

УДК 628.1.033:612.67:599.323.4:57.084.1:539.1.047

ВОДОПРОВОДНАЯ ВОДА СОКРАЩАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МЫШЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ФРАКЦИОНИРОВАННОМ γ -ОБЛУЧЕНИИ

© 2024 г. О. В. Никитенко^{1,2*}, Т. М. Бычкова^{1,2}, Д. М. Утина³,
В. Н. Гаевский³, И. Б. Ушаков², А. А. Иванов^{1,2,3}

¹Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук, Москва, Россия

²Государственный научный центр РФ — Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

³Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

*E-mail: dorozhkina88@mail.ru

Поступила в редакцию 04.04.2023 г.

После доработки 24.01.2024 г.

Принята к публикации 27.03.2024 г.

Оценка роли социально-бытовых факторов в формировании радиорезистентности при хроническом облучении и изыскание способов ее повышения являются важными для понимания механизмов повреждающего действия радиации и разработки практических методов снижения радиационного риска у профессионалов, контактирующих с ионизирующим излучением и пациентов, подвергающихся лучевой терапии. В данной работе исследовали способность повлиять на продолжительность жизни животных, подвергшихся воздействию γ -излучения фракционно в течение длительного времени, путем замены питьевой воды с водопроводной на дистиллированную. Самки мышей ICR (CD-1) были подвержены воздействию тотального γ -излучения ^{60}Co еженедельно фракционно в течение 33 нед, начиная с возраста 9 нед. Доза однократного облучения составила 50 мГр, средняя мощность дозы 2 мГр/с. Суммарная доза облучения составила 1.65 Гр. Контрольные необлученные мыши и облученные животные были разделены на две группы. Первая получала водопроводную воду, а вторая — дистиллированную в течение всего эксперимента. У необлученных животных, содержащихся на водопроводной воде, отмечено статистически незначимое ($p = 0.483$, log-rank test) сокращение средней продолжительности жизни по сравнению с мышами, содержащимися на дистиллированной воде. У животных после воздействия γ -излучения ^{60}Co отмечено статистически значимое ($p = 0.0013$) снижение продолжительности жизни при содержании на водопроводной воде и статистически незначимое ($p = 0.1511$) при содержании на дистиллированной воде. Водопроводная вода и облучение проявили отчетливый синергизм при комбинированном воздействии на организм мышей, выразившийся в более чем трехкратном уменьшении срока пострадиационного укорочения продолжительности жизни. Дистиллированная вода снизила скорость гибели облученных животных и модифицировала скорость гибели необлученных животных. Наши данные демонстрируют тот факт, что сокращение продолжительности жизни мышей, содержащихся на водопроводной воде, вызванное длительным фракционированным облучением, может быть снижено при содержании животных на дистиллированной воде.

Ключевые слова: фракционированное длительное γ -облучение, водопроводная и дистиллированная вода, сокращение продолжительности жизни, мышьяная модель

DOI: 10.31857/S0869803124020083, **EDN:** NAUHFA

Расчеты риска, обусловленного ионизирующим излучением, базируются на эпидемиологическом изучении населения, выжившего после атомных бомбардировок в Хиросиме и Нагасаки [1,2], персонала предприятий атомной промышленности [3], населения, проживающего в зоне их влияния [4], и в меньшей степени — лиц, подвергшихся лучевой терапии. Несмотря на высокую ценность данных радиационной эпидемиологии, они бывают сложны для обсуждения с точки зрения дозиметрии и социально-экономических и территориальных особенностей различных исследованных групп.

В этой связи эксперименты на животных, проводимые при дозиметрическом контроле различных условий облучения, а также условий содержания животных, являются важной научной поддержкой для обоснования допустимых радиационных рисков [5–7].

Начиная с 1960-х годов в Институте медико-биологических проблем РАН были проведены систематические исследования, в том числе хронический эксперимент на собаках [8], по оценке радиационных рисков для космонавтов в ходе длительных космических полетов. В экспериментах, проводимых

в ИМБП РАН и за рубежом, в качестве средств снижения повреждающих эффектов радиации помимо фармакологических препаратов, использовали различные водные режимы, в том числе воду с пониженным содержанием дейтерия [9, 10]. Дискуссия вокруг возможности токсических и канцерогенных эффектов водопроводной воды, содержащей остаточный хлор и хлорорганические соединения [11, 12], подтолкнула нас к необходимости исследования комбинированного воздействия длительного фракционированного γ -излучения ^{60}Co и водопроводной воды, что и стало целью нашей работы. Подобного подхода к проблеме в доступной литературе мы не встретили. Анализ продолжительности жизни экспериментальных животных проведен в настоящей работе. Другие соматические и поведенческие показатели состояния животных, использованные в этой работе, будут приведены в следующей статье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Мыши и их содержание

Эксперимент выполнен на 80 самках мышей SPF-категории, аутбредных ICR (CD1), полученных из Питомника лабораторных животных РАН г. Пущино. Животных содержали в конвенциональных условиях в пластиковых клетках (площадь пола 710 см²) по 10 животных. Каждая клетка имела этикетку, на которой были указаны исходное число животных, вид воды, дата начала эксперимента, дата облучения, даты гибели животных. Клетки осматривали ежедневно. Клетки находились в комнате площадью 15 м², с потолками высотой 3 м, при температуре $23 \pm 2^\circ\text{C}$, влажности $60 \pm 10\%$, естественном освещении и атмосферном давлении, с принудительной вентиляцией. Мыши получали стандартный гранулированный корм фирмы “Чара” для SPF-грызунов (ad libitum). В качестве подстилки использовали стружку лиственных пород деревьев. Половина животных получали водопроводную воду, соответствующую ГОСТу [СанПиН 2.1.4.1074-01] из муниципального водопровода г. Дубна Московской области, а вторая — свежеприготовленную дистиллированную воду без дополнительной очистки, с электропроводностью менее 5 мСм/м. Измерение объема выпитой воды и замену бутылок проводили еженедельно.

Обслуживающий персонал использовал защитную одежду: халаты, маски, перчатки, шапочки и сменную обувь.

Возраст мышей при поступлении был 4 нед. После наблюдения в течение 5 нед и контроля роста

массы мышей было начато радиационное воздействие. Средняя исходная масса тела мышей в четырех группах, рандомизированных по массе животных, составила 26.5 г.

Экспериментальные группы по 20 мышей

Группа № 1 — мыши получали водопроводную воду и были облучены.

Группа № 2 — мыши получали водопроводную воду и не были облучены (ложнооблученный, транспортный контроль).

Группа № 3 — мыши получали дистиллированную воду и были облучены.

Группа № 4 — мыши получали дистиллированную воду и не были облучены (ложнооблученный, транспортный контроль).

Облучение

Животных подвергали воздействию γ -квантов от источника, содержащего ^{60}Co , на медицинской установке “Рокс М”. Тотальное, одностороннее в дорсовентральном направлении облучение проводили в пластиковом радиационно-проницаемом контейнере, ограничивающем вертикальное перемещение животных, одновременно по 10 мышей. Дозиметрию осуществляли с помощью дозиметра PTW UNIDOS-E с ионизационной камерой ТМ30013-03378. Облучение животных групп № 1 и 3 было начато при возрасте мышей 9 нед и проводилось 1 раз в неделю в дозе 50 мГр при средней мощности дозы 2 мГр/с. Проведено 33 сеанса в суммарной дозе 1.65 Гр.

Эксперименты проводились в соответствии с “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977) и “Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных” Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS), Женева, 1985 г. Исследование одобрено на заседании местного Комитета по биоэтике (Протокол № 136 от 2 июня 2004 г.) ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

Статистический анализ

Среднюю продолжительность жизни мышей оценивали по средней арифметической и ошибке средней ($M \pm m$) сут, а также по медиане (Me). Статистическую значимость различий определяли по критерию Стьюдента и U -критерию Манна–Уитни. При анализе динамики выживаемости мышей был использован метод Каплана–Майера [13]. Кривые

выживаемости были проанализированы log-rank тестами для средних продолжительностей жизни. Скорость гибели животных в зависимости от возраста определяли по методу Гомпертца [14] для разных возрастных групп, начиная с возраста 290 сут, т.е. после окончания облучения, с временным интервалом 150 сут. Скорость смертности (ω_t) рассчитывали по формуле [14]:

$$\omega_t = \frac{1}{2h} \log_e \frac{N(t-h)}{N(t+h)},$$

где $2h$ — временной интервал, $N(t)$ — число выживших животных за время t .

Для установления симметричности распределения показателя средней продолжительности жизни нами была использована стандартная формула:

$$A_s = \frac{\mu_3}{\sigma^3},$$

где μ — среднее отклонение индивидуальных значений признака от его среднеарифметической величины (центральный момент третьего порядка), σ^3 — среднее квадратичное отклонение, возведенное в третью степень.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, характеризующие выживаемость мышей, подверженных воздействию γ -излучения ^{60}Co фракционно в суммарной дозе 1.65 Гр, и необлученных мышей представлены на рис. 1 и табл. 1. В табл. 1 показана средняя продолжительность жизни этих мышей (M). Необлученные мыши, содержащиеся на водопроводной воде, прожили в среднем 798.3 сут, а на дистиллированной — 814.9 сут. Разница составила 16.6 сут, однако эти различия не были статистически значимыми ($p = 0.483$, log-rank test). Длительное фракционное воздействие γ -излучения ^{60}Co статистически значимо снизило среднюю

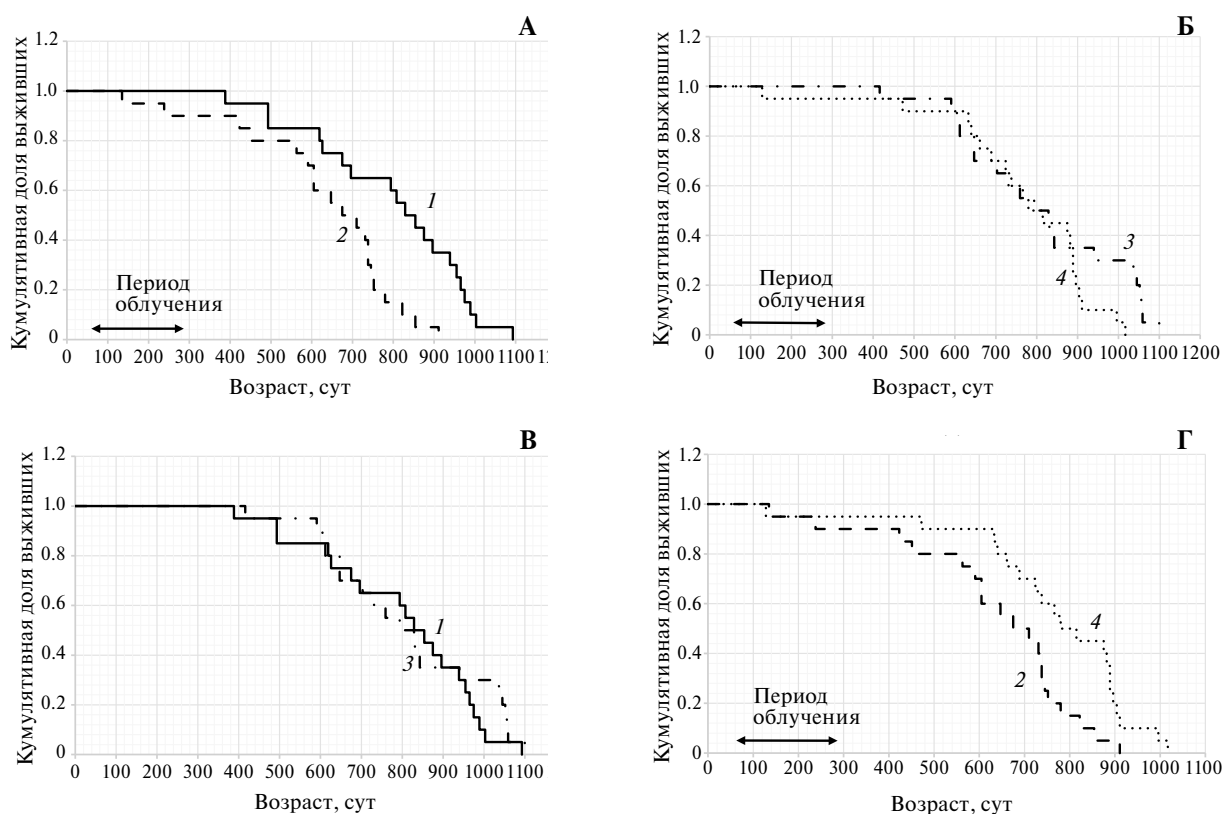


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость мышей ICR (CD-1) по Каплану–Майеру облученных фракционно в суммарной дозе 1.65 Гр и необлученных: А — облученные (2) и необлученные (1), содержащиеся на водопроводной воде; Б — облученные (4) и необлученные (3), содержащиеся на дистиллированной воде; В — необлученные, содержащиеся на водопроводной (1) и дистиллированной (3) воде; Г — облученные, содержащиеся на водопроводной (2) и дистиллированной (4) воде.

Fig. 1. Cumulative survival of ICR mice (CD-1) according to Kaplan–Meier fractionally irradiated in a total dose of 1.65 Gy and unirradiated: А — irradiated (2) and non-irradiated (1), kept on tap water; В — irradiated (4) and non-irradiated (3), kept on distilled water; С — non-irradiated, kept on tap (1) and distilled (3) water; D — irradiated, kept on tap (2) and distilled (4) water.

Таблица 1. Показатели выживаемости мышей, самок ICR (CD-1), содержащихся на водопроводной (ВВ) и дистиллированной (ДВ) воде в ходе и после еженедельного фракционированного воздействия γ -излучения ^{60}Co (50 мГр $\times$ 33 фракции) в возрастной период 60–290 сут

Table 1. Survival rates of mice, females, ICR (CD-1), kept on tap (TW) and distilled (DW) water during and after weekly fractionated exposure to ^{60}Co γ -radiation (50 mGy $\times$ 33 fractions) at the age of 60–290 days

Группы мышей	Показатели		
	СПЖ, ($M \pm m$) сут	СПЖ, Ме	коэффициент асимметрии, As
Облученные. содержащиеся на ВВ	635.7 $\pm$ 44.1	692.5	–1.2
Необлученные. содержащиеся на ВВ	798.3 $\pm$ 43.8*	841.5	–0.6
Облученные. содержащиеся на ДВ	765.3 $\pm$ 45.2*	797.5	–1.7
Необлученные. содержащиеся на ДВ	814.9 $\pm$ 44.4*	811.5	–0.1

Примечания. СПЖ — средняя продолжительность жизни; * статистически значимые различия по сравнению с группой № 1 (*t*-критерий Стьюдента $p \leq 0.05$. *U*-критерий Манна–Уитни $p \leq 0.01$ и log-rank test $p \leq 0.05$).

продолжительность жизни мышей, содержащихся на водопроводной воде, на 162.6 сут, с 798.3 сут до 635.7 ($p = 0.0013$). Средняя продолжительность жизни облученных мышей, содержащихся на дистиллированной воде, составила 765.3 сут, а контрольных необлученных 814,9 сут. Разница составила 49.6 сут. Однако это различие оказалось статистически незначимым, ни по одному из использованных критериев ($p = 0.15$ log-rank test), в силу малого числа животных в экспериментальных группах. Средние продолжительности жизни облученных мышей, содержащихся на водопроводной и дистиллированной воде, составили 635.7 и 765.3 сут соответственно. Содержание облученных мышей на дистиллированной воде статистически значимо повысило их продолжительность жизни на 129.6 сут ($p = 0.01$, log-rank test) по сравнению с водопроводной водой, что указывает на способность дистиллированной воды снижать способность длительного фракционированного воздействия γ -излучения ^{60}Co укорачивать продолжительность жизни.

На рис. 1, А виден отчетливый левый сдвиг кривой выживания облученных мышей, содержащихся на водопроводной воде, по отношению к необлученным животным. На рис. 1, Г наблюдается отчетливый левый сдвиг кривой выживания облученных мышей, содержащихся на ВВ, по отношению к облученным мышам, содержащимися на ДВ. На рис. 1, Б левый сдвиг кривой выживания облученных мышей, содержащихся на ДВ, по отношению к необлученным мышам, содержащимися на ДВ, наблюдается лишь в период 900–1000 суток жизни. Минимальные различия, небольшой левый сдвиг, наблюдается кривой выживания необлученных мышей, содержащихся на ВВ (рис. 1, В), по отношению к кривой выживания необлученных

мышей, содержащихся на ДВ в возрасте после 900 сут.

Скорости смертности мышей в различные возрастные периоды характеризуют кривые Гомпертца (рис. 2), построенные для всех групп мышей.

Логарифм скорости смертности мышей является функцией их возраста. Во всех группах мышей отмечается прогрессивное повышение скорости смертности при увеличении возраста, однако в различных группах имеются особенности уровня скорости смертности на отдельных участках кривых Гомпертца. Зависимость скорости смертности у облученных мышей, содержащихся как на ВВ, так и на ДВ носили прямолинейный характер, при этом во всех возрастных интервалах скорость смертности в группе мышей, содержащихся на ВВ превысила показатель у животных, содержащихся на ДВ (рис. 2, Г). У необлученных животных имело место кратковременное увеличение скорости смертности — более раннее на 400 сут у мышей, потреблявших ВВ, и несколько смещенное в область 600 сут у животных, получавших ДВ (рис. 2, А, 2, Б).

При сопоставлении (табл. 1) результатов оценки СПЖ по средней арифметической (M) и медиане (Ме) выявлено существенное различие: Ме в 1–3-ей группах оказалась выше, чем M . Это различие подтвердил расчет коэффициента асимметрии (A_s) распределений по СПЖ во всех группах. Установлено наличие отрицательной асимметрии, указывающее на тот факт, что экспериментальные данные находятся слева от медианы. Наиболее сильное отклонение наблюдается в группах облученных животных. В контрольных группах прослеживается стремление к симметрии. Однако в группе ВВ асимметрия близка к умеренной, а в группе ДВ отмечается минимальная асимметрия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность жизни необлученных мышей, самок, аутбредных ICR (CD-1), содержащихся в конвенциональных условиях 814.9 сут (табл. 1) оказалась сопоставима с показателем у самок B6C3F1 мышей, содержащихся в SPF-условиях [15] 860.5 сут. Эти данные указывают на относительное эпидемическое благополучие в нашем виварии и на возможность сопоставления полученных результатов с литературными данными. Принципиальным отличием от условий содержания животных в указанной публикации [16] является использование нами в качестве питьевой воды дистиллированной воды, не содержащей хлора и его органических производных, а также других потенциально токсичных веществ. Тогда как в экспериментах [16] животные получали водопроводную воду, а в работах [15, 17] питьевая вода была специально хлорирована, 10 ppm.

Выбранная нами схема радиационного воздействия на мышей не была случайной. Эта доза в определенной мере имитировала дозу, допустимую для космонавтов за весь период трудовой деятельности — 1 Гр [18], с поправкой для мышей, как более радиорезистентного вида млекопитающих [19].

Воздействие γ -излучения ^{60}Co было начато после достижения половозрелости и продолжалось на протяжении длительного периода (230 сут), имитирующего период трудовой деятельности человека с напряженными условиями труда и высокими радиационными нагрузками. По основному радиобиологическому эффекту хронического радиационного воздействия (сокращению продолжительности жизни) избранная нами схема хорошо согласовалась с эффектом более длительного радиационного воздействия (400 сут) с меньшей мощностью дозы γ -излучения в существенно большей суммарной дозе 8.0 Гр [17]. Сокращение

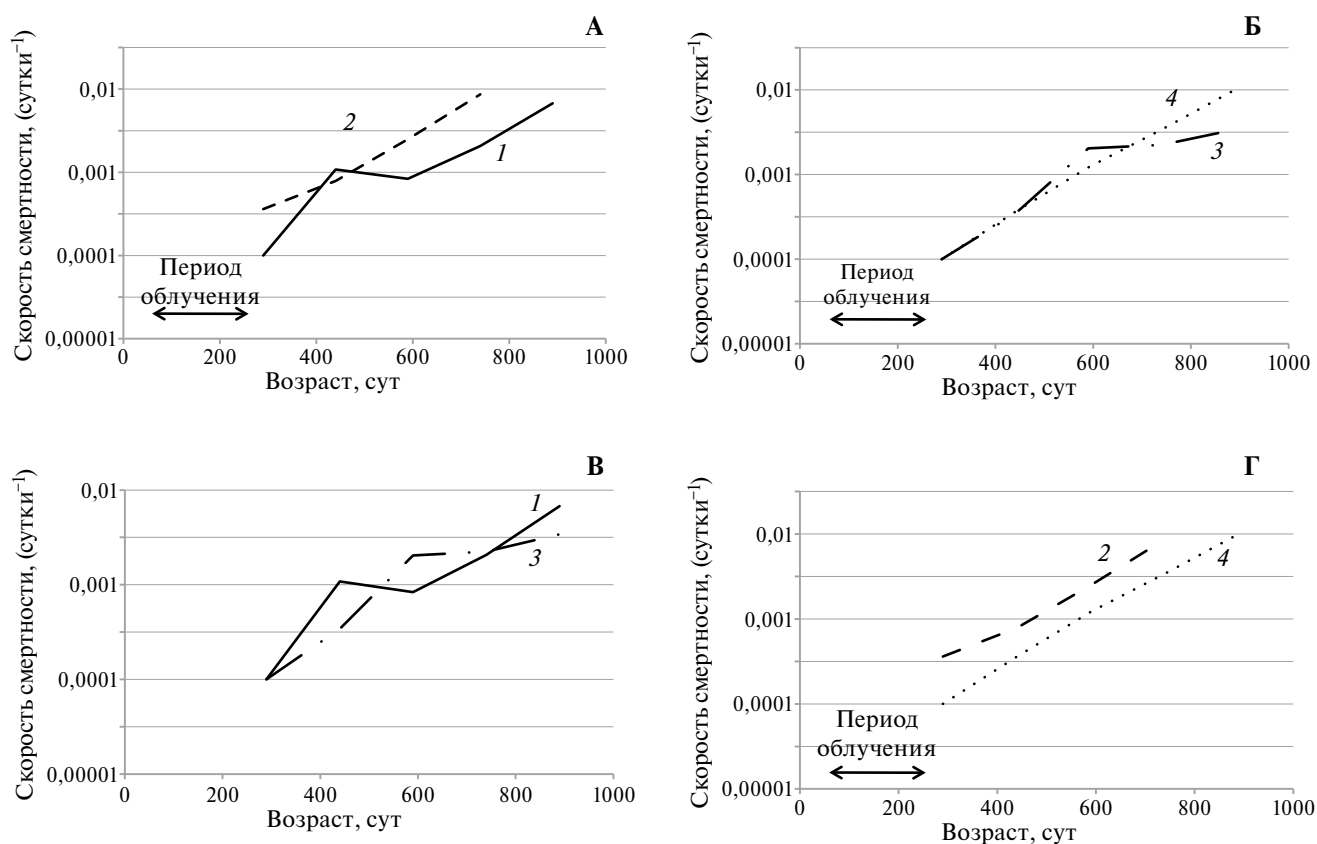


Рис. 2. Скорость смертности самок мышей ICR (CD-1), облученных фракционно в суммарной дозе 1.65 Гр и необлученных (графики Гомпертца): А — облученные (2) и необлученные (1), содержащиеся на водопроводной воде; Б — облученные (4) и необлученные (3), содержащиеся на дистиллированной воде; В — необлученные, содержащиеся на водопроводной (1) и дистиллированной (3) воде; Г — облученные, содержащиеся на водопроводной (2) и дистиллированной (4) воде.

Fig. 2. Death rate of female ICR (CD-1) mice fractionally irradiated at a total dose of 1.65 Gy and not irradiated (Gompertz plots): А — irradiated (2) and non-irradiated (1), kept on tap water; Б — irradiated (4) and non-irradiated (3), kept on distilled water; В — non-irradiated, kept on tap (1) and distilled (3) water; Д — irradiated, kept on tap (2) and distilled (4) water.

средней продолжительности жизни облученных мышей в наших экспериментах при использовании в качестве питьевой воды из водопровода составило 162.6 сут, а в цитированной [17] работе, выполненной на самках мышей B6C3F1 содержащихся в SPF условиях, 119.6 и 176 сут при разных суммарных дозах хронического облучения [15]. В наших экспериментах с дистиллированной водой этот эффект снизился более чем в 3 раза. Разница между средней продолжительностью жизни облученных и необлученных мышей, содержащихся на дистиллированной воде, составила только 49.6 сут. Динамика выживаемости (рис. 1) и скорость гибели облученных мышей (рис. 2) в сравниваемых группах животных, содержащихся на водопроводной и дистиллированной воде были однотипны по конфигурации, но по обоим показателям группа животных, содержащихся на водопроводной воде, превосходила группу, потреблявшую ДВ.

Таким образом, совершенно очевидно, что содержание облученных мышей на водопроводной воде приводит к сокращению их продолжительности жизни и увеличивает скорость их гибели по сравнению с облученными в той же дозе и по той же схеме мышами, содержащимися на дистиллированной воде.

В чем причина полученных различий?

По нашим данным, содержание необлученных животных на водопроводной воде статистически незначимо сокращает их среднюю продолжительность жизни, но увеличивает их скорость смертности (табл. 1, рис. 2) в ранний период после радиационного воздействия, увеличивает коэффициент асимметрии индивидуальных значений средней продолжительности жизни (табл. 1) по сравнению с необлученными животными, содержащимися на дистиллированной воде. Все это указывает на определенные изменения в организме мышей, потреблявших водопроводную воду. Остается необоснованной причина этих проявлений. Это могут быть токсичные вещества, содержащиеся в водопроводной воде на уровне, не превышающем предельно допустимую концентрацию, или изменение метаболизма в организме мышей, получавших деминерализованную воду.

Первое предположение нам представляется наиболее вероятным. Известно мутагенное и генотоксическое действие хлорированной воды [20]. В эксперименте с хроническим облучением мышей, содержащихся на воде с добавлением минимального количества хлора — 10 ppm — [21] основной причиной ранней смертности были злокачественные лимфомы.

Значение хлора в питьевой воде в развитии рака мочевого пузыря отмечено у человека [22]. Гипохлорит натрия, используемый для дезинфекции водопроводной воды, обладает отчетливой мутагенностью как для микроорганизмов — *Salmonella typhimurium*, так и в культуре клеток — фибробласты китайского хомячка [23]. Второе предположение менее вероятно. В соответствии с рекомендациями ВОЗ [24], дистиллированная вода сама по себе пригодна для питья при условии обеспечения минералами за счет, в частности, продуктов питания. Использованный в экспериментах корм для грызунов является полноценным по содержанию минералов. Однако полностью исключить этот фактор на данном этапе нельзя.

Радиационное воздействие γ -излучения ^{60}Co в дозе 1.65 Гр мышей, содержащихся на дистиллированной воде, обусловило статистически незначимое небольшое снижение их продолжительности жизни (49,6 сут) по сравнению с необлученными животными, получавшими дистиллированную воду. Снижение продолжительности жизни необлученных мышей, содержащихся на водопроводной воде, также оказалось статистически незначимым по отношению к величине этого показателя у мышей, получивших дистиллированную воду — снижение на 16.6 сут. Комбинированное воздействие этих факторов — облучение и содержание на водопроводной воде — обусловило выраженное — на 179.2 сут — статистически значимое снижение продолжительности жизни. В данном случае имеет место потенцирование (синергизм) эффекта радиационного воздействия и содержания на водопроводной воде.

Данные, приведенные в этой статье, не позволяют детально обсуждать возможные молекулярные механизмы выявленного эффекта. Тем не менее, исходя из общепринятой концепции о важной роли радиационно-индуцированных радикалов в механизме повреждающего действия ионизирующей радиации, можно предположить, что при потреблении водопроводной воды в организм поступают продукты, в том числе хлор и его производные с выраженными окислительными свойствами, которые способны потенцировать эффект хронического радиационного воздействия. Известно [17], что N-Acetyl-L-cysteine (NAC), обладающий выраженными антиоксидантными свойствами при хроническом поступлении с питьевой водой в организм мышей в период длительного, в течение 400 сут, γ -облучения в суммарной дозе 8 Гр, обеспечивает статистически значимое на 59 сут увеличение средней продол-

жительности жизни. Нельзя исключить в данном случае способность НАС инактивировать окислительные свойства хлорированной питьевой воды, еще до ее поступления в организм мышей.

Учет качества питьевой воды, по нашему мнению, необходим как в радиобиологических экспериментах, так и в радиационно-эпидемиологических исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение средней продолжительности жизни мышей после длительного фракционированного воздействия γ -излучения ^{60}Co достигается использованием в качестве питьевой дистиллированной воды взамен водопроводной. При этом более чем трехкратное уменьшение срока пострadiационного сокращения продолжительности жизни, а также снижение скорости гибели облученных животных. Соматические эффекты и уровень поведенческих показателей у мышей в проведенных экспериментах будут представлены в следующей статье.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим за техническую помощь сотрудников лаборатории радиационной биологии ОИЯИ Ю.С. Северюхина, К.Н. Ляхову, И.А. Колесникову, а также старшего научного сотрудника ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России канд. физ.-мат. наук Е.А. Анненкову за помощь при статистической обработке данных.

Работа выполнена в рамках базовой темы НИР РАН № 65.2 и НИР “Технология-3” (номер регистрации НИР в системе ЕГИСУ НИОКТР: 1230113001053).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L. et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part 1. Cancer: 1950–1990. *J. Radiat. Res.* 1996; 146, 1–27. PMID: 8677290.
- Katayama H., Matsuura M., Endo S. et al. Reassessment of the cancer mortality risk among Hiroshima atomic-bomb survivors using a new dosimetry system, ABS2000D, compared with ABS93D. *J. Radiat. Res.* 2002; 43, 53–64. <https://doi.org/10.1269/jrr.43.53>. PMID: 12056330
- 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. *J. Radiat. Res.* 1995; 142 (2): 117–32. PMID: 7724726.
- Аклеев А.В. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга, 2012. 464 с. [Akleyev A.V. Chronic radiation syndrome among residents of the Techa River riverside villages. Chelyabinsk: Kniga, 2012. 464 p. (In Russ.)]
- Mole R. H. Shortening of life by chronic irradiation: The experimental facts. *Nature*. 1957; 180: 456–460.
- Storer J. B., Mitchell T. J., Fry R. J. M. Extrapolation of the relative risk of radiogenic neoplasms across mouse strains and to man. *J. Radiat. Res.* 1988; 114: 331–353.
- Fry R. J. M. Effects of low doses of radiation. *Health Phys.* 1996; 70: 823–827.
- Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов (радиобиологическое обоснование). М.: Экономика, 2009. 639 с. [Shafirkin A.V., Grigoryev Y.G. Interplanetary and orbital space flights. The radiation risk to astronauts (Radiobiological basis). М.: Economica, 2009. 639 p. (In Russ.)]
- Иванов А.А., Ушаков И.Б., Куликова Е.И. и др. Легкоизотопная вода — средство лечения острой лучевой болезни. *Авиакосм. и экол. медицина*. 2013. Т. 47. № 5. С. 40–44. [Ivanov A.A., Ushakov I.B., Kulikova E.I. et al. Light-Isotope Water as a Therapeutic Agent for Acute Radiation Disease. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2013; 47(5):40–44. (In Russ.)]
- Laissue J.A., Altermatt H.J., Bally E., Gebbers J.O. Protection of mice from whole body gamma irradiation by deuteration of drinking water: hematologic findings. *Experim. Hematol.* 1987; 15(2): 177–180.
- Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group, Lyon, 12–19 June 1990. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* 1991/ Vol. 52. P. 45–399.
- National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chlorinated Water (CAS Nos. 7782-50-5 and 7681-52-9) and Chloraminated Water (CAS No. 10599-90-3) (Deionized and Charcoal-Filtered) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). Natl. Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser. 1992. Vol. 392. P. 1–466.
- Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Association*. 1958; 53(282): 457–481. <https://doi.org/10.2307/2281868>
- Sacher G.A. On the statistical nature of mortality, with especial reference to chronic radiation mortality. *Radiology*. 1956; 67(2): 250–258. <https://doi.org/10.1148/67.2.250>

15. Tanaka S., Tanaka I.B. 3rd, Sasagawa S. et al. No lengthening of life span in mice continuously exposed to gamma rays at very low dose rates. *J. Radiat. Res.* 2003; 160 (3): 376–379.
<https://doi.org/10.1667/RR3042>
16. Бычкова Т.М., Никитенко О.В., Утина Д.М., Иванов А.А. Влияние длительного фракционированного γ -облучения на продолжительность жизни мышей. *Авиакосм. и экол. медицина.* 2022. Т. 56. № 4. С. 77–82. [Bychkova T.M., Nikitenko O.V., Utina D.M., Ivanov A.A. Effect of long-term fractionated γ -irradiation on mice lifespan. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2022; 56 (4):77–82. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.21687/0233-528X-2022-56-4-77-82>
17. Yamauchi K., Tsutsumi Y., Ichinohe K. et al. Effects of N-acetylcysteine on life shortening induced by chronic low dose-rate gamma-ray exposure in mice. *Int. J. Radiat. Res.* 2019;17(1):67–73.
<https://doi.org/10.18869/acadpub.ijrr.17.1.67>
18. Санитарные правила и нормы. СанПиН 2.6.1. 44-03-2004. Методические указания МУ 2.6.1. 44-03-2004. Ограничение облучения космонавтов при околоземных космических полетах (ООКОКП-2004). М.: Федеральное управление “Медбиоэкстрем”, 2004. [Sanitary rules and norms. SanPiN 2.6.1. 44-03-2004. Guidelines MU 2.6.1. 44-03-2004. Limit exposure of astronauts in near-earth space flights (OOKOK-2004). Moscow: The Federal office “Medbioekstrem”, 2004. (In Russ.)]
19. Alpen E.L. Comparison of hematological responses and radiation recovery in several mammalian species. Effects of ionizing radiation on the hematopoietic tissue proceeding of a panel. Vienna, 1967, P. 103–110.
20. Rincón-Bedoya E., Velásquez N., Quijano J., Bravo-Linares C. Mutagenicity and genotoxicity of water treated for human consumption induced by chlorination by-products. *J. Environ. Health.* 2013;75(6):28–36.
21. Tanaka I.B. 3rd, Tanaka S., Ichinohe K. et al. Cause of death and neoplasia in mice continuously exposed to very low dose rates of gamma rays. *J. Radiat. Res.* 2007;167(4):417–37.
<https://doi.org/10.1667/RR0728.1>
22. Cantor K.P., Hoover R., Hartge P. et al. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J. Nat. Cancer Institute.* 1987;79(6):1269–79.
23. Ishidate M. Jr., Sofuni T., Yoshikawa K. et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* 1984;22(8):623–36.
[https://doi.org/10.1016/0278-6915\(84\)90271-0](https://doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0)
24. WHO Library Cataloguing in Publication Data Guidelines for Drinking – water Quality. 4th Ed., WHO 2011; 584 p.

Tap Water Shorts the Lifespan of Mice with Prolonged Exposure to Fractionated γ -Radiation

O. V. Nikitenko^{1,2}, T. M. Bychkova^{1,2}, D. M. Utina³,
V. N. Gaevsky³, I. B. Ushakov², A. A. Ivanov^{1,2,3}

¹Federal State Budgetary Institution of Science State Scientific Center of the Russian Federation —
Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
of Russia, Moscow, Russia

³Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

*E-mail: dorozhkina88@mail.ru

Assessing the role of social factors in the formation of radioresistance in chronic exposure and finding ways to increase it are important for understanding the mechanisms of the damaging effects of radiation and developing practical methods for reducing radiation risk in professionals exposed to ionizing radiation and patients undergoing radiation therapy. In this work, we investigated the ability to influence the lifespan of animals exposed to γ -radiation fractionally for a long time by replacing drinking water from tap water to distilled water. Female ICR mice (CD-1) were exposed to total ^{60}Co γ radiation weekly in fractions for 33 weeks starting at 9 weeks of age. The dose of a single irradiation was 50 mGy, the average dose rate was 2 mGy/sec. The total radiation dose was 1.65 Gy. Control non-irradiated mice and irradiated animals were divided into 2 groups. The first received tap water, and the second received distilled water throughout the experiment. Non-irradiated animals kept on tap water showed a statistically insignificant (log-rank test, $p = 0.483$) reduction in average life expectancy compared to mice kept on distilled water. In animals after exposure to ^{60}Co γ -radiation, a statistically significant ($p = 0.0013$) decrease in life expectancy was noted when kept on tap water and statistically insignificant ($p = 0.1511$) when kept on distilled water. Tap water and irradiation showed a clear synergy with a combined effect on the body of mice, expressed in a more than threefold decrease in the period of post-radiation shortening of life expectancy. Distilled water reduced the rate of death of irradiated animals and modified the rate of death of non-irradiated animals. Our data demonstrate that the reduction in life expectancy of mice kept on tap water caused by long-term fractionated irradiation can be reduced when animals are kept on distilled water.

Keywords: fractionated long-term gamma irradiation, tap and distilled water, shortened lifespan, mouse model

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитенко Ольга Васильевна, ORCID 0000-0001-9011-4500.

Федеральное государственное бюджетное учреждение “Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна” ФМБА России, Москва, Россия (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23);

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия (123007 Россия, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А).

dorzhkina88@mail.ru

Nikitenko Olga Vasil'evna

The A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow (123098, Moscow, st. Marshala Novikova, 23);

Federal State Budgetary Institution of Science State Scientific center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow (123007 Russia, Moscow, Khoroshevskoe highway, 76 A)

Бычкова Таисия Михайловна, ORCID 0000-0003-2678-6964

Федеральное государственное бюджетное учреждение “Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна” ФМБА России, Москва, Россия (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23);

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия (123007 Россия, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А).

taisiabichkova@mail.ru

Bychkova Taisia Mikhailovna

The A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow (123098, Moscow, st. Marshala Novikova, 23);

Federal State Budgetary Institution of Science State Scientific center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow (123007 Russia, Moscow, Khoroshevskoe highway, 76 A)

Утина Дина Михайловна

Объединенный институт ядерных исследований (141980 г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6) din-din-86@mail.ru

Utina Dina Mikhailovna.

Joint Institute for Nuclear Research (141980 Dubna, Moscow region, Joliot-Curie St., 6)

Гаевский Виктор Николаевич

Объединенный институт ядерных исследований (141980 г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6) gaevskij2011@yandex.ru

Gaevsky Viktor Nikolaevich

Joint Institute for Nuclear Research (141980 Dubna, Moscow region, Joliot-Curie St., 6)

Ушаков Игорь Борисович, ORCID 0000-0002-0270-8622

Федеральное государственное бюджетное учреждение “Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна” ФМБА России, Москва, Россия (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23)

iushakov@fmbcfmba.ru

Ushakov Igor Borisovich

The A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow (123098, Moscow, st. Marshala Novikova, 23)

Иванов Александр Александрович, ORCID 0000-0001-8403-8636

Федеральное государственное бюджетное учреждение “Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна” ФМБА России, Москва, Россия (123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д.23);

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Москва, Россия (123007 Россия, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А);

Объединенный институт ядерных исследований (141980 г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6 (ОИЯИ))

a1931192@mail.ru

Ivanov Alexander Alexandrovich

The A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow (123098, Moscow, st. Marshala Novikova, 23);

Federal State Budgetary Institution of Science State Scientific center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow (123007 Russia, Moscow, Khoroshevskoe highway, 76 A);

Joint Institute for Nuclear Research (141980 Dubna, Moscow region, Joliot-Curie St., 6)

Вклад авторов

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.