52.18.820-2015. Ocenka radiacionno-ekologicheskogo vozdejstvija na obekty prirodnoj sredy po dannym monitoringa radiacionnoj obstanovki. Utverzhdeny Rosgidrometom Minprirody Rossii 17.04.2015 g. Obninsk, 2015. 60 s. (In Russ.)]

- radiacionno-jekologicheskogo vozdejstviya na obekty prirodnoj sredy po dannym monitoringa radiacionnoj obstanovki. Uverzhdeny Rosgidrometom Minprirody Rossii 17.04.2015 g. Obninsk, 2015. 60 p. (In Russ.)]
21. ICRP Publication 136. Dose coefficients for non-human biota environmentally exposed to radiation. *Ann. ICRP*. 2017; 46(2).
 22. Рекомендации Р 52.18.923-2022. Порядок оценки риска от радиоактивного загрязнения окружающей среды по данным мониторинга радиационной обстановки. Обнинск, 2022. 28 с. [Рекомендации Р 52.18.923-2022. Porjadok ocenki riska ot radioaktivnogo zagraznenija okruzhajushhej sredy po dannym monitoringa radiacionnoj obstanovki. Obninsk, 2022. 28 p. (In Russ.)]
 23. ICRP Publication 124. Protection of the environment under different exposure situations. *Ann. ICRP*. 2014;43(1):1-58.

Assessment of the Radiation Dose to Biota and Humans During the Discharge of Iodine by Radiopharmaceutical Production

A. A. Buryakova^{1*}, A. I. Kryshev¹, A. A. Udalova²

¹Research and Production Association "Typhoon", Obninsk, Russia

²National Research Nuclear University (NRNU) MEPhI Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering (OINPE), Obninsk, Russia

*E-mail: buryakova@rpatyphoon.ru

During the production activities of radiopharmaceutical enterprises, the discharge of technogenic ¹³¹I is carried out. On the example L.Ya. Karpov Scientific Research Institute of Physics and Chemistry (Obninsk), a method for assessing the radioecological situation around the enterprise in long-term dynamics is shown by determining the content of radionuclide in the components of the natural environment, as well as dose loads on biota and humans. A model assessment of the average annual volume activity of a radionuclide based on a Gaussian model of scattering and transport of impurities in the atmosphere, allowing to determine it at any point of the terrain, has been performed. It was determined that the dose loads on biota varied from 0.5 µGy/d (for bees) to 8.7 µGy/d (for earthworms) and were significantly lower than environmentally safe exposure levels (100000 and 10000 µGy/d, respectively). Adult radiation doses ranged from 0.5 µSv/year to 1.3 µSv/year, which doesn't exceed the quota of the Karpov Scientific Research Institute dose limit 300 µSv/year. The necessity of taking into account both the molecular and aerosol forms of ¹³¹I in the assessment of the radioecological situation in order to prevent underestimation of the dose load by up to two times is emphasized. The obtained assessments of the radioecological situation around the Karpov Scientific Research Institute in 2015-2021 indicate the absence of negative radiation and environmental effects on humans and their environment. The assessment algorithm can be applied to other enterprises producing radioactive iodine discharges.

Keywords: discharge, iodine-131, radioecological situation, radiation monitoring, model assessment, dose, population, environment, biota.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ СТАТЬИ

Бурякова Анна Александровна (Buryakova Anna Aleksandrovna), <https://orcid.org/0000-0002-4455-9565>, Научно-производственное объединение "Тайфун", Обнинск, Россия (Research and Production Association "Typhoon", Obninsk, Russia); e-mail: buryakova@rpatyphoon.ru

Крышев Александр Иванович (Kryshev Aleksandr Ivanovich), <https://orcid.org/0000-0001-6816-0260>, Научно-производственное объединение "Тайфун", Обнинск, Россия (Research and Production Association "Typhoon", Obninsk, Russia); e-mail ecomod@yandex.ru

Удалова Алла Александровна (Oudalova Alla Aleksandrovna), <https://orcid.org/0000-0003-2758-5793>, Обнинский институт атомной энергетики — филиал "Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Обнинск, Россия (National Research Nuclear University (NRNU) MEPhI Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering (OINPE), Obninsk, Russia); e-mail oudalova@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации. Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИГОРЯ БОРИСОВИЧА УШАКОВА



28 октября 2024 г. исполнилось 70 лет со дня рождения известного отечественного специалиста в области радиобиологии, экологии, физиологии экстремальных состояний доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, академика РАН, лауреата премий Совета министров СССР и Правительства РФ, генерала-майора медицинской службы запаса Игоря Борисовича Ушакова.

Игорь Борисович родился 28.10.1954 в г. Таллин Эстонской ССР в семье военного врача. Его отец, Борис Николаевич Ушаков, после службы врачом дивизиона тральщиков Балтийского Флота работал в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Ленинград), где в составе научной группы занимался изысканием медикаментозных средств профилактики первичной реакции на облучение. Именно в те годы проснулся интерес к медицине и науке, который не ослабевал у Игоря Ушакова все последующее время. Понимая, что только хорошая фундаментальная подготовка позволит добиться значимых результатов в профессиональной деятельности, он блестяще учился в школе, которую закончил в 1971 г. с золотой медалью. После этого — шестилетняя учеба в Военно-медицинской академии, встреча с выдающимися учеными и педагогами, занятия в военно-научном обществе слушателей, первые научные успехи и публикации.

В 1977 г. с отличием окончил Военно-медицинскую академию по специальности лечебно-профилактическое дело и как отличник учебы, уже имеющий базовую научную подготовку, был направлен для прохождения службы в Государственный научно-исследовательский испытательный институт авиационной и космической медицины (ГНИИИАиКМ). В этом институте Игорь Борисович прошел все ступени роста: младший, старший научный сотрудник, начальник радиобиологической

лаборатории, начальник отдела ионизирующих и неионизирующих излучений, заместитель начальника института по научной работе, начальника института. Здесь же он состоялся как настоящий ученый, в 1982 г. защитил кандидатскую, в 1992 г. — докторскую диссертацию, в 1995 г. получил ученое звание профессора. Обе его диссертации были посвящены изучению реакций ЦНС и поведения животных на воздействие высоких доз ионизирующих излучений с последующей психофизиологической синдромосходной экстраполяцией результатов радиобиологических экспериментов на работоспособность человека-оператора. Материалы диссертационных исследований нашли отражение в монографиях «Радиационное поражение головного мозга» (М.: Энергоатомиздат, 1991. 240 с.), «Мозг и радиация» (М.: ГНИИИАиКМ, 1997. 76 с.).

Как сотрудник этого института, в 1986–1987 гг. принимал непосредственное участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, где обеспечивал медицинскую противорадиационную защиту военных вертолетчиков, осуществлявших воздушную радиационную разведку и сброс песка и других материалов в горящий кратер четвертого энергоблока, чтобы закрыть реактор и предотвратить радиационные выбросы. В ходе командировки он не только в ежедневном режиме следил за показателями крови и общим состоянием здоровья экипажей вертолетов, но и выполнил широкомасштабные исследования влияния комплекса неблагоприятных факторов на клинико-физиологические показатели ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и на здоровье населения загрязненных радиацией территорий. Обработав полученные в командировке данные, И.Б. Ушаков разработал собственную экологическую концепцию качества жизни людей на экологически неблагоприятных территориях, а полученный им научно-практический опыт в дальнейшем был обобщен

в нескольких монографиях, среди которых «Человек в небе Чернобыля: Летчик и радиационная авария» (Ростов-на-Дону: РГУ, 1994. 170 с.), «Чернобыль: радиационная психофизиология и экология человека» (М.: ГНИИИКиМ, 1997. 247 с.) и др. На основе проведенных в Чернобыле исследований им была предложена новая научная область — экология человека опасных профессий, что нашло отражение в монографиях «Экология человека опасных профессий» (М.—Воронеж: ВГУ, 2000. 128 с.), «Экология человека после чернобыльской катастрофы: радиационный экологический стресс и здоровье человека» (М.—Воронеж: ВГУ, 2001. 723 с.).

Главными направлениями научных исследований И.Б. Ушакова в 90-х годах прошлого столетия были проблемы радиационной физиологии и гигиены. В этот период под руководством В.В. Антипова и Б.И. Давыдова он стал признанным специалистом в области действия ионизирующих и неионизирующих излучений на ЦНС и организм в целом. Им разработана концепция индивидуальной резистентности и реактивности организма животных и человека, а также способы экстраполяции эффектов при облучении от животных к человеку, что в дальнейшем нашло отражение в книге «Реактивность и резистентность организма млекопитающих» (М.: Наука, 2007. 493 с.). Совместно с В.Н. Карповым в 1997 г. он описал типичные гиперболические зависимости вероятностей возникновения неврологических расстройств у животных в системе координат «интенсивность—длительность» при воздействии ионизирующего излучения и ряда других физических факторов. На основе этих принципов был разработан способ определения эквивалентных и эффективных уровней раздельных и комбинированных экстремальных воздействий в любой момент времени, выявлена важная роль изменений гематоэнцефалического барьера и водно-солевого обмена мозга в условиях воздействия радиации и других факторов. В последующих исследованиях с участием человека И.Б. Ушаковым было обосновано новое физиологическое направление в исследовании влияния экстремальных факторов — моделирование у человека синдромосходных состояний, позволяющее изучать надежность деятельности в системах «человек—машина», за что в 1990 г. была присуждена Премия Совета Министров СССР.

С 1999 по 2009 г. Игорь Борисович проходил службу в должности начальника объединенного Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Минобороны России (ГНИИИВМ), в состав которого вошли три научно-исследовательских испытательных центра, в том числе и центр авиационно-космической медицины. За выполнение масштабных научных исследований в рамках государственных программ в этот период он дважды становился лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники (2004, 2010). При этом, наряду с руководством ГНИИИВМ, в 2005–2010 гг. И.Б. Ушаков заведовал созданной им в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) кафедрой авиационной и космической медицины.

Особое внимание в этот период Игорь Борисович уделял проблеме стресса у человека и животных, а также механизмам адаптации к стрессирующим факторам среды и деятельности. Он сформулировал оригинальную «каскадную» концепцию психофизиологических рисков у человека в условиях раздельного и комбинированного

воздействия экстремальных факторов, заключающуюся в последовательном структурировании неблагоприятных воздействий и мер профилактики нарушений здоровья человека в данных условиях. В развитие этой концепции И.Б. Ушаков выделил наиболее актуальные паттерны функциональных состояний человека-оператора: тревожность, монотония, психоэмоциональный стресс, психическая напряженность, утомление, которые рассматриваются им в комплексе с психофизиологической напряженностью и надежностью деятельности. Он впервые ввел в научное употребление и обосновал определение нового особого вида стресса — стресс смертельно опасных ситуаций, который представляет собой серьезную биомедицинскую проблему, так как встречается часто (например, боевой стресс у представителей военных профессий) и затрагивает скрытые процессы в психике человека и физиологии всех важнейших систем организма.

С декабря 2008 г. по ноябрь 2015 г. И.Б. Ушаков работал директором Государственного научного центра РФ — Института медико-биологических проблем РАН, с 2010 г. также руководил в нем отделом молекулярно-клеточной биомедицины. В этот период его научные труды были направлены на проблемы физиологии человека применительно к космической деятельности и смежным областям, в том числе изучение воздействия на человека и животных космической радиации. Оценивая возможности освоения человеком дальнего космоса, И.Б. Ушаков обосновал необходимость проведения в научных исследованиях курса на упреждение — как стратегической задачи космической биологии и медицины. Он является одним из авторов «Стратегии российской пилотируемой космонавтики на период до 2050 года» (2015) и «Национальной программы освоения Луны» (2014) в части медико-биологических проблем. Кроме научного медико-биологического сопровождения 25 экспедиций на Международной космической станции (МКС) в эти годы под его руководством был выполнен международный научный проект «Марс-500» со 105- и 520-суточной изоляцией экипажей из представителей разных стран (2009–2011), а также самые длительные космические полеты биологических спутников «Бион-М» (2013) и «Фотон-М» (2014). И.Б. Ушаков объединил значительное число экспериментальных работ с позиций рискометрического подхода, особенно эффективного при долгосрочном нахождении человека в измененных условиях среды с кумулятивным воздействием неблагоприятных факторов космического полета, стал одним из авторов 17-й главы «Ионизирующая радиация» в российско-американском руководстве «Человек в космическом полете. Космическая биология и медицина» (М.: Наука, 1997. Т. 3, кн. 2. С. 155–205). Итоги 30-летнего изучения проблем космической радиобиологии, начатого еще в ГНИИИКиМ, отражены в опубликованных И.Б. Ушаковым монографиях «Действие факторов космического полета на центральную нервную систему. Структурно-функциональные аспекты радиомодифицирующего влияния» (Л.: Наука, 1989. 328 с.), «Космос. Радиация. Человек: Радиационный барьер в межпланетных полетах» (М.: Научная книга, 2021. 352 с.).

С апреля 2016 г. И.Б. Ушаков работает главным научным сотрудником Государственного научного центра РФ — Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, продолжает активно заниматься проблемами радиобиологии, что нашло отражение в публикации ряда статей в профильных радиобиологических

журналах и выходе в свет 3-го издания словаря-справочника «Радиобиология, радиационная физиология и медицина» (СПб.: Фолиант, 2017. 176 с.). Важным этапом научно-практической деятельности И.Б. Ушакова в этот период стала подготовка и издание библиографического справочника «Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности» (М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2021. 616 с.), где представлены биографии ученых, которые внесли значительный вклад в решение фундаментальных и прикладных проблем обеспечения радиационной безопасности человека на протяжении 125 лет развития радиобиологии и родственных ей наук. Продолжением научных исследований в области авиационной и космической радиобиологии является вышедшая в этом году монография «Радиация. Авиация. Человек: Очерки практической радиобиологии человека» (М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2024. 388 с.).

И.Б. Ушаков является автором более 800 научных работ, в том числе 30 монографий и книг, а также 44 патентов. Под его руководством подготовлены и успешно защищены 25 докторских и 31 кандидатская диссертация.

В 2005 г. он был избран действительным членом Российской академии медицинских наук (РАМН), в 2003 г. — членом-корреспондентом РАН, в 2013 г. — академиком РАН. С 2001 по 2011 г. был заместителем академика-секретаря Отделения профилактической медицины РАМН, с 2011 по 2013 г. — членом последнего Президиума РАМН. С 2011 по 2020 г. — сопредседатель Главной

медицинской комиссии по освидетельствованию космонавтов, в 2012—2015 гг. — член Государственной комиссии по летным испытаниям пилотируемых космических комплексов, с 2010 г. по настоящее время — член Совета РАН по космосу, с 2018 г. — член Совета РАН по глобальным экологическим проблемам, с 2011 г. — член научно-технического совета Военно-промышленной комиссии РФ. Награжден орденом «За военные заслуги» и несколькими медалями, среди которых «За спасение погибавших» и «За воинскую доблесть 1-й степени».

С 2016 г. — заместитель председателя Научного совета РАН по радиобиологии, с 2018 г. — член экспертной комиссии РАН по проблеме радиационной защиты человека в дальнем космосе, с 2021 г. — президент Радиобиологического общества РАН. Главный редактор журнала «Авиакосмическая и экологическая медицина» (2009—2015), заместитель главного редактора журнала «Экология человека» (с 2009 г.), член редколлегии журналов «Радиационная биология. Радиоэкология», «Радиационная гигиена», «Медицинская радиология и радиационная безопасность» и др.

Научный совет РАН по радиобиологии, Радиобиологическое общество РАН, редколлегия журнала «Радиационная биология. Радиоэкология», многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют Игоря Борисовича Ушакова с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых научных свершений и творческого долголетия!