

ISSN 0869-8031

Том 63, Номер 3

Май - Июнь 2023



РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ РАДИОЭКОЛОГИЯ



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 63, номер 3, 2023

Радиационная генетика

Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*.
Сообщение 9. Общие закономерности и локус-специфические
особенности радиомутабельности сцепленных с полом
и аутосомных генов

*И. Д. Александров, М. В. Александрова, К. П. Афанасьева,
А. Н. Русякович, Н. Е. Харченко*

229

Радиационная цитогенетика

Трехцветный FISH-метод: сравнение ретроспективных цитогенетических
дозовых оценок у разных пациентов, подвергшихся острому
аварийному облучению

*Е. Е. Ломоносова, В. Ю. Нугис, М. Г. Козлова, В. А. Никитина,
И. А. Галстян, Г. П. Снигирева*

240

Радиационная эпидемиология

Риски развития депрессий после действия радиации

Г. Д. Засухина, Т. Н. Максимова

250

Модификация радиационных эффектов

Метаболическая коррекция церебрального радиационного синдрома
у мелких и крупных животных

М. В. Васин, Л. А. Ильин, Ю. Н. Чернов, И. Б. Ушаков

255

Изучение эффективности применения молграмостима при остром
радиационном поражении (экспериментальное исследование)

*А. Ю. Кондаков, И. С. Драчёв, Д. В. Ремизов, М. А. Карамуллин,
П. В. Тихомиров, Е. Б. Супрунова, Е. А. Якунчикова, О. А. Данилова*

261

Общая радиобиология

Ионизирующие излучения и воспалительная реакция. Механизмы формирования
и возможные последствия

Д. Б. Пономарев, А. В. Степанов, А. Б. Селезнёв, Е. В. Ивченко

270

Влияние γ -облучения на смертность и биомассу наземного
моллюска *F. fruticum* М.

*Е. Е. Черкасова, Г. В. Лаврентьева, Б. И. Сынзыныс, О. А. Мирзеабасов,
А. Н. Павлов*

285

Радиоэкология

Дозы облучения сосновых насаждений в белорусском секторе 30-километровой зоны
вокруг Чернобыльской АЭС на современном этапе

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

300

История науки

Н.В. Тимофеев-Ресовский: предвосхищая будущее генной инженерии
и радиобиологии

*И. Д. Клабуков, А. О. Якимова, Д. С. Барановский, Е. М. Яценко,
В. А. Петров, Л. П. Жаворонков, С. А. Иванов, П. В. Шегай, А. Д. Каприн*

311

Хроника

Основные результаты научных исследований в области радиобиологии
и радиоэкологии за 2022 год

В. И. Найдич

318

VII Международная научно-практическая конференция
“Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения”

Р. М. Тахауов, И. В. Мильто, Е. В. Курбатова

335

Contents

Vol. 63, No. 3, 2023

Radiation Genetics

Radiation Biology of Structurally Different *Drosophila melanogaster* Genes.
Message 9. General Regularities and Locus-Specific Features of Radiomutability
of Sex-Linked and Autosomal Genes

*I. D. Alexandrov, M. V. Alexandrova, K. P. Afanasyeva, A. N. Rusakovich,
N. E. Harchenko*

229

Radiation Cytogenetics

Three-Color FISH Method: A Comparison of Retrospective Cytogenetic
Dose Estimations in Different Patients Undergoing Acute Emergency Irradiation

*E. E. Lomonosova, V. Yu. Nugis, M. G. Kozlova, V. A. Nikitina,
I. A. Galstyan, G. P. Snigiryova*

240

Radiation Epidemiology

Risk of Depressions after Radiation

G. D. Zasukhina, T. N. Maximova

250

Modification of Radiation Effects

Metabolic Correction of Cerebral Radiation Syndrome in Small and Large Animals

M. V. Vasin, L. A. Ilyin, Yu. N. Chernov, I. B. Ushakov

255

Molgramostim Efficiency Trial in Acute Radiation Damage (Experimental Study)

*A. Yu. Kondakov, I. S. Drachyov, D. V. Remizov, M. A. Karamullin,
P. V. Tihomirov, E. B. Suprunova, E. A. Yakunchikova, O. A. Danilova*

261

General Radiobiology

Ionizing Radiation and Inflammatory Reaction. Formation Mechanisms and Implications

D. B. Ponomarev, A. V. Stepanov, A. B. Seleznyov, E. V. Ivchenko

270

The Effect of γ -Irradiation on Mortality and Biomass of the Terrestrial
Mollusk *F. fruticum* M.

*E. E. Cherkasova, G. V. Lavrentyeva, B. I. Synzynys, O. A. Mirzeabasov,
A. N. Pavlov*

285

Radioecology

Radiation Doses of Pine Stands in the Belarusian Sector of the 30-kilometer
Zone Around the Chernobyl Nuclear Power Plant at the Present Stage

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

300

History of Science

Foreshadowing the Future of Genetic Engineering and Radiobiology:
100 Years From the Beginning of N.V. Timofeeff-Ressovsky's Scientific Work

*I. D. Klabukov, A. O. Yakimova, D. S. Baranovskii, E. M. Yatsenko,
V. A. Petrov, L. P. Zhavoronkov, S. A. Ivanov, P. V. Shegai, A. D. Kaprin*

311

Chronicle

The Main Results of Scientific Research in the Field of Radiobiology
and Radioecology for 2022

V. I. Naidich

318

VII International Scientific and Practical Conference
“Medical and Environmental Effects of Ionizing Radiation”

R. M. Takhauov, I. V. Milto, E. V. Kurbatova

335

УДК 591.147.8:575.224.22:539.1.047

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ СТРУКТУРНО РАЗНЫХ ГЕНОВ *Drosophila melanogaster*. СООБЩЕНИЕ 9. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ЛОКУС-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАДИОМУТАБИЛЬНОСТИ СЦЕПЛЕННЫХ С ПОЛОМ И АУТОСОМНЫХ ГЕНОВ

© 2023 г. И. Д. Александров^{1,*}, М. В. Александрова¹, К. П. Афанасьева^{1,**},
А. Н. Русакович¹, Н. Е. Харченко¹

¹Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

*E-mail: a38don@jinr.ru

**E-mail: afanasyeva@jinr.ru

Поступила в редакцию 27.12.2022 г.

После доработки 03.04.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

Представлены результаты широкомасштабных радиационных, генетических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований по изучению природы и частоты наследуемых мутаций двух сцепленных с полом и трех аутосомных генов *Drosophila melanogaster* после воздействия γ -излучения ^{60}Co и моноэнергетических реакторных нейтронов с $E_{\text{ср}} = 0.85$ МэВ. Установлены общие для пяти изученных генов и двух видов радиации закономерности в индукции пяти разных типов рецессивно наследуемых мутаций, которые можно объединить в два основных класса — класс хромосомных мутаций, так или иначе затрагивающих изучаемый ген (изменения, ведущие к стерильности мутантов F_1 , мультилокусные делеции, инверсионные или транслокационные разрывы хромосомы в районе локализации гена), и класс “точковых” мутаций гена со сложным спектром изменений ДНК, выявляемых ПЦР и секвенированием. В данном сообщении детально рассмотрены результаты классического генетического и цитогенетического анализа названных классов мутаций и проведена оценка частоты их индукции γ -излучением или нейтронами в расчете на локус на единицу дозы (1 Гр). Важным и неожиданным результатом проведенной оценки оказался тот факт, что частота “точковых” мутаций оказалась инвариантной (в среднем $1.15 \text{ E-}06/\text{локус}/\text{Гр}$) для изученных генов и видов радиации в отличие от хромосомных мутаций, где наблюдается выраженная локус-специфичность для отдельных типов мутаций. При этом нейтроны в два и более раза эффективнее γ -излучения в индукции этого класса мутаций. Существенно, что средняя частота индукции “точковых” мутаций коррелирует со средней длиной кДНК этих же генов (1.62 тыс. пар нуклеотидов), но не с их средним размером (6.07 т.п.н.), показывая, что мишенью для “точковых” мутаций является, очевидно, не вся ДНК гена, а лишь информационная часть его экзонов. Обсуждается зависимость частоты хромосомных мутаций того или иного типа от положения гена на хромосоме и в трехмерном пространстве генома.

Ключевые слова: нейтроны, γ -излучение, “точковые” и хромосомные мутации гена, зрелые спермии, дрозофила

DOI: 10.31857/S0869803123030037, **EDN:** XYJXLQ

В серии ранее опубликованных работ [1–16] нами были представлены результаты комплексного генетического, цитогенетического и молекулярного (ПЦР, секвенирование) анализа наследуемых рецессивных локус-специфических мутаций, индуцированных разными дозами (5–60 Гр) γ -излучения ^{60}Co и моноэнергетическими реакторными нейтронами с $E_{\text{ср}} = 0.85$ МэВ (2.5–20 Гр) в зрелых спермиях самцов дикой лабораторной линии D32 *Drosophila melanogaster*. Глав-

ной целью радиационно-генетических экспериментов, начатых под руководством Н.В. Тимофеева-Ресовского в Институте медицинской радиологии АМН СССР (г. Обнинск) во второй половине 60-х годов прошлого столетия, являлось выяснение вопроса о том, индуцируют ли ионизирующие излучения в генеративных клетках высших организмов наряду с хромосомными и независимые “точковые” мутации гена (Н. Muller’s [17] “true intragenic mutations”, или К. Luning’s [18]

“apparent gene mutations” или F. de Serres’s [19] “gene/point mutations”). Ретроспективный анализ имевшихся на то время данных по обсуждаемому вопросу показал их противоречивость.

В самом деле, с одной стороны, представление о свойстве ионизирующих излучений индуцировать наряду с разрывами/соединениями хромосом (хромосомные aberrации) и “точковые” мутации гена сформировалось в 30–50-х годах прошлого столетия при биофизическом анализе частоты индукции рецессивно наследуемых сцепленных с полом летальных и локус-специфических видимых мутаций у *Drosophila melanogaster* и мыши. При этом детальный анализ генетической природы таких мутаций, как правило, не проводился. Особенности их индукции (линейная зависимость частоты мутаций от дозы, отсутствие эффекта фракционирования, мощности дозы и зависимости от плотности ионизации в экспериментах с нейтронами) отличали их от закономерностей образования aberrаций хромосом и были ожидаемы в рамках теории “мишени” [20] и “принципа попадания” [21].

С другой стороны, имеющиеся в литературе независимые цитогенетические данные свидетельствовали о том, что значительная часть индуцированных рентгеновским излучением рецессивных сцепленных с полом летальных мутаций у *Drosophila melanogaster* представлена хромосомными изменениями разного типа, частота которых росла с дозой линейно [22]. Дополнительно, частота мелких (minute) хромосомных делеций, невидимых цитологически, но определяемых генетически, также линейно увеличивалась с ростом дозы [23]. К тому же нейтроны, как оказалось позже, более эффективны, чем рентгеновские лучи в индукции сцепленных с полом рецессивных летальных мутаций у *Drosophila melanogaster* [3, 24]. Поэтому вполне обоснованным было заключение S. Wolff [25] о том, что “многие радиационно-индуцированные истинные (true) генные мутации, которые были изучены, в реальности могут являться результатом разрыва и воссоединения хромосомы”. Следовательно, были все основания полагать, что лишь некоторая, и пока неясная, часть рецессивно наследуемых мутаций могла быть истинно “точковыми” мутациями гена, для определения которой требовались новые эксперименты, и в первую очередь, по анализу природы и частоты мутаций конкретного гена после действия разных доз излучений с низкой и высокой ЛПЭ. При этом, учитывая данные литературы о наличии заметных различий в радиомутабельности отдельных генов [26], представлялось важным провести исследование по анализу мутаций одновременно нескольких генов в одних условиях радиационно-генетического эксперимента, что открывало бы перспективу для понимания общих закономер-

ностей и локус-специфических особенностей при индукции наследуемых “точковых” мутаций гена.

МЕТОДОЛОГИЯ, ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологической основой проведенных нами радиационно-генетических экспериментов являлся сравнительный анализ (“анализ в параллельных рядах” по Г.М. Франку [27]), как наиболее плодотворный для выявления общего и особенного в реакциях биосистем на облучение. Следуя этой методологии, был проведен комплексный генетический и цитогенетический анализ природы γ - и нейтрон-индуцированных мутаций пяти разных генов с фенотипическим проявлением (рис. 1) для изучения вопроса, индуцируют ли γ -кванты и нейтроны “точковые” мутации гена. Два из них локализованы в теломерном (*yellow*: цитология 1A5; генетика 0.0) и несколько более проксимальном (*white*: цитология 3B6-C1.2 и генетика 1.5) районах X-хромосомы, а три – в аутосоме 2: гены *black* (цитология 34D1; генетика 49.0) и *vestigial* (цитология 49E1; генетика 67.0) локализованы почти в середине хромосом 2L и 2R соответственно, а ген *cinnabar* (цитология 43E16; генетика 57.0) – в прицентромерном районе хромосомы 2R (данные по FlyBase). Наряду с разным положением этих генов на хромосомах и, очевидно, в трехмерном пространстве генома облучаемых зрелых спермиев, они отличаются и размерами, которые варьируют от 2.27 (*cinnabar*) до 14.75 (*vestigial*) т.п.н. При этом, однако, размеры кодирующей части (CDS) их экзонов близко совпадают, равняясь в среднем 1.62 т.п.н. Перечисленные особенности положения и различия в размерах этих генов-мишеней позволяют в перспективе оценить роль этих варьирующих генетических параметров в детерминации характера и частоты регистрируемых мутаций.

Не останавливаясь на подробном описании проведенных в строго стандартных условиях радиационно-генетических экспериментов, в деталях, описанных ранее [1, 2, 16], здесь следует отметить наиболее важные и принципиальные этапы и методы изучения природы радиационно-индуцированных мутаций каждого гена, которые вели к идентификации “точковых” мутаций среди других локус-специфических изменений. Этими этапами и методами являлись:

1) получение мутантов F_1 путем скрещивания в течение суток облученного самца с пятью самками генотипа *Ins (1) sc⁸ +dl-49, y^{31d} sc^{S1} sc⁸ w^a; b¹ cn¹ vg¹* (линия KL) и проведение генетического (гибридизация, тест на аллелизм, межallelльная комплементация, межгенная рекомбинация) и цитогенетического (на политенных хромосомах)

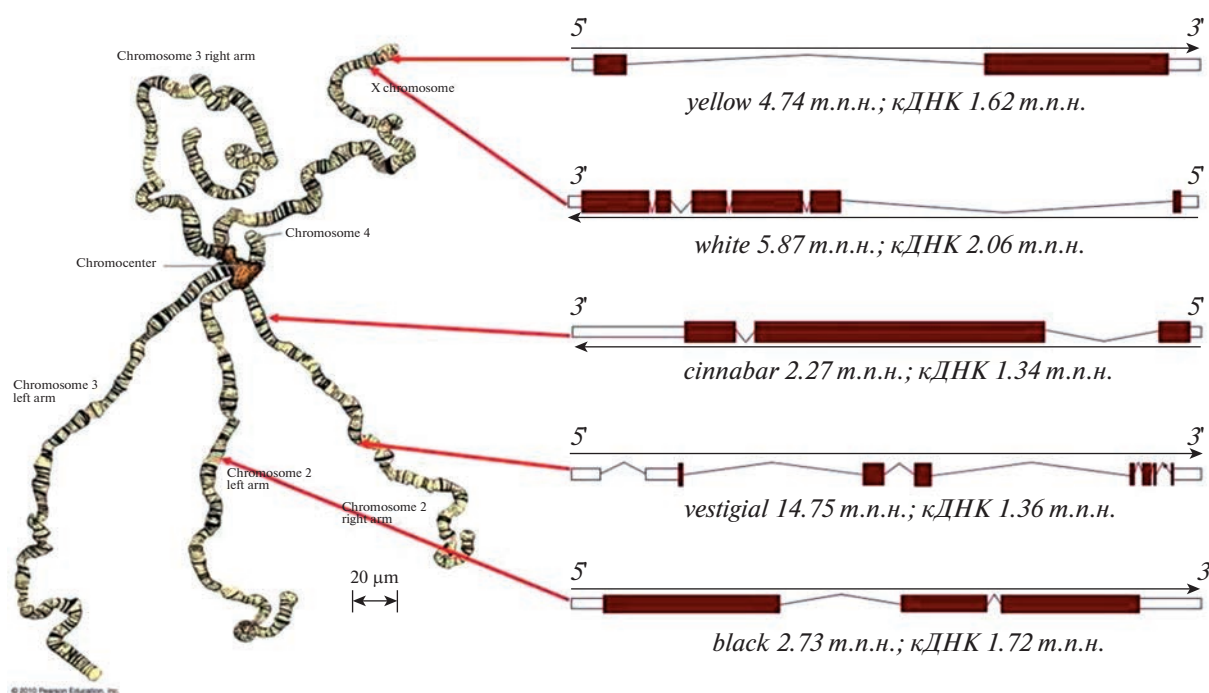


Рис. 1. Локализация двух сцепленных с полом (*yellow*, *white*) и трех аутосомных (*black*, *cinnabar*, *vestigial*) генов на политенных хромосомах соответственно X и 2 *Drosophila melanogaster*, радиационно-индуцированные локус-специфические мутации которых изучены. Схематично показана молекулярная структура генов (экзоны — темные блоки, интроны — ломаные линии), а также указаны размеры всего гена и его кодирующей ДНК в т.п.н.

Fig. 1. Localization of two sex-linked (*yellow*, *white*) and three autosomal (*black*, *cinnabar*, *vestigial*) genes on the polytene chromosomes X and 2, respectively, of *Drosophila melanogaster*, whose radiation-induced locus-specific mutations have been studied. The molecular structure of the genes is shown schematically (exons are dark blocks, introns are broken lines), and the sizes of the entire gene and its coding DNA (CDS) in kb are indicated.

анализа каждого мутанта с целью идентификации “точковых” мутаций гена среди его других возможных изменений;

2) проведение ПЦР-анализа предположительно “точковых” мутаций с целью установления внутригенных изменений, выявляемых этим методом;

3) секвенирование по Сенгеру ДНК “точковых” мутаций с разными изменениями, выявляемыми ПЦР (рис. 2). В данном сообщении будут рассмотрены и обсуждены главные результаты изучения природы мутаций пяти генов после действия γ -излучения и нейтронов, полученные на первом этапе их анализа. Обобщенные результаты молекулярного анализа, полученные на втором и третьем этапах проведенных исследований, будут рассмотрены в следующих наших сообщениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

По результатам классического генетического и цитогенетического анализа были идентифицированы мутанты с генетическими изменениями разного типа, которые оказались общими для изученных пяти генов и двух видов радиации. Среди

них наблюдались ненаследуемые генетические изменения, вызывающие доминантную стерильность мутантов F_1 , и рецессивно наследуемые изменения. Среди последних цитогенетически идентифицированы три типа изменений: мультилокусные делеции с потерей изучаемого гена; инверсии или транслокации с одним из разрывов в области изучаемого гена; и мутанты с цитологически нормальной структурой хромосомы в области изучаемого гена (рис. 2). Следовательно, по характеру выявленных генетических изменений локус-специфические мутанты, индуцированные излучениями с низкой и высокой ЛПЭ, можно разделить на два главных класса: 1) мутанты, у которых изменения гена тесно ассоциированы с хромосомными aberrациями (gene/structural mutations), и 2) мутанты с “точковыми” изменениями внутри гена (gene/point mutations).

Установленная и описанная нами ранее линейная зависимость частоты aberrационных и “точковых” мутаций изучаемых генов от дозы γ -излучения и нейтронов [3, 8, 10, 12, 13] позволяет оценить частоту индукции этих мутаций на локус на единицу дозы (1 Гр). С этой целью количество мутаций, выявленных после всех изученных доз γ -излучения (5, 10, 20 и 40, в сумме 75 Гр), мы

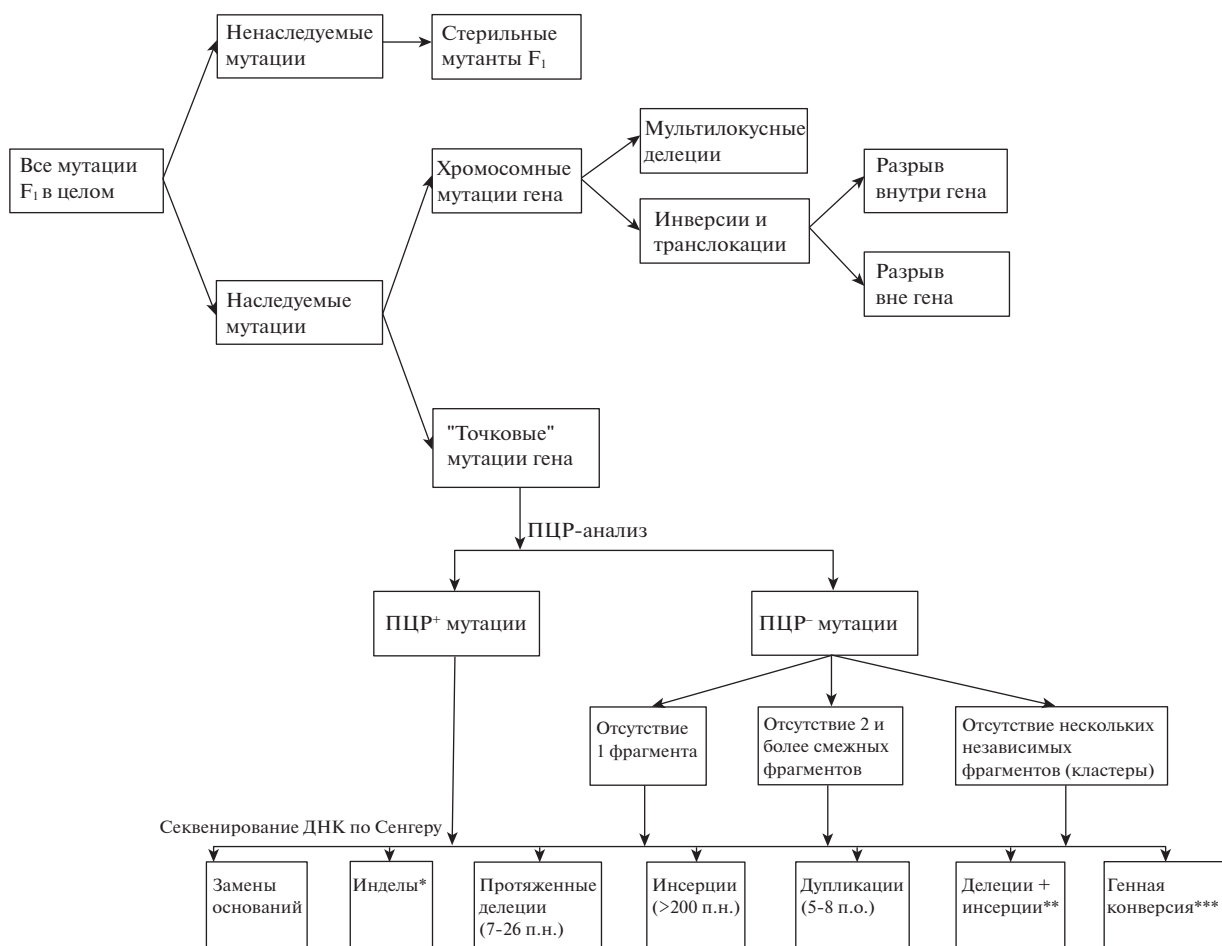


Рис. 2. Обобщенный спектр рецессивных локус-специфических мутаций для пяти генов (*yellow*, *white*, *black*, *cinnabar*, *vestigial*) и двух видов радиации (γ -излучение, нейтроны), возникающих в облученных зрелых спермиях самцов *Drosophila melanogaster*, изученных генетическими, цитогенетическими и молекулярными (ПЦР, секвенирование) методами.

* Инсерции/делеции 1–3 п.н.; ** — делеция какой-либо последовательности ДНК гена со вставкой другой последовательности; *** — замещение всего или части облученного отцовского гена интактным материнским.

Fig. 2. A generalized spectrum of recessive locus-specific mutations for five genes (*yellow*, *white*, *black*, *cinnabar*, *vestigial*) and two types of radiation (γ -rays, neutrons) arisen in irradiated mature spermatozoa of *Drosophila melanogaster* males and analyzed by genetic, cytogenetic and molecular (PCR, sequencing) methods.

*Insertions/deletions of 1–3 bp; ** — deletion of any DNA sequence of the gene with the rate of another sequence; *** — replacement of all or part of the irradiated paternal gene with an intact maternal one.

разделили на общее количество проанализированных потомков F_1 (дикие аллели генов) и на суммарную дозу облучения (75 Гр). Аналогичные расчеты были проведены для нейтронов (2.5, 5, 10 и 20, в сумме 37.5 Гр) и полученные результаты для обоих видов радиации представлены в табл. 1. Их анализ позволяет сравнительно оценить не только радиомутабельность разных изученных генов по отдельным типам генетических изменений, но и эффективность нейтронов в индукции этих изменений.

Хромосомные мутации гена

Стерильные мутанты F_1 . Как и в других работах [28], наблюдаемая нами доминантная сте-

рильность на первом этапе гибридизационного анализа *de novo* мутаций (т.е. скрещивание мутанта F_1 с имаго из линии-балансера) означает неспособность таких мутантов дать потомство, и генетическая природа этого феномена остается неясной до сих пор. Однако полученные нами данные позволяют полагать, что в основе стерильности лежат индуцированные изменения не внутри гена, а на хромосомном уровне, поскольку 1) доминантная стерильность, как и рецессивная летальность, не свойственны мутациям изучаемых генов [1]; 2) в индукции стерильности, как и в случае наблюдаемых нами aberrаций хромосом (мультилокусные делеции, инверсии, транслокации), нейтроны заметно более эффективны (в 2.5 раза в среднем для пяти генов), чем γ -излу-

Таблица 1. Количество и частота γ - и нейтрон-индуцированных рецессивных мутаций разного типа у пяти генов *Drosophila melanogaster***Table 1.** Number and frequency of γ - and neutron-induced recessive mutations of various types in five *Drosophila melanogaster* genes

Мутации	Гены											
	<i>yellow</i>		<i>white</i>		<i>black</i>		<i>cinnabar</i>		<i>vestigial</i>		Все гены в целом	
	Виды радиации											
	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны	γ -кванты	нейтроны
Число изученных +-аллелей F ₁	201989	135227	201989	135227	383986	261184	383986	261184	383986	261184	1555936	1054006
Все мутации F ₁	(23)* 1.52**	(12) 2.37	(56) 3.70	(33) 6.51	(55) 1.91	(46) 4.70	(70) 2.43	(48) 4.90	(104) 3.61	(73) 7.45	(308) 2.64	(212) 5.36
Хромосомные мутации												
Стерильные мутации F ₁	(5) 0.33	(2) 0.39	(10) 0.66	(14) 2.76	(18) 0.63	(17) 1.74	(29) 1.01	(18) 1.84	(54) 1.88	(46) 4.70	(116) 0.99	(97) 2.45.7
Мультилокус-ные делеции	(0) 0.20	(1) 0.20	(12) 0.79	(5) 0.99	(5) 0.17	(10) 1.02	(13) 0.45	(16) 1.63	(12) 0.42	(4) 0.41	(42) 0.36	(36) 0.91
Инверсии	(3) 0.20	(3) 0.59	(2) 0.13	(7) 1.38	(3) 0.10	(3) 0.31	(1) 0.03	(2) 0.20	(12) 0.42	(8) 0.82	(21) 0.18	(23) 0.58
Транслокации	(0) 0.59	(3) 0.59	(2) 0.13	(2) 0.39	(0) 0.90	(0) 3.06	(0) 1.49	(0) 3.68	(4) 2.85	(2) 6.13	(6) 1.59	(8) 4.15
Все хромосом-ные мутации	(8) 0.53	(9) 1.77	(26) 1.72	(28) 5.52	(26) 0.90	(30) 3.06	(43) 1.49	(36) 3.68	(82) 2.85	(60) 6.13	(185) 1.59	(164) 4.15
Простые и комплексные “точковые” мутации гена												
Все “точковые” мутации	(15) 0.99	(3) 0.59	(30) 1.98	(5) 0.99	(29) 1.01	(16) 1.63	(27) 0.94	(12) 1.23	(22) 0.76	(13) 1.33	(123) 1.05	(49) 1.24

Примечание. Суммарное число γ -облученных (5–40 Гр) самцов – 3393, а нейтрон-облученных (2.5–20 Гр) самцов – 2713; * – в скобках показано число выявленных мутантов F₁; ** – абсолютная частота мутаций (Е-06/локус/Гр).

чение (табл. 1). Наше предположение о связи стерильности с индуцированными радиацией абберациями хромосом подтверждают результаты молекулярного анализа (ПЦР), показывающие, что индуцированные рентгеновским излучением большие хромосомные делеции в районе гена *vermillion* определяют стерильность F₁ мутантов *vermillion Drosophila melanogaster* [29]. К этому следует также добавить, что согласно данным литературы, стерильность потомков от облученных родителей могут определять нерцепирующие транслокации [2], а в случае межвидовых гибридов у *Drosophila* стерильность может иметь полигенную основу [30].

Как показал генетический анализ наследуемых мутаций, многие из них имели наряду с локус-специфическим фенотипом и рецессивную летальность, не характерную для мутаций этих генов. Это позволяло полагать, что сложный локус-

специфический фенотип обусловлен гораздо более сложными генетическими изменениями, чем “точковые” мутации гена. Действительно, как показал цитогенетический анализ, значительная часть таких мутаций оказалась обусловленной мультилокусными делециями, а меньшая часть – инверсионным или транслокационным разрывом в районе изучаемого гена. Такие мутации с рецессивной летальностью поддерживаются в нашей генетической коллекции в гетерозиготном состоянии с хромосомами-балансерами [31] для их сохранения и молекулярного анализа.

Мультилокусные делеции. Проявляющие себя как рецессивно наследуемые летальные мутации, эти делеции представляют собой физическую потерю изучаемого гена и смежных с ним генов с летальным действием на разных стадиях развития от яйца до имаго. При цитогенетическом анализе полигенных хромосом дрозофилы эти делеции

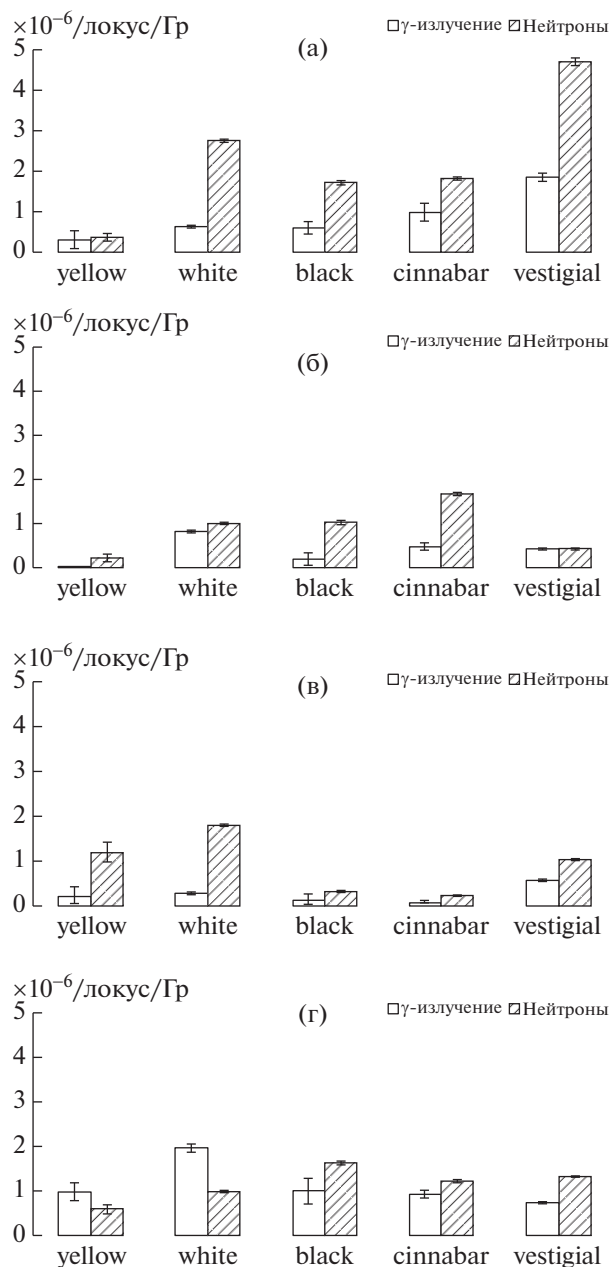


Рис. 3. Сравнительная частота γ - и нейтрон-индуцированных локус-специфических мутаций разного типа на ед. дозы (1 Гр) у пяти изученных генов *Drosophila melanogaster*: а) стерильные мутанты F_1 ; б) мультилокусные делеции; в) инверсии + транслокации; г) "точковые" мутации.

Fig. 3. Comparative frequency of γ - and neutron-induced mutations on the bases per locus per 1 Gy for five genes studied: а) sterile mutants F_1 ; б) multilocus deletions; в) inversions + translocations; г) "point" mutations.

выглядят как потери от 1 до более 20 дисков (50–1000 т.п.н.) [32]. Интересно отметить, что среди 23 F_1 мутаций *yellow*, индуцированных γ -излучением, не было обнаружено мультилокусных делеций, а среди 55 мутаций *black* — только пять деле-

ций. Наибольшая частота таких делеций наблюдалась среди мутаций гена *white*, тогда как среди *cinnabar* и *vestigial* она в 2 раза ниже. После действия нейтронов наибольшая частота мультилокусных делеций обнаружена среди мутаций гена *cinnabar*, а наименьшая — среди *yellow*. Локус-специфические особенности действия нейтронов прослеживаются и у трех остальных генов. Так, частота делеций среди мутаций *vestigial* после действия γ -излучения и нейтронов практически одинакова, в то время как нейтроны повышают частоту делеций в 1.2, 3.6 и 6.0 раз по сравнению с γ -излучением среди мутаций *white*, *cinnabar* и *black* соответственно (табл. 1, рис. 3).

Локус-специфические инверсии. Как показал цитогенетический анализ, определенная часть рецессивно летальных локус-специфических мутаций представляла собой инверсии с локализацией одного из хромосомных разрывов в районе изучаемого гена, тогда как вторые точки абerrационного разрыва были не случайно распределены по аутосоме 2 [33, 34], указывая тем самым на петлевую организацию хроматина в трехмерном пространстве генома зрелых спермиев *Drosophila melanogaster*. Дальнейшие молекулярно-цитогенетические исследования по гибридизации *in situ* с клонами генов *white* и *vestigial* показали, что абerrационный разрыв может локализоваться внутри или вне гена с потерей в ряде случаев всего или части гена [35, 36]. Обращает на себя внимание определенная локус-специфичность в индукции инверсий γ -излучением, на что указывают наиболее низкая и наиболее высокая их частота среди мутантов *cinnabar* и *vestigial* соответственно. При этом нейтроны в 6.6 и 1.8 раза повышают частоту таких абerrационных мутаций генов *cinnabar* и *vestigial* соответственно (табл. 1). Частота индукции инверсий среди мутантов *yellow*, *white* и *black* после действия γ -излучения близка и составляет в среднем $0.15 \times 10^{-6}/\text{локус}/\text{Гр}$, тогда как частота таких мутантов после действия нейтронов локус-специфично возрастает в 2.9, 10.6 и 3.1 раза соответственно.

Локус-специфические транслокации. После действия γ -излучения транслокации в изученной выборке мутантов *yellow*, *black* и *cinnabar* не были обнаружены, а у мутантов *white* и *vestigial* такие обмены наблюдались одинаково редко со средней частотой $0.135 \times 10^{-6}/\text{локус}/\text{Гр}$. Нейтроны заметно повышают частоту транслокаций среди сцепленных с полом мутаций *yellow* и *white* и лишь незначительно в спектре мутаций гена *vestigial*. Транслокационные разрывы в локусах генов *black* и *cinnabar* после действия обоих видов радиации не обнаружены (табл. 1, рис. 3).

Таким образом, все рассмотренные выше локус-специфические мутации являются хромосомными абerrациями того или иного типа, фор-

мирая класс структурных (хромосомных) мутаций гена. Их относительная частота среди всех мутаций гена достаточно высока и составляет в среднем для пяти изученных генов 60 и 77% после действия γ -излучения и нейтронов соответственно. Поскольку класс структурных мутаций формирует заметную часть общего спектра локус-специфических мутаций каждого из пяти изученных генов, закономерно ожидать, что данный класс мутаций будет возникать при действии ионизирующих излучений на любой кодирующий ген в зрелых спермиях животного организма.

“Точковые” мутации гена

Все цитологически нормальные и рецессивно наследуемые по Менделю локус-специфические мутации можно рассматривать как истинно “точковые” генные мутации. Следует, однако, отметить, что значительная часть среди них наряду с локус-специфическим фенотипом проявляла рецессивную летальность, не свойственную этим генам. Такие мутации были нежизнеспособны в гомозиготном состоянии (комплексные “точковые” мутации). Предположение о наличии у них независимо индуцированных рецессивных летальных мутаций других генов в той же хромосоме подтвердил рекомбинационный анализ. Согласно его результатам, 26 из 49 (53.1%) и 12 из 27 (44.4%) γ -индуцированных “точковых” мутаций *cinnabar* [10] и *black* [16] являлись комплексными, у которых рецессивные летальные мутации находились на разных расстояниях от изучаемого гена и были отделены от него межгенной рекомбинацией. Высокая частота комплексных мутаций наблюдалась и после действия нейтронов — пять из 14 (35.7%) в случае гена *cinnabar* (в печати) и 10 из 20 (50%) среди мутаций *black* [16]. Эти результаты свидетельствуют о том, что действие ионизирующих излучений с разной ЛПЭ на уровне генома носит кластерный характер, как на это уже указывали наши данные по молекулярно-цитогенетическому (гибридизация *in situ*) и ПЦР-анализу структурных мутаций гена *vestigial*, показывающие наличие абберационного разрыва вне гена и молекулярных изменений внутри гена [5].

Как показывают данные табл. 1 и рис. 3, частота индукции γ -излучением “точковых” мутаций *white* в 2.1 раза выше (1.98 E-06/локус/Гр), чем наблюдаемая для четырех остальных генов (средняя частота 0.92 E-06/локус/Гр). Заметно иная, выраженная хромосомная специфичность наблюдается в индукции “точковых” мутаций нейтронами. Так, если для двух сцепленных с полом генов частота таких мутаций низка и составляет в среднем 0.79 E-06/локус/Гр, то для трех аутосомных генов она почти в 2 раза выше (в среднем 1.39 E-06/локус/Гр), как результат генной конверсии в этих генах [37].

Интересно отметить, что средняя для пяти генов и двух видов радиации частота видимых локус-специфических “точковых” мутаций (1.15 E-06/локус/Гр) коррелирует со средней величиной кДНК (1.62 т.п.н., рис. 1) у этих генов, но не с их средним размером (6.07 т.п.н.), показывая, что “точковые” мутации локализуются в кодирующих участках их экзома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные выше данные являются результатом первого этапа исследований по изучению природы и частоты рецессивно наследуемых мутаций, сцепленных с полом, и аутосомных генов после действия ионизирующих излучений с разной ЛПЭ на зрелые спермии *Drosophila melanogaster*. Использованный на этом этапе комплекс генетических и цитогенетических методов впервые позволил охарактеризовать весь спектр генетических изменений, лежащих в основе мутаций отдельных генов после действия разных видов радиации. Установлены главные и общие для разных генов и видов радиации закономерности радиомутабельности:

1. Спектр регистрируемых радиационно-индуцированных локус-специфических изменений формируют два главных класса мутаций: а) хромосомные мутации, ассоциированные с теми или иными структурными изменениями хромосомы в области изучаемого гена и б) “точковые” мутации с изменениями ДНК внутри гена.

2. Класс хромосомных мутаций включает генетические изменения трех качественно разных типов: а) крупные структурные изменения хромосом пока точно не идентифицированного типа, ведущие к стерильности мутантов F_1 ; б) мультилокусные делеции разной величины, ведущие к физической потере гена и в) инверсии или транслокации с абберационным разрывом внутри или вне изучаемого гена.

3. Частота индукции “точковых” мутаций для изученных генов и двух видов радиации незначительно варьирует и составляет в среднем 1.15 E-06/локус/Гр.

В отличие от инвариантности частоты “точковых” мутаций в разных условиях радиационно-генетического эксперимента частота индукции отдельных типов хромосомных мутаций заметно варьирует от гена к гену. В частности, в экспериментах с γ -излучением локус *yellow*, локализованный в теломерном районе X-хромосомы, наименее радиомутабилен по таким тест-эффектам, как стерильность, мультилокусные делеции и транслокации, но не по тесту инверсии, тогда как локус *cinnabar*, локализованный в прицентромерном районе хромосомы 2R, исключительно редко вовлекается в инверсионные или транслокацион-

ные обмены. Сцепленный с полом локус *white* отличается довольно высокой частотой мультилокусных делеций, но относительно низкой частотой ассоциации с инверсионным или транслокационным разрывом в отличие от аутосомного локуса *vestigial*, локализованного в середине хромосомы 2R, для которого эта частота вдвое выше (табл. 1, рис. 3). По сравнению с γ -излучением нейтроны почти в 2 раза повышают частоту мутаций стерильности и инверсий для всех локусов, существенно не меняя частоту других хромосомных мутаций.

Полученные нами экспериментально строго обоснованные данные о свойстве редко- и плотно-ионизирующей радиации с определенной частотой индуцировать “точковые” мутации гена имеют не только фундаментальное, но и большое практическое значение. Действительно, накапливающиеся данные по эпидемиологии и генетике наследственных болезней и аномалий развития свидетельствуют о том, что “точковые” мутации соответствующих генов обуславливают почти половину рецессивных и наследуемых по Менделю генетических заболеваний, персистирующих в современных популяциях человека [38–42]. Учитывая хорошо известную высокую мутагенную эффективность ионизирующих излучений, с которыми в наши дни человек сталкивается на Земле и в Космосе, вполне можно ожидать, в свете полученных нами данных, увеличение частоты “точковых” мутаций и соответствующих наследуемых генетических болезней.

В этой связи закономерен вопрос: какие изменения ДНК лежат в основе “точковых” мутаций гена, индуцированных в генеративных клетках животных радиацией с разной ЛПЭ? Полученные нами данные по этому вопросу будут представлены и обсуждены в следующих сообщениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alexandrov I.D.* Quality and frequency patterns of γ - and neutron-induced visible mutations in *Drosophila* spermatozoa // *Mutat. Resh.* 1984. V. 127. P. 123–127. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(84\)90013-7](https://doi.org/10.1016/0027-5107(84)90013-7)
2. *Александров И.Д.* Сравнительные механизмы радиационного микро- и макромутагенеза высших эукариот и общая теория мутаций // Радиационный мутагенез и его роль в эволюции и селекции / Под ред. В.А. Шевченко. М.: Наука, 1987. С. 18–42. [*Aleksandrov I.D.* Sravnitel'nye mehanizmy radiacionnogo mikro- i makromutageniza vysshih jeukariot i obshhaja teorija mutacij. Radiacionnyj mutagenез i ego rol' v jevoljucii i selekcii / Pod red. V.A. Shevchenko. M.: Nauka, 1987. P. 18–42. (In Russ.)]
3. *Александров И.Д., Александрова М.В., Лapidус И.Л., Кораблинова С.В.* ОГЭ нейтронов деления при индукции рецессивных мутаций разного типа у *Drosophila melanogaster* // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 3. С. 245–258. [*Aleksandrov I.D., Aleksandrova M.V., Lapidus I.L., Korablinova S.V.* OGJe nejtronov delenija pri indukcii recessivnyh mutacij raznogo tipa u *Drosophila melanogaster* // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2001. V. 41. № 3. P. 245–258. (In Russ.)]
4. *Александрова М.В., Александров И.Д., Кораблинова С.В., Левкович Н.В.* Молекулярная генетика радиационно-индуцированных хромосомных разрывов в области гена у *Drosophila*: “эффект положения” или мутации гена? // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 6. С. 588–594. [*Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D., Korablinova S.V., Levkovich N.V.* Molekuljarnaja genetika radiacionno-inducirovannyh hromosomnyh razryvov v oblasti gena u *Drosophila*: “jeffekt polozhenija” ili mutacii gena? // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2002. V. 42. № 6. P. 588–594. (In Russ.)]
5. *Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D., Korablinova S.V., Levkovich N.V.* Molecular genetics of radiation-induced chromosome exchanges in *Drosophila*: “position effect” or gene mutations? // Int. conf. “Genetic consequences of emergency radiation situations”. Moscow, 2002. P. 21–27.
6. *Александров И.Д., Афанасьева К.П., Александрова М.В., Лapidус И.Л.* Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 1. Ген *vestigial*: Молекулярная характеристика “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 3. С. 1–14. [*Aleksandrov I.D., Afanas'eva K.P., Aleksandrova M.V., Lapidus I.L.* Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 1. Gen *vestigial*: Molekuljarnaja karakteristika “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 3. P. 1–14. (In Russ.)]
7. *Афанасьева К.П., Александрова М.В., Александров И.Д., Кораблинова С.В.* Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 2. Ген *vestigial*: Молекулярная характеристика абберационных мутантов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 4. С. 349–362. [*Afanas'eva K.P., Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D., Korablinova S.V.* Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 2. Gen *vestigial*: Molekuljarnaja karakteristika aberracionnyh mutantov // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 4. P. 349–362. (In Russ.)]
8. *Александров И.Д., Намолован Л.Н., Александрова М.В.* Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 3. Ген *black*: Общая и молекулярная характеристика его радиомутабельности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 5. С. 1–14. [*Aleksandrov I.D., Namolovan L.N., Aleksandrova M.V.* Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 3. Gen *black*: Obshhaja i molekuljarnaja karakteristika ego radiomutabil'nosti // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 5. P. 1–14. (In Russ.)]

- cionnaja biologija. Radiojekologija. 2012. V. 52. № 5. № 1–14. (In Russ.)]
9. Давкова Л.Н., Александрова М.В., Александров И.Д. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 4. Ген *black*: Секвенирование “точковых” мутантов и рекомбинационные механизмы их образования // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 4. С. 355–366. [Davkova L.N., Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 4. Gen *black*: Sekvenirovanie “tochkovyh” mutantov i rekombinacionnye mehanizmy ih obrazovaniya // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2013. V. 53. № 4. P. 355–366. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S086980311304005X>
 10. Давкова Л.Н., Александров И.Д., Александрова М.В. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 5. Ген *cinnabar*: Общая и молекулярная характеристика его радиомутабельности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 5–20. [Davkova L.N., Aleksandrov I.D., Aleksandrova M.V. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 5. Gen *cinnabar*: Obshhaja i molekulyarnaja harakteristika ego radiomutabil'nosti // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2014. V. 54. № 1. P. 5–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869803114010044>
 11. Александрова М.В., Александров И.Д. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 6. Ген *cinnabar*: Секвенирование γ- и нейтрон-индуцированных “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 1. С. 15–25. [Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 6. Gen *cinnabar*: Sekvenirovanie γ- i nejtron-inducirovannyh “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2018. V. 58. № 1. P. 15–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869803118010022>
 12. Кравченко Е.В., Дубовик С.В., Александрова М.В., Александров И.Д. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 7. Ген *yellow*: Общая характеристика мутабельности и ПЦР-анализ “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 4. С. 341–351. [Kravchenko E.V., Dubovik S.V., Aleksandrova M.V., Aleksandrov I.D. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 7. Gen *yellow*: Obshhaja harakteristika mutabil'nosti i PCR-analiz “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2018. V. 58. № 4. P. 341–351. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0869803118040082>
 13. Кравченко Е.В., Русакович А.Н., Эльноамани Ф. и др. Радиационная биология структурно разных генов *Drosophila melanogaster*. Сообщение 8. Ген *white*: Общая характеристика радиомутабельности и ПЦР-анализ “точковых” мутаций // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 5. С. 453–464. [Kravchenko E.V., Rusakovich A.N., Jel'noamani F. et al. Radiacionnaja biologija strukturno raznyh genov *Drosophila melanogaster*. Soobshhenie 8. Gen *white*: Obshhaja harakteristika radiomutabil'nosti i PCR-analiz “tochkovyh” mutacij // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 2019. V. 59. № 5. P. 453–464. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0869803119050060>
 14. Alexandrov I.D., Alexandrova M.V. Ionizing radiation and SNA changes underlying inherited recessive mutations // Int. J. Cell Sci. Mol. Biol. 2021. V. 7. P. 1. <https://doi.org/10.19080/IJCSMB.2021.06.555704>
 15. Alexandrov I.D., Alexandrova M.V., Afanasyeva K.P. The nature of radiation-induced inherited recessive gene mutations in *Drosophila melanogaster* // Arch. Mol. Biol. Genet. 2021. V. 1. № 1. P. 12–19. <https://doi.org/10.33696/genetics.1.003>
 16. Alexandrov I.D., Alexandrova M.V. The dose-LET-, gene-dependent patterns of DNA changes underlying the point mutations in spermatozoa of *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2021. V. 823. P. 111755. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2021.111755>
 17. Muller H.J. The nature of the genetic effects produced by radiation // Radiat. Biol. 1954. V. 1. № 1. P. 351–473.
 18. Luning K.G. Studies on the origin of apparent gene mutations in *Drosophila melanogaster* // Acta Zoologica. 1952. V. 33. № 3. P. 13–15. <https://doi.org/10.1111/j.1463-6395.1952.tb00364.x>
 19. De Serres F.J. X-ray induced specific-locus mutation in ad-3 region of two-component heterokaryons of *Neurospora*: vii. Genetic lesions resulting in gene/point mutations at the ad-38 locus have different dose-response relationships // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1990. V. 232. № 2. P. 115–140. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(90\)90118-n](https://doi.org/10.1016/0027-5107(90)90118-n)
 20. Ли Д.Е. Действие радиации на живые клетки. М.: Госатомиздат, 1963. 286 с. [Li D.E. Dejstvie radiacii na zhivye kletki. M.: Gosatomizdat, 1963. 286 p. (In Russ.)]
 21. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодин В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии. М.: Атомиздат, 1986. 226 с. [Timofeev-Resovskij N.V., Ivanov V.I., Korogodin V.I. Primenenie principa popadaniya v radiobiologii. M.: Atomizdat, 1986. 226 p. (In Russ.)]
 22. Дубинин Н.П., Хвостова В.В., Мансурова В.В. Хромосомные аберрации, летальные мутации и их зависимость от дозы Х-лучей // Докл. АН СССР. 1941. Т. 31. № 4. С. 386–388. [Dubinin N.P., Hvostova V.V., Mansurova V.V. Hromosomnye aberracii, letal'nye mutacii i ih zavisimost' ot dozy H-luchej // Doklady Akademii Nauk SSSR. 1941. V. 31. № 4. P. 386–388. (In Russ.)]

23. Бельговский М.Л. Зависимость частоты мелких перестроек хромосом у *Drosophila melanogaster* от дозы // Изв. АН СССР. Серия биол. 1939. № 2. С. 159–170. [Bel'govskij M.L. Zavisimost' chastoty melkih perestroek hromosom u *Drosophila melanogaster* ot doz // Izvestija AN SSSR. Serija biol. 1939. № 2. P. 159–170. (In Russ.)]
24. Dauch F., Apitzsch U., Catsch A., Zimmer K.G. RBE schneller neutronen bei der Auslösung von Mutationen bei *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1966. V. 3. № 3. P. 185–193. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(66\)90060-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(66)90060-1)
25. Wolff S. Radiation Genetic // Ann. Rev. Genet. 1967. V. 1. № 1. P. 221–244. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.01.120167.001253>
26. Гептнер М.А. Зависимость мутирования определенных генов от их положения в хромосоме // Биол. журн. 1938. Т. 7. № 5–6. С. 1121–1136. [Gep'ner M.A. Zavisimost' mutirovanija opredelennyh genov ot ih polozhenija v hromosome // Biologicheskij zhurnal. 1938. V. 7. № 5–6. P. 1121–1136. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119050060>
27. Франк Г.М. Заключительные замечания. Первичные и начальные процессы биологического действия радиации / Под ред. Г.М. Франка. М.: АН СССР, 1963. С. 271–276. [Frank G.M. Zakljuchitel'nye zamechanija. Pervichnye i nachal'nye processy biologicheskogo dejstvija radiacii / Pod red. G.M. Frank. M.: AN SSSR, 1963. P. 271–276. (In Russ.)]
28. Lefevre Jr. G. Sterility, chromosome breakage, X-ray induced mutation rates and detected mutation frequencies in *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1967. V. 55. № 2. P. 263–276. <https://doi.org/10.1093/genetics/55.2.263>
29. Eeken J.C., De Jong A.W., Loos M. et al. The nature of X-ray-induced mutations in mature sperm and spermatogonial cells of *Drosophila melanogaster* // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1994. V. 307. № 1. P. 201–212. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90293-3](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90293-3)
30. Sawamura K., Karr T.L., Yamamoto M.-T. Genetics of hybrid inviability and sterility in *Drosophila*: dissection of introgression of *D. simulans* genes in *D. melanogaster* genome // Genetica. 2004. V. 120. 253–260. <https://doi.org/10.1023/b:gene.0000017646.11191.b0>
31. Alexandrov I.D., Zakharov I.A., Alexandrova M.V. The Moscow Regional *Drosophila melanogaster* Stock Centr // Drosophila Inform. Serv. 2004. V. 87. P. 1–22.
32. Александрова М.В., Лapidус И.Л., Александров И.Д., Филимонов А.С. Радиационная цитогенетика мультилокусных делеций и принципы надхромомерной организации эухроматина эукариот // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 6. С. 805–813. [Alexandrova M.V., Lapidus I.L., Alexandrov I.D., Filimonov A.S. Radiacionnaja citogenetika mul'tilokusnyh delecij i principy nadhromomernoj organizacii jeuhromatina jeukariot // Radiacionnaja biologija. Radiojekologija. 1996. V. 36. № 6. P. 805–813. (In Russ.)]
33. Alexandrov I., Alexandrova M.V., Korablinova S.V., Korovina L.N. Spatial arrangement of the animal male germ cell genome: I. Nonrandom pattern of radiation-induced inversions involving the vestigial region in autosome 2 of *Drosophila melanogaster* // Adv. Mol. Biol. 2007. № 1. P. 23–39.
34. Alexandrov I., Alexandrova M.V., Stepanenko V.A. et al. Spatial arrangement of the animal male germ cell genome: III. A new experimental evidence in support of the Megarosette-loop model of spatial organization of chromosomes in *Drosophila* sperm genome // Adv. Mol. Biol. 2008. № 1. P. 23–30.
35. Александров И.Д., Александрова М.В. Молекулярная цитогенетика аберрационных разрывов при мутациях структурных генов // Докл. АН СССР. 1990. Т. 315. № 2. С. 484–487. [Alexandrov I.D., Alexandrova M.V. Molekuljarnaja citogenetika aberracionnyh razryvov pri mutacijah strukturnyh genov // Doklady Akad. Nauk SSSS. 1990. V. 315. № 2. P. 484–487. (In Russ.)]
36. Александрова М.В., Лapidус И.Л., Зенкевич Н.С., Александров И.Д. Радиационные разрывы гена кластеризуются в интронах // Докл. РАН. 1997. Т. 354. № 2. С. 256–258. [Alexandrova M.V., Lapidus I.L., Zenkevich N.S., Alexandrov I.D. Radiacionnye razryvy gena klasterizujutsja v intronah // Doklady Akad. Nauk. 1997. V. 354. № 2. P. 256–258. (In Russ.)]
37. Александров И.Д., Александрова М.В., Афанасьева К.П. Межхромосомная генная конверсия как регулярных механизм потери гетерозиготности (LOH) в ранней зиготе у *Drosophila melanogaster* // Доклады РАН. 2015. Т. 460. № 6. С. 1–3. [Alexandrov I.D., Alexandrova M.V., Afnas'eva K.P. Mezhhromosomnaja gennaja konversija kak reguljarnyh mehanizm poteri geterozigotnosti (LOH) v rannej zigote u *Drosophila melanogaster* // Doklady Akademii nauk. 2015. V. 460. № 6. P. 1–3. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869565215060249>
38. Mohrenweiser H.W., Jones I.M. Review of the molecular characteristics of gene mutations of the germline and somatic cells of the human // Mutat. Res. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1990. V. 231. № 1. P. 87–108. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(90\)90179-8](https://doi.org/10.1016/0027-5107(90)90179-8)
39. Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks I. Epidemiological, population genetic, biochemical and molecular aspects of Mendelian diseases // Mutat. Res. Reviews in Genetic Toxicology. 1991. V. 258. № 1. P. 3–49. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(91\)90027-s](https://doi.org/10.1016/0165-1110(91)90027-s)
40. OMIM 2021, <https://www.omim.org>
41. Cardon L.R., Clayton O.G., Deloukas P. et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // Nature. 2007. V. 447. № 7145. P. 661–678. <https://doi.org/10.1038/nature05911>
42. HGMD 2020, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac.index.php>

**Radiation Biology of Structurally Different *Drosophila melanogaster* Genes.
Message 9. General Regularities and Locus-Specific Features
of Radiomutability of Sex-Linked and Autosomal Genes**

I. D. Alexandrov^{a, #}, M. V. Alexandrova^a, K. P. Afanasyeva^{a, ##}, A. N. Rusakovich^a, and N. E. Harchenko^a

^a*Joint Institute For Nuclear Research, Dubna, Russia*

[#]*E-mail: a38don@jinr.ru*

^{##}*E-mail: afanasyeva@jinr.ru*

The results of large-scale radiation, genetic, cytogenetic and molecular genetic studies on the nature and frequency of heritable mutations of two sex-linked and three autosomal genes of *Drosophila melanogaster* after exposure to ⁶⁰Co γ -rays and 0.85 MeV neutrons are presented. Regularities were established for studied genes and radiations in the induction of five different types of recessively inherited mutations, which can be combined into two main classes - the class of chromosomal mutations in one way or another affecting the gene under study (changes leading to sterility of F₁ mutants, multilocus deletions, inversion or translocation break-point chromosome in the region of gene localization) and a class of "point" gene mutations with a complex spectrum of DNA changes detected by PCR and sequencing. In this report, the results of classical genetic and cytogenetic analysis of these classes of mutations are considered in detail and the frequency of their induction by γ -rays or neutrons is estimated per locus per dose unit (1 Gy). An important and unexpected result of the assessment was the fact that the frequency of "point" mutations turned out to be invariant (on average 1.15 E-06/locus/Gy) for the studied genes and radiations, in contrast to chromosomal mutations, where a pronounced locus-specificity is observed for individual types of mutations. At the same time, neutrons are two or more times more effective than γ -rays in inducing this class of mutations. It is significant that the average frequency of "point" mutations induction correlates with the average cDNA length of these genes (1.62 kb), but not with their average size (6.07 kb), indicating that the target for "point" mutations is, obviously, not the entire DNA of the gene, but only the informational part of its exons. The dependence of the frequency of chromosomal mutations of one type or another on the position of the gene on the chromosome and in the three-dimensional space of the genome is discussed.

Keywords: neutrons, γ -rays, "point" and chromosomal mutations, germ cells, *Drosophila*

УДК 612.112.94:575.224.23:614.876:57.087.1

ТРЕХЦВЕТНЫЙ FISH-МЕТОД: СРАВНЕНИЕ РЕТРОСПЕКТИВНЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ДОЗОВЫХ ОЦЕНОК У РАЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОСТРОМУ АВАРИЙНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

© 2023 г. Е. Е. Ломоносова¹, В. Ю. Нугис^{1,*}, М. Г. Козлова¹, В. А. Никитина¹, И. А. Галстян¹, Г. П. Снигирева²

¹Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*E-mail: nugisvju@list.ru

Поступила в редакцию 17.11.2022 г.

После доработки 24.03.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

Представлены результаты использования трехцветного FISH-окрашивания хромосом (ДНК-пробы к 1, 4 и 12 парам хромосом) для цитогенетического исследования культур лимфоцитов периферической крови четырех пациентов в разные сроки после облучения в различных аварийных ситуациях. У всех пострадавших имелись первоначальные оценки доз: у одного по ЭПР-сигналу в эмали зуба (1.12 Гр) и у троих по частотам дицентриков (1.9; 3.2 и 4.3 Гр). Наблюдалась сильная существенная линейная корреляция между наблюдаемыми частотами транслокаций и исходными дозовыми оценками. Ретроспективная индикация дозы по частотам транслокаций осуществлялась с помощью собственной кривой доза–эффект, полученной на основании экспериментов с облучением крови здоровых доноров *in vitro*. В то же время оценки доз в отдаленные сроки у трех указанных больных с наибольшим поражением оказались существенно ниже, чем они были установлены ранее (1.26; 2.06 и 2.47 Гр). Только у оставшегося пациента наблюдалось совпадение исходного и повторного результатов.

Ключевые слова: культура лимфоцитов периферической крови, острое облучение, трехцветный FISH-метод, транслокации, ретроспективная оценка дозы

DOI: 10.31857/S0869803123030104, EDN: XZNIE

FISH-окрашивание хромосом культивируемых лимфоцитов периферической крови с помощью цельнохромосомных ДНК-зондов является современной методикой ретроспективной индикации полученных доз, причем возможно использование ее различных вариантов (от одноцветного до многоцветного). Как и при дозовых оценках, по частотам дицентриков в ближайшие сроки после острого облучения для этого необходимо иметь соответствующие кривые доза–эффект для транслокаций, полученные при облучении крови здоровых доноров *in vitro*. Этому была посвящена наша более ранняя работа с применением трехцветного FISH-метода [1]. На основании полученных зависимостей была произведена дозовая оценка у одного из пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС примерно через 25–35 лет после его радиационного поражения [2]. С помощью указанного цитогенетического подхода ретроспективное цитогенетическое исследование

было выполнено также еще у троих случайно облученных пациентов, у которых имелись исходные сведения о полученных дозах. Целью настоящего сообщения является сопоставление выходов транслокаций у этих четырех людей с первоначальными результатами индикации доз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Материалом для цитогенетических исследований служила взятая из кубитальной вены кровь четырех лиц, пострадавших в различных ситуациях от воздействия γ - или γ - β -излучения, которые кратко описаны ниже.

Пациент Ф.А.М. (1946 г. р.). 24.05.1968 г. он подвергся воздействию радиации в результате связанной с реактором аварией на атомной подводной лодке К-27, где он служил дозиметристом [3, 4]. В подобных случаях общей особенностью поражений являлся их сочетанный характер: по-

страдавшие одновременно подвергаются действию проникающего γ -излучения и слабо проникающему облучению покровов за счет внешнего β -излучения от радиационных газов и аэрозолей, прорвавшихся в отсеки, а также многократно рассеянного тормозного рентгеновского излучения. При этом обычно члены экипажа не полностью защищены от ингаляционного загрязнения радиоактивными изотопами йода и инкорпорации других радиоактивных продуктов деления [5]. У Ф.А.М. развилась ОЛБ, которой присвоили II степень тяжести. Дозиметрическая оценка была выполнена по ЭПР-сигналу в эмали зуба и составила 1.12 ± 0.05 Гр. Цитогенетическая оценка дозы не производилась. В отдаленные сроки у этого пациента были диагностированы гипертоническая болезнь (II степень), ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения), хронический бронхит, пневмосклероз, атеросклероз сосудов головного мозга, сердца и нижних конечностей. Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови пациента Ф.А.М. с использованием трехцветного FISH-окрашивания (ДНК зонды к 1, 4 и 12 парам хромосом) было выполнено 29.05.2015 г., т.е. в возрасте 69 лет через 47 лет после радиационного воздействия.

Пациент Ф.А.И. (1967 г. р.) 15 августа 2000 г. в составе бригады из трех человек в качестве дефектоскописта участвовал в проведении планового контроля целостности швов газопровода при помощи гамма-дефектоскопа РИД 192/120М [6]. После окончания работ в результате неисправности собственно гамма-источник остался в направляющей головке. Во время работы она присоединяется к дефектоскопу, и в нее с помощью дистанционного устройства выдвигается из основного защитного корпуса дефектоскопа (радиационная головка) сам источник. В результате направляющая головка с источником была помещена в деревянный ящик в кузове автомашины, а работники, начиная с 19 ч 15.08.2000 г. до 01–02 ч 16.08.2000 г. перемещались около него с периодическим выходом на улицу, а затем легли спать в кузове. В 5–6 ч у всех появились тошнота и рвота, продолжавшиеся в течение 3 ч. Затем бригада в течение еще 3 ч возвращалась на базу, причем рвота в пути не прекращалась. Все случившееся было расценено как последствие использования некачественной пищи. 23.08.2000 г. бригада снова выехала на объект (три часа в пути), и при начале работы была обнаружена описанная неисправность. Дефектоскопист Ф.А.И. в нарушение всех правил руками переправил гамма-источник из направляющей головки в защитную головку дефектоскопа. Факт происшествия был скрыт от руководства, и только 4 сентября 2000 г. Ф.А.И. обратился к врачам по поводу лучевых ожогов кистей обеих рук. В итоге был поставлен следующий клинический диагноз: ОЛБ от общего (15–

16.08.2000 г.) и преимущественно локального (23.08.2000 г.) γ -облучения с развитием костномозгового синдрома легкой степени и местными лучевыми поражениями кистей рук тяжелой степени. При цитогенетическом исследовании культуры лимфоцитов периферической крови средняя оценка дозы на все тело по частоте дицентриков (классический метод) составила 1.9 Гр. По данным изучения ЭПР-сигнала эмали зуба доза равнялась 2.6 Гр. По физическим расчетам на все тело пришлось 1–3 Гр, на правую кисть – 30–50 Гр, на левую кисть – 40–70 Гр. С использованием трехцветного FISH-метода (ДНК зонды к 1, 4 и 12 парам хромосом) цитогенетическое исследование культуры лимфоцитов Ф.А.И. было произведено 25.04.2016 г., т.е. примерно через 15 лет 8 мес. после радиационного инцидента, когда пациент достиг 49-летнего возраста.

Пациент Г.О.И. (1960 г. р.) пострадал при ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. от преимущественно внешнего относительно равномерного γ - β -излучения, хотя имелись и местные лучевые поражения. Более подробно состояние больного описано в работе [2]. По данным цитогенетического анализа культуры лимфоцитов периферической крови в ближайшие сроки после облучения доза на все тело по средней частоте дицентриков соответствовала 3.2 Гр. Пациент неоднократно поступал в специализированную клинику, ныне относящуюся к ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, для повторных обследований с целью выявления отдаленных последствий радиационного поражения. При этом в общем временном промежутке 10 195–12 554 дней (27.9–34.4 лет) после облучения (в 54–60-летнем возрасте) производились неоднократные постановки культур лимфоцитов периферической крови для ретроспективного наблюдения за частотами хромосомных aberrаций, выявленных с использованием трехцветных ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом.

Пациент Д.Р.И. (1950 г. р.) также во время аварии на Чернобыльской АЭС подвергся воздействию относительно равномерного γ - β -излучения основной массы тела в дозе 4.3 Гр (оценена по средней частоте дицентриков в культуре лимфоцитов периферической крови). Через 30.1 и 30.5 лет после облучения (в 66–67-летнем возрасте) у него было осуществлено цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови с помощью трехцветного FISH-окрашивания. Особенности данного случая (развитие острого миелобластного лейкоза) и проведенные цитогенетические исследования и их результаты подробно описаны ранее в статье [7]. Для данной работы были выбраны только результаты, полученные с использованием трехцветных ДНК-зондов к 1, 4 и 12 парам хромосом.

Таблица 1. Результаты цитогенетического трехцветного FISH-анализа (ДНК-пробы к 1, 4 и 12 парам хромосом) культур лимфоцитов периферической крови четырех пациентов в отдаленные сроки после перенесенного облучения при различных радиационных авариях

Table 1. The results of the cytogenetic three-color FISH analysis (DNA probes to 1, 4 and 12 pairs of chromosomes) of peripheral blood lymphocyte cultures of four patients in a distant period after an irradiation under various radiation accidents

Пациент	Первоначальная оценка дозы, Гр	Суммарное число проанализированных клеток	Частота FISH-регистрируемых aberrаций на 100 клеток						Ретроспективная оценка дозы по частоте транслокаций, Гр*	
			все транс-локации	инсерции	инверсии	дигентрики	центрические кольца	ацентрики	уравнение (1)	уравнение (2)
Ф.А.М.	1.12	580	4.48	0	0.52	0.34	0	0	1.12	1.09
Ф.А.И.	1.9	989	5.41	0	0.20	0.10	0	0	1.26	1.24
Г.О.И.	3.2	8446	12.51	0.19	0.11	0.18	0.02	0.32	2.06	2.05
Д.Р.И.	4.3	1366	17.24	0.22	0.15	0.81	0	1.32	2.47	2.45

Примечание. *В уравнении (1) фоновый уровень транслокаций предполагается не зависящим от возраста, тогда как в уравнении (2) возможна подстановка среднего значения фонового уровня транслокаций, характерного для людей рассматриваемого возраста (см. текст статьи).

Отметим еще раз, что, несмотря на наличие местных лучевых поражений, во всех трех случаях, когда была осуществлена первичная цитогенетическая оценка дозы, облучение основной массы лимфоцитов периферической крови было, по-видимому, относительно равномерным, так как распределения лимфоцитов по числу содержащихся в них дицентриков статистически значимо не отличались от распределения Пуассона, хотя имелись и определенные тенденции к отклонению в сторону повышенной дисперсии.

Методики постановки культур лимфоцитов периферической крови, приготовления препаратов хромосом, их FISH-окрашивания, критерии цитогенетического анализа с использованием системы “Метафер 4” (фирма “MetaSystems”, Германия) описаны в статьях [1, 7]. Отдельно отметим, что количества полных и неполных транслокаций были суммированы, а делеции не учитывались, так как анализу подвергались метафазы, в которых в наборах хромосом визуально отсутствовали утраты FISH-окрашенного материала.

Статистическую обработку данных (сравнение выборок по критерию χ^2 и регрессионный анализ) выполнили с использованием пакета программ Statistica 6. При уровнях значимости $p < 0.05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты цитогенетических анализов в соответствии с трехцветным FISH-методом культур лимфоцитов периферической крови четырех пациентов, в отдаленные сроки

после радиационного воздействия. Как указывалось выше, во всех случаях использовались ДНК-зонды к 1, 4 и 12 парам хромосом. У пациентов Ф.А.М. и Ф.А.И. было проанализировано только по одной культуре лимфоцитов. У пациента Д.Р.И. временной разрыв между двумя цитогенетическими исследованиями составил около 150 дней [7]. Больше всего анализов (9) на протяжении примерно 6.5 лет было выполнено у пациента Г.О.И. [2]. В обоих случаях у каждого из обследованных лиц статистически значимые различия по цитогенетическим показателям в культурах лимфоцитов периферической крови, взятой в разное время, отсутствовали. Поэтому были созданы объединенные выборки полученных данных. В связи с тем, что у пациента Г.О.И. были обнаружены клоновые линии клеток, то для него осуществлялась коррекция на их наличие (считали, что каждый клон представлен только одной метафазой).

Отметим, что, как показано для пациентов Д.Р.И. и Г.О.И., во всех повторно поставленных в отдаленные сроки после облучения культурах частоты транслокаций существенно отличались от возрастных контрольных значений [2, 7]. То же самое было обнаружено и по отношению к пациентам Ф.А.М. и Ф.А.И. Соответственно, обнаруженные уровни транслокаций превышали спонтанные значения в 13 и 23.5 раза, и в обоих случаях уровень значимости был ниже 0.0001. При определении величины возрастного контроля исходили из данных, представленных в исследовании С.А. Whitehouse et al. [8].

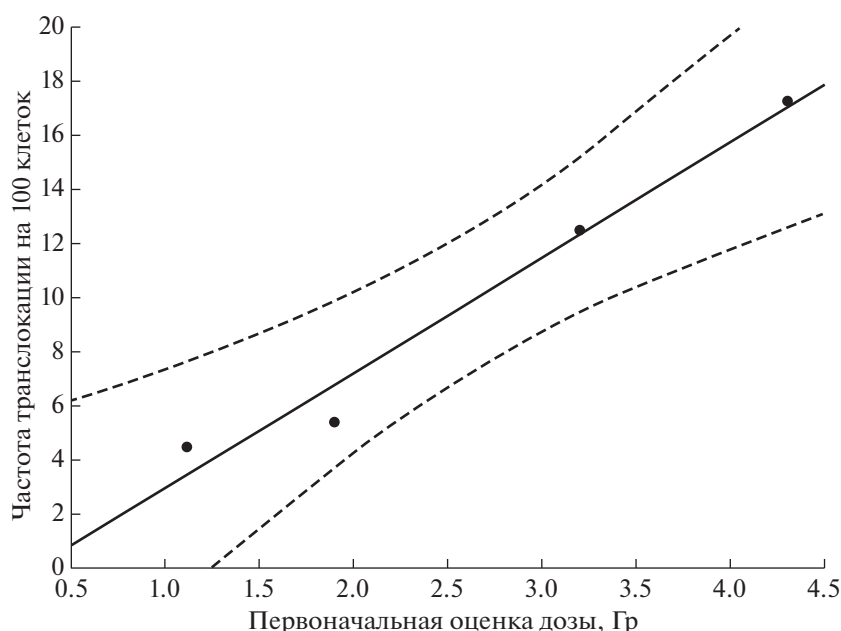


Рис. 1. Зависимость от первоначальной оценки дозы частоты транслокаций, выявленных с помощью трехцветного FISH-окрашивания для ДНК-проб к 1, 4 и 12 парам хромосом в отдаленные сроки после облучения (сплошная линия — линейная регрессия, пунктирные линии — границы 95%-ного доверительного интервала).

Fig. 1. The dependence on the initial dose estimate of translocation frequency detected using three-color FISH-painting for DNA-test to 1, 4 and 12 pairs of chromosomes in a long time after irradiation (solid line — linear regression, dotted lines — borders of 95% confidence interval).

В статье [1] приведено следующее уравнение зависимости частоты транслокаций при использовании трехцветного FISH-окрашивания от дозы радиационного воздействия на лимфоциты периферической крови *in vitro*:

$$Y = (0.23 \pm 0.33) + (1.19 \pm 1.69) \times D + (2.31 \pm 0.24) \times D^2, \quad (1)$$

где Y — частота всех транслокаций на 100 клеток, D — доза, Гр.

В таком виде данная дозовая зависимость не учитывает показанную в разных работах связь фонового уровня транслокаций с возрастом обследуемых лиц (см., например, [8]), так как постоянный член уравнения является фиксированным. Возраст же обследованных пациентов варьировал от 49 до 69 лет. Чтобы принять во внимание указанный фактор, был произведен перерасчет уравнения доза—эффект по данным работы [1] после вычитания наблюдавшегося контрольного уровня для каждого из доноров из обнаруженных частот транслокаций. Полученная зависимость представляла связь с дозой именно радиационно-индуцированных aberrаций хромосом и позволяла использовать различные фоновые частоты транслокаций:

$$Y = C + (1.363 \pm 0.457) \times D + (2.264 \pm 0.187) \times D^2, \quad (2)$$

где Y — частота всех транслокаций на 100 клеток, D — доза, Гр, C — фоновая частота транслокаций, соответствующая возрасту обследованного лица.

Для расчета средних спонтанных предполагаемых уровней транслокаций были использованы сведения для геномных частот из работы [8], учитывая относительное содержание ДНК в 1, 4 и 12 парах хромосом. Были получены следующие значения частот на 100 клеток для возрастов 40–49, 50–59 и 60–69 лет: 0.215; 0.231 и 0.318 соответственно. Они и были подставлены в уравнение (2).

Ретроспективные оценки дозы, рассчитанные по уравнениям (1) и (2), приведены в предпоследнем и последнем столбцах табл. 1. Ясно видно, что различия между ними минимальны.

На рис. 1 показан график линейной зависимости наблюдаемых в отдаленные сроки после облучения частот транслокаций от первоначальных дозовых оценок у четырех обследованных пациентов (коэффициент корреляции $r = 0.986$ при уровне значимости $p = 0.014$):

$$Y = (-1.274 \pm 1.463) + (4.252 \pm 0.505) \times D,$$

где Y — частота FISH-транслокаций на 100 клеток, D — оценка дозы, Гр.

Также для математического описания тех же данных было получено следующее экспоненциальное уравнение:

$$Y = (2.861 \pm 0.672) \times \exp[(0.424 \pm 0.062) \times D]$$

при $r = 0.985$, $p = 0.026$, демонстрируя, что в принципе обе зависимости подходят для установления связи между частотами транслокаций и первоначальными оценками дозы.

График линейной регрессии зависимости между ретроспективными (по уравнению (2)) и первоначальными оценками доз ($r = 0.989$ при $p = 0.011$) представлен на рис. 2 вместе с прямой, демонстрирующей ситуацию их равенства:

$$D_T = (0.506 \pm 0.143) + (0.457 \pm 0.049) \times D_0,$$

где D_T — доза, оцененная по частоте FISH-транслокаций на 100 клеток, Гр; D_0 — первоначальная оценка дозы, Гр.

Из табл. 1 и рис. 1 видно, что только у пациента Ф.А.М. с наименьшей первоначальной оценкой дозы (1.12 Гр) наблюдается ее совпадение с ретроспективной оценкой по частотам FISH-окрашенных транслокаций. В остальных трех случаях (пациенты Ф.А.И., Г.О.И. и Д.Р.И.) с более высокими поглощенными дозами ретроспективные оценки были ниже установленных в ближайшие сроки после облучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, в настоящее время для цитогенетической ретроспективной индикации полученной дозы радиационного воздействия рекомендуется использовать различные варианты цельнохромосомного FISH-окрашивания для регистрации реципрокных транслокаций [9]. С научно-практической точки зрения наибольший интерес представляют случаи, когда эти исследования осуществляются у пострадавших, у которых имеется первоначальная достоверная физическая и/или биологическая индикация дозы. Последняя, с нашей точки зрения, может быть даже более важна в этой ситуации, поскольку более адекватна для сравнения с FISH-методом. Заметим, что измерение сигнала ЭПР-эмали зубов, с нашей точки зрения, также относится к системе биологической “дозиметрии” вследствие использования извлеченного из живого организма материала, несмотря на физический способ измерения изменений, произошедших в нем после радиационного воздействия. Действительно, в связи с индивидуальными особенностями в рамках этого подхода производится построение отдельной калибровочной дозовой зависимости для каждого случая (см., например, [10]).

Имеется обширный материал по ретроспективному изучению цитогенетических эффектов у лиц, пострадавших при атомной бомбардировке городов Хиросима и Нагасаки (см., например, [11]). Однако, несмотря на его безусловную объемность и важность, по объективным причинам отсутствовали выполненные в ближайшие сроки

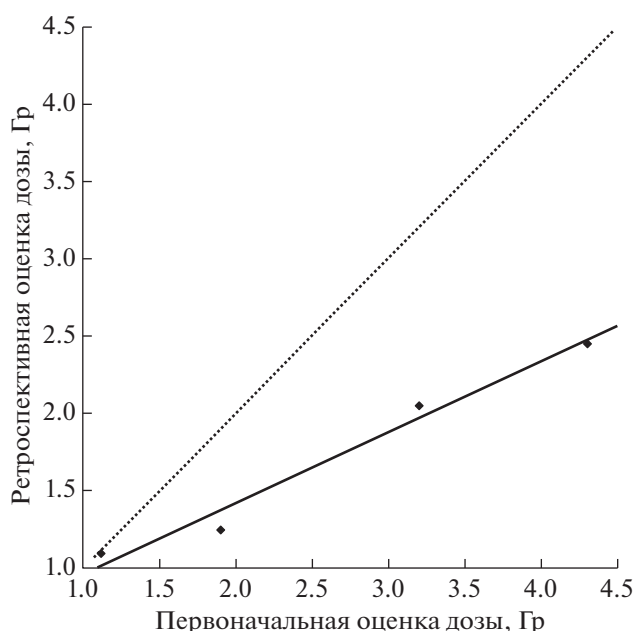


Рис. 2. Связь между первоначальной и ретроспективными оценками дозы (сплошная линия — линейная регрессия, пунктирные линии — границы 95%-ного доверительного интервала, точечная линия демонстрирует ситуацию, если бы обе дозовые оценки были равны).

Fig. 2. The relationship between the initial and retrospective dose estimates (solid line — linear regression, dotted lines — borders of 95% confidence interval, the point line demonstrates the situation if both dose estimates were equal).

после облучения исследования aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови, а сведения об исходной дозовой нагрузке были основаны на физико-математических расчетах и определенных допущениях. Данное обстоятельство (в свете выше сказанного), с нашей точки зрения, не позволяет в полной мере использовать эти данные при обсуждении полученных нами результатов, особенно, при сопоставлении первичных и ретроспективных оценок дозы.

В настоящее время является общепризнанным, что, несмотря на первоначальную теоретическую задекларированность стабильности частоты транслокаций во времени, она снижается в определенные сроки после радиационного поражения (в дозах, вызывающих ОЛБ) вследствие совместного нахождения в лимфоцитах с нестабильными aberrациями хромосом, хотя и в не такой степени, как это происходит с последними [12]. Таким образом, интересным оказывается выявление закономерностей, по которым происходит уменьшение данного показателя.

Если рассматривать величины средних поглощенных доз, то у лиц, пострадавших при радиационных авариях на Чернобыльской АЭС (1986 г.)

[13, 14] и в г. Гойянии (Бразилия, 1987 г.) [15], через 6–8 и 10–13 лет не требовалась коррекция снижения частоты FISH-идентифицированных транслокаций после облучения в дозах до 2 и 1 Гр соответственно. Этот вывод был сделан на основе сравнения частот дицентриков (классическая окраска) сразу после воздействия и FISH-транслокаций в отдаленные сроки. Правда, по результатам цитогенетического обследования бразильских пациентов через 10 лет после инцидента авторы уменьшили этот порог до 0.5 Гр [16, 17], хотя с нашей точки зрения, указанный вывод не совсем обоснован. Независимо от этого у трех индивидуумов с первоначальной оценкой дозы по дицентрикам от 1.5 до 1.9 Гр ретроспективная оценка дозы по транслокациям варьировала от 0.4 до 1.0 Гр, снизившись, таким образом, приблизительно в 1.5–5 раз.

Также имеется сообщение о проведенных сравнительных цитогенетических исследованиях у одного пациента примерно через 1 год и 22 года после радиационного инцидента в 1997 г. в Учебном Центре Лило (Lilo Training Centre) недалеко от г. Тбилиси (Грузия) [18]. Во время первого обследования дозы по частотам дицентриков и FISH-транслокаций составили 0.58 (при 95%-ном доверительном интервале 0.33–0.87) Гр и 0.41 (0.12–0.88) Гр соответственно, а во время второго исследования при использовании FISH-окрашивания – 0.40 (0.08–0.87) Гр, демонстрируя независимую от времени практическую одинаковость дозовых оценок.

Изучение динамики частот радиационно-индуцированных FISH-регистрируемых транслокаций было осуществлено у трех пациентов, пострадавших в Эстонии в ноябре 1994 г. Длительность этого наблюдения составила 7 лет [19]. Было показано, что частота всех транслокаций во всех клетках (стабильных и нестабильных) достигала некоторой минимальной величины (примерно 70% от исходных значений) в течение первых двух лет. Это уровень составлял 52–57 транслокаций на 1000 клеток у двух пациентов с исходной оценкой дозы около 1 Гр, а у третьего больного со средней поглощенной дозой 2.7 Гр он был выше и равнялся примерно 78 на 1000 клеток. Таким образом, после начального снижения у отдельных пациентов количества транслокаций до некоторого плато сохранялась корреляция их частоты с дозой.

При групповом (в зависимости от степени тяжести ОЛБ) анализе динамики частот транслокаций у пациентов через 10–25 лет после облучения при аварии на Чернобыльской АЭС в качественном плане были получены аналогичные результаты [20]. На их основе было заключено, что в указанном временном промежутке (за исключением случаев с ОЛБ легкой степени) не наблюдалось

существенного снижения числа транслокаций, а время снижения от их начального до этого постоянного уровня оценивалось как 5–8 лет. Точно такая же неизменность геномной частоты транслокаций на протяжении 24.8–34.4 лет после радиационного воздействия была обнаружена для пациента Г.О.И. [21], что позволило объединить полученные цитогенетические данные для использования в настоящей статье.

Необходимо упомянуть также работу Liu Q.-J. et al. (2013) с сообщением о радиационном инциденте в городском округе Синьчжоу (Xinzhou, Китай) в конце ноября 1992 г., когда фермер утром подобрал источник ^{60}Co , положил его в карман куртки и принес домой (ситуация выглядит уже почти стандартной, если сравнить с происшествиями в Бразилии и Эстонии) [21]. У него возникли тошнота и рвота, и во второй половине дня он был госпитализирован, причем куртка с источником переместилась с ним в больницу. Через несколько дней последовала смерть пострадавшего, но за это время были облучены еще 37 человек, включая навещавших его отца и старшего брата (умерли через неделю) и жену на 19-й неделе беременности, которая несколько дней ухаживала за мужем. Полученная ею доза, судя по частоте дицентриков + колец в культуре лимфоцитов периферической крови на 41-е сутки после инцидента, составила 2.3 (95%-ный доверительный интервал 2.07–2.50) Гр. Дозу на матку оценили как 1.4 Гр. Ультразвуковое исследование на 36-й неделе гестационного периода продемонстрировало внутриутробную задержку роста плода. На 37-й неделе роды были искусственно стимулированы. В дальнейшем (до 16 лет) у ребенка отмечались несколько уменьшенная окружность головы, частые простуды и умеренная ментальная задержка. FISH-исследование у матери было осуществлено через 7.5 и 16 лет, а у дочери – через 16 лет после облучения. Соответственно были получены следующие оценки дозы по частоте транслокаций: у матери – 1.15 (0.78–1.44) и 0.76 (0.59–0.92) Гр, а у дочери 0.60 (0.35–0.78) Гр. Основываясь на оценках дозы у матери в ближайшие сроки после происшествия и через 16 лет, дозу, полученную плодом, после учета корректирующего фактора, рассчитали как 1.82 (1.35–2.54) Гр. Хотя в данном случае частота FISH-исследований была крайне небольшой, но очевидно снижение частот транслокаций и оцениваемых по ним доз с течением времени после радиационного воздействия в больших дозах, вызывающих ОЛБ.

Поскольку цитогенетические исследования с помощью трехцветного FISH-окрашивания хромосом лимфоцитов периферической крови у четырех представленных в настоящей статье пациентов были выполнены в общем диапазоне от 15 лет 8 мес. до 47 лет, то в свете представленных

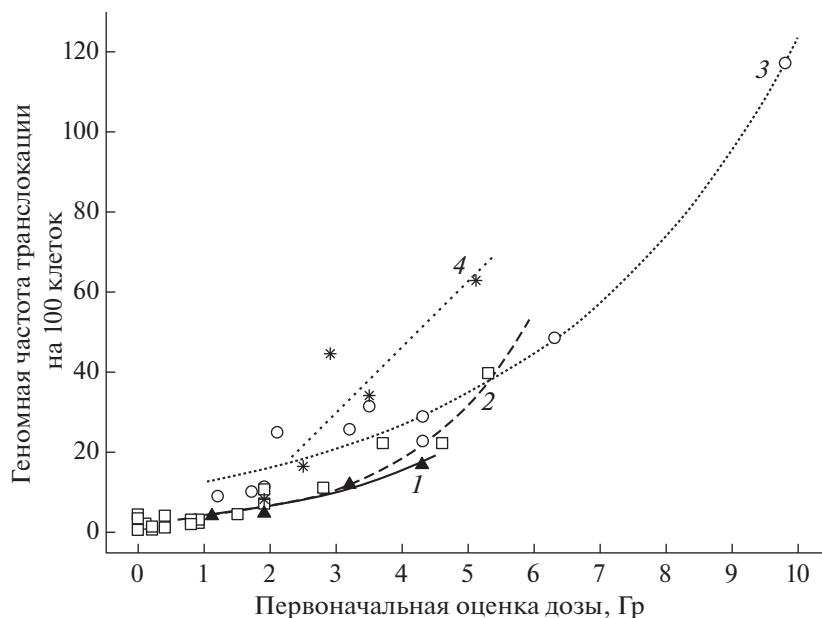


Рис. 3. Геномные частоты FISH-транслокаций и их зависимости от первоначальных оценок дозы в отдаленные сроки после радиационного воздействия, полученные из работ разных авторов: 1 — настоящая статья (закрашенные треугольники, сплошная линия); 2 — [15] (квадраты, пунктирная линия); 3 — [14] (круги, линия из частых точек); 4 — [23] (звездочки, линия из редких точек).

Fig. 3. Genomic frequencies of FISH-translocations and their dependence on the initial dose estimates in a distant dose after radiation exposure given in the works of various authors: 1 — this article (painted triangles, continuous line); 2 — [15] (squares, dashed line); 3 — [14] (circles, line from frequent points); 4 — [23] (stars, line from rare points).

выше данных из научной литературы есть все основания считать, что к моменту исследования частоты транслокаций у них уже стабилизировались и достигли определенного плато для каждого на своем уровне. Таким образом, построенные зависимости частот транслокаций и ретроспективных оценок дозы от первоначальных оценок дозы отражают реальную действительность и, по-видимому, предположительно они уже не будут изменяться с течением времени.

Практический интерес представляет сопоставление с первоначальными дозовыми оценками частот транслокаций, наблюдаемых в работах разных авторов в отдаленные сроки после облучения. На рис. 3 приведены соответствующие данные, почерпнутые из нашей работы и статей A.V. Sevan'kaev et al. (2005), A.T. Natarajan et al. (1998) и Y. Chen et al. (2009), посвященных пациентам, облученным в результате радиационных инцидентов на Чернобыльской АЭС, в г. Гойянии (Бразилии) и в г. Шанхае (Китай) [14, 15, 22]. Последняя авария произошла 25 июня 1990 г. в результате нарушений правил работы с γ -источником ^{60}Co с поражением в виде острого внешнего воздействия при высокой мощности дозы. Сроки проведения цитогенетических FISH-анализов пострадавших с Чернобыльской АЭС и из г. Гойянии указаны выше, а больные из г. Шанхая были обследованы через 12 лет после происше-

ствия. Некоторый парадокс состоит в том, что первичная оценка дозы в шанхайской группе была произведена по кривым доза—эффект, построенным по результатам воздействия γ -квантов ^{137}Cs на периферическую кровь *in vitro* [22, 23], в то время как в остальных сообщениях для этой цели использовались дозовые зависимости для γ -источника ^{60}Co [14, 24]. При этом источником γ -поражения в г. Гойянии служил изотоп ^{137}Cs [24]. На Чернобыльской АЭС произошел выброс изотопов $^{134,137}\text{Cs}$, а не ^{60}Co [25]. Однако эти обстоятельства, по-видимому, не имеют существенного значения, так как соответствующие калибровочные кривые для ^{137}Cs и ^{60}Co очень схожи [26].

В графическом виде связь между геномными частотами транслокаций и первоначальными дозовыми оценками представлена в виде экспоненциальных зависимостей для данных, полученных в настоящем исследовании (кривая 1) и работах [15] (кривая 2, чернобыльцы) и [14] (кривая 3, г. Гойяния), и как линейная зависимость для данных из статьи [22] (линия 4, г. Шанхай). Если оценивать этот рисунок чисто визуально, то кривые 1 и 2 практически совпадают. Кривая 3 располагается несколько выше для доз меньше 5 Гр. Наиболее выбиваются из общего ряда результаты статьи [22], в которой имеются, по крайней мере, две точки, демонстрирующие значительно увеличенную геномную частоту FISH-регистрируемых

транслокаций при формально схожих с другими исследованиями первоначальных оценках дозы.

Обнаруженные несоответствия могут быть обусловлены возникновением дополнительной неопределенности при переходе к геномным величинам в случаях использования разных наборов ДНК-проб, т.е. численному увеличению первоначально небольших различий между регистрируемыми частотами транслокаций [9]. Так, при цитогенетическом анализе в отдаленные сроки после облучения в г. Гойянии были применены 15 разных коктейлей ДНК-зондов, которые не включали только пробы к 5, 14 и Y хромосомам. Во время обследования шанхайской группы использовались ДНК-зонды только к 1 паре хромосом. Для FISH-анализа в нашем исследовании и у чернобыльских пациентов в работе [15] выбрали {1, 4 и 12} и {2, 3 и 8} пары хромосом соответственно. Правда, относительное содержание ДНК в этих группах хромосом примерно одинаково: 19.17 и 19.66% по отношению ко всему мужскому кариотипу [9].

Также весьма вероятно, что в отдельных лабораториях могут наблюдаться технические различия при проведении анализа FISH-окрашенных хромосом, что требует осуществления работ по стандартизации данного типа исследований.

ВЫВОДЫ

1. Между ретроспективными оценками дозы, оцененными по частотам FISH-регистрируемых транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови людей, и первоначальными оценками дозы по частотам дицентриков или сигналам ЭПР в эмали зуба наблюдается сильная корреляция.

2. Требуется коррекция величин ретроспективной цитогенетической оценки дозы при FISH-окрашивании хромосом после исходного облучения в дозах больше 1.1 Гр, для чего (в первом приближении) можно использовать полученную линейную зависимость.

3. Использование или неиспользование возрастной зависимости для спонтанной частоты FISH-регистрируемых транслокаций не играет никакой существенной роли при ретроспективной оценке доз выше 1 Гр.

4. В работах отдельных авторов наблюдаются различия между наблюдаемыми связями регистрируемых FISH-транслокаций с первоначальными дозовыми оценками, что, по-видимому, требует большей стандартизации методов FISH-анализа транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нугис В.Ю., Снигирёва Г.П., Ломоносова Е.Е. и др. Трехцветный FISH-метод: кривые доза-эффект для транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови после гамма-облучения *in vitro* // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2020. Т. 65. № 5. С. 12–20. [Nugis V.Yu., Snigiryova G.P., Lomonosova E.E. et al. Three-color FISH method: dose-effect curves for translocations in peripheral blood lymphocyte cultures after gamma-irradiation *in vitro* // Med. Radiology and Radiat. Safety. 2020. V. 65. № 5. P. 12–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-5-12-20>
2. Ломоносова Е.Е., Нугис В.Ю., Снигирёва Г.П. и др. Цитогенетический анализ культур лимфоцитов периферической крови пациента в отдаленные сроки после аварийного облучения с помощью трехцветного FISH-метода // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т. 62. № 1. С. 5–17. [Lomonosova E.E., Nugis V.Yu., Snigiryova G.P. et al. Cytogenetic analysis peripheral blood lymphocytes cultures of patient in long terms after emergency irradiation with the help of three-color FISH method // Radiation Biology. Radioecology. 2022. V. 62. № 1. P. 5–17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869803122010064>
3. Метляева Н.А. Влияние личности на трудовую успешность, здоровье и социальную адаптацию двух участников аварии на атомной подводной лодке К-27, по данным психофизиологического обследования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 4. С. 38–41. [Metljaeva N.A. Influence of the person on labour success, health and social adaptation of two participants of failure on nuclear submarine K-27 according to psychophysiological inspections // Med. Radiology and Radiat. Safety. 2009. V. 54. № 4. P. 38–41. (In Russ.)]
4. Метляева Н.А., Щербатых О.В. Особенности социальной адаптации участников, пострадавших в результате аварии на атомных подводных лодках К-19 и К-27, по данным психофизиологического обследования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 1. С. 29–33. [Metljaeva N.A., Scherbatich O.V. Features of social adaptation of participants of the accident on the nuclear submarines K-19 and K-27 according to psychophysiological inspection // Med. Radiology and Radiat. Safety. 2016. V. 61. № 1. P. 29–33. (In Russ.)]
5. Гогин Е.Е., Емельяненко В.М., Бенецкий Б.А., Филатов В.Н. Сочетанные радиационные поражения. М.: Известия, 2000. 240 с. [Gogin E.E., Emelyanenko V.M., Beneckiy B.A., Filatov V.N. Associated radiation damages. Moscow: Izvestia, 2000. 240 p. (In Russ.)].
6. Колганов А.В., Филлин С.В., Баранов А.Е. и др. Три случая острого радиационного поражения человека от гамма-источника (иридий-192): реконструкция дозы и клиническая картина // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2002. Т. 47. № 2. С. 34–45. [Kolganov A.V., Filin S.V., Baranov A.E. et al. Three cases of acute human radiation damage inflicted by gamma source (iridium-192): dose reconstruction and clinical picture // Med. Radiology and Radiat. Safety. 2002. V. 47. № 2. P. 34–45. (In Russ.)]

7. Нугис В.Ю., Галстян И.А., Суворова Л.А. и др. Случай острого лейкоза у облученного во время аварии пациента с выявленными цитогенетическими клонами в костном мозге // Гематология и трансфузиология. 2017. Т. 62. № 2. С. 90–95. [Nugis V.Yu., Galstian I.A., Suvorova L.A. et al. The case of acute leukemia in an emergency irradiated patient with an identified cytogenetic clones in the bone marrow // Hematology and Transfusiology. 2017. V. 62. № 2. P. 90–95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-2-90-95>
8. Whitehouse C.A., Edwards A.A., Tawn E.J. et al. Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control populations // Int. J. Radiat. Biol. 2005. V. 81. № 2. P. 139–145. <https://doi.org/10.1080/09553000500103082>
9. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 240 p.
10. Жумадилов К.Ш., Иванников А.И., Степаненко В.Ф. и др. ЭПР-дозиметрия населения, проживающего вблизи радиоактивного следа после ядерного испытания 29 августа 1949 г. на Семипалатинском испытательном полигоне // Радиация и риск. 2017. Т. 26. № 4. С. 55–60. [Zhumadilov K.Sh., Ivannikov A.I., Stepanenko V.F. et al. EPR dosimetry among the population living in proximity to radioactive trace after the nuclear test on 29 August, 1949 at the Semipalatinsk nuclear test site // Radiation and Risk. 2017. V. 26. № 4. P. 55–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2017-26-4-74-83>
11. Awa A. Mutation Research at ABCC/RERF: cytogenetic studies of atomic bomb exposed population // Mutat. Res. 2003. V. 543. № 1–2. P. 1–15. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(02\)00071-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(02)00071-6)
12. Tucker J.D. Reflections on the development and application of FISH whole chromosome painting // Mutat. Res. / Reviews in Mutation Research. 2015. V. 763. Complete. P. 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.11.006>
13. Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K., Mikhailova G.F. et al. Novel data set for retrospective biodosimetry using both conventional and FISH chromosome analysis after high accidental overexposure // Appl. Radiat. Isotop. 2000. V. 52. № 5. P. 1149–1152. [https://doi.org/10.1016/s0969-8043\(00\)00062-2](https://doi.org/10.1016/s0969-8043(00)00062-2)
14. Sevan'kaev A.V., Lloyd D.C., Edwards A.A. et al. A cytogenetic follow-up of some highly irradiated victims of the Chernobyl accident // Radiat. Prot. Dosim. 2005. V. 113. № 2. P. 152–161. <https://doi.org/10.1093/rpd/nch435>
15. Natarajan A.T., Santos S.J., Darroudi F. et al. ¹³⁷Cesium-induced chromosome aberrations analysed by fluorescence in situ hybridization: Eight years follow up of the Goiânia radiation accident victims // Mutat. Res. 1998. V. 400. № 1. P. 299–312. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(98\)00021-9](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(98)00021-9)
16. Camparoto M.L., Ramalho A.T., Natarajan A.T. et al. Translocation analysis by the FISH-painting method for retrospective dose reconstruction in individuals exposed to ionizing radiation 10 years after exposure // Mutat. Res. / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2003. V. 530. № 1–2. P. 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(03\)00132-5](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(03)00132-5)
17. Sakamoto-Hojo E.T. Lessons from the accident with ¹³⁷Cesium in Goiania, Brazil: Contributions to biological dosimetry in case of human exposure to ionizing radiation // Mutat. Res. / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2018. V. 836. Part A. P. 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.05.019>
18. Guerrero J.M., Dugue D., Fernandez P. et al. Twenty-two years later: Consistent dose estimation of an accidental overexposure by retrospective biological dosimetry // EPR BioDose 2022, EPR BioDose, Mar 2022, Okayama, Japan, 2022. hal-03665556. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03665556>. Submitted on 11 May 2022.
19. Lingholm C., Edwards A. Long-term persistence of translocations in stable lymphocytes from victims of a radiological accident // Int. J. Radiat. Biol. 2004. V. 80. № 8. P. 559–566. <https://doi.org/10.1080/09553000412331283498>
20. Нугис В.Ю., Севан'каев А.В., Хвостунов И.К. и др. Результаты 25-летнего цитогенетического обследования лиц, подвергшихся облучению в различных дозах при аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 81–90. [Nugis V.Yu., Sevan'kaev A.V., Khvostunov I.K. et al. The results of 25 years of cytogenetic investigation of survivors exposed to different doses of irradiation in the Chernobyl accident // Radiation Biology. Radioecology. 2011. V. 51. № 1. P. 81–90. (In Russ.)]
21. Liu Q.-J., Lu X., Zhao H. et al. Cytogenetic analysis in 16-year follow-up study of a mother and fetus exposed in a radiation accident in Xinzhou, China // Mutat. Res. / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2013. V. 755. № 1. P. 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.05.015>
22. Chen Y., Jin C.-Z., Zhang X.-Q. et al. Seventeen-year follow-up study on chromosomal aberrations in five victims accidentally exposed to several Gy of ⁶⁰Co γ-rays // Radiat. Environ. Biophys. 2009. V. 48. № 1. P. 57–65. <https://doi.org/10.1007/s00411-008-0203-y>
23. Liu Q., Cao J., Wang Z.Q. et al. Dose estimation by chromosome aberration analysis and micronucleus assays in victims accidentally exposed to ⁶⁰Co radiation // Br. J. Radiol. 2009. V. 82. № 984. P. 1027–1032. <https://doi.org/10.1259/bjr/62484075>
24. Ramalho A.T., Nascimento A.Ch., Natarajan A.T. Dose assessments by cytogenetic analysis in the Goiania (Brazil) radiation accident // Radiat. Prot. Dosim. 1988. V. 25. № 2. P. 97–100 (1988). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a080358>
25. Kashparov V.A., Lundin S.M., Zvarych S.I. et al. Territory contamination with the radionuclides representing the fuel component of Chernobyl fallout // Sci. Total Environ. 2003. V. 317. № 1–3. P. 105–119. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(03\)00336-X](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(03)00336-X)
26. da Silva M.A., Lemes M., dos Santos O.R. Study of chromosome aberrations induced in human lymphocytes following irradiation with ⁶⁰Co and ¹³⁷Cs *in vitro*. Available at: www.ipen.br/biblioteca/cd/inac/1997/EN-AN/E01_335.PDF. Accessed October 30, 2022.

Three-Color FISH Method: A Comparison of Retrospective Cytogenetic Dose Estimations in Different Patients Undergoing Acute Emergency Irradiation

E. E. Lomonosova^a, V. Yu. Nugis^{a,#}, M. G. Kozlova^a, V. A. Nikitina^a,
I. A. Galstyan^a, and G. P. Snigiryova^b

^a*State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

^b*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia*

[#]*E-mail: nugisvju@list.ru*

This work presents the results of the use of three-color FISH-staining of chromosomes (DNA probes to 1, 4 and 12 pairs of chromosomes) for the cytogenetic study of peripheral blood lymphocyte cultures of four patients at different times after irradiation in various emergency situations. All victims had initial dose estimations: one by EPR signal in the tooth enamel (1.12 Gy) and three by the dicentric frequencies (1.9; 3.2 and 4.3 Gy). There was a strong significant linear correlation between the observed translocation frequencies and the initial dose estimations. Retrospective indication of the dose by translocation frequencies was carried out with the help of own dose-effect curve, the obtained on the basis of experiments with the irradiation of blood of healthy donors in vitro. At the same time, dose estimates in the long terms after irradiation in three of these patients with the greatest lesion were significantly lower than they were established earlier (1.26; 2.06 and 2.47 Gy). The coincidence of the initial and repeated results was observed only in one remaining patient.

Keywords: peripheral blood lymphocyte cultures, acute irradiation, three-color FISH-method, translocations, retrospective dose estimation

УДК 616.89-008.454:614.876:615.849:577.2:539.1.047

РИСКИ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИЙ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

© 2023 г. Г. Д. Засухина^{1,*}, Т. Н. Максимова²

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

*E-mail: zasukhina@vigg.ru

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.

После доработки 20.03.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

В обзоре приводятся данные ряда авторов по риску развития психогенных расстройств, главным образом депрессий как наиболее тяжелой патологии, после аварий на АЭС: Три Майл Айленд, Чернобыль, Фукусима. При этом важным представляется развитие депрессий даже через много лет после аварии. Во второй части обзора приводятся сведения о развитии депрессий у пациентов с раком головы и шеи, получавших радиотерапию головы. Число патологий в этой группе достоверно превышает показатель развития патологий у пациентов с другими видами рака. Обсуждается роль некодирующих РНК в патогенезе радиоиндуцированных депрессий. Предполагается использование их в качестве мишеней для специфической терапии депрессий.

Ключевые слова: депрессия, радиация, аварии на АЭС

DOI: 10.31857/S086980312303013X, **EDN:** XZQQPA

Люди различаются неодинаковой чувствительностью к радиации. По этой причине радиация по-разному воздействует на разных индивидуумов, вызывая изменения в одном органе или ткани и не оказывая влияния на другие. Это обусловлено полиморфизмом генов и некодирующих РНК, играющих роль регуляторов, которые резко отличаются у разных индивидов.

Последствиями радиации в больших дозах наиболее часто известны лейкозы, кишечные расстройства, солидные опухоли. В последнее время внимание исследователей привлекают изменения в психической деятельности человека: появление депрессий, тревожных длительных состояний, возникающих после аварийных ситуаций, а также вследствие радиотерапии при некоторых видах рака. В последнее время увеличение возможности террористических актов с использованием “грязной” бомбы или радиоактивных элементов делает актуальным изучение последствий этих воздействий на различные органы, в том числе и на мозговые структуры с целью предупреждения этих явлений. Кроме того, предполагаемые длительные космические полеты, компонентом которых является длительное воздействие радиации, также требуют учета возможных реакций когнитивных функций у индивидов, характеризующихся не только наследственной предрасположенностью, заранее трудно определяемой,

но и повышенной чувствительностью к космическому облучению [1]. Депрессии и длительные тревожные состояния могут с определенной частотой встречаться в таких ситуациях, что безусловно требует специфической профилактики и терапии.

Депрессии занимают 2-е место среди заболеваний человека, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии [2]. Наследуемость оценивается в 31–42%, однако при рассмотрении тяжести заболевания (раннее начало, частота рецидивов) наследственность этой патологии может достигать 70%. Патогенез депрессий связан с дисрегуляцией серотонинергической, норадренергической, дофаминергической и глутаматергической системами. Нейрогенез находится под регуляцией сети транскрипционных факторов, микро-РНК, длинных РНК и различных сигнальных путей. При этом отмечено изменение метилирования, модификации гистонов, транспозонов, длины теломера.

Проблема развития депрессий, тревожных состояний после воздействия радиации в последнее время рассматривается в двух аспектах: психологические последствия у людей после ядерных катастроф в Три Майл Айленд, Чернобыле и Фукусиме и появление этих последствий у пациентов с различными видами рака после радиотерапии. Для развития депрессии нет данных о дозовой зависимости радиации.

ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПОПУЛЯЦИЮ ЛЮДЕЙ, ПЕРЕЖИВШИХ ЯДЕРНЫЕ АВАРИИ НА АЭС

В эту группу обследования были включены люди, проживающие в регионах аварий, ликвидаторы на АЭС, эвакуированные после аварии. Анализ данных по когнитивным последствиям радиационных аварий выявил повышенный уровень посттравматических расстройств, депрессий и тревожных состояний [3]. Резиденты в регионе Три Майл Айленд (1979 г.) характеризовались симптомами стресса, сопровождаемыми в некоторых случаях повышением уровня катехоламина (87 обследованных и 35 в контрольной группе) даже в 1984 г. Психологические симптомы были хронически повышены у резидентов, оставшихся после аварии. Интересно, что эвакуированные люди даже через несколько лет после аварии показали более высокие риски развития посттравматических симптомов стресса. Данные после чернобыльской аварии (1986 г.) выявили депрессивные симптомы даже спустя 18 лет, например, у рабочих, осуществляющих очищение помещений после аварии по сравнению с контрольной группой [4]. Огромный массив исследований был представлен авторами после аварии на Фукусиме (2010 г.). В табл. 1 представлены некоторые данные из обобщающих сведений, собранных разными авторами по показателям депрессивных симптомов, тревожных состояний, симптомов психологического дистресса, тенденций к развитию депрессивных состояний, риску суицидальных случаев, гендерных различий, проявлению психологических нарушений спустя годы после аварии, а также у эвакуированных сразу после аварии. Из всех психогенных расстройств, возникающих после действия радиации, с нашей точки зрения наиболее тяжелыми являются депрессии, характеризующиеся расстройствами аффективной сферы, длительным изменением настроения, двигательной заторможенностью, т.е. депрессия оказывает влияние на трудоспособность человека, его взаимоотношения с людьми. При этом достаточно часто возникают суицидальные попытки [3]. В табл. 1 приведены данные по частоте встречаемости депрессивных симптомов и депрессий при анализе огромного массива данных, собранных в разные годы после аварии в разных возрастных и гендерных группах, находящихся вблизи АЭС, являющихся аборигенами или ликвидаторами на станции, а также эвакуированные сразу или спустя несколько лет после аварии. Авторы учитывают роль самой аварии как триггера последующих проявлений психологического дистресса. При этом подчеркивается огромная роль индивидуальных различий в ответ на стрессовое воздействие. Следует учитывать также неодинаковость в чувствительности людей к действию радиации, что определяется особенностями

ми генетического полиморфизма. Интересно, что посттравматические изменения были отмечены у матерей и детей, проживающих 10 лет в регионах с невысоким уровнем радиации в районе Фукусима. Среди 18741 матери, имеющих детей в возрасте 4, 18, 42 мес. в 2015 г. психологические симптомы были выше у обследуемых по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о длительности психологических изменений не только у матерей, но и у детей, проживающих в загрязненной зоне [5]. Через 30 лет после Чернобыльской аварии было обследовано 116655 взрослых с заболеваниями щитовидной железы, из них 115191 были изучены с точки зрения психологических проблем: депрессии, суицидальные попытки и другие психологические проблемы. Во время аварии обследуемым было около 6 лет или они были еще в организме матери. Тиреоидные узлы были обнаружены у 1.7% взрослых (1967 человек), депрессии — у 13.2% (15399 человек), суицидальные идеи — у 5.3% (813 человек), суицидальные попытки — у 2.3% (354 человека). Компонентами депрессий были: плохое настроение, сложности межперсонального общения, длительное плохое самочувствие. Депрессия чаще встречалась у женщин (77%). Авторы пришли к заключению, что взрослые спустя многие годы имели нарушения щитовидной железы, депрессии и суицидальные наклонности [4].

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСТРЕСС У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ, ПОЛУЧАЮЩИХ РАДИОТЕРАПИЮ

В ряде работ было показано, что предиктором развития депрессий до применения радиотерапии были перманентные посттравматические депрессивные симптомы у некоторых пациентов. При этом пациенты с раком головы и шеи (Г и Ш) характеризовались повышенным уровнем суицидальных попыток, в 3 раза превышающим общепопуляционные уровни, что делает необходимым психологическую поддержку этих пациентов до и после радиотерапии [6]. Авторы разделяли депрессии на средние, умеренные и тяжелые. Средние и тяжелые формы депрессий наблюдались через 5 и даже 9 нед: депрессии были у 34% на 5-ю неделю лечения (радиотерапия), 24% — на 12-ю неделю после начала лечения. Средние и тяжелые случаи депрессий были отмечены через 1 и 2 мес. после радиотерапии. Интересно, что высокий уровень образования отрицательно ассоциировался с депрессиями. Важно подчеркнуть, что развитие депрессий, тревожных состояний, усталости, снижения качества жизни у пациентов с Г и Ш были чаще не только в сравнении с общепопуляционными показателями, но и по сравнению с пациентами с раками других локализаций [7, 8]. Так, применение радиотерапии при раке груди не

Таблица 1. Психологические последствия аварии на Фукусиме АЭС (по статье С. Longmuir, V. Agyapong, 2021)
Table 1. Psychological consequences of the Fukushima nuclear disaster (C. Longmuir, V. Agyapong, 2021)

Контингент	Период	Результат
Студенты колледжа (женщины), 288 человек	Декабрь, 2015 г.	46.5% студентов имели депрессивные симптомы
Ликвидаторы, 531 человек	Август-октябрь, 2013 г.	91.6% сообщали о тревожном состоянии
Эвакуированные, 241 человек	Декабрь, 2011 г.	66.8% имели симптомы депрессии
Взрослые эвакуированные без симптомов депрессии, 438 человек	Май 2010 г. — май 2013 г.	37.2% имели тенденцию к депрессии, которая была ассоциирована в основном у женщин более старшего возраста и с меньшей социальной активностью
Резиденты (351 женщина, 115 мужчин), Hirakata, Otsu	Декабрь 2011 г. — май 2012 г.	23% женщин и 17% мужчин имели признаки депрессии
Рабочие прибрежных городов, которые были в начале эвакуированы, 168 человек	Март — октябрь, 2013 г.	17.9% имели критерии депрессии; 8.9% — характеризовались риском к суициду
Женщины, живущие в Фукусиме, которым была зарегистрирована беременность в течение 1 года, 8196 человек	Август 2010 г. — июль 2011 г.	28% женщин имели депрессию. У женщин, проживающих близко к реактору, были выявлены более высокие показатели депрессивных симптомов
Женщины, живущие в Фукусиме, у кого была зарегистрирована беременность в течение 2-летнего периода, 13 169 человек	Август 2011 г. — июль 2012 г., август 2012 г. — июль 2013 г.	25% матерей имели депрессивные симптомы в 2012 г. и 24% — в 2013 г. Повышение радиации ассоциировалось с депрессивными симптомами

вызывало каких-либо когнитивных расстройств. Анализ 782 статей, из которых 776 были посвящены пациентам с раком Г и Ш, получивших радиотерапию, показал преобладание депрессий, доля которых в среднем составляла 63% с огромной индивидуальной гетерогенностью ответа на лечение [6]. Возможно, что облучение мозга при раке Г и Ш, приводящее часто к депрессиям, связано с повышенной чувствительностью систем, лежащих в основе развития этой патологии, которая связана с дисрегуляцией серотонинергической, холинергической, норадренергической, дофаминергической системами. Определенные надежды на определение мишеней для лечения депрессий связывают с микро- и длинными-РНК, обычно экспрессирующихся специфически в зависимости от ткани и типа клеток. В процессе развития в головном мозге регулируется 20–40% микро-РНК из 2000 имеющихся в геноме человека. При этом одни микро-РНК-124, 128 экспресси-

руются в нейронах, другие микро-РНК-23, 26 и 29 в астроцитах. С суицидальным поведением выявлена ассоциация микро-РНК 1859. Определенная роль в развитии депрессий принадлежит длинным-РНК, закодированным на хромосоме 10 и хромосоме 3, что может быть использовано в качестве мишеней для терапии, так как повышение уровня экспрессии этих структур свидетельствует об их вовлеченности в патологию [10]. Естественно, что применение радиации изменяет дисбаланс между генами и некодирующими РНК в условиях развития депрессивных состояний, при этом могут быть зарегистрированы биомаркеры, которые, с одной стороны, могут служить мишенями для терапии, а с другой — маркерные РНК, в частности, их поведение в ответ на лечение антидепрессантами может говорить об эффективности применяемых препаратов.

В экспериментах на мышах было показано, что облучение (5 Гр) мышей в 3-дневном возрасте

приводило к развитию депрессий во взрослом состоянии [9]. При этом были выявлены нейрпатологические изменения в гиппокампусе. На 1-, 7- и 120-й дни после облучения изучали экспрессию микро-РНК-34а-5р, которая была повышена, а другой компонент TialmРНК (Т-клеточный интраплазматический антиген 1) был ингибирован. Эти данные были получены не только при исследованиях на животных, но и в стволовых клетках, при раннем облучении животных при активации, микро-РНК34а-5р-Tia1, что указывает на включение этих компонентов в патогенез взрослой депрессии. Авторы предполагают, что ингибирование этого пути в качестве мишени терапии может предохранить развитие радиационно-индуцированного патогенеза депрессии. Другие авторы изучали роль полиморфизма длинной PTENP1 и rs1799864 в радиотерапевтической индукции когнитивных расстройств у пациентов с глиомой [10]. При этом показана также связь с микро-РНК19б с генами, которые в одних случаях повышают экспрессию, в других — уменьшают.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно сказать, что влияние радиации на разные системы организма недостаточно изучено. Так, Yen P. и соавт. [11] показали повышенный риск развития депрессий у детей раннего возраста, которые длительное время подвергались облучению малыми дозами радиации, проживающих в строениях, построенных до 1992 г. Из обследованных 1621 человека с марта 2009 г. до декабря 2009 г. было выявлено 18.7% людей с депрессией. Авторы считают также одной из причин этой патологии — роль психологического стресса, конечный эффект которого может проявиться спустя много лет. Перспективным представляется установление связей между генами и их регуляторами — некодирующими РНК, которые могут служить, с одной стороны, мишенями для специфической терапии, а с другой стороны — оценивать эффективность препаратов. Безусловно радиация вызывает дисбаланс генов и некодирующих РНК.

Таким образом, можно констатировать, что развитие депрессий при действии радиации зависит прежде всего от особенностей генотипа человека, удаленности, например, от места аварии, дозы радиационного воздействия, времени после облучения. При радиотерапии ведущий фактор развития депрессивных состояний принадлежит индивидуальным особенностям генотипа и вида опухоли, так как после радиотерапии головы депрессии развиваются намного чаще, чем при других типах злокачественных преобразований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ушаков И.Б. Космос, радиация, человек. М.: Научная книга, 2021. С. 1–349. [Ushakov I.B. Kosmos, radiaciya, chelovek. M.: Nauchnaya kniga, 2021. P. 1–349 (In Russ.)]
2. Мустафин Р.Н., Еникеева Р.Ф., Давыдова Ю.Д., Хуснутдинова Э.С. Роль эпигенетических факторов в развитии депрессивных расстройств // Генетика. 2018. Т. 54. № 12. С. 1376–1389. [Mustafin R.N., Enikeeva R.F., Davydova Yu.D., Husnutdinova E.S. Rol' epigeneticheskikh faktorov v razvitii depressivnykh rasstrojstv // Genetika. 2018. V. 54. № 12. P. 1376–1389 (In Russ.)]
3. Longmuir V. Agyapong Social and Mental Health Impact of Nuclear Disaster in Survivors-A Narrative Review // Behav. Sci. 2021. P. 2–23.
4. Contis J., Foley T. Depression, suicide ideation, and thyroid tumors among Ukrainian adolescents exposed as children to Chernobyl radiation // J. Clin. Med. Res. 2015. V. 7. P. 332–338.
5. Tsutsui Y., Ujile T., Takaya R., Tominaga M. Five-year post-disaster mental changes-Mothers and children living in low-dose contaminated Fukushima regions // PloS One. 2020. V. 15. P. 0243367.
6. Nayak S., Sharan K., Chakrabarty et al. Psychological distress of head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review // Asian Pacific J. Cancer Prevent. 2022. V. 23. P. 1827–1835.
7. Hammermuller C., Hinz A., Dietz A., Wichman G. et al. Depression, anxiety, fatigue, and quality of life in a large sample of patients suffering from head and neck cancer in comparison with general population // BMC Cancer. 2021. P. 1–11.
8. Lee Yu, Chi-Fa Hung, Chih-Yen Chien et al. Comparison of prevalent and associated factors of depressive disorders between patients with head and neck cancer and those with lung cancer at a tertiary hospital in Taiwan- a cross-sectional study // BVJ Open. 2020. V. 10. P. 1136.
9. Wang H., Ma Z., Shen H., Wu Z. et al. Early Life Irradiation-induced Hypoplasia and Impairment of Neurogenesis in the Dentate Gyrus and Adult Depression are Mediated by MicroRNA-34a-5p T-cell Intracytoplasmic Antigen-1 Pathway // Cells. 2021. V. 10. P. 2476.
10. Sen Yang, Zhan Fu, Yan Zhang, Bao Fu, Li Dong. Rs7853346 Polymorphism in lncRNA-PTEN1 and rs1799864 Polymorphism in CCR2 are Associated with Radiotherapy-induced Cognitive Impairment in Subjects with Glioma via Regulating PTENP1-miR19b-CCR2 Signaling Pathway // Biochem. Genet. 2022. V. 60. P. 1159–1176.
11. Yen P., Feng Lin, Chang W., Wang J. et al. Risk factors of depression after prolonged low-dose rate environmental radiation exposure // Int. J. Radiat. Biol. 2014. V. 90. P. 859–866.

Risk of Depressions after Radiation

G. D. Zasukhina^{a, #} and T. N. Maximova^a

^a*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Science, Moscow, Russia*

^b*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

[#]*E-mail: zasukhina@vigg.ru*

The review provides data from a number of authors on the risk of developing psychogenic disorders, mainly depression as the most severe pathology, after accidents at nuclear power plants: Three Mile Island, Chernobyl, Fukushima. At the same time, it is important to develop depression even many years after the accident. The second part of the review provides information on the development of depression in patients with head and neck cancer who received head radiotherapy. The number of pathologies in this group significantly exceeds the indicator of the development of pathologies in patients with other types of cancer. The role of non-coding RNAs in the pathogenesis of radio-induced depression is discussed. They are supposed to be used as targets for specific therapy of depression.

Keywords: depression, radiation, accidents at nuclear power plants

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 612.014.482:591.481.1:615.27:599.32:636.7:57.084.1

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО РАДИАЦИОННОГО СИНДРОМА У МЕЛКИХ И КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2023 г. М. В. Васин¹, Л. А. Ильин², Ю. Н. Чернов³, И. Б. Ушаков^{2,*}

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

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

*E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru

Поступила в редакцию 18.08.2022 г.

После доработки 25.12.2022 г.

Принята к публикации 25.01.2023 г.

В опытах на мышах, крысах, морских свинках и собаках проведена оценка эффективности метаболической коррекции церебрального радиационного синдрома как модели цитотоксической гипоксии головного мозга. Использовали никотиновую и янтарную кислоты и препарат Эссенциале. Животных подвергали тотальному облучению импульсным потоком электронов с энергией 5–8 и 16–20 МэВ в дозах 85–110 или 500–570 Гр, или воздействию γ -излучения в дозе 100 Гр. Регистрировали частоту и время появления атаксии и судорог, а также динамику гибели животных после облучения. Никотиновая и янтарная кислоты (по 500 мг/кг) и препарат Эссенциале (20 мг/кг по никотинамиду) снижали частоту и отдаляли время появления атаксии и судорог в равной мере как у мелких лабораторных животных, так и у собак. В опытах на крысах после облучения в дозе 100 Гр под действием радиации и Эссенциале не выявлено существенного изменения когнитивной функции животных по тесту принятия решения при первом предъявлении новой задачи.

Ключевые слова: церебральный радиационный синдром, атаксия, судороги, никотиновая кислота, янтарная кислота, никотинамид, собаки, мелкие лабораторные животные

DOI: 10.31857/S0869803123020133, **EDN:** FGTYBV

Механизм церебрального радиационного синдрома (ЦРС) тесно связан с развитием острой гипоксии головного мозга [1, 2]. Пусковым механизмом ЦРС является повреждение высокими дозами радиации нейроцитов, прежде всего, пирамидальных клеток 3-го и 5-го слоя и клеток Пуркинью коры головного мозга и пирамидальных клеток в гиппокампе [3]. Внутриклеточная гипоксемия в нейронах инициируется каскадом событий, связанных с индуцируемыми радиацией хромосомными поломками. На уровне ауторегуляции включается механизм активации репарации ДНК через аденозин дифосфорибозил трансферазу. Данный процесс сопровождается чрезмерным потреблением НАД⁺ и снижением его содержания в клетке и, как следствие, нарушения клеточного дыхания — уменьшением в клетке уровня АТФ, что является основным биохимическим последствием острой клеточной гипоксии [4].

А.В. Носов и соавт. успешно испытали два подхода метаболической коррекции ЦРС путем поддержки уровня НАД⁺ после облучения, блокируя поли(АДФ-рибоза) полимеразу 1 никотинамидом и стимулируя НАД⁺-независимое окисле-

ние в дыхательной цепи сукцинатом [5, 6]. В настоящем исследовании проводилась оценка данных подходов коррекции ЦРС на крупных животных (собаках) в сравнении с их эффективностью на более мелких млекопитающих (мыши, крысы, морские свинки), различающихся по своей радиочувствительности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Опыты проведены на мышах-самках (СВА · С57Bl/6)F₁ массой 24–26 г, беспородных белых крысах-самках массой 240–270 г, морских свинок обоего пола массой 200–250 г и собаках обоего пола массой 6.1–9.2 кг. Лабораторных грызунов получали из питомника “Столбовая”. Эксперименты выполнены в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины (ГНИИИАиКМ) с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биоэтике ГНИИИАиКМ (номер протокола этической комиссии 8).

Таблица 1. Противосудорожная активность препаратов субстратной коррекции при профилактическом применении (в/бр) за 20–30 мин перед воздействием облучения на крыс импульсным потоком электронов с энергией 16–20 МэВ в дозе 500–580 Гр при мощности дозы 50 Гр/с

Table 1. Anticonvulsant activity of substrate correction products in prophylactic administration (IP) 20–30 min prior to irradiation of rats with 16–20 MeV pulsed electron flux at 500–580 Gy at 50 Gy/s

Группы	Доза препарата, мг/кг	Доза облучения, Гр	Число животных	Боковое положение, %	Судороги, %
Эссенциале	20–25 (по никотинамиду)	500–520	31	93.6	6.5*
Контроль на облучение	—	500–520	28	92.9	35.7
Никотиновая кислота	500	520	45	80.0*	2.2*
Контроль на облучение	—	520	35	97.1	42.9
Янтарная кислота	500	520–580	48	85.4	4.2*
Контроль на облучение	—	520–580	32	87.5	40.6

* $p < 0.05$ по сравнению с контролем на воздействие облучения.

На животных воздействовали: импульсным потоком электронов с энергией 5–8 и 16–20 МэВ с амплитудой тока 100–150 мкА в дозах от 85–115 до 500–580 Гр при мощности дозы 10–15 и 50 Гр/с; γ -излучением в дозе 100 Гр при мощности дозы 17.6 Гр/мин. Облучение γ -квантами проводили от источника ^{60}Co (1.25 МэВ) на установке “Хизотрон” (ЧССР). Дозиметрию проводили с помощью клинического дозиметра типа 27012 (ГДР). Облучение в полях тормозного γ -излучения импульсного электронного пучка осуществлялось на электронном линейном ускорителе ЛУЭ-8.5 в Институте биофизики МЗ СССР/РФ.

Препараты мелким животным вводили внутривенно (в/вр): янтарную и никотиновую кислоту в дозе 500 мг/кг за 30 мин до облучения, препарат Эссенциале (“Bosnalijek”, Босния и Герцеговина) в виде раствора, содержащего в 5 мл фосфолипиды 250 мг, пиридоксин 2,5 мг, цианокобаламин 10 мкг, натрий д-пантотенат 1.5 мг и никотинамид 25 мг [7]. Дозы препарата составляли 2.5–25 мг/кг по никотинамиду за 5–20 мин до облучения. Собакам Эссенциале вводили внутривенно (в/в) в дозе 20 мг/кг по никотинамиду за 5–10 мин или через 5 мин после облучения.

Противолучевую эффективность препаратов оценивали по изменению течения клинической картины ЦРС и динамике смертности животных в первые сутки после облучения. Когнитивную функцию крыс определяли по методике [8].

Достоверность полученных результатов исследования оценивали по параметрическим и непараметрическим критериям: по t -критерию Стьюдента, по точному критерию Фишера и критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены данные по клинической картине ЦРС в опытах на крысах в виде бокового положения животных в течение первых минут после облучения, отражающего состояние спутанности сознания и дезориентации, с последующим развитием у ~40% животных судорог — симптоматики, характерная для проявления острой церебральной аноксии [9]. Гибель крыс завершалась к концу суток после облучения. Профилактические применения янтарной и никотиновой кислот, а также препарата Эссенциале практически полностью купировали появление пострадиационных судорог, но не оказывали существенного влияния на процессы дезориентации, потери сознания и смертности животных после облучения (табл. 1).

В опытах на мышах изучена дозовая зависимость защитного эффекта Эссенциале при ЦРС (табл. 2). В контрольной группе (560 Гр) животные погибали в течение первых минут после облучения. На данный срок Эссенциале в дозах 5–20 мг/кг по никотинамиду сохранял жизнь всем или большинству мышей. К 5-му часу после облучения снижение смертности животных в 2 раза имело место только для оптимальной дозы препарата.

В опытах на морских свинках Эссенциале в тех же дозах “отодвигал” 2–3-кратно время появления судорог, а в оптимальной дозе при применении до и после облучения снижал их частоту в 2 раза (табл. 3).

Существует дифференциация по чувствительности разных клеток головного мозга к острой гипоксии. Наиболее ранимыми из них являются нейроны гиппокампа, где в субгранулярной зоне

Таблица 2. Влияние Эссенциале на динамику смертности мышей от церебрального радиационного синдрома при воздействии импульсным потоком электронов с энергией 16–20 МэВ в дозе 570 Гр при мощности дозы 50 Гр/с
Table 2. The effect of Essentiale on the mortality dynamics of mice from cerebral radiation syndrome when irradiated with pulsed electron flux with energy of 16–20 MeV at a dose of 570 Gy at a dose rate of 50 Gy/s

Группы	Доза по никотин-амиду, мг/кг	Число мышей	Гибель животных, %	
			сразу после облучения	через 5 ч после облучения
Эссенциале	20	30	0*	46.7*
	10	20	5.0*	95.0
	5	20	35.0*	100
	2.5	20	95.0	100
Контроль на облучение	—	53	96.2	100

* $p < 0.05$ по сравнению с контролем на воздействие облучения.

Таблица 3. Противосудорожная активность Эссенциале при церебральном радиационном синдроме у морских свинок после воздействия импульсным потоком электронов с энергией 5–6 МэВ в дозе 100–110 Гр при мощности дозы 50 Гр/с
Table 3. Essentiale anticonvulsant activity in cerebral radiation syndrome in guinea pigs after 5–6 MeV pulse electron flux irradiation at a dose of 100–110 Gy at a dose rate of 50 Gy/s

Группы	Доза по никотин-амиду, мг/кг	Число животных	Судороги, %	Время появления судорог, мин
Эссенциале	20	60	56.7*	156.6 ± 8.7*
	10	20	80.0	130.8 ± 7.0*
	5	20	95.0	111.9 ± 5.0*
	2.5	15	100.0	113.4 ± 12.1*
Контроль на облучение	—	30	96.7	56.6 ± 1.5

Примечание. Эссенциале вводили в/бр в дозе 20 мг/кг по никотинамиду за 5–10 мин до и через 30 мин после облучения.
 * $p < 0.05$ по сравнению с контролем облучения.

зубчатой извилины есть очаги нейрогенеза [10], и мозжечка с высоким энергопотреблением и интенсивностью клеточного дыхания [9]. По этой причине наиболее чувствительным показателем ЦРС является проявление атаксии как нарушение функции мозжечка. В табл. 4 представлены данные по способности крыс покидать ванну с водой путем вылезания из нее с помощью узкой рейки, установленной верхним концом на краю норки для животного [8]. Эта задача для крысы при первом предъявлении является новой, но животное решает ее благодаря инстинкту быстро в течение нескольких секунд. Для облученных в дозе 100 Гр крыс при сохранении сознания трудности для выполнения такой реакции возникают из-за выраженной пострadiационной атаксии. После принятия решения половина облученных животных не может покинуть ванну, остальные с трудом выбираются из нее, затрачивая на это в 2 раза больше времени, чем в группе биологического контроля. Эссенциале практически полностью в этих условиях устранял атаксию, что позволяло животному выполнить задачу со временем, равнозначным с показателем у интактных

животных. В этих условиях облучение в дозе 100 Гр самостоятельно или на фоне действия Эссенциале не оказывало существенного влияния на когнитивную функцию крыс по тесту принятия решения при первом предъявлении новой задачи (табл. 4).

В опытах на собаках оценивали, насколько сохраняется эффективность Эссенциале при ЦРС у животных, стоящих на более высокой ступени в эволюционном развитии и с более близкой к человеку клинической картиной лучевого поражения. Как видно из данных табл. 5, препарат обладал достаточно выраженной противосудорожной активностью как в случае его применения как до, так и после облучения без существенного влияния на проявления первичной реакции на облучение в виде рвоты и диареи.

Тем не менее благоприятный эффект метаболической коррекции ЦРС с помощью никотиновой кислоты и ее амида — никотинамида или янтарной кислоты ограничен по времени своего проявления первыми часами после облучения. В дальнейшем на фоне развития эксайтотоксичности набирает силу фаза общей церебральной

Таблица 4. Влияние Эссенциале (20 мг/кг по никотинамиду в/бр за 20 мин до воздействия γ -излучения в дозе 100 Гр при мощности дозы 17.6 Гр/мин) на решение задачи крысами по методу [8]**Table 4.** Effect of Essentiale (20 mg/kg on nicotinamide IP 20 min before γ irradiation in a dose of 100 Gy at dose rate 17.6 Gy/min) on the achievement of the goal by rats according to the method [8]

Группы	Число животных	Время принятия решения, мин	Принятие решения, %	Время выполнения решения, мин	Решение задачи, %
Биологический контроль	14	0.47 ± 0.075	100	0.86 ± 0.14	92.9
Контроль на облучение	14	0.70 ± 0.12	92.9	$1.57 \pm 0.12^*$	50.0*
Эссенциале	15	0.46 ± 0.045	100	$1.04 \pm 0.096^{**}$	80.0

* $p < 0.05$ по сравнению с группой биологического контроля.** $p < 0.05$ по сравнению с контролем на облучение.**Таблица 5.** Противосудорожная активность Эссенциале при церебральном радиационном синдроме у собак после воздействия импульсным потоком электронов с энергией 8 МэВ в дозе 85–95 Гр при мощности дозы 10–15 Гр/с**Table 5.** Essentiale anticonvulsant activity in cerebral radiation syndrome in dogs after irradiation with an 8 MeV pulsed electron stream at a dose of 85–95 Gy at a dose rate of 10–15 Gy/s

Группы	Число животных	Диарея		Рвота		Атаксия		Судороги	
		%	время после облучения, мин	%	время после облучения, мин	%	время после облучения, мин	*, %	время после облучения, мин
Эссенциале 10 мин до облучения	9	88.8	15.7 ± 3.0	100	12.3 ± 1.3	22.2*	76.5	22.2*	86.5
Эссенциале 5 мин после облучения	5	60.0	22.5	100	9.6 ± 2.2	0*	—	0*	—
Контроль облучения	16	81.2	14.7 ± 1.4	93.8	11.1 ± 0.82	100	15.4 ± 4.1	100	36.9 ± 5.0

* $p < 0.05$ по сравнению с контролем облучения.

токсемии и воспалительной реакции как итог радиационного повреждения тканей головного мозга. Эти сдвиги приводят к отеку мозга и гибели организма в течение первых или вторых суток после облучения в зависимости от дозы радиации и радиочувствительности животного [3].

Снижение проявления острой гипоксии тканей головного мозга с помощью никотинамида позволяет повышать устойчивость животных при “подъеме” в барокамере на высоту 10 км или воздействию перегрузок “голова–таз” +Gz до 25 ед. [11], а также при ишемии головного мозга при перевязке сонных артерий или при его травматическом повреждении [12–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболическая коррекция ЦРС с помощью никотиновой кислоты и ее амида — никотинамида, а также янтарной кислоты позволяет снижать степень тяжести острой цитотоксической гипоксии головного мозга при воздействии сверхсмертельных доз радиации большой интенсивности и клинических ее проявлений в виде атаксии и судорожного синдрома. Патогенетическая ос-

нова острой гипоксии головного мозга в этих условиях связана со снижением в клетках НАД⁺ и последующим истощением АТФ вследствие повышенного потребления НАД⁺ при активации ранних процессов репарации поврежденной радиацией ДНК при критической роли поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1. Этот процесс подавляется никотинамидом, тем самым предотвращая снижение в клетке НАД⁺. Янтарная кислота как субстрат окисления шунтирует НАД⁺-зависимый перенос электронов в дыхательной цепи, тем самым поддерживая процессы окислительного фосфорилирования и в целом тканевого дыхания в условиях гипоксии.

В опытах на мышах, крысах, морских свинках и собаках подтверждена эффективность метаболической коррекции церебрального радиационного синдрома с помощью никотиновой и янтарной кислот и препарата Эссенциале. Никотиновая и янтарная кислоты (по 500 мг/кг) и препарата Эссенциале (20 мг/кг по никотинамиду) снижали частоту и отдаляли время появления атаксии и судорог в равной мере как у мелких лабораторных животных, так и у собак. Важно подчеркнуть, что Эссенциале обладал равной эффек-

тивностью в случае его применения собакам до или после облучения. В опытах на крысах после облучения в дозе 100 Гр воздействие радиации и Эссенциале не оказывали существенного влияния на когнитивную функцию животных по тесту принятия решения при первом предъявлении новой задачи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лышов В.Ф., Васин М.В., Чернов Ю.Н.* Изменение активности окислительных и гидролитических ферментов коры головного мозга животных в ранние сроки после облучения в условиях применения мексамина и синтетического аналога простагландина F₂-эстрофана // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 4. С. 539–542. [*Lyshov V.F., Vasin M.V., Chernov Yu.N.* Changes in the activity of the oxidative and hydrolytic enzymes of the animal cerebral cortex in the early periods after gamma irradiation and the use of meksamine and the synthetic analog of prostaglandin F2 alpha-estrofan // Radiobiologiya. 1988. V. 28. № 4. P. 539–542. (In Russ.)]
2. *Лышов В.Ф., Васин М.В., Чернов Ю.Н.* О влиянии воздействия ускоренных электронов и γ -квантов ⁶⁰Со на активность окислительных и гидролитических ферментов головного мозга крыс // Радиобиология. 1992. Т. 32. № 1. С. 56–59. [*Lyshov V.F., Vasin M.V., Chernov Yu.N.* The effect of exposure to ⁶⁰Co accelerated electrons and gamma quanta on the activity of oxidative and hydrolytic enzymes in the rat brain // Radiobiologiya. 1992. V. 32. № 1. P. 56–59. (In Russ.)]
3. *Popov D., Maliev S.* Cerebrovascular acute radiation syndrome: radiation neurotoxins, mechanisms of toxicity, neuroimmune interactions // 38th COSPAR Scientific Assembly. 18–15 July 2010. Bremen, 2010. P. 3.
4. *Малаховский В.Н.* Острые радиационные церебральные нарушения как эффект церебрального ДНК повреждения // Радиобиология. 1993. Т. 33. № 3. С. 392–397. [*Malahovsky V.N.* Acute radiation cerebral disorders as an effect of cerebral DNA damage // Radiobiologiya. 1993. V. 33. № 3. P. 392–397. (In Russ.)]
5. *Nosov A.V., Ivitsky Yu.Yu., Malakhovsky V.N.* Metabolic correction of cerebral radiation syndrome // Radiat. Res. 1999. V. 152. № 5. P. 523–529.
6. *Ивницкий Ю.Ю., Носов А.В., Малаховский В.Н.* Механизм церебрального радиационного синдрома // Радиационная биология. Радиоэкология 2001. Т. 41. № 1. С. 44–55. [*Ivitsky Yu.Yu., Nosov A.V., Malakhovsky V.N.* Mechanisms of cerebral radiation syndrome // Radiat. biol. Radioecol. 2001. V. 41. № 1. P. 44–55. (In Russ.)]
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: “АстраФармСервис”, 1998. С. Б794. [*Vidal. Drugs in Russia. Moscow: AstraPharmService, 1998. P. B794 (In Russ.)*]
8. *Чернов Ю.Н., Васин М.В., Комарова С.Н.* Экспериментальная модель эвристических решений в опытах на крысах для фармакологического скрининга // Фармакол. токсикол. 1989. Т. 52. № 4. С. 96–99. [*Chernov Yu.N., Vasin M.V., Komarova S.N.* Experimental model of heuristic decision making in experiments on rats for pharmacologic screening // Pharmacol. Toxicol. 1989. V. 52. № 4. P. 96–99. (In Russ.)]
9. *Turetz M.L., Crystal R.G.* Mechanisms and consequences of central nervous system hypoxia // Neurobiology of disease / Ed. S. Gilman. N.Y.: Academic Press, 2007. P. 681. <https://doi.org/10.1016/B978-012088592-3/50064-5>
10. *Kempermann G., Song G.H., Gage F.H.* Neurogenesis in the adult hippocampus // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015. V. 7. № 9: a018812. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018812>
11. *Чернов Ю.Н., Васин М.В., Ушаков И.Б.* Влияние эссенциале Н на выживаемость крыс при воздействии продольных перегрузок “голова–таз” (+G_z) и острой гипоксической гипоксии // Эксперим. клин. фармакол. 2021. Т. 84. № 3. С. 8–10. [*Chernov Yu.N., Vasin M.V., Ushakov I.B.* Effects of essentiale H on rat survival under exposure to longitudinal head-pelvic overloads (+G_z) and acute hypoxic hypoxia // Exp. Clin. Pharmacol. 2021. V. 84. № 3. P. 8–10. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-8-10>
12. *Васин М.В., Рысина Т.В., Чернов Ю.Н.* Антиоксидантные свойства и антиоксидантный эффект “эссенциале” // Цитология. 1999. Т. 41. № 9. С. 812–813. [*Vasin M.V., Ryasina T.V., Chernov Yu.N.* Antioksidantnye svoystva i antioksidantnyj effekt “essenciale” // Cytologiya. 1999. V. 41. № 9. P. 812–813. (In Russ.)]
13. *Yang J., Klaidman L.K., Chang M.L. et al.* Nicotinamide therapy protects against both necrosis and apoptosis in a stroke model // Pharmacol. Biochem. Behav. 2002. V. 73. № 4. P. 901. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00939-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00939-5)
14. *Hoane M.R., Akstulewicz S.L., Toppen J.J.* Treatment with vitamin B3 improves functional recovery and reduces GFAP expression following traumatic brain injury in rats // Neurotrauma. 2003. V. 20. № 11. P. 1189–1199. <https://doi.org/10.1089/089771503770802871>
15. *Klimova N., Fearnow A., Long A., Kristian T.* NAD⁺ precursor modulates post-ischemic mitochondrial fragmentation and reactive oxygen species generation via SIRT3 dependent mechanisms // Exp. Neurol. 2020. V. 325. № 113144. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113144>
16. *Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б.* Анализ действия экзогенного никотинамида на биоэнергетические процессы в головном мозге при острой гипоксии // Биофизика. 2022. Т. 67. № 4. С. 792–797. [*Vasin M.V., Ilyin L.A., Ushakov I.B.* Analysis of the Effect of Exogenous Nicotinamide on Bioenergetic Processes in the Brain During Acute Hypoxia // Biophysics. 2022. V. 67. V. 4. P. 637–641. <https://doi.org/10.1134/S0006350922040224> (In Russ.)]

Metabolic Correction of Cerebral Radiation Syndrome in Small and Large Animals

M. V. Vasin^a, L. A. Ilyin^b, Yu. N. Chernov^c, and I. B. Ushakov^{b, #}

^a*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

^b*Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia*

^c*Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia*

[#]*E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru*

In experiments on mice, rats, guinea pigs and dogs, the effectiveness of metabolic correction of cerebral radiation syndrome with nicotinic and succinic acids and Esseentiale was evaluated. The animals were totally exposed to 5–8 and 16–20 MeV pulsed electron flux at doses of 85–110 or 500–570 Gy or to gamma irradiation at a dose of 100 Gy. The frequency and time of ataxia and convulsions, as well as the dynamics of animal death after radiation were recorded. Nicotinic and succinic acids (500 mg/kg each) and Esseentiale (20 mg/kg by nicotinamide) reduced the frequency and delayed the onset of ataxia and seizures equally in both small laboratory animals and dogs. In experiments on rats after exposure at a dose of 100 Gy under the influence of radiation and Essentiale, there was no significant change in animal cognitive function according to the decision-making test at the first presentation of a new deposit.

Keywords: cerebral radiation syndrome, ataxia, convulsions, nicotinic acid, succinic acid, nicotinamide, dogs, small laboratory animals

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:615:599.323.4:57.084.1:539.1.047

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛГРАМОСТИМА ПРИ ОСТРОМ РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© 2023 г. А. Ю. Кондаков^{1,*}, И. С. Драчёв¹, Д. В. Ремизов¹, М. А. Карамуллин¹, П. В. Тихомиров¹, Е. Б. Супрунова¹, Е. А. Якунчикова¹, О. А. Данилова¹

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: alex_kondakov@list.ru

Поступила в редакцию 23.11.2022 г.

После доработки 23.03.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

Цель исследования — изучение специфической активности препарата молграмостим (неостим[®]) в условиях общего однократного γ -облучения. Оценку противолучевой эффективности проводили, изучая 30-суточную выживаемость и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) облученных (в дозах 4, 5, 6, 7, 8 Гр) мышей, а также динамику показателей периферической крови, экстрамедуллярного и костномозгового кроветворения. Установлено, что 14-кратное (с интервалом через 12 ч) подкожное введение препарата молграмостим в дозе 5 мкг/кг мышам после облучения в среднелетальной дозе (6 Гр) оказывает выраженное противолучевое действие. Значение фактора изменения дозы (ФИД) при введении препарата в оптимальной дозе составляет 1.16. Применение молграмостима увеличивает выживаемость мышей на 30%, способствует более раннему, по сравнению с облученными животными контрольной группы, восстановлению содержания форменных элементов периферической крови (к 10-м суткам число лейкоцитов было больше на 50%, а количество лимфоцитов, эритроцитов и тромбоцитов — на 10%, чем у животных, не получавших препарат), а также увеличению числа эндогенных КОЕ на 30% по сравнению с контролем и количества миелокариоцитов костного мозга в среднем в 1.2 раза.

Ключевые слова: гемопоэз, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ионизирующее излучение, острое радиационное поражение, фактор изменения дозы, эндогенное колониобразование

DOI: 10.31857/S0869803123030098, **EDN:** XZLRWD

Широкое применение источников ионизирующих излучений в промышленности, науке и медицине повышает вероятность возникновения у персонала острого радиационного поражения (ОРП) различной степени тяжести. Для лечения патологических состояний, сопровождающих реализацию эффектов радиационного воздействия, к настоящему времени разработан, апробирован и применяется широкий перечень средств противолучевой терапии различного механизма действия. Наряду с разработкой новых перспективных направлений создания лекарственных препаратов для профилактики и терапии ОРП, интенсивно ведутся работы по оценке возможных направлений совершенствования и развития средств противорадиационной защиты [1–5].

По существующим представлениям патогенетические механизмы действия большинства известных средств раннего лечения ОРП реализуются

через клеточные и гуморальные факторы гемо- и иммунопоэза, активация которых способствует восстановлению костномозгового кроветворения и иммуногенеза, т.е. повышению функциональной активности систем организма, определяющих характер течения и исход радиационного поражения [6–8].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) — гликопротеин, который регулирует пополнение пула нейтрофилов, а продуцируется активированными макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами [9]. Цитокин оказывает стимулирующее действие на пролиферацию кроветворных клеток, созревание моноцитов/макрофагов, кроме того, препятствует радиационно-индуцированному апоптозу. Помимо своей эффективности в системе кроветворения, Г-КСФ также влияет на функционирование других систем в организме млекопитающих, таких

как сердечно-сосудистая или нервная [9]. Как свидетельствуют данные литературы, за прошедшие годы проведен анализ радиомодифицирующего действия Г-КСФ при его введении в широком диапазоне доз в условиях однократного и/или многократного применения как до, так и после радиационного воздействия. Наибольшее число публикаций посвящено колониестимулирующим факторам при многократном курсовом введении. Среди наиболее ранних исследований по оценке радиопротекторных свойств Г-КСФ и рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) при однократном применении следует отметить работу R. Neta и соавт. (1988). В данном исследовании снижения частоты летальных исходов у подопытных облученных животных, которым однократно вводили Г-КСФ и ГМ-КСФ, выявлено не было [10]. В последующем, K.G. Waddick и соавт. (1990, 1991) провели изучение радиомодифицирующих свойств Г-КСФ при введении данного препарата в широком диапазоне доз и при различных вариантах профилактического применения рекомбинантного Г-КСФ человека [11, 12].

Целью настоящей работы стало изучение специфической активности препарата молграмостим (неостим®) в условиях общего однократного γ -облучения. Исследование выполнено в ГНИИИ ВМ МО РФ в соответствии с контрактом и техническим заданием с ООО “Нуклеон”.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В работе использовали нелинейных мышей – самцов массой 18–20 г, полученных из ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово” НИЦ “Курчатовский институт” (Ленинградская обл.). Животных содержали в условиях вивария не более чем по 10 мышей в клетке. Кормление животных осуществляли 1 раз в сутки с 10.00 до 13.00 ч, доступ животных к стандартному гранулированному полнорационному корму и воде не ограничивали (режим питания – *ad libitum*). Перед проведением эксперимента животные находились под наблюдением не менее 14 сут. После окончания карантина мышей распределяли на группы (по 10 животных) методом рандомизации, больных и ослабленных животных в эксперимент не брали. При проведении исследования выполняли требования нормативно-правовых актов: Приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики”, “Этический кодекс” (1985 г.), Хельсинкская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (2000 г.), рекомендации Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA) [13].

Моделирование острого радиационного поражения осуществляли в соответствии с Методическими указаниями по экспериментальному и клиническому изучению средств терапии радиационных поражений и медико-биологическими требованиями к этим средствам [14].

Животных подвергали воздействию внешнего острого однократного двустороннего бокового облучения на установке “ИГУР-1” (^{137}Cs) в различном диапазоне доз (4–8 Гр), при мощности дозы 0.998 Гр/мин с фокусным расстоянием 1 м. Распределение поглощенной дозы в теле животного определяли фантомно-дозиметрическим методом. В различных точках фантома результаты измерений по данным дозиметрии различаются не более чем на 10%. Для контроля поглощенной дозы применяли дозиметр ИД-11. Сертификат калибровки поля излучения – RU 01 № 210/168-2020 от 06.07.2020 г., выданный ФГУП “ВНИИМ им. Д.И. Менделеева”. Контрольных и подопытных животных облучали одновременно в утренние часы, помещая их в алюминиевые пеналы (по 24 мыши), при этом каждая особь находилась в индивидуальном отсеке. В случае меньшего количества облучаемых животных пустые ячейки пеналов заполняли парафиновыми фантомами.

В работе использовали препарат молграмостим (неостим®), лиофилизат для приготовления раствора ГМ-КСФ для внутривенного и подкожного введения, 150 мкг (1.67×10^6 МЕ), производитель Сямэнь Амойтоп Биотех Ко. Лтд (НР Китай), поставщик ПАО “Фармсинтез” (Россия). Мышам опытных групп сразу после облучения подкожно в холку в объеме 0.1 мл вводили препарат в различных дозах (1; 2.5; 5 и 10 мкг/кг) в течение 7 сут с интервалом между введениями 12 ч (14 инъекций) согласно инструкции по применению препарата. Животным контрольной группы в те же сроки и в том же объеме вводили 0.9%-ный раствор натрия хлорида.

Специфическую активность препарата молграмостим оценивали по влиянию на выживаемость и СПЖ павших животных. Динамику показателей периферической крови регистрировали с помощью автоматического анализатора Abacus Junior (Австрия) на 3-, 10-, 14-е и 2-е сутки. Кровь из хвостовой вены в количестве 0.2–0.3 мл отбирали в пробирку с ЭДТА-К3 (ООО “МиниМед”). Определение гематологических показателей осуществляли непосредственно после взятия крови.

Влияние молграмостима на костномозговое кроветворение оценивали путем определения числа миелокариоцитов в костном мозге на 9-е сутки после облучения. Костный мозг извлекали из бедренной кости предварительно декапитированных животных. Готовили суспензию клеток, смешивая в пробирке 0.02 мл пунктата с 0.4 мл

Таблица 1. Влияние молграмостима на течение и исходы острого радиационного поражения ($n = 10$, $M \pm m$)
Table 1. Molgramostim effect on the acute radiation injury's course and outcome ($n = 10$, $M \pm m$)

Экспериментальная группа	Доза облучения, Гр	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контроль	4	100 – 10	>30
	5	80 ± 13	16 ± 3
	6	50 ± 16	14 ± 3
	7	10 ± 9	12 ± 2
	8	0 + 10	7 ± 1
Молграмостим 1 мкг/кг	5	90 ± 9	21 ± 1
	6	70 ± 14	19 ± 2
Молграмостим 2.5 мкг/кг	5	90 ± 9	18 ± 1
	6	70 ± 14	16 ± 3
Молграмостим 5 мкг/кг	4	100–10	>30
	5	90 ± 9	29 ± 1
	6	80 ± 13*	14 ± 2
	7	40 ± 15*	11 ± 2
	8	0 + 10	8 ± 1
Молграмостим 10 мкг/кг	4	100–10	>30
	5	90 ± 9	22 ± 1
	6	40 ± 15	19 ± 3
	7	20 ± 13	13 ± 3
	8	0 + 10	9 ± 3

* Различия достоверны ($p \leq 0.05$) по сравнению с соответствующим показателем группы контроль.

3%-ного раствора ледяной уксусной кислоты. Количество миелокариоцитов определяли под микроскопом в камере Горяева [15, 16].

Для определения колониеобразующей способности стволовых кроветворных клеток костного мозга использовали методику эндогенного колониеобразования. На 9-е сутки после облучения мышей выделяли селезенки, взвешивали, фиксировали в жидкости Буэна и регистрировали число колониеобразующих единиц (КОЕ) [17, 18].

Полученные данные подвергали математической обработке общепринятыми методами вариационной статистики [19, 20]. Достоверность различий при сравнении независимых групп оценивали с использованием критерия Манна–Уитни. Величину ФИД рассчитывали графическим методом путем построения и сравнения прямых регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Радиационное поражение мышей в дозе 4 Гр не вызывало гибели животных. Облучение в диапазоне доз от 5 до 8 Гр характеризовалось развитием ОРП различной степени тяжести от легкой до крайне тяжелой. Наиболее легкое течение лучевого поражения наблюдали при облучении мы-

шей в дозе 5 Гр. В этом случае выживаемость составляла $80 \pm 13\%$, при величине СПЖ 16 ± 3 сут. Облучение мышей в дозе 6 Гр характеризовалось развитием ОРП средней степени тяжести. Выживаемость мышей снижалась до $50 \pm 16\%$, а величина СПЖ до 14 ± 3 сут. Тяжелую степень лучевого поражения наблюдали после облучения животных в дозе 7 Гр. В этом случае наблюдали гибель практически всех облученных животных. Выживаемость составляла $10 \pm 9\%$, а СПЖ – 12 ± 2 сут. Облучение в дозе 8 Гр приводило к развитию ОРП крайне тяжелой степени. Все животные к окончанию опыта погибли, при этом величина СПЖ составляла 7 ± 1 сут (табл. 1).

Применение молграмостима в дозах 1 и 2.5 мкг/кг существенным образом не влияло на течение и исходы ОРП у мышей. Лечебную эффективность препарат начинал оказывать при введении в дозе 5 мкг/кг. Так, введение ГМ-КСФ мышам, облученным в дозе 6 Гр, способствовало предотвращению их гибели. Увеличение дозы облучения приводило к снижению эффективности препарата. Молграмостим в дозе 5 мкг/кг оказался малоэффективным при введении после облучения в дозах 7 и 8 Гр, т.е. в случае лечения ОРП тяжелой и крайне тяжелой степени. Дальнейшее увеличение дозы препарата до 10 мкг/кг не приводило к усилению эффекта. Значения выживаемости

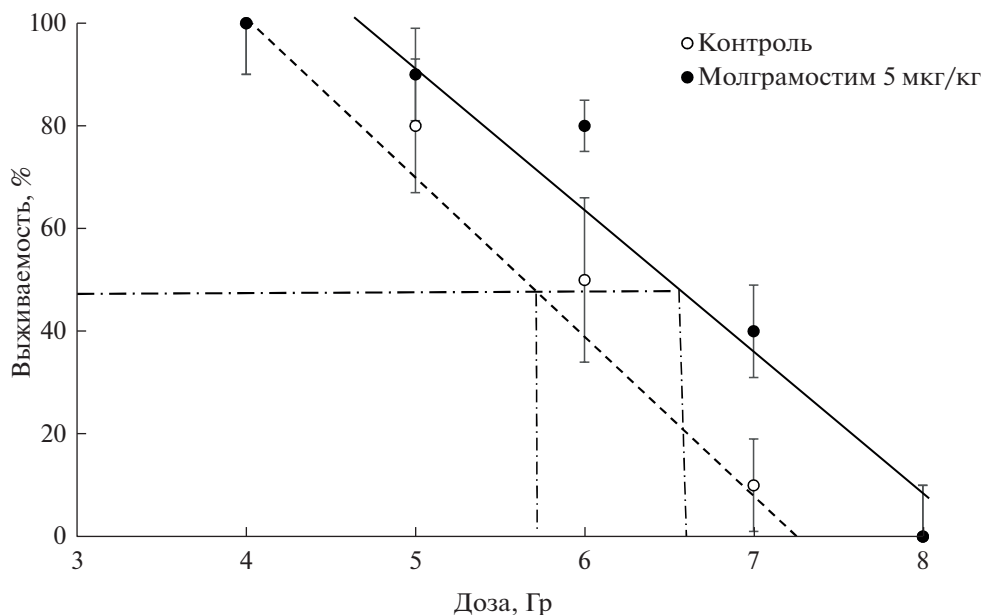


Рис. 1. Влияние молграмостима на выживаемость мышей, облученных в различных дозах ($n = 10$, $M \pm m$).

Fig. 1. Molgramostim effect on the survival rate of mice exposed to different doses ($n = 10$, $M \pm m$).

мости и СПЖ облученных животных при введении препарата в этой дозе существенно не отличались от соответствующих показателей контрольной группы, а гибель мышей происходила на фоне истощения животных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что оптимальной оказалась доза молграмостима — 5 мкг/кг, которая обеспечивала выживаемость 80% экспериментальных мышей, облученных в среднелетальной дозе.

Одним из интегральных показателей эффективности противолучевых средств является величина ФИД. Это значение рассчитывается как отношение LD_{50} облучения с применением лекарственного средства к LD_{50} при изолированном воздействии. На основании данных, приведенных в табл. 1, методом пробит-анализа были рассчитаны величины доз облучения, приводящие к гибели 50% животных без введения препарата и при его использовании. У животных контрольной группы расчетная величина LD_{50} составляет 5.83 ± 1.04 Гр. Введение препарата ГМ-КСФ в дозе 5 мкг/кг увеличивает данный показатель до 6.79 ± 1.05 Гр. Таким образом, значение ФИД препарата ГМ-КСФ при введении в оптимальной дозе в опытах на мышах составляет $6.79/5.83 \approx 1.16$ (рис. 1).

Так как наибольшая противолучевая эффективность молграмостима была отмечена при облучении в диапазоне среднелетальных доз, дальнейшее изучение механизмов и особенностей специфического действия препарата проводили в дозе 6 Гр. При изучении численного состава пе-

риферической крови установлено, что облучение мышей в дозе 6 Гр сопровождалось выраженным снижением количества форменных элементов. Как видно из табл. 2, уменьшение количества лейкоцитов и лимфоцитов у облученных мышей происходило уже к 3-м суткам и продолжалось вплоть до 10 сут (в среднем на 87% от фоновых значений). Та же тенденция наблюдалась и при подсчете эритроцитов, однако снижение их количества носило более мягкий характер. Так, в первые 10 сут количество эритроцитов было снижено в среднем на 29% от значений, зарегистрированных у животных до облучения. Как видно из данных, приведенных в табл. 2, после радиационного воздействия в дозе 6 Гр у мышей уменьшалось и количество тромбоцитов. В первую неделю после поражения их было в среднем на 17% меньше, чем до облучения.

Начиная с 14-х суток отмечали снижение уровня цитопении, вызванной облучением. Так, количество лейкоцитов и лимфоцитов у облученных мышей увеличивалось в 2 раза, эритроцитов — в 1.2 раза, тромбоцитов — 1.1 раза, в сравнении с показателями, зарегистрированными у облученных животных на 3-и сутки. К 21-м суткам происходило дальнейшее восстановление клеточного состава периферической крови, приближаясь к фоновым значениям.

При введении экспериментальным животным препарата ГМ-КСФ количество форменных элементов периферической крови оставалось сниженным в течение первых 3 сут после облучения. Однако уже к 10-м суткам число лейкоцитов

Таблица 2. Влияние применения молграмостима в дозе 5 мкг/кг в течение 7 сут после острого γ -облучения (6 Гр) на динамику показателей периферической крови мышей ($n = 10$, $M \pm m$)**Table 2.** Molgramostim effect at a dose of 5 $\mu\text{g/kg}$ for 7 days after acute γ irradiation (6 Gy) on the dynamics of peripheral blood parameters in mice ($n = 10$, $M \pm m$)

Экспериментальная группа	Значение показателя ($M \pm m$)				
	до облучения	3 сут	10 сут	14 сут	21 сут
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$					
Контроль	21.9 $\pm$ 2.5	2.5 $\pm$ 0.4*	3.0 $\pm$ 0.4*	6.2 $\pm$ 0.2*	17.1 $\pm$ 0.7
Молграмостим		2.5 $\pm$ 0.4*	4.6 $\pm$ 0.7*	8.3 $\pm$ 1.1*	20.1 $\pm$ 1.4
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$					
Контроль	15 $\pm$ 2.1	1.8 $\pm$ 0.3*	1.9 $\pm$ 0.3*	4.2 $\pm$ 0.2*	11.8 $\pm$ 1.1
Молграмостим		1.7 $\pm$ 0.3*	2.1 $\pm$ 0.3*	4.6 $\pm$ 0.6*	13.6 $\pm$ 1.1
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$					
Контроль	7.3 $\pm$ 0.3	5.2 $\pm$ 0.4*	5.1 $\pm$ 0.4*	6.1 $\pm$ 0.9	7.4 $\pm$ 0.6
Молграмостим		5.3 $\pm$ 0.4*	5.6 $\pm$ 0.3*	6.0 $\pm$ 0.2*	6.6 $\pm$ 0.2
Гемоглобин, г/л					
Контроль	144.5 $\pm$ 5.7	104.7 $\pm$ 12.1*	107.3 $\pm$ 12.3*	111 $\pm$ 12.9*	105.1 $\pm$ 12.2*
Молграмостим		106.3 $\pm$ 12.8*	120.6 $\pm$ 9.9	130.9 $\pm$ 5.6	137.5 $\pm$ 2.2 [#]
Гематокрит, %					
Контроль	37 $\pm$ 1.0	28.8 $\pm$ 2.7*	28.1 $\pm$ 2.7*	29.8 $\pm$ 2.9*	31 $\pm$ 1.0*
Молграмостим		28.4 $\pm$ 3.6*	31.7 $\pm$ 1.5*	33.7 $\pm$ 1.1*	35.7 $\pm$ 1.2 [#]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$					
Контроль	333.5 $\pm$ 21.3	273.6 $\pm$ 17.3	277.7 $\pm$ 17.4	298.9 $\pm$ 25.8	325.8 $\pm$ 22.1
Молграмостим		280 $\pm$ 21.1	305.2 $\pm$ 20.0	329 $\pm$ 12.5	347.7 $\pm$ 7.7
Тромбокрит, %					
Контроль	6.9 $\pm$ 0.5	5.9 $\pm$ 0.3	5.9 $\pm$ 0.3	5.4 $\pm$ 0.4*	5.9 $\pm$ 0.3
Молграмостим		5.5 $\pm$ 0.5	6 $\pm$ 0.4	6.4 $\pm$ 0.3	6.6 $\pm$ 0.3
Гетерогенность тромбоцитов, %					
Контроль	35.5 $\pm$ 1	31 $\pm$ 1.2*	30.6 $\pm$ 1.1*	30.8 $\pm$ 1.4*	32.5 $\pm$ 1.3
Молграмостим		30.9 $\pm$ 1.4*	32.5 $\pm$ 1.5	32.5 $\pm$ 0.8*	35.2 $\pm$ 0.7

* Различия достоверны ($p \leq 0.05$) по сравнению со значениями до облучения;[#] различия достоверны ($p \leq 0.05$) по сравнению с контрольной группой.

было в 1.5 раза выше, а количество лимфоцитов, эритроцитов и тромбоцитов увеличивалось в среднем в 1.1 раза, в сравнении с показателями, зарегистрированными у облученных мышей, не получавших препарат. К 14-м суткам численность клеточного состава периферической крови мышей продолжала увеличиваться и к 21-м суткам исследования значения соответствовали фоновым показателям (табл. 2).

Таким образом, установлено, что введение молграмостима мышам, облученным в дозе 6 Гр, способствует более раннему восстановлению количества форменных элементов периферической крови, по сравнению с животными контрольной группы. Так, начало нормализации содержания форменных элементов периферической крови контрольной группе начиналось на 14-е сутки,

тогда как у животных при введении ГМ-КСФ — на 10-е сутки.

С целью выяснения особенностей механизма специфической активности препарата исследовали влияние молграмостима на показатели экстрамедуллярного и костномозгового кроветворения у облученных животных.

Установлено, что масса селезенки облученных в дозе 6 Гр ("Контроль") мышей к 10-м суткам уменьшилась в 3 раза по сравнению с группой без радиационного воздействия ("Биоконтроль"). Применение ГМ-КСФ способствовало менее выраженному снижению веса лимфоидного органа (в 2.3 раза, с 162.5 $\pm$ 18.3 мг до 71.1 $\pm$ 8.4 мг). Кроме того, масса селезенки животных, получавших препарат, была в 1.3 раза выше этого показателя в контрольной группе (табл. 3).

Таблица 3. Влияние применения молграмостима в дозе 5 мкг/кг в течение 7 сут после острого γ -облучения (6 Гр) на динамику показателей экстрамедуллярного кроветворения у мышей ($n = 10$, $M \pm m$)

Table 3. Molgramostim effect at a dose of 5 $\mu\text{g/kg}$ for 7 days after acute γ irradiation (6 Gy) on the dynamics of extramedullary hematopoiesis in mice ($n = 10$, $M \pm m$)

Экспериментальная группа	Значение показателя ($M \pm m$)	
	масса селезенки, мг	количество КОЕ, абс. ед.
Биоконтроль	162.5 $\pm$ 18.3	—
Контроль	53.9 $\pm$ 7.2*	5 $\pm$ 1.7
Молграмостим	71.1 $\pm$ 8.4*	7 $\pm$ 1.4

* Различия достоверны ($p \leq 0.05$) по сравнению со значениями до облучения.

Радиозащитный эффект проявляется, в том числе, и в сохранении репродуктивных функций клеток. Одним из показателей репродуктивной активности стволовых кроветворных клеток считается количество эндогенных КОЕ. Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют, что острое радиационное воздействие вызывает гибель стволовых кроветворных клеток и, как следствие, низкое образование КОЕ. У мышей контрольной группы этот показатель составлял 5 ± 1.7 . Применение ГМ-КСФ способствовало увеличению количества эндогенных КОЕ у облученных мышей до 7 ± 1.4 .

При оценке влияния применения ГМ-КСФ на клеточный состав костного мозга облученных мышей установлено, что в ранний период ОРП препарат не оказывает существенного влияния на количество ядросодержащих клеток костного мозга, однако к 21-м суткам значение этого показателя повышалось (табл. 4).

Установлено, что воздействие ионизирующего излучения приводит к значительному снижению количества ядросодержащих клеток костного мозга на протяжении всего срока исследования.

Таблица 4. Влияние применения молграмостима в дозе 5 мкг/кг в течение 7 сут после острого γ -облучения (6 Гр) на динамику показателей костномозгового кроветворения у мышей ($n = 10$, $M \pm m$)

Table 4. Molgramostim effect at a dose of 5 $\mu\text{g/kg}$ for 7 days after acute γ irradiation (6 Gy) on the dynamics of bone marrow hematopoiesis in mice ($n = 10$, $M \pm m$)

Экспериментальная группа	Количество миелокариоцитов ($M \pm m$), $\times 10^6$ на бедро				
	до облучения	после облучения, сут			
		3	10	14	21
Контроль	9.7 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.1*	1.9 $\pm$ 0.7*	3.7 $\pm$ 0.7*	6.9 $\pm$ 0.8*
Молграмостим		0.5 $\pm$ 0.1*	2.7 $\pm$ 1.5*	4.1 $\pm$ 0.6*	8.1 $\pm$ 0.9

* Различия достоверны ($p \leq 0.05$) по сравнению со значениями до облучения.

Максимальное снижение показателя было зарегистрировано на 3-и сутки после облучения, количество клеток было в 24 раза ниже, чем у интактных животных ($0.4 \pm 0.1 \times 10^6$ клеток на бедро). В дальнейшем сроки исследования количество миелокариоцитов у облученных мышей постепенно увеличивалось, и к 10-м суткам их число достигало $1.9 \pm 0.7 \times 10^6$, а к 14-м суткам — $3.7 \pm 0.7 \times 10^6$. Однако на 21-е сутки количество ядросодержащих клеток костного мозга оставалось в 1.4 раза ниже, чем у необлученных животных.

Применение ГМ-КСФ способствовало замедлению процессов пострадиационного опустошения костного мозга. К 3-м суткам количество клеток костного мозга было в 1.2 раза выше по сравнению с группой контроль. В последующие сроки у облученных животных под влиянием препарата значение показателя нарастало. Так, к 10-м суткам после облучения число миелокариоцитов увеличилось в 1.4 раза ($2.7 \pm 1.5 \times 10^6$), а на 14-е сутки — в 1.1 раза ($4.1 \pm 0.6 \times 10^6$) по сравнению с данными, полученными у контрольных животных. На 21-е сутки после облучения количество миелокариоцитов костного мозга в группе, получавшей ГМ-КСФ, было в 1.2 раза выше, чем в контроле и составило $8.1 \pm 0.9 \times 10^6$ клеток на бедро, что соответствовало значениям, зарегистрированным до облучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в работе результаты согласуются с имеющимися в литературе сведениями о том, что одним из наиболее перспективных направлений повышения эффективности борьбы с миелодепрессией лучевой этиологии является раннее применение цитокинов, обладающих гематостимулирующим действием, в том числе колоние-стимулирующие факторы, механизм действия которых направлен на стимуляцию восстановления костномозгового кроветворения, преимущественно за счет регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и созревания миелоидных

предшественников нейтрофильных гранулоцитов [8, 21–24].

Подавление функциональной активности системы кроветворения является одним из важнейших звеньев патогенеза лучевого поражения организма и в значительной степени определяющим характер его течения и исход [25, 26].

Как показали проведенные исследования, введение молграмостима в дозах 1 и 2.5 мкг/кг облученным в среднелетальной дозе мышам не оказывало влияние на течение и исходы ОРП. Однако применение препарата в дозе 5 мкг/кг способствовало предотвращению гибели 80% животных с лучевым поражением средней степени тяжести. Увеличение дозы ГМ-КСФ до 10 мкг/кг не оказывало ожидаемого положительного результата и было менее эффективным.

Важно отметить, что введение молграмостима оказывало стимулирующее влияние на регенераторные процессы в кроветворных органах облученных мышей и способствовало ускоренному (в среднем на 4 сут), по сравнению с животными контрольной группы, восстановлению содержания форменных элементов периферической крови. Под влиянием ГМ-КСФ происходило увеличение массы селезенки (в 1.3 раза), усиление репродуктивной активности стволовых кроветворных клеток, учитываемых в количестве эндогенных КОЕ (в 1.4 раза) у лабораторных животных. Кроме того, применение молграмостима способствовало замедлению процессов пострadiационного опустошения костного мозга. В течение всего срока исследования количество миелокариоцитов костного мозга в группе облученных животных, получавших препарат, было в среднем в 1.2 раза выше, чем в контроле. Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о противолучевых свойствах колониестимулирующих факторов [27–30].

ВЫВОДЫ

1. При облучении мышей в среднелетальной дозе (6 Гр) наиболее оптимальной для терапии ОРП является доза молграмостима – 5 мкг/кг, которая обеспечивает выживаемость животных $80 \pm 13\%$. Значение ФИД препарата при введении в оптимальной дозе составляет 1.16.

2. Введение молграмостима (5 мкг/кг) облученным в дозе 6 Гр мышам способствует более раннему, по сравнению с облученными животными контрольной группы, восстановлению содержания форменных элементов периферической крови (к 10-м суткам число лейкоцитов было больше на 50%, а количество лимфоцитов, эритроцитов и тромбоцитов – на 10%, чем у животных, не получавших препарат).

3. Применение молграмостима (5 мкг/кг) у облученных в дозе 6 Гр мышей способствует увеличению количества эндогенных КОЕ на 30% по сравнению с контролем (5 ± 1.7 абс. ед. до 7 ± 1.4 абс. ед. соответственно). При этом в течение всего срока исследования количество миелокариоцитов костного мозга в группе облученных животных, получавших препарат, было в среднем в 1.2 раза выше, чем в контроле.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М., 2010. 180 с. [Vasin M.V. Protivoluchevye lekarstvennyye sredstva. M., 2010. 180 p. In Russ.].
2. Гладких В.Д., Баландин Н.В., Башарин В.А. и др. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений. М.: Комментарий, 2017. 304 с. [Gladkikh V.D., Balandin N.V., Basharin V.A. et al. Sostoyaniye i perspektivy razvitiya sredstv profilaktiki i lecheniya radiacionny'h porazhenij. M.: Kommentarij, 2017. 304 p. (In Russ.).]
3. Гребенюк А.Н., Гладких В.Д. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 132–149. [Grebennyuk A.N., Gladkikh V.D. Modern condition and prospects for development of medicines for prevention and early treatment of radiation injures // Radiation Biology. Radioecology. 2019. V. 59. № 2. P. 132–149. (In Russ.).] <https://doi.org/10.1134/S0869803119020085>
4. Симбирцев А.С., Кетлинский С.А. Перспективы использования цитокинов и индукторов синтеза цитокинов в качестве радиозащитных препаратов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 170–176. [Simbirtsev A.S., Kellinsky S.A. Perspectives for cytokines and cytokine synthesis inducers as radioprotectors // Radiation Biology. Radioecology. 2019. V. 59. № 2. P. 170–176. (In Russ.).] <https://doi.org/10.1134/S0869803119020164>
5. Рождественский Л.М. Проблема разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 3. С. 279–290. [Rozhdestvensky L.M. Difficulties in radiation counter measure preparations development in russia in crsis period: actual approaches searching // Radiation Biology. Radioecology. 2020. V. 60. № 3. P. 279–290. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31857/S086980312003011X>
6. Владимиров В.Г., Красильников И.И. Фармакологические механизмы радиозащитного эффекта в условиях целостного организма и перспективы изыскания радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. № 1. С. 121–133. [Vladimirov V.G., Krasil'nikov I.I. Farmakologicheskie mekhanizmy radiozashchitnogo ehffekta v usloviyakh tselostnogo organizma i perspektivy izyskayaniya radioprotektorov // Radiation Biology. Radioecology. 1994. V. 34. № 1. P. 121–133. (In Russ.).]
7. Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: Фолиант, 2012. 216 с.

- [*Grebenyuk A.N., Legeza V.I.* Protivoluchevye svoystva interleukina 1. SPb.: Foliant, 2012. 216 p. (In Russ.)]
8. *Лебеза В.И., Чигарева Н.Г., Абдуль Ю.А. и др.* Цитокины как средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений. Эффективность и механизм действия // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40. № 4. С. 420–424. [*Legeza V.I., Chigareva N.G., Abdul Yu.A. et al.* Cytokines as remedies for early pathogenetic therapy of radiation damage efficiency and mechanism // Radiation Biology. Radioecology. 2000. V. 40. № 4. P. 420–424. (In Russ.)]
 9. *Hofer M., Pospíšil M., Komárková D. et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute radiation syndrome: a concise review // *Molecules*. 2014. V. 19. № 4. P. 4770–4778. <https://doi.org/10.3390/molecules19044770>
 10. *Neta R., Oppenheim J.J., Douches S.D.* Interdependence of the radioprotective effects of human recombinant interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha, granulocyte colony-stimulating factor, and murine recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *J. Immunol.* 1988. V. 140. P. 108–111.
 11. *Uckun F.M., Souza L., Waddick K.G. et al.* In vivo radioprotective effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in lethally irradiated mice // *Blood*. 1990. V. 75. P. 638–645.
 12. *Waddick K.G., Song C.W., Souza L. et al.* Comparative analysis of the in vivo radioprotective effects of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), recombinant granulocyte-macrophage CSF, and their combination // *Blood*. 1991. V. 77. № 11. P. 2364–2371.
 13. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях // *Rus-LASA, НП “Объединение специалистов по работе с лабораторными животными”, рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы.* СПб., 2012. 48 с. [Direktiva 2010/63/EU Evropejskogo parlamenta i soveta evropejskogo soyuza po ohrane zhiivotny’h, ispol’zuemy’h v nauchny’h celyah // *Rus LASA, NP “Ob’edinenie specialistov po rabote s laboratorny’mi zhiivotny’mi”, rabochaya gruppa po perevodam i izdaniyu tematicheskoy literatury’.* SPb., 2012. 48 p. (In Russ.)]
 14. Методические указания по экспериментальному и клиническому изучению средств терапии радиационных поражений и медико-биологические требования к этим средствам. Москва: Б.и., 1978. 48 с. [Metodicheskie ukazaniya po ehksperimental’nomu i klinicheskomu izucheniyu sredstv terapii radiatsionnykh porazhenii i mediko-biologicheskie trebovaniya k ehtim sredstvam. Moskva: B.i., 1978. 48 p. (In Russ.)]
 15. *Неменова Ю.М.* Методы лабораторных клинических исследований. М.: Медицина, 1972. 265 с. [*Nemenova Yu.M.* Metody’ laboratorny’h klinicheskikh issledovaniy. M.: Medicina, 1972. 265 p. (In Russ.)]
 16. *Till J.E., McCulloch E.A.* A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // *Radiat. Res.* 1961. V. 14. P. 213–222. <https://doi.org/10.2307/3570892>
 17. Методические рекомендации по вопросам определения численности кроветворных колониеобразующих единиц (КОЕ) с помощью тестов экзогенных и эндогенных селезеночных колоний. Обнинск, 1975. 11 с. [Metodicheskie rekomendacii po voprosam opredeleniya chislennosti krovetvorny’kh kolonieobrazuyushhih edinic (KOE) s pomoshh’yu testov e’kzogenny’kh i e’ndogenny’kh selezenochny’kh kolonij. Obninsk, 1975. 11 p. (In Russ.)]
 18. *Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бутомо Н.В. и др.* Практикум по военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защите / Под ред. А.Н. Гребенюка. СПб.: Фолиант, 2013. 294 с. [*Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Butomo N.V. et al.* Praktikum po toksikologii i medicinskoj zashhit / Pod red. A.N. Grebenyuka. Sankt-Peterburg: Foliant, 2013. 294 p. (In Russ.)]
 19. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с. [*Glantz S.* Primer of biostatistics. McGraw-Hill, 1994. 459 p. (In Russ.)]
 20. *Зубов Н.Н., Умаров С.З., Бунин С.А.* Математические методы и модели в фармацевтической науке и практике: руководство для провизоров и руководителей фармацевтических предприятий (организаций). СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2008. 249 с. [*Zubov N.N., Umarov S.Z., Bunin S.A.* Matematicheskie metody i modeli v farmaceuticheskoy nauke i praktike: rukovodstvo dlya provizorov i rukovoditelej farmaceuticheskikh predpriyatij (organizacij). SPb.: Izd-vo Politehn. un-ta, 2008. 249 p. (In Russ.)]
 21. *Баранов А.Е., Рождественский Л.М.* Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 3. С. 287–302. [*Baranov A.E., Rozhdestvensky L.M.* The analytical review of schemes of the acute radiation disease treatment used in experiment and in clinic // *Radiation Biology. Radioecology*. 2008. V. 48. № 3. P. 287–302. (In Russ.)]
 22. *Рождественский Л.М., Щёголева Р.А., Дешевой Ю.Б. и др.* Сравнительная оценка лечебной эффективности разных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в опытах на облученных мышах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 5. С. 503–509. [*Rozhdestvensky L.M., Schegoleva R.A., Deshevoj Yu.B. et al.* Comparison of different G-CSF treatment effectiveness in experiments on irradiated mice // *Radiation Biology. Radioecology*. 2012. V. 52. № 5. P. 503–509. (In Russ.)]
 23. *Dainiak N., Gent R.N., Carr Z. et al.* First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation // *Disaster Med. Public Health Prep.* 2011. V. 5. № 3. P. 202–212.
 24. *Hérodin F., Grenier N., Drouet M.* Revisiting therapeutic strategies in radiation casualties // *Exp. Hematol.* 2007. V. 35. P. 28–33.
 25. *Груздев Г.П., Чистопольский А.С., Суворова Л.А.* Радиочувствительность и пострadiационная кинетика мегакариоцитарного ростка костного мозга // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 2. С. 250–263. [*Gruzdev G.P., Chistopol’skij A.S., Suvorova L.A.* Radiosensitivity and postirradiation kinetics of megakaryocyte spring of bone marrow (analysis of

- chernobyl disaster consequences) // Radiation Biology. Radioecology. 1996. V. 36. № 2. P. 250–263. (In Russ.)]
26. Рождественский Л.М. Постлучевая репарация стволовых кроветворных клеток в общерадиобиологическом, клиническом, экспериментальном и методическом аспектах // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. № 4–5. С. 520–536. [Rozhdestvensky L.M. Postradiation repair of hemopoietic stem cells in radiobiological clinical experimental and methodical aspect // Radiation Biology. Radioecology. 1994. V. 34. № 4–5. P. 520–536. (In Russ.)]
 27. Легеца В.И., Попов А.В., Салухов В.В. и др. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор лейкоцитим — средство патогенетической терапии постлучевого костномозгового синдрома // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. 2010. № 2 (30). С. 135–139. [Legeza V.I., Popov A.V., Saluhov V.V. et al. Granulocyte colony-stimulating factor leukostim as remedy of early pathogenic therapy of the radiation-induced hemato-
 - poietic syndrome // Vestnik Ros. Voen.-med. akademii. 2010. № 2 (30). P. 135–139. (In Russ.)]
 28. Fushiki M., Ono K., Sasai K. et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on granulocytopenia in mice induced by irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990. V. 18. № 2. P. 353–357.
 29. Hofer M., Pospíšil M., Netíková J. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and drugs elevating extracellular adenosine act additively to enhance the hemopoietic spleen colony formation in irradiated mice // Physiol. Res. 1999. V. 48. № 1. P. 37–42.
 30. Patchen M.L., MacVittie T.J., Solberg B.D. et al. Therapeutic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor accelerates hemopoietic regeneration and enhances survival in a murine model of radiation-induced myelosuppression // Int. J. Cell Cloning. 1990. V. 8. № 2. P. 107–122.

Molgramostim Efficiency Trial in Acute Radiation Damage (Experimental Study)

A. Yu. Kondakov^{a, #}, I. S. Drachyov^a, D. V. Remizov^a, M. A. Karamullin^a, P. V. Tihomirov^a,
E. B. Suprunova^a, E. A. Yakunchikova^a, and O. A. Danilova^a

^aState Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russia

[#]E-mail: alex_kondakov@list.ru

The purpose of the study was to study the specific activity of the drug molgramostim (Neostim®) under conditions of a single general γ -irradiation. Evaluation of the anti-radiation efficacy of the conducted studies, studying the 30-day survival rate and life expectancy of irradiated (at doses of 4, 5, 6, 7, 8 Gy) mice, as well as the dynamics of peripheral blood, extramedullary and bone marrow hematopoiesis. It has been established that 14-fold (with an interval of 12 hours) subcutaneous administration of the drug molgramostim at a dose of 5 $\mu\text{g/kg}$ to mice after irradiation at an average lethal dose (6 Gy) has a pronounced anti-radiation effect. The value of the dose change factor when the drug is administered at the optimal dose is 1.16. The use of molgramostim increases the survival rate of mice by 30%, contributes to an earlier, compared with irradiated animals of the control group, restoration of the content of peripheral blood cells (by day 10, the number of leukocytes was 50% more, and the number of lymphocytes, erythrocytes and platelets — by 10% than in animals that did not receive the drug), as well as an increase in the number of endogenous CFU by 30% compared with the control and the number of bone marrow myelokaryocytes by an average of 1.2 times.

Keywords: hematopoiesis, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, ionizing radiation, acute radiation injury, dose modification factor, endogenous colony formation

УДК 612.014.482:616-002:539.1.047

ИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

© 2023 г. Д. Б. Пономарев¹, А. В. Степанов¹, А. Б. Селезнёв^{1,*}, Е. В. Ивченко²

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: alexseleznov@list.ru

Поступила в редакцию 29.08.2022 г.

После доработки 29.03.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

Ионизирующие излучения вызывают комплекс генетических, биохимических, структурных и функциональных изменений в организме. Одним из вариантов проявления системного ответа организма на их воздействие считают развитие постлучевой воспалительной реакции, которая посредством активации иммунитета выполняет как защитную функцию, так и принимает участие в формировании нежелательных ранних, отсроченных и нецелевых эффектов. Молекулярно-клеточные механизмы, составляющие ее основу, обусловлены: повреждением ДНК, изменениями метаболизма свободных радикалов (в первую очередь активных форм кислорода и азота), развитием оксидативного стресса, активацией инфламмосом, высвобождением “сигналов опасности” и секрецией провоспалительных цитокинов. В работе представлены сведения о роли неапоптотических типов гибели клеток (ферроптоза и пироптоза) в генезе постлучевой воспалительной реакции и последующем повреждении тканей, органов, систем. Отмечена способность постлучевой воспалительной реакции, за счет наличия положительной обратной связи между разными звеньями ее патогенеза, приобретать характер устойчивого во времени самоподдерживающегося процесса, увеличивающего степень тяжести радиационно-индуцированных повреждений.

Ключевые слова: алармины, апоптоз, воспаление, воспалительная реакция, инфламмосомы, ионизирующие излучения, нецелевые эффекты, оксидативный стресс, пироптоз, ферроптоз, цитокины

DOI: 10.31857/S0869803123030128, EDN: YAVIJT

Общеизвестно, что воздействие ионизирующих излучений (ИИ) способно вызывать гибель как отдельных клеток, так и целого организма. Результаты многолетних исследований свидетельствуют, что такой исход наступает вследствие первичных радиационно-химических реакций, обусловленных непосредственным взаимодействием излучений с молекулами-мишенями (в первую очередь, с водой, нуклеиновыми кислотами, липидами, полисахаридами, белками). При ионизации и возбуждении атомов (за счет энергии ИИ) происходит изменение структуры молекул, их свойств и функций, с последующим разобщением механизмов поддержания жизнедеятельности клетки (в том числе, постоянства внутриклеточной среды), нарушением процессов деления, вследствие повреждения ДНК, и ее гибели. Поскольку “явления молекулярного уровня составляют фундамент, биохимическую основу процессов и проявлений жизнедеятельности” [1], именно радиационно-химические реакции в облученном организме ответственны за последу-

ющий каскад ответных реакций на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом и системном уровнях, одним из проявлений которых считают постлучевую воспалительную реакцию (рис. 1) [2–6].

БИОРАДИКАЛЫ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Продолжительность стадии первичных радиационно-химических реакций в организме составляет 10^{-16} – 10^{-3} с, и на этом этапе в результате радиолиза воды в условиях аэробной клеточной среды и значениях pH, соответствующих физиологической норме, происходит образование высоко реакционно-способных кислородсодержащих нестабильных продуктов: O_2^- , $\cdot OH$, H_2O_2 и др. [1, 7–10].

Возникшие в результате первичных преобразований радикалы способны взаимодействовать со сложными органическими молекулами (в том числе белками и нуклеиновыми кислотами) с обра-

зованием перекисных и гидроперекисных производных, что в условиях наличия кислорода может запускать дальнейший каскад реакций, обуславливающий усиление первичного повреждающего действия ИИ [7, 11].

Хотя ИИ вызывают прямое повреждение ДНК с образованием одно- и (или) двунитевых разрывов, по некоторым данным около 70% повреждений ДНК инициировано действием свободных радикалов как продуктов радиолиза воды [12].

В организме активные формы кислорода (АФК/reactive oxygen species – ROS) служат неотъемлемым элементом внутриклеточных химических реакций, а их уровень динамически контролируется про- и антиоксидантными системами [13, 14]. При радиационном воздействии возникает дисбаланс выработки и инактивации свободных радикалов. Умеренное повышение уровня активных форм кислорода может способствовать канцерогенезу, тогда как высокое содержание АФК станет триггером, запускающим различные типы регулируемой клеточной гибели, в частности, апоптоз, аутофагию и ферроптоз [15].

Вступая в реакции с высокомолекулярными веществами, АФК изменяют их структуру и функции, что чрезвычайно значимо в отношении нуклеиновых кислот (ядерной и митохондриальной ДНК), белков, липидов, повреждение которых может привести к необратимым нарушениям процессов транскрипции и трансляции, поддержания гомеостаза и межклеточных взаимодействий, клеточного роста, деления и гибели [9, 14, 16–18]. Вызванное АФК перекисное окисление липидов приводит не только к нарушению сборки, структуры и функционирования клеточных мембран, но и генерации новых свободных радикалов, способных повреждать ДНК и белки [13, 14, 18]. Следовательно, в результате вызванного воздействием ИИ повышения уровня нестабильных продуктов радиолиза и оксидативного стресса будет происходить дальнейшее увеличение числа клеток с повреждениями ДНК, что способствует формированию устойчивого воспалительного процесса [3, 6, 19, 20]. При воспалении потенцирование повреждения клеток будет связано не только с избытком активных радикалов, но и липопероксидов, металлопротеиназ, простагландинов и лейкотриенов, ферментов лизосом (протеаз, липаз, фосфолипаз, эластаз, коллагеназ и др.), источником которых будут являться клетки поврежденной ткани, находящиеся в ней лейкоциты [21, 22].

Вместе с тем роль АФК, образующихся непосредственно в результате радиолиза воды при облучении, вероятно, второстепенна в отношении дальнейшего усиления радиационно-индуцируемых поражений, поскольку основными источниками АФК в клетках являются митохондриальная

дыхательная цепь и ферменты, метаболизирующие кислород (НАДФ-оксидазы, миелопероксидазы, циклооксигеназы и липоксиеназы) [13, 16, 22, 23]. Стоит также отметить, что чрезмерное образование $\text{OH}^\bullet$ -радикалов и других АФК в клетках может быть потенцировано ионами металлов переменной валентности (Me^{n+}) (а именно, Fe^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Ti^{3+} , V^{2+}), способствуя формированию очередного каскада свободнорадикальных реакций [13, 14]. Таким образом, наблюдаемые эффекты, вероятно, связаны в первую очередь с развитием метаболических сдвигов и провоспалительных процессов, а не с радиолизом воды [9].

Развитие клеточного оксидативного стресса связано также и с образованием пероксинитрита аниона (ONOO^-), который, наряду с АФК, способен повреждать ключевые молекулы-мишени (ДНК, белки, липиды) [8, 9, 13]. Возрастание уровня активных форм кислорода и азота (АФА/reactive nitrogen species – RNOS) на фоне истощения пула “гасителей” свободнорадикальных процессов является важной предпосылкой к развитию воспалительной реакции, поскольку активация процессов перекисного окисления липидов приводит к повреждению плазматических мембран клетки и ее органоидов, нарушению ее барьерной функции и ионного баланса [9]. Более того, установлено, что за счет механизмов межклеточной коммуникации проявления окислительного стресса возникают не только в самих поврежденных клетках, но также в соседних и удаленных (нецелевых) клетках, и даже у их потомков [8, 23]. На основании обобщения экспериментальных данных было сформировано предположение, что существует как минимум два пути передачи стресс-сигнала: через поры щелевых контактов между соседними клетками (коннексоны) или за счет выделения медиаторов в межклеточное пространство [6].

Важную роль в усилении и пролонгировании окислительного стресса, вызванного воздействием ИИ, отводят дисрегуляции функциональной активности митохондрий. Значимость митохондриального окислительно-восстановительного дисбаланса отмечена на всех этапах реализации ответной реакции клетки на облучение: в его инициировании, краткосрочных и долгосрочных перестройках метаболизма, усилении (потенцировании) “первичного” образования свободных радикалов, цитохром-С опосредованных механизмах программированной клеточной гибели [8, 9, 24]. В частности, с продукцией АФК/АФА (ROS/RNOS), обусловленной воспалительной реакцией, а также с возможной “утечкой” из поврежденных митохондрий НАД-оксидаз или индуцибельной синтетазы оксида азота (iNOS) вызывают возникновение в течение длительного пе-

риода времени повреждений ДНК в клетках легких, обеспечивающее увеличение выраженности первоначальных нарушений [25]. Кроме того, в зависимости от величины поглощенной дозы истощение антирадикальных систем может приобретать затяжной характер. Продолжительное дозозависимое снижение антиоксидантной способности цельной крови в период с двух по 24-е сутки после воздействия выявлено у мышей линии C57BL/6 J, облученных в дозах 0.5–3 Гр, тогда как повышение уровня перекисного окисления липидов отмечали с двух по 6-е сутки наблюдения [26]. В ходе последующих исследований было установлено снижение антиоксидантной способности цельной крови у мышей в течение не менее чем 100 сут после облучения в дозе 3 Гр, а при увеличении дозовой нагрузки до 5 Гр указанные изменения носили хронический характер и были зарегистрированы даже спустя 800 дней после облучения [27].

На основании данных о роли и месте реакций свободнорадикального окисления в генезе постлучевых патологических процессов проводят поиск лекарственных средств, способных оказывать корригирующее действие на метаболический гомеостаз и поддержание баланса про- и антиоксидантных систем. Например, снижение выраженности негативных эффектов постлучевого хронического воспаления и окислительного повреждения тканей достигают терапевтическим применением ROS(RNOS)-скавенджеров [25]. Концепция применения антиоксидантов в качестве средств противорадиационной защиты активно разрабатывается и находит многочисленные экспериментальные подтверждения правильности выбранного направления исследований [28–30].

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ЭФФЕКТЫ

Свободные радикалы способны повреждать геном, что может привести к гибели клетки. Вместе с тем выявлен ДНК-независимый путь гибели клеток, обусловленный индукцией перекисного окисления липидов (в частности, в результате взаимодействия АФК с полиненасыщенными жирными кислотами мембран), получивший название ферроптоз [15, 18, 31–33]. Ферроптоз — неапоптотическая, железозависимая форма регулируемой клеточной гибели, возникающая в результате чрезмерного накопления АФК и активации перекисного окисления липидов [16, 18, 31–33]. К настоящему времени установлена возможность гибели клеток путем ферроптоза при нейродегенеративных заболеваниях (в том числе травмах головного мозга), ишемии/реперфузии почек, печени, сердца, а также гибели опухолевых клеток при облучении [12, 34–36]. Сравни-

тельный анализ реакции различных клеточных линий опухолевых клеток на облучение в широком диапазоне доз (от 2 до 50 Гр) показал их сходство и зависимость от интенсивности воздействия, при этом отмечено дозозависимое увеличение продукции АФК, усиления перекисного окисления липидов и повреждения ДНК [12]. Установлено, что во всех исследованных клеточных линиях (СТ26, МСА205, 71-7) имело место усиление перекисного окисления липидов через 24 ч после облучения в дозах 20 и 50 Гр, что приводило к гибели клеток через железозависимые механизмы [12]. Результаты исследований, выполненных на клетках HT-1080, свидетельствуют, что при облучении в дозах 1, 2 или 4 Гр перекисное окисление липидов и ферроптоз были причинами радиационно-индуцированной гибели клеток данной линии [36]. Роль ферроптоза в генезе постлучевого нарушения кроветворения и гибели организма была продемонстрирована в экспериментах на мышах [37–39]. При облучении мышей в дозах 4, 8 и 10 Гр отмечено повышение уровня перекисного окисления липидов и частоты гибели клеток крови (предшественников грануляционно-макрофагальных кроветворных клеток) по механизму ферроптоза [37–39]. Направленное воздействие на механизмы развития ферроптоза, путем введения животным после воздействия ИИ ферростатина-1 (ferrostatin-1) или LDN193189, способствовало снижению выраженности наблюдаемых биохимических и гематологических изменений и значимому увеличению выживаемости облученных мышей [37, 38]. Радиозащитный эффект выявлен и в случае применения ингибитора липоксигеназы-15, препарата бейкалеина (baicalein/lipoxygenase-15 inhibitor). Однократное введение указанного препарата спустя 24 ч после облучения в дозе 9.25 Гр способствовало увеличению выживаемости животных более чем в 2 раза, а при его использовании в составе схемы лечения из трех препаратов (совместно с ингибиторами некроза и апоптоза) — до 75% [39].

Особо следует отметить, что одной из особенностей ферроптоза является его провоспалительный эффект, обусловленный высвобождением “сигналов опасности” (демпферов), в частности, ядерного белка амфотерина (алармина 1) (HMGB1/high-mobility group box 1 protein/высокомобильный групповой белок 1) [34]. Поскольку HMGB1 через взаимодействие с рецепторами распознавания образов участвует в генезе и потенцировании воспалительной реакции, приведенные данные свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи оксидативного стресса с формированием воспалительной реакции после воздействия ИИ.

Несмотря на появление новых данных о возможных механизмах гибели клеток после облучения, традиционно считают данное событие след-

ствием возникновения одонитевых и(или) дунитевых разрывов ДНК, приводящих к апоптозу или формированию некротических изменений [40–42]. Индукция апоптотической гибели клеток может быть обусловлена активацией как внутренних, так и внешних сигнальных путей [43, 44]. Ионизирующие излучения запускают внутренний апоптотический сигнальный путь, в частности, через белки семейства Bcl-2 [45], тогда как внешний инициируется трансмембранными рецептор-опосредованными взаимодействиями с задействованием “рецепторов смерти” суперсемейства фактора некроза опухоли (ФНО) [43, 44, 46]. Гибель клеток через апоптоз сопровождается характерными биохимическими процессами и структурными преобразованиями (округлением клетки, уменьшением ее объема, изменениями и расщеплением ДНК, компактизацией ядерного и цитоплазматического содержимого клетки) [43, 44, 47–49]. Признаки апоптотических изменений клеток выявлены уже в самые ранние сроки после облучения. По данным S.A. Logimore и соавт. (2001) в селезенке мышей, подвергнутых воздействию ИИ в дозе 4 Гр, апоптотические изменения в клетках выявляют уже спустя 2 ч после облучения, а спустя 6 ч их число достигает наибольших значений [50]. В последующем (через 9 ч после облучения) было отмечено снижение числа гибнущих клеток, а уже спустя 24 ч после воздействия ИИ их число соответствовало исходным значениям, при этом снижение клеточности ткани составило в течение первых 24 ч для линий мышей C57BL/6 и CBA/Ca – 82 и 72% соответственно [50].

При апоптозе сохраняется целостность клеточной мембраны и не происходит выделение из гибнущей клетки в окружающее межклеточное пространство эндогенных провоспалительных факторов, следовательно, не происходит индукции воспалительной реакции [43, 49, 51]. Вместе с тем одновременное появление большого количества апоптотических клеток в результате воздействия ИИ может привести к “неспособности” макрофагов их элиминировать за короткий промежуток времени, что, в свою очередь, приведет к запуску процесса, описываемого как “вторичный некроз”, при котором формируется проницаемость мембран клеток для макромолекул [7, 50]. Некротическая же смерть клеток сопровождается увеличением их объема, набуханием органелл и разрывом плазматической мембраны, что приводит к высвобождению внутриклеточного содержимого [33, 48, 52]. Среди принципиальных различий между апоптозом и некрозом следует отметить тот факт, что именно некротическая гибель клеток вызывает развитие выраженной воспалительной реакции [7, 47, 49].

Относительно недавно была идентифицирована провоспалительная форма регулируемой кле-

точной гибели, которая зависит от ферментативной активности воспалительных протеаз – пироптоз. Установлено два варианта индукции пироптоза: канонический – обусловленный активацией инфламасом и каспазы-1 и, соответственно, неканонический – опосредованный каспазами-4/5/11 [49, 53–56]. Пироптоз является регулируемой формой некроза и отличается от других форм гибели клеток как по механизму возникновения, так и морфологически, поскольку активация каспазы-1 приводит к образованию в плазматической мембране за счет белка Гасдермина Д (Gasdermin D /GSDMD/) пор диаметром 1.1–2.4 Нм, изменению градиента ионов внутри и снаружи клетки, набуханию клетки и ее осмотическому лизису [33, 53–57]. При воздействии ИИ гибель клеток, в частности, макрофагов, дендритных клеток, натуральных киллеров (НК-клеток), Т- и В-клеток по механизму пироптоза была выявлена в исследованиях, выполненных V.M. Stoecklein и соавт. (2015) [58]. При облучении культуры первичных макрофагов костного мозга также была обнаружена гибель клеток путем пироптоза [59]. В ходе изучения механизмов радиационно-индуцированных повреждений ЦНС в экспериментах *in vitro* получены данные о развитии пироптоза в клетках микроглии (клеточная линия BV-2) при однократном облучении в дозе 10 Гр [60]. Указанные факты принципиально важны в контексте объяснения механизмов воспалительной реакции при воздействии ИИ, поскольку, в отличие от апоптоза (при котором, как было отмечено, сохраняется целостность мембраны клетки), пироптоз характеризуется “быстрым” разрывом плазматической мембраны и высвобождением провоспалительного внутриклеточного содержимого (в том числе, интерлейкина-1 β /ИЛ-1 β / и интерлейкина-18 /ИЛ-18/, HMGB1, белков семейства S100 и др.), что индуцирует развитие воспалительной реакции [46, 53–57, 60].

Несмотря на то что флогенные факторы могут принципиально различаться по своей природе (биологической, химической и физической), установлено, что механизмы реализации ответной реакции организма на них в значительной степени оказываются схожи. Эволюционный консерватизм и общность механизмов развития воспаления при воздействии самых разнообразных повреждающих агентов обусловлены их направленностью на клетку – как ключевую мишень, и ролью данной системной реакции в ограничении (локализации) повреждений, устранении их первопричин и последующем восстановлении организма [22].

РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ В ГЕНЕЗЕ ПОСТЛУЧЕВОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Уже в 1952 г. результаты обследования лиц, подвергшихся воздействию ИИ, позволили Л. Гемпельману, Г. Лиско и Д. Гофману сделать заключение, что динамика гибели клеток и разрушения тканей после воздействия ИИ имеет сходство с аналогичными явлениями при бактериальных инфекциях, а выраженность системной реакции организма на облучение определяется физиологически активными веществами, выделяемыми как из погибших, так и поврежденных клеток (тканей) [61].

В условиях локального (местного) воздействия ИИ имеет место образование характерных зон поражения, тогда как при общем облучении возникают множественные “очаги” воспаления, затрагивающие все ткани, органы и системы, которые способствуют развитию полиорганной недостаточности и гибели организма. Хотя значимость воспалительной реакции в патогенезе радиационных поражений, нецелевых эффектов и других патологических состояний весьма высока, лишь научные достижения последних двух десятилетий позволили существенно приблизиться к пониманию причин их возникновения и механизмов формирования.

Повреждение, вызванное воздействием ИИ (впрочем, как и другими деструктивными агентами: возбудители инфекции, травма, ожог, обморожение), и последующая гибель клеток (через пирроптоз, ферроптоз и др. формы некротической гибели) приводит к высвобождению “сигналов опасности” [7, 21, 62–65].

Среди сигнальных молекул, свидетельствующих о воздействии на организм потенциально опасных факторов, важная роль принадлежит аларминам (alarmins) или факторам повреждения (damage-associated molecular pattern / DAMP), которые “информируют” соседние клетки о развитии процессов деструкции, активируют иммунную систему и формирование воспалительной реакции [63–70]. Алармины не несут информации о специфичности воздействующего фактора, лишь свидетельствуют о повреждении клеток, поскольку являются эндогенными молекулами. В настоящее время идентифицирован целый ряд молекул, которые соответствуют определенным критериям (роли в воспалении/иммунитете, восстановлении гомеостаза, способе секреции) и могут быть отнесены к аларминам. Среди таковых: ядерный белок HMGB1, белки теплового шока (Heatshock proteins/ HSPs), протеины семейства S100, интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α), гепатомный фактор роста (HGF), мочевиная кислота (микросталлы урина натрия/MSU) и др. [21, 64, 69–72]. “Сигналы опасности” воспринимают рецеп-

торы распознавания образов (pattern-recognition receptors/PRRs), локализованные на поверхности клетки (Toll-подобные рецепторы (TLRs) и лектиновые рецепторы С-типа) и внутри нее (NOD- и RIG-I-подобные рецепторы /NLRs и RLRs соответственно) [69, 71, 73, 74]. При этом различные алармины вызывают активацию различных типов рецепторов, в частности, ядерный белок HMGB1 и HSPs связываются с рецепторами TLR2 и TLR4, ИЛ-1 α через рецепторы ИЛ-1R, некоторые кальцийсвязывающие белки семейства S100 посредством взаимодействия с рецепторами конечных продуктов гликирования белков – RAGE (receptor for advanced glycation end products) [21, 69–71, 73, 75].

Спектр биологически активных факторов, синтезируемых в результате активации TLR, весьма широк и, наряду с провоспалительными цитокинами, включает хемокины, молекулы адгезии, факторы роста, тканедеструктирующие ферменты (в частности, металлопротеиназы), и ферменты, ответственные за генерацию таких медиаторов воспаления, как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2/COX-2/) и индуцибельная синтетаза оксида азота (iNOS) [70].

Внеклеточные сигнальные молекулы, в частности HMGB1, связываясь с Toll-подобными рецепторами, инициируют формирование каскада реакций, опосредованных белками адаптерами MyD88 (первичный белок миелоидной дифференцировки 88) и TRIF (белок, содержащий TIR-домен, индуцирующий интерферон- β /TIR domain-containing adapter inducing IFN- β /), ядерным фактором-kB (NF-kB), транскрипционным фактором AP-1, интерферон регуляторным фактором (IRF) и митоген-активированными протеинкиназами (mitogen-activated protein kinase/MAPK) [65, 69, 76].

Активация NF-kB отмечена при воздействии различных клеточных стрессоров, в том числе и при повреждении (разрывах) ДНК [77, 78], тем не менее, каноническим и наиболее изученным является механизм активации NF-kB, индуцированный ФНО α и ИЛ-1 [79, 80]. В большинстве случаев NF-kB непосредственно связывается с промотором и действует как активатор транскрипции для сотен генов-мишеней [80]. Известно, что NF-kB, AP-1 и IRF5 контролируют экспрессию воспалительных цитокинов, тогда как IRF3 и IRF7 определяют активацию интерферона (INF) I типа и IFN-индуцибельных генов [70]. Вместе с тем имеет место взаимная активация между NF-kB и провоспалительными цитокинами, поскольку данный ядерный фактор регулирует экспрессию ФНО, интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) [73, 81]. Через регуляцию экспрессии генов, ответственных за апоптоз, пролиферацию клеток, синтез хемокинов, цито-

кинов, молекул адгезии, белки семейства NF- κ B обеспечивают формирование иммунного ответа и воспалительной реакции [79, 80].

Увеличение уровня провоспалительных цитокинов и экспрессии их генов при воздействии ИИ неоднократно констатировали по результатам исследований *in vivo* и *in vitro* [59, 60, 76, 81, 82]. Фактор некроза опухоли и ИЛ-1 β обладают широким спектром биологической активности, вызывая аутокринные и паракринные эффекты, приводящие к активации макрофагов и нейтрофилов [68]. При элиминации макрофагами поврежденных клеток, как и в случае уничтожения патогенных организмов, они продуцируют большое количество АФК (свободных радикалов) и провоспалительных факторов. В результате возникает ситуация, когда повышение уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов обеспечивает рекрутирование дополнительных иммунных клеток, которые высвобождают все больше свободных радикалов. [23, 68]. Значимое увеличение уровня провоспалительных цитокинов и, вероятно, в первую очередь ФНО α , приводит к гибели клеток вне зависимости от наличия в них повреждений ДНК, обусловленных воздействием ИИ.

При воздействии ИИ в реализации внутриклеточных механизмов передачи сигналов и активации компенсаторных процессов задействованы MAPK трех типов: ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2), JNK/SAPK (c-Jun N-terminal kinase/stressactivated protein kinase — терминальные киназы клеточных сочленений/стресс-активируемые протеинкиназы) и p38 MAPK [83, 84]. Контроль выживания, роста и дифференцировки клеток обеспечивается через ERK 1/2, тогда как JNK/SAPK и p38 MAPK функционируют как проапоптотические киназы, регулирующие механизмы формирования дисфункции митохондрий и радиационно-индуцированной апоптотической гибели клеток [83, 84].

Митохондрии играют особую роль в формировании воспалительной реакции при повреждении, что обусловлено их участием в поддержании гомеостаза клетки и радиочувствительностью. Облучение даже с крайне низкой мощностью дозы (1 мГр/мин) приводит к изменению структуры и функции митохондрий, что сопровождается увеличением содержания АФК и развитием оксидативного стресса [85]. Следует также отметить, что степень повреждения мтДНК в результате воздействия ИИ существенно выше, чем у защищенной гистонами ДНК ядра клетки (ядНК) [86, 87].

Характеризуя роль митохондрий в генезе воспалительной реакции, следует отметить, что, во-первых, они являются единственными органеллами, которые действуют как DAMP сами по себе, индуцируя секрецию иммунными клетками провоспалительных цитокинов, а во-вторых —

при их деструкции выделяется ряд веществ, иммуностимулирующее действие которых реализуется через связывание с PRRs или активацию инфламасом: митохондриальная ДНК (мтДНК), АТФ, митохондриальный фактор транскрипции A (Tfam), малые высокореактивные ионы и молекулы (АФК/mROS), формилированные пептиды (formylpeptide) [64, 88–91].

Митохондриальные DAMP являются как внутриклеточными, так и экстраклеточными факторами инициации воспалительной реакции [91, 92]. Радиационно-индуцированная фрагментация мтДНК и выход ее составляющих в цитозоль клеток головного мозга и селезенки выявлены у мышей через 5 ч после облучения в дозе 5 Гр [93]. В результате выхода во внутриклеточную среду фрагменты мтДНК могут вызывать формирование воспалительной реакции как через взаимодействие с TLR9 с передачей сигнала ядерным фактором NF- κ B, так и путем взаимодействия с инфламасомой NLRP3 и активацией каспазы-1, что в обоих случаях приведет к увеличению уровня провоспалительных цитокинов [94–97]. Третий вариант иммуностимулирующего действия мтДНК реализуется через IRF-1 и индукцию синтеза IFN β и INF λ 1 [94–97].

В ходе экспериментальных исследований по оценке влияния рентгеновского излучения на содержание фрагментов мтДНК и яДНК установлено, что уже после облучения в дозе 1 Гр количество фрагментов мтДНК в сыворотке крови мышей-самцов линии BALB/c увеличивается, а соотношение мтДНК/ядНК выше контрольных значений на протяжении не менее 25 сут [86]. Высвобождение мтДНК в кровоток будет способствовать формированию и поддержанию воспалительного процесса на системном уровне. Обобщенные сведения о молекулярных механизмах индукции воспалительной реакции, опосредованных митохондриями, в норме и патологии представлены в ряде обзорных статей [94–97].

ИНФЛАММАСОМЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Одним из путей формирования системных иммунных реакций и воспаления, вызванных повреждением клеток, в том числе и при воздействии ИИ, является активация аларминами внутриклеточных белковых комплексов — “инфламмасом” [74, 88, 98–100]. Инфламмасомы состоят из трех элементов: “сенсорного” (рецепторного) белка, которым являются рецепторы распознавания образов из семейства NOD-подобных рецепторов (NLRs) или AIM2 (absent in melanoma 2 (AIM2)-like receptors), адапторного белка — апоптоз-ассоциированного спектр-подобного белка (apoptosis-associated speck-like protein /ASC/) и эффекторного белка — киназы-1 [74, 88, 98–100]. К настоящему времени достигнуты существенные успехи в

выяснении структурно-молекулярной организации инфламмасом и путях их активации [98, 99, 101–106]. Установлено, что “классическая” активация инфламмасом является двухкомпонентным процессом и регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном этапах. Первая стадия активации реализуется через путь TLR/NF- κ B или TLR4/MyD88. Вторая стадия – через образование инфламмасомы и ее взаимодействие с факторами повреждения [88–90, 99, 105, 106].

В ранних и отсроченных эффектах воздействия ИИ на организм ключевую роль играют инфламмасомы NLRP3 и AIM2, индукция которых при облучении может быть обусловлена изменением уровня внутриклеточного пула K^+/Ca^{2+} , избытком АФК и оксидативным стрессом, высвобождением аларминов из погибших и(или) поврежденных клеток.

Агонистами, индуцирующими образование инфламмасом NLRP3, являются молекулы АТФ, порообразующие токсины, патогены грибковой, бактериальной и(или) вирусной природы, нуклеиновые кислоты, гиалуроновая кислота и кристаллические вещества (диоксид кремния, асбест), кристаллы мочевой кислоты [60, 98, 99, 102]. Мочевая кислота (кристаллы моноурината натрия) является одним из “сигналов опасности”, который вызывает развитие воспалительной реакции через активацию NOD-подобного рецепторного белка инфламмасомы NLRP3 (стимулируя выработку ИЛ-1 β и ИЛ-18) и взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR2 и TLR4) [107]. Повышение содержания мочевой кислоты при воздействии ИИ совпадает с развитием клеточно-опосредованных иммунных реакций, что позволяет считать ее одним из триггеров активации и устойчивого развития воспалительной реакции при облучении [58]. Так, при облучении мышей в дозе 4 Гр уже через 2 ч после воздействия уровень мочевой кислоты становится значимо выше фоновых значений и остается повышенным на протяжении не менее суток [58].

В отличие от инфламмасомы NLRP3, структуры AIM2 ответственны за распознавание двухцепочечных разрывов ДНК, которые появляются в результате воздействия ИИ на генетический аппарат клетки [99, 101, 102]. В результате активации инфламмасом через каспаза-1 зависимый механизм, происходит формирование (из неактивных прекурсоров про-ИЛ-1 β и про-ИЛ-18) и секреция функционально активных форм провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, что в дальнейшем будет стимулировать высвобождение ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 α [88, 89]. Другим патогенетически важным итогом активации этих инфламмасом является каспаза-1 зависимая клеточная гибель – пироптоз [58, 59, 108].

Результаты экспериментальных исследований на мышах, облученных в дозе 2 Гр, свидетельствовали об отсутствии активации инфламмасом в ранние сроки после воздействия ИИ (спустя 1–4 ч), тем не менее в период с первых по 7-е сутки она была выраженной, но в последующем (к 14-м суткам) снижалась до уровня фоновых значений. При этом динамика гибели иммунных клеток точно соответствовала кинетике активации инфламмасом [58]. Дозозависимые эффекты воздействия ИИ (при облучении в дозах 5, 10 и 20 Гр) на опосредованную NLRP3 активацию каспазы-1, гибель клеток и продукцию цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-18, ФНО α и IFN- γ подтверждены с использованием в эксперименте культуры первичных макрофагов костного мозга [59].

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Анализ данных по изучению роли цитокинов и инфламмасом в формировании ответной реакции организма на воздействие ИИ свидетельствует об их участии в генезе постлучевых нарушений структуры и функций различных органов и систем.

Предположение о важной роли активации воспалительной реакции в патогенезе радиационно-индуцированного мукозита было сделано в ходе изучения механизмов его развития в модельных экспериментах на мышах [82]. Так, в образцах тканей языка мышей спустя 8 сут после облучения в дозе 15 Гр установлено увеличение более чем в 20 раз экспрессии генов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-23 [82]. С увеличением дозовой нагрузки до 20 Гр вышеуказанные изменения становились еще более существенными и наряду с этим значительно увеличивался уровень экспрессии генов провоспалительного цитокина – ФНО α , а также инфламмасомы NLRP3 (почти в 60 раз) [82].

Значимость каскада активации инфламмасом как фактора, обуславливающего повреждение костной ткани и селезенки, продемонстрирована при облучении мышей в дозе 9 Гр, помимо этого отмечено, что изменение их весовых показателей коррелирует с уровнем ИЛ-1 β [109].

Получены данные, свидетельствующие о роли активации инфламмасом и воспалительных процессов в радиационно-индуцированном повреждении головного мозга. В частности, выявлено, что воздействие ИИ оказывало стимулирующее влияние на экспрессию генов инфламмасом, особенно NLRP3 в клетках микроглии BV-2, что сопровождалось повышением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-18 и активацией механизмов каспаза-1 регулируемой клеточной гибели [60].

Установлено наличие взаимосвязи между повышением уровня фенотипических маркеров воспалительной реакции с развитием постлуче-

вого пневмонита и фиброза [110]. Значимость инфламмасы AIM2 в радиационно-индуцированном поражении легких продемонстрирована в работе Gao J. и соавт. (2019). Выявлено, что облучение грудной клетки мышей в дозе 18 Гр вызывало отек легких, гиперемию и прогрессирующее утолщение стенок альвеол, тогда как ингибирование активации инфламмасы AIM2 в условиях применения андрографолида (*Andrographolide*) обеспечивало увеличение выживаемости облученных животных и снижало выраженность острого пневмонита и легочного фиброза [108].

Как известно, прогрессирующие воспалительные реакции являются одной из причин заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, атеросклеротических процессов [111]. Ионизирующие излучения через активацию инфламмасы NLRP3 вызывают повреждение эндотелия, ускоряют атеросклеротические поражения и могут приводить к фиброзированию [90].

Обобщенные сведения о значении активации инфламмасы NLRP3 в формировании лучевых поражений кожи, кишечника, слизистой оболочки полости рта и других систем представлены в обзоре J. Wei и соавт. (2019) [89].

Для организма последствия формирования радиационно-индуцированной воспалительной реакции многогранны и сопряжены не только с повреждением нормальных тканей, но и появлением нецелевых эффектов (*Прим.* — в литературе при описании феноменов, являющихся косвенными последствиями облучения и не связанными с непосредственным воздействием ИИ на ядерную ДНК клеток-мишеней, используют понятия “эффект свидетеля”) [3].

Наличие взаимосвязи между формированием в постлучевом периоде воспалительной реакции (включающей индукцию активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 и ФНО α) и появлением нецелевых эффектов подтверждается рядом исследований [3, 50]. Однако, как отмечено D. Schae и W.H. McBride (2010), “зачастую может казаться правомочным проведение параллели между процессами воспаления при развитии биологического отклика на воздействие ИИ и радиационно-индуцированными “нецелевыми” (“сторонними”) эффектами”. Однако, по мнению самих авторов, прямых доказательств для такого рода экстраполяции на данный момент нет, по крайней мере, по причине отсутствия однозначности в характеристики этих явлений [23].

Таким образом, в связи с установлением роли АФК/АФА, “сигналов опасности” и инфламмасы в развитии ответа организма на воздействие ИИ стало очевидно, что биохимические и иммунологические процессы, сопровождающие постлучевую воспалительную реакцию, помимо обес-

печения защитной функции, могут приводить к геномной нестабильности и способствовать повышению риска канцерогенеза, вызывать преждевременное старение и развитие полиорганной недостаточности, чему в последнее время придается особое значение [21, 25, 112].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы свидетельствуют, что воспалительная реакция при облучении является результатом реализации каскада взаимосвязанных радиационно-химических, биохимических и цитогенетических процессов, которые за счет механизмов межклеточной коммуникации приводят к формированию системной реакции. Как и в случае других, обусловленных воздействием ИИ явлениях, первичные (пусковые) факторы (повреждение ДНК и радиоллиз воды с образованием АФК/АФА) вызывают нарушение функциональной целостности клеточных элементов (в первую очередь мембран органоидов и самой клетки) и способствуют “вторичному” повреждению генетического материала (ДНК, РНК). Повреждение ДНК и формирование микродефектов клеточных структур, связанные с развитием окислительного стресса, предопределяют гибель клеток путем апоптоза, или через некротические изменения (в том числе, пироптоз, ферроптоз). Ионизирующее излучение при уровнях воздействия более 1 Гр индуцирует гибель клеток и приводит к выделению “сигналов опасности”. Эндогенные “сигналы опасности”, распознаваемые Toll-подобными рецепторами, через систему “посредников” (MAPs, NF- κ B, COX-2) вызывают секрецию воспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, ИЛ-33 и IFN- γ , которые за счет механизмов положительной обратной связи предопределяют дальнейшее образование АФК и гибель клеток. Наличие положительной обратной связи между повреждениями генома, нарушением баланса активности про- и антиоксидантных систем, гибелью клеток и выделением провоспалительных факторов (цитокинов, хемокинов, протеаз, простаноидов, а также активных форм кислорода и азота) придает воспалительной реакции характер устойчивого во времени самоподдерживающегося цикла, увеличивающего степень тяжести повреждений тканей, органов и систем. Указанные процессы, вероятно, определяют развитие нецелевых эффектов, радиационно-индуцированной нестабильности генома, канцерогенез и другие отсроченные эффекты [4, 5]. Раскрытие основных составляющих патогенеза радиационно-индуцированной воспалительной реакции и выяснение взаимодействия между различными звеньями патологического процесса позволят в дальнейшем расширить представления о путях и

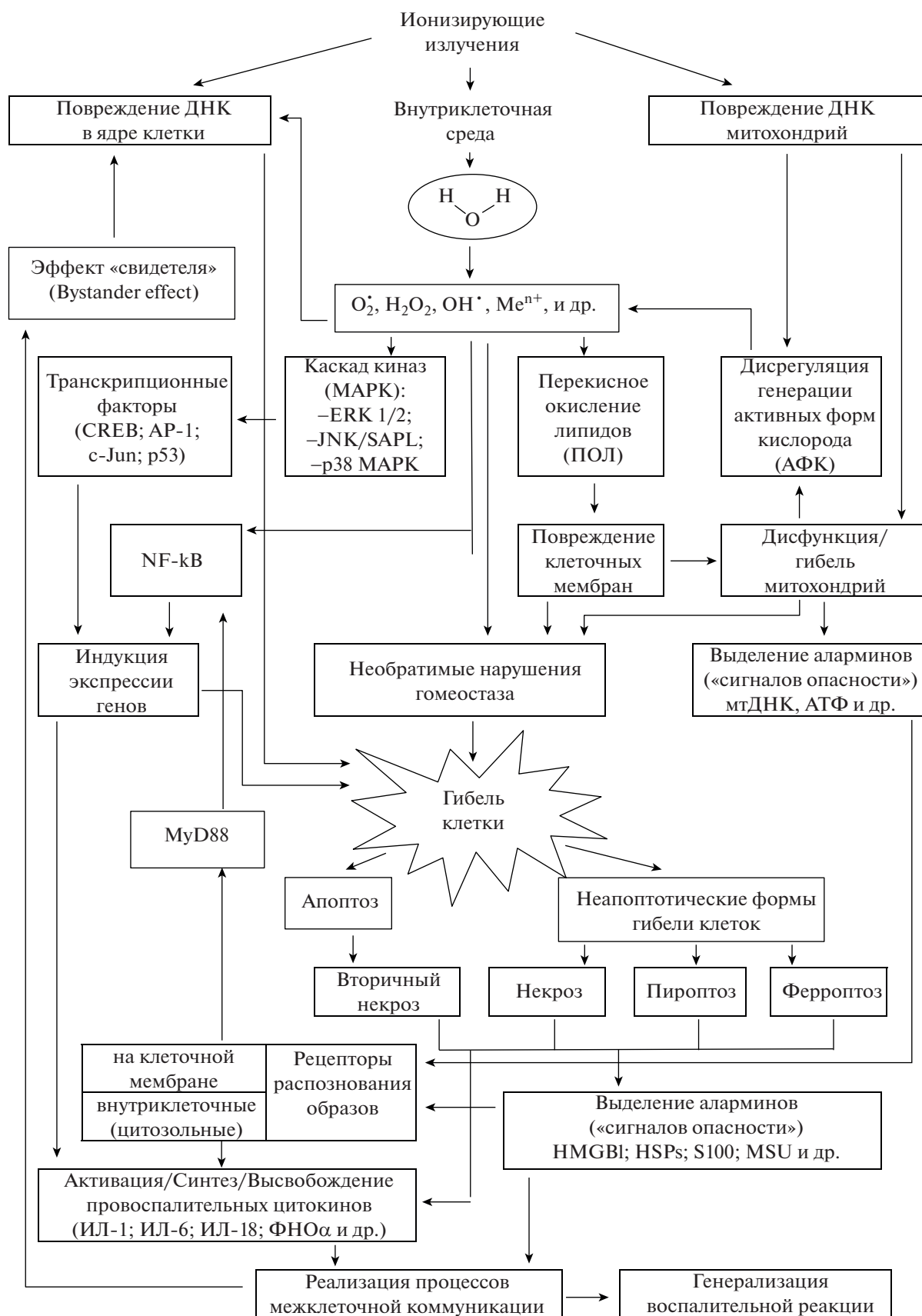


Рис. 1. Схема основных путей формирования радиационно-индуцированной воспалительной реакции.

Fig. 1. Pattern of radiation-induced inflammatory response formation pathways.

способах коррекции неблагоприятных эффектов воздействия ионизирующих излучений на организм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности. Теоретические основы радиационной медицины. Т. 1. М.: Изд. АТ, 2004. 992 с. [Radiacionnaja medicina. Rukovodstvo dlja vrachej-issledovatelej, organizatorov zdravoohraneniya i specialistov po radiacionnoj bezopasnosti. Teoreticheskie osnovy radiacionnoj mediciny. V. 1. M.: Izd. AT, 2004. 992 p. (In Russ.)]
2. Schae D., Micewicz E.D., Ratikan J.A. et al. Radiation & Inflammation // *Seminars in Radiation Oncology*. 2015. V. 25. № 1. P. 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.07.007>
3. Mukherjee D., Coates Ph.J., Lorimore S.A. et al. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms // *J. Pathol.* 2014. V. 232. № 3. P. 289–99. <https://doi.org/10.1002/path.4299>
4. Multhoff G., Radons J. Radiation, Inflammation, and Immune Responses in Cancer // *Front Oncol.* 2012. V. 2. P. 58. <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00058>
5. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S. et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases // *Milit. Med. Res.* 2018. V. 5. P. 9. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0156-7>
6. Mavragani I.V., Laskaratou D.A., Frey B. et al. Key mechanisms involved in ionizing radiation-induced systemic effects. A current review // *Toxicol. Res. (Camb)*. 2016. V. 5. № 1. P. 12–33. <https://doi.org/10.1039/c5tx00222b>
7. Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И. Введение в молекулярную радиобиологию (физико-химические основы). М.: Медицина, 1981. 320 с. [Timofeev-Resovskij N.V., Savich A.V., Shal'nov M.I. Vvedenie v molekulyarnuju radiobiologiju (fiziko-himicheskie osnovy). M.: Medicina, 1981. 320 p. (In Russ.)]
8. Azzam E.I., Jay-Gerin J.-P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury // *Cancer Lett.* 2012. V. 327. P. 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.012>
9. Gorbunov N.V., Sharma P. Protracted oxidative alterations in the mechanism of hematopoietic acute radiation syndrome // *Antioxidants (Basel)*. 2015 V. 4. № 1. P. 134–52. <https://doi.org/10.3390/antiox4010134>
10. Долин П.И. Время жизни промежуточных состояний, возникающих при действии излучений на водные растворы // Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях радиобиологического эффекта. М.: Изд-во АН СССР, 1960. С. 20–25. [Dolin P.I. Vremja zhizni promezhutochnyh sostojanij, vznikajushhih pri dejstvii izluchenij na vodnye rastvory // Rol' perekisej i kisloroda v nachal'nyh stadijah radiobiologicheskogo effekta. M.: Izd-vo AN USSR, 1960. P. 20–25. (In Russ.)]
11. Кузин А.М. О роли образования перекисей при действии радиации на биологические объекты // Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях радиобиологического эффекта. М.: Изд-во АН СССР, 1960. С. 3–8. [Kuzin A.M. O roli obrazovaniya perekisej pri dejstvii radiacii na biologicheskie ob'ekty // Rol' perekisej i kisloroda v nachal'nyh stadijah radiobiologicheskogo effekta. M.: Izd-vo AN USSR, 1960. P. 3–8. (In Russ.)]
12. Adjemian S., Oltean T., Martens S. et al. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death // *Cell Death Dis.* 2020. V. 11. № 11. P. 1003. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03209-y>
13. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монография / Под ред. О. Г. Хурцилавы, Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. 340 с. [Oksidativnyj stress i vospalenie: patogeneticheskoe partnerstvo: Monografija / Pod red. O. G. Hurcilavy, N. N. Pluzhnikova, Ja. A. Nakatisa. SPb.: Izdatel'stvo SZGMU im. I. I. Mechnikova, 2012. 340 p. (In Russ.)]
14. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. Т. 2. № 2. С. 5–18. [Martusevich A.K., Karuzin K.A. Oksidativnyj stress i ego rol' v formirovanii dezadaptacii i patologii // Bioradikaly i antioksidanty. 2015. V. 2. № 2. P. 5–18. (In Russ.)]
15. Chen Y., Li Y., Huang L. et al. Antioxidative stress: inhibiting reactive oxygen species production as a cause of radioresistance and chemoresistance // *Oxidat. Med. Cell. Longevity*. 2021. V. 2021. P. 6620306. <https://doi.org/10.1155/2021/6620306>
16. Kajarabille N., Latunde-Dada G.O. Programmed cell death by ferroptosis: antioxidants as mitigators // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 19. P. 4968. <https://doi.org/10.3390/ijms20194968>
17. Кузник Б.И., Линькова Н.С., Ивко О.М. Оксидативный стресс, старение и короткие пептиды // Успехи физиол. наук. 2021. Т. 52. № 2. С. 13–20. [Kuznik B.I., Linkova N.S., Ivko O.M. Oxidative stress, aging and short peptides // *Progress in Physiological Science*. 2021. V. 52. № 2. P. 13–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0301179821020041>
18. Gaschlara M.M., Stockwell B.R. Lipid peroxidation in cell death // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 482. № 3. P. 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
19. Citrin D.E., Mitchell J.B. Mechanisms of normal tissue injury from irradiation // *Semin. Radiat. Oncol.* 2017. V. 27. № 4. P. 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.04.001>
20. Li P., Chang M. Roles of PRR-mediated signaling pathways in the regulation of oxidative stress and inflammatory diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 19; 22. № 14. P. 7688. <https://doi.org/10.3390/ijms22147688>

21. *Rock K.L., Kono H.* The inflammatory response to cell death // *Ann. Rev. Pathol. Mechanisms Diseases*. 2008. V. 3. P. 99–126.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151456>
22. *Литвицкий П.Ф.* Воспаление // *Вопр. совр. педиатрии*. 2006. Т. 6. № 3. С. 48–51 [*Litvitsky P.F.* Inflammation // *Curr. Pediatr*. 2006. V. 6. № 3. P. 48–51. (In Russ.)].
23. *Schaue D., McBride W.H.* Links between innate immunity and normal tissue radiobiology // *J. Radiat. Res*. 2010. V. 173. № 4. P. 406–417.
<https://doi.org/10.1667/RR1931.1>
24. *Farhood B., Ashrafizadeh M., Khodamoradi E. et al.* Targeting of cellular redox metabolism for mitigation of radiation injury // *Life Sci*. 2020. V. 250. P. 117570. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117570>. Accessed May 24, 2020.
25. *Hill R.P., Zaidi A., Mahmood J. et al.* Investigations into the role of inflammation in normal tissue response to irradiation // *Radiother. Oncol*. 2011. V. 101. № 1. P. 73–79.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.06.017>
26. *Sun L., Inaba Y., Sato K. et al.* Dose-dependent decrease in anti-oxidant capacity of whole blood after irradiation: A novel potential marker for biodosimetry // *Sci. Rep*. 2018. V. 8. P. 7425.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-25650-y>
27. *Sun L., Inaba Y., Sogo Y. et al.* Total body irradiation causes a chronic decrease in antioxidant levels // *Sci. Rep*. 2021. V. 11. № 1. P. 6716.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-86187-1>
28. *Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M.* Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures // *J. Radiat. Res*. 2013. V. 54. № 6. P. 973–988.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rrt048>
29. *Greenberger J., Kagan V., Bayir H. et al.* Antioxidant approaches to management of ionizing irradiation injury // *Antioxidants*. 2015. V. 4. P. 82–101.
<https://doi.org/10.3390/antiox4010082>
30. *Hofer M., Hoferová Z., Falk M.* Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. V. 18. № 7. P. 1385.
<https://doi.org/10.3390/ijms18071385>
31. *Yang W.S., Stockwell B.R.* Ferroptosis: death by lipid peroxidation // *Trends Cell Biol*. 2016. V. 26. № 3. P. 165–176.
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>
32. *Hirschhorn T., Stockwell B.R.* The development of the concept of ferroptosis // *Free Radical Biol. Med*. 2019. V. 133. P. 130–143.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043>
33. *Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 // *Cell Death Differentiation*. 2018. V. 25. № 3. P. 486–541.
<https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
34. *Xie Y., Hou W., Song X. et al.* Ferroptosis: process and function // *Cell Death Differentiation*. 2016. V. 23. № 3. P. 369–379.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
35. *Stockwell B.R., Friedmann Angeli J.P., Bayir H. et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease // *Cell*. 2017. V. 171. № 2. P. 273–285.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
36. *Ye L.F., Chaudhary K.R., Zandkarimi F. et al.* Radiation-induced lipid peroxidation triggers ferroptosis and synergizes with ferroptosis inducers // *ACS Chem. Biol*. 2020. V. 15. № 2. P. 469–484.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00939>
37. *Zhang X., Xing X., Liu H. et al.* Ionizing radiation induces ferroptosis in granulocyte-macrophage hematopoietic progenitor cells of murine bone marrow // *Int. J. Radiat. Biol*. 2020. V. 96. № 5. P. 584–595.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1708993>
38. *Zhang X., Tian M., Li X. et al.* Hematopoietic protection and mechanisms of ferrostatin-1 on hematopoietic acute radiation syndrome of mice // *Int. J. Radiat. Biol*. 2021. V. 97. № 4. P. 464–473.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876956>
39. *Thermozier S., Hou W., Zhang X. et al.* Anti-ferroptosis drug enhances total-body irradiation mitigation by drugs that block apoptosis and necroptosis // *J. Radiat. Res*. 2020. V. 193. № 5. P. 435–450.
<https://doi.org/10.1667/RR15486.1>
40. *Cohen-Jonathan E., Bernhard E.J., McKenna W.G.* How does radiation kill cells? // *Curr. Opin. Chem. Biol*. 1999. V. 3. № 1. P. 77–83.
[https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(99\)80014-3](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(99)80014-3)
41. *Verheij M., Bartelink H.* Radiation-induced apoptosis // *Cell Tissue Res*. 2000. V. 301. № 1. P. 133–42.
<https://doi.org/10.1007/s004410000188>
42. *Shinomiya N.* New concepts in radiation-induced apoptosis: “premitotic apoptosis” and “postmitotic apoptosis” // *J. Cell Mol. Med*. 2001. V. 5. № 3. P. 240–253.
<https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2001.tb00158>
43. *Elmore S.* Apoptosis: A review of programmed cell death // *Toxicol. Pathol*. 2007. V. 35. № 4. P. 495–516.
<https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
44. *Черешнев В.А., Цыган В.Н., Одинак М.М. и др.* Фармакологическое регулирование программированной гибели клеток / Под ред. В.А. Черешнева. СПб.: Наука, 2011. 255 с. [*Chereshnev V.A., Tsygan V.N., Odinak M.M. et al.* Pharmacological regulation of programmed cell death / Ed. V.A. Chereshnev. St. Petersburg: Nauka, 2011. 255 p. (In Russ.)]
45. *Cao X., Wen P., Fu Y. et al.* Radiation induces apoptosis primarily through the intrinsic pathway in mammalian cells // *Cell Signal*. 2019. V. 62. P. 109337.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2019.06.002>
46. *Lee K.-H., Kang T.-B.* The molecular links between cell death and inflammasome // *Cells*. 2019. V. 8. № 9. P. 1057.
<https://doi.org/10.3390/cells8091057>

47. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy // *Cell Biol. Int.* 2019. V. 43. № 6. P. 582–592. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>
48. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al. Classification of cell death recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // *Cell Death Differentiat.* 2009. V. 16. № 1. P. 3–11. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>
49. Gudipaty S.A., Conner Ch.M., Rosenblatt J. et al. Unconventional ways to live and die: cell death and survival in development, homeostasis, and disease // *Ann. Rev. Cell Develop. Biol.* 2018. V. 34. P. 311–332. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060748>
50. Lorimore S.A., Coates Ph.J., Scobie G.E. et al. Inflammatory-type responses after exposure to ionizing radiation in vivo: a mechanism for radiation-induced bystander effects? // *Oncogen.* 2001. V. 20. P. 7085–7095. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204903>
51. Taylor R.C., Cullen S.P., Martin S.J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. V. 9. № 3. P. 231–241. <https://doi.org/10.1038/nrm2312>
52. Silva M.T., do Vale A., dos Santos N.M.N. Secondary necrosis in multicellular animals: an outcome of apoptosis with pathogenic implications // *Apoptosis.* 2008. V. 13. № 4. P. 463–482. <https://doi.org/10.1007/s10495-008-0187-8>
53. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. V. 7. № 2. P. 99–109. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2070>
54. Lu F., Lan Zh., Xin Zh. et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases // *J. Cell Physiol.* 2020. V. 235. № 4. P. 3207–3221. <https://doi.org/10.1002/jcp.29268>
55. Walle L.V., Lamkanfi M. Pyroptosis // *Curr. Biol.* 2016. V. 26. № 13. P. R568–R572. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.019>
56. Yu P., Zhang X., Liu N. et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases // *Signal Transduct. Target Ther.* 2021. V. 6. № 1. P. 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>
57. He W.-T., Wan H., Hu L. et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion // *Cell Res.* 2015. V. 25. № 12. P. 1285–1298. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.139>
58. Stoecklein V.M., Osuka A., Ishikawa Sh. et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells // *J. Immunol.* 2015. V. 194. № 3. P. 1178–1189. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303051>
59. Liu Y.-G., Chen J.-K., Zhang Z.-T. et al. NLRP3 inflammasome activation mediates radiation-induced pyroptosis in bone marrow-derived macrophages // *Cell Death Disease.* 2017. V. 8. № 2. P. e2579. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.460>
60. Liao H., Wang H., Rong X. et al. Mesenchymal stem cells attenuate radiation-induced brain injury by inhibiting microglia pyroptosis // *Biomed. Res. Inte.* 2017. P. 1948985. <https://doi.org/10.1155/2017/1948985>
61. Гемпельман Л., Лиско Г., Гофман Д. Острый лучевой синдром: изучение 9 случаев и обзор проблемы / Под ред. А. Бурназяна. М.: Изд-во Иностран. лит-ры, 1954. 290 с. [Gempel'man L., Lisko G., Gofman D. Ostryj luchevoj sindrom: izuchenie 9 sluchaev i obzor problem / Pod red. A. Burnazjana. M.: Izd-vo inostrannoj literatury, 1954. 290 p. (In Russ.)]
62. McBride W.H., Chiang Chi.-Sh., Olson J.L. et al. A Sense of Danger From Radiation // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. № 1. P. 1–19. <https://doi.org/10.1667/rr3196>
63. Богданова И.М. Иммунологические механизмы сепсиса и новые подходы к его терапии // *Клин. и эксперим. морфология.* 2014. Т. 3. № 11. С. 52–58. [Bogdanova I.M. Immunological mechanisms of sepsis and new approaches to its treatment // *Clinical and experimental morphology.* 2014. V. 3. № 11. P. 52–58. (In Russ.)]
64. Schaefer L. Complexity of Danger: The Diverse Nature of Damage-associated Molecular Patterns // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 51. P. 35237–35245. <https://doi.org/10.1074/jbc.R114.619304>
65. Ratikan J.A., Micewicz E.D., Xie M.W. et al. Radiation takes its Toll // *Cancer Lett.* 2015. V. 368. № 2. P. 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.03.031>
66. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Мед. иммунология.* 2012. Т. 14. № 1–2. С. 9–20. [Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Immunologicheskie i patofiziologicheskie mehanizmy sistemnogo vospaleniya // *Medicinskaja immunologija.* 2012. V. 14. № 1–2. P. 9–20. (In Russ.)]
67. Shi Y., Evans J., Rock K. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells // *Nature.* 2003. V. 425. P. 516–521. <https://doi.org/10.1038/nature01991>
68. Netea M.G., Balkwill F., Honchol M. et al. A guiding map for inflammation // *Nat. Immunol.* 2017. V. 18. № 8. P. 826–831. <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
69. Тухватулин А.И., Логунов Д.Ю., Щербинин Д.Н. и др. Toll-подобные рецепторы и их адапторные молекулы. Обзор // *Биохимия.* 2010. Т. 75. № 9. С. 1224–1243. [Tukhvatulin A.I., Logunov D.Y., Shcherbinin D.N. et al. Toll-like receptors and their adapter molecules // *Biochemistry (Moscow).* 2010. V. 75. № 9. P. 1098–1114. (In Russ.)]
70. Piccinini A.M., Midwood K.S. DAMPening inflammation by modulating tlr signaling // *Mediators Inflamm.* 2010. P. 672395. <https://doi.org/10.1155/2010/672395>
71. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // *J. Leukocyte Biol.* 2007.

- V. 81. № 1. P. 1–5.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
72. Бакунина Л.С., Литвиненко И.В., Накатис Я.А. и др. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле: монография. В 3 ч. Ч. I. Триггеры воспаления. Рецепция триггеров воспаления и сигнальная трансдукция / Под ред. Н.Н. Плужникова, С.В. Чепура, О.Г. Хурцилава. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 232 с. [*Bakunina L.S., Litvinenko I.V., Nakatis Y.A. et al.* Sepsis: pozhar i bunt na tonuschem v shtorm korable: Recepciya triggerov vospalenia i signal'naya transdukcija / Pod redakciej N.N. Pluzhnikova, S.V. Chepura, O.G. Xurcilava. Saint Petersburg: Izdatel'stvo SZGMU imeni I.I. Mechnikova, 2018. 232 p. (In Russ.)]
 73. Takeuchi O., Akira Sh. Pattern Recognition Receptors and Inflammation // *Cell*. 2010. V. 140. № 6. P. 805–820.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
 74. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Никонова А.С. Распознающие рецепторы врожденного иммунитета (NLR, RLR и CLR) // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. № 1. С. 93–100. [*Koval'chuk L.V., Khoreva M.V., Nikonova A.S.* Recognition receptors of innate immunity (NLR, RLR, AND CLR) // *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2011. № 1. 93–100. (In Russ.)]
 75. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А. и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления // Вестн. РАМН. 2015. Т. 70. № 6. С. 694–703. [*Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Pozhilenkova E.A. et al.* Ligands of RAGE-Proteins: Role in Intercellular Communication and Pathogenesis of Inflammation // *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk (Annals of the Russian Academy of Medical Sciences)*. 2015. V. 70. № 6. P. 694–703 (In Russ.)].
<https://doi.org/10.15690/vramn566>
 76. Schae D., Kachikwu E.L., McBride W.H. Cytokines in Radiobiological Responses: A Review // *Radiat. Res.* 2012. V. 178. № 6: 505–523.
<https://doi.org/10.1667/RR3031.1>
 77. Janssens S., Tschopp J. Signals from within: the DNA-damage-induced NF-kappaB response // *Cell Death Different.* 2006. V. 13. № 5. P. 773–84.
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401843>
 78. Janssens S., Tinel A., Lippens S. et al. PIDD mediates NF-kB activation in response to DNA damage // *Cell*. 2005. V. 123. № 6. P. 1079–1092.
 79. Lin Y., Bai L., Chen W. et al. The NF-kB activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy // *Exp. Opin. Therap. Targets*. 2010. V. 14. № 1. P. 45–55.
<https://doi.org/10.1517/14728220903431069>
 80. Zhang Q., Lenardo M.J., Baltimore D. 30 Years of NF-kB: A blossoming of relevance to human pathobiology // *Cell*. 2017. V. 168. № 1–2. P. 37–57.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.012>
 81. Di Maggio F.M., Minafra L., Forte G.I. et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment // *J. Inflamm. (Lond)*. 2015. V. 12. P. 14.
<https://doi.org/10.1186/s12950-015-0058-3>
 82. Pulsipher A., Savage J.R., Kennedy T.P. et al. GM-1111 reduces radiation-induced oral mucositis in mice by targeting pattern recognition receptor-mediated inflammatory signaling // *PLoS One*. 2021. V. 16. № 3. P. e0249343.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249343>
 83. Dent P., Yacoub A., Fisher P.B. et al. MAPK pathways in radiation responses // *Oncogene*. 2003. V. 22. № 37. P. 5885–96.
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206701>
 84. Munshi A., Ramesh R. Mitogen-activated protein kinases and their role in radiation response // *Genes Cancer*. 2013. V. 4. № 9–10. P. 401–408.
<https://doi.org/10.1177/1947601913485414>
 85. Meng Q., Karamfilova Zaharieva E., Sasatani M. et al. Possible relationship between mitochondrial changes and oxidative stress under low dose-rate irradiation // *Redox Rep*. 2021. V. 26. № 1. P. 160–169.
<https://doi.org/10.1080/13510002.2021.1971363>
 86. Евдокимовский Э.В., Губина Н.Е., Ушакова Т.Е. и др. Изменение соотношения мтДНК/ядДНК в сыворотке крови после рентгеновского облучения мышей в различных дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 6. С. 565–571. [*Evdokimovskiy E.V., Gubina N.E., Ushakova T.E. et al.* Changes of Mitochondrial DNA/Nuclear DNA Ratio in the Blood Serum Following X-Ray Irradiation of Mice at Various Doses // *Radiation biology. Radioecology*. 2012. V. 52. № 6. P. 565–571. (In Russ.)]
 87. Евдокимовский Э.В., Губина Н.Е., Абдуллаев С.А. и др. Изменения в уровне метилирования ДНК, а также экспрессии генов в митохондриях разных отделов головного мозга крыс, облученных протонами 150 МэВ // Мат. междунар. конф. “Современные вопросы радиационной генетики”. Дубна, 2019. С. 53–54. [*Evdokimovskij E.V., Gubina N.E., Abdullaev S.A. et al.* Izmeneniya v urovne metilirovaniya DNK, a takzhej ekspressii genov v mitohondrijah raznyh otdelov golovnoho mozga krysa, obluchennyh protonami 150 Mjev. Sovremennye voprosy radiacionnoj genetiki // *Materialy rossijskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. Dubna, 2019. P. 53–54. (In Russ.)]
 88. Yang L., Hu M., Lu Y. et al. Inflammasomes and the maintenance of hematopoietic homeostasis: new perspectives and opportunities // *Molecules*. 2021. V. 26. № 2. P. 309.
<https://doi.org/10.3390/molecules26020309>
 89. Wei J., Wang H., Wang H. et al. The role of NLRP3 inflammasome activation in radiation damage // *Biomed. Pharmacotherap.* 2019. V. 118. P. 109217.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109217>
 90. Huang Sh., Che J., Chu Q. et al. The Role of NLRP3 inflammasome in radiation-induced cardiovascular injury // *Front. Cell Develop. Biol.* 2020. V. 8. P. 140.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00140>
 91. Колмычкова К.И., Желанкин А.В., Карагодин В.П. и др. Митохондрии и воспаление // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2016. Т. 60. № 4. С. 114–121 [*Kolmychkova K.I., Zhelankin A.V., Karagodin V.P. et al.*

- Mitochondria and inflammation // *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* (Pathological physiology and experimental therapy). 2016. V. 60. № 4. P. 114–121. (In Russ.)]
92. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury // *Nature*. 2010. V. 464. № 7285. P. 104–107. <https://doi.org/10.1038/nature08780>
93. Патрушев М.В., Патрушева В.Е., Касымов В.А. и др. Элиминация мтДНК из митохондрий и активация ее репликации в клетках тканей облученных мышей // *Цитология*. 2006. Т. 48. № 8. С. 684–691. [Patrushev M.V., Patrusheva V.E., Kasymov V.A. et al. Release of mtDNA from mitochondria and activation of its replication in tissues of irradiated mice // *Tsitologiya*. 2006. V. 48. № 8. P. 684–691. (In Russ.)]
94. Picca A., Calvani R., Coelho-Junior H.J. et al. Cell death and inflammation: the role of mitochondria in health and disease // *Cells*. 2021. V. 10. № 3. P. 537. <https://doi.org/10.3390/cells10030537>
95. De Gaetano A., Solodka K., Zanini G. et al. Molecular mechanisms of mtDNA-mediated inflammation // *Cells*. 2021. V. 10. № 11. P. 2898. <https://doi.org/10.3390/cells10112898>
96. Kong C., Song W., Fu T. Systemic inflammatory response syndrome is triggered by mitochondrial damage // *Mol. Med. Rep.* 2022. V. 25. № 4. P. 147. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12663>
97. Riley J.S., Tait S.W.G. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity // *EMBO Rep.* 2020. V. 21. № 4. P. e49799. <https://doi.org/10.15252/embr.201949799>
98. Guo H., Callaway J.B., Ting J. P.-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics // *Nat. Med.* 2015. V. 21. № 7. P. 677–687.
99. Sharma D., Kanneganti Th.-D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation // *J. Cell Biol.* 2016. V. 213. № 6. P. 617–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.201602089>
100. He Y., Hara H., Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation // *Trends Biochem. Sci.* 2016. V. 41. № 12. P. 1012–1021. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.002>
101. Vanaja S., Rathinam V.K., Fitzgerald K.A. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights // *Trends Cell Biol.* 2015. V. 25. № 5. P. 308–315. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.12.009>
102. Man S.M., Kanneganti Th.-D. Regulation of inflammasome activation // *Immunol. Rev.* 2015. V. 265. № 1. P. 6–21. <https://doi.org/10.1111/imr.12296>
103. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П., Кучмий А.А., и др. Инактивация инфламмасом патогенами регулирует воспаление (обзор) // *Биохимия*. 2016. Т. 81. № 11. С. 1578–1592. [Garib F.Yu., Rizopulu A.P., Kuchmiy A.A. et al. Inactivation of inflammasomes by pathogens regulates inflammation // *Biochemistry* (Moscow). 2016. V. 81. № 11. P. 1326–1339. (In Russ.)]
104. Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Инфламмасомы и воспаление // *Рос. иммунол. журн.* 2017. Т. 11 (20). № 4. С. 620–626. [Garib F.Yu., Rizopulu A.P. Inflammasomes and inflammation // *Russian Journal of Immunology* (Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal). 2017. V. 11 (20). № 4. P. 620–626. (In Russ.)]
105. Богданова И.М. Инфламмасомы: внутриклеточные регуляторы противомикробного и воспалительного ответа в системе врожденного иммунитета // *Клин. и эксперим. морфология*. 2016. Т. 1. № 17. С. 63–69. [Bogdanova I.M. Inflammasomes: intracellular regulators of anti-infectious and inflammatory responses in the innate immune system // *Clin. Exp. Morphology*. 2016. V. 1. № 17. P. 63–69. (In Russ.)]
106. Кувачева Н.В., Моргун А.В., Хилажева Е.Д. и др. Формирование инфламмасом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток // *Сиб. мед. обозрение*. 2013. № 5 (83). С. 3–10. [Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Hilazheva E.D. Inflammasomes forming: new mechanisms of intercellular interactions regulation and secretory activity of the cells // *Siberian Medical Review*. 2013. № 5 (83). P. 3–10. (In Russ.)]
107. Ghaemi-Oskouie F., Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2011. V. 3. № 2. P. 160–166. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0162-1>
108. Gao J., Peng Sh., Shan X. et al. Inhibition of AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis by Andrographolide contributes to amelioration of radiation-induced lung inflammation and fibrosis // *Cell Death Diseases*. 2019. V. 10. № 12. P. 957. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2195-8>
109. Xiao J., Wang Ch., Yao J.-Ch. et al. Radiation causes tissue damage by dysregulating inflammasome-gasdermin D signaling in both host and transplanted cells // *PLoS Biol.* 2020. V. 18. № 8. P. e3000807. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000807>
110. Sohn S.-H., Lee J.M., Park S. et al. The inflammasome accelerates radiation-induced lung inflammation and fibrosis in mice // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015. V. 39. № 2. P. 917–926. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.02.019>
111. Цыган В.Н., Бубнов В.А., Цыган Н.В. и др. Врожденный иммунитет и активация атерогенеза // *Воен.-мед. журн.* 2016. Т. 337. № 3. С. 47–54. [Tsygan V.N., Bubnov V.A., Tsygan N.V. et al. The innate immunity and activation of the atherogenesis // *Voenno-med. zhurn.* (J. Mil. Med). 2016. V. 337. № 3. P. 47–54. (In Russ.)]
112. Zhao W., Robbins M.E.C. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications // *Curr. Med. Chem.* 2009. V. 16. № 2. P. 130–143. <https://doi.org/10.2174/092986709787002790>

Ionizing Radiation and Inflammatory Reaction. Formation Mechanisms and Implications

D. B. Ponomarev^a, A. V. Stepanov^a, A. B. Seleznyov^{a, #}, and E. V. Ivchenko^b

^a*State Scientific Research Test Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia*

^b*Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia*

[#]*E-mail: alexseleznov@list.ru*

Ionizing radiation induces a complex of genetic, biochemical, structural and functional changes in the body. The inflammatory response development is acknowledged as one of the manifestations of systemic bodily response to ionizing radiation exposure, and this response, through the activation of immunity, acts both as protector and leads to the development of undesirable early, delayed and off-target effects. Its underlying molecular and cellular mechanisms are defined by DNA damage, free radical metabolic changes (primarily reactive oxygen and nitrogen species), oxidative stress development, inflammasome activation, “danger signals” release and pro-inflammatory cytokines production. The role of non-apoptotic cell death forms (ferroptosis and pyroptosis) is described in the genesis of post-radiation inflammatory response and subsequent tissue, organ, and system damages. The post-radiation inflammatory reaction’s ability to take form of a time-stable self-sustaining process – that increases the radiation-induced damage severity – due to the presence of a positive feedback between different components of its pathogenesis is noted.

Keywords: alarmins, apoptosis, inflammation, inflammatory response, inflammasomes, ionizing radiation, non-target effects, oxidative stress, pyroptosis, ferroptosis, cytokines

УДК 594.38:57.084.1:539.1.047

ВЛИЯНИЕ γ -ОБЛУЧЕНИЯ НА СМЕРТНОСТЬ И БИОМАССУ НАЗЕМНОГО МОЛЛЮСКА *F. fruticum* М.

© 2023 г. Е. Е. Черкасова^{1,*}, Г. В. Лаврентьева^{1,2}, Б. И. Сынзыныс¹,
О. А. Мирзеабасов¹, А. Н. Павлов³

¹Обнинский институт атомной энергетики — филиал Национального исследовательского ядерного университета
“МИФИ”, Обнинск, Россия

²Калужский филиал МГТУ им. Н.Э. Баумана, Калуга, Россия

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

*E-mail: Caterinacherkasova@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.12.2022 г.

После доработки 20.03.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

Представлены результаты изучения релевантных показателей смертность и биомасса после γ -облучения наземного моллюска *F. fruticum* М. второй возрастной группы в диапазоне доз 10–300 Гр. Возраст моллюсков определяли по количеству оборотов раковины. Экспериментальным путем подобраны условия содержания моллюска в лабораторных условиях таким образом, чтобы выживаемость в контрольной группе составляла 100%. Длительность эксперимента (210 сут) и диапазон доз облучения (10–300 Гр) позволили установить показатель ЛД_{50/60} для наземного моллюска второй возрастной группы, который составляет 115.6 ± 33.8 Гр. ЛД_{50/60} определялась расчетным способом пробит-анализа с применением метода наименьших квадратов. Установлены три дозовых диапазона изменения изучаемых релевантных показателей (10–100 Гр, 110–170 Гр и 180–300 Гр). Для каждого временного диапазона, начиная с 60 сут после облучения, установлена линейно-пороговая зависимость с тремя дозовыми диапазонами: дозозависимое плато при низких дозах облучения, дозозависимый диапазон при увеличении дозы облучения и дозозависимое плато при достижении абсолютной смертности.

Ключевые слова: наземный моллюск, релевантный показатель, ЛД_{50/60}, смертность, биомасса, лабораторный эксперимент, метод пробит-анализа

DOI: 10.31857/S0869803123030049, EDN: XYSVSI

В настоящее время все большую актуальность приобретают методы биологического контроля состояния окружающей среды, в том числе и при радиоактивном загрязнении. При этом международными организациями по вопросам радиационной защиты (МАГАТЭ, МКРЗ, НКДАР) инициируются научные исследования в рамках экоцентрического принципа нормирования радиационного фактора [1–3]. В основе экоцентрического принципа — концепция “условных (референтных) животных и растений” (RAPs — reference animals and plants), которая предложена и развивается в Публикациях МКРЗ [1–4]. Концепция предполагает разработку методов защиты для небольшого числа референтных видов и дальнейшую интерпретацию рисков возникновения негативных эффектов на популяционный и экосистемный уровни. Следует отметить, что предложенный МКРЗ набор RAPs является достаточно дискуссионным. При этом рекомендуется проведение работ по за-

полнению существующих баз данных и обоснованию других референтных видов.

Данная работа направлена на изучение рекомендуемых МКРЗ релевантных показателей (смертность и изменение биомассы как проявление заболеваемости) представителя наземной макрофауны моллюска *Fruticola fruticum* М. после облучения. Наземные моллюски не входят в список референтных видов, представленных в Публикациях МКРЗ. Однако в публикации Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР) фигурируют представители водной макрофауны и почвенные беспозвоночные в качестве референтных организмов [4].

Следует отметить, что моллюски давно признаны удобным инструментом биоиндикации при загрязнении окружающей среды благодаря высоким коэффициентам накопления тяжелых металлов и радионуклидов, широкой распространенности, простоте идентификации, короткому

жизненному циклу. Выполнено немало исследований по изучению возникновения биологических эффектов у моллюсков в условиях загрязнения разного генезиса. Накоплен экспериментальный материал о возникновении биологических эффектов у представителей водной малакофауны по различным показателям, включая изменение кардиоритма, генетические показатели, репродуктивные показатели, показатели накопления загрязняющих веществ. Стоит отметить, что многие исследования были проведены на водных моллюсках, обитающих в водоемах, подвергшихся радиоактивному загрязнению [5, 6]. При этом изучению наземных представителей отводится меньше внимания, а основное направление исследований — изучение влияния естественных факторов окружающей среды на физиологические показатели животных, видовую распространенность. Для установления особенностей влияния радиационного фактора на наземных моллюсков нами был проведен цикл натурных исследований, направленных на изучение влияния хронического облучения радионуклидом ^{90}Sr на изменение высоты раковины и уровня белков металлотioneинов в мягких телах моллюска *F. fruticum* M. [7].

В данной работе представлены результаты лабораторного эксперимента, направленного на установление показателя ЛД_{50/60}, изучение динамики изменения показателей смертности и биомассы наземного моллюска после γ -облучения.

Следует отметить, что проведение подобных исследований является необходимым для расширения баз данных о радиационно-индуцированных эффектах у представителей биоты, без чего весьма затруднительно развивать методы экологического контроля состояния окружающей среды в условиях радиоактивного загрязнения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Объектом исследований является наземный моллюск *F. fruticum* M.

Пробоотбор моллюсков. Для лабораторного эксперимента моллюсков отбирали в Калужской области на территории особо охраняемой природной территории на значительном расстоянии от города и промышленных предприятий. Пробоотбор моллюсков осуществляли в летний период с крапивы и с поверхности почвы под растениями ручным сбором. Для исследований отбирались половозрелые особи второй возрастной группы без видимых повреждений раковины. Ко второй возрастной группе относятся моллюски, имеющие 3.25–4.00 оборота раковины [8].

Методика содержания наземных моллюсков *F. fruticum* M. в лабораторных условиях. Для выполнения исследований были подобраны и экспери-

ментально обоснованы условия содержания наземного моллюска в лаборатории. Методика содержания моллюсков отработывалась в течение трех лет перед выполнением эксперимента по облучению животных. Следует отметить, что среда обитания имеет важное значение для наземных моллюсков. Многие факторы могут негативно сказываться на их питании, размножении и поведенческой активности [9].

По данным исследователей материал для емкостей обитания моллюсков может быть различным [10]. Для содержания наземных моллюсков были выбраны пластиковые пищевые контейнеры объемом 0.25 л. Пищевые контейнеры пропускают свет и в них легко сделать необходимые отверстия для вентиляции. Для содержания улиток был выбран кокосовый субстрат, которым заполнялись контейнеры на 1/4 от объема емкости. Выбор субстрата обусловлен отсутствием химических элементов, которые могут повлиять на ход эксперимента, а также способностью поддерживать необходимую влажность в улитариуме. Плотность моллюсков в контейнерах подбиралась из расчетов 25–35 особей на 1 м² [11].

Для поддержания требуемой влажности 75–85% [10], а также для исключения влияния фактора внесения с водой веществ, негативно сказывающихся на исследуемые показатели, субстрат смачивали дистиллированной водой. Температура в лаборатории варьировала в диапазоне от 21 до 25°C, что является допустимой температурой для жизни наземных моллюсков [12].

В качестве кормовой базы служили овощи (огурцы, капуста, листья салата). Дополнительно вносили CaCO₃, необходимый для поддержания структуры раковин. Для адаптации к лабораторным условиям моллюсков выдерживали в течение 14 дней в лабораторном помещении перед облучением.

Облучение моллюсков. Облучение моллюсков проводили на γ -установке ГУР-120 в диапазоне поглощенных доз 10–300 Гр с шаговым отличием 10 Гр. Мощность поглощенной дозы составляла 30 Гр/ч. Всего было облучено 30 проб, по 15 особей моллюсков в каждой пробе. В качестве контроля выступает проба моллюсков, не подвергнутой облучению.

Определение смертности, биомассы моллюсков и показателя ЛД_{50/60}. Перед измерением массы моллюсков промывали под проточной водой для удаления слизи, субстрата, а также для выведения особей из спящего состояния и высушивали фильтровальной бумагой перед взвешиванием [40]. Моллюски взвешивались на аналитических весах с точностью до 0.0002 мг.

Измерение массы проводилось каждые 15 сут после облучения. Моллюсков взвешивали группой и рассчитывали среднюю массу особей.

Для расчета достоверного отличия от контроля изменение массы переводилось в проценты, так как сравнение массы в граммах не отражает динамику изменения контрольной группы и групп моллюсков после облучения. Первоначальная масса принималась за 100%. Дальнейшие изменения показаны из расчета превышения или уменьшения первоначальной массы в процентах. Достоверность отличия значений, полученных в группах после облучения, сравнивали с такими же значениями в контрольной группе в соответствующий временной промежуток.

Для оценки изменения массы моллюсков в граммах на протяжении всего эксперимента проводилось сравнение показателя с первоначальной массой до облучения.

Если динамика массы в контрольной группе отражает физиологические особенности, связанные с сезонностью, то для исключения сезонности, динамика рассматривалась как отношение средней массы каждой исследуемой группы относительно динамики средней массы контрольной группы. Кроме этого, следует учитывать различные средние начальные массы в группах и, следовательно, нормировать динамику в каждой группе на соответствующее начальное значение.

Перед проведением регистрации смертности моллюски промывались под проточной водой для выведения из состояния сна. Смертность моллюска регистрировали по признакам: не реагирует на орошения водой; находится глубоко в раковине и отсутствует эпифрагма; мягкое тело становится бесформенным; улитка источает неприятный запах; отсутствие мягкого тела в раковине. Показатель регистрировали каждые 10 сут. Время эксперимента составляет 210 сут.

Определение $LD_{50/60}$. Полулетальная доза через 60 сут после облучения ($LD_{50/60}$) определялась расчетным способом пробит-анализа с применением метода наименьших квадратов [13]. Следует отметить, что метод пробит-анализа широко применяется для изучения количественных зависимостей “доза–эффект” в фармакологии и токсикологии, а последние годы находит применение и в радиобиологических исследованиях [14].

Статистическая обработка данных. Экспериментальные данные обработаны с помощью программного пакета Microsoft Excel 2019 и с применением программной среды R. На графиках представлены средние значения и стандартная ошибка среднего. Для определения значимости различий между средними значениями изучаемых показателей и контролем использовали t -тест Стьюдента. Статистические выбросы определяли посредством критерия Граббса.

Линейные пороговые зависимости определялись с учетом трех параметров: D_s – доза достижения 100% смертности; D_p – доза, до которой

смертность постоянна (пороговое значение); M_0 – значение постоянной смертности до пороговой дозы (D_p).

Оценки средних значений параметров моделей проводили с использованием метода наименьших квадратов (в языке R метод реализован в функции `nls`), достоверность параметров оценивали по статистике ошибок $p < 0.05$.

Зависимость изменения смертности моллюсков (M , %) от дозы облучения (D) определяется следующим образом:

$$\begin{cases} M(D) = M_0 & \text{при } D \leq D_p \\ M(D) = M_0 + (D - D_p) / (D_s - D_p)(100 - M_0) & \text{при } D_p < D < D_s \\ M(D) = 100 & \text{при } D \geq D_s \end{cases}$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатель смертности. На основании экспериментальных данных выявлена дозоременная зависимость изменения показателя смертности после γ -облучения наземного моллюска. В контроле отмечается 100%-ная выживаемость на протяжении всего эксперимента.

На основании данных лабораторного эксперимента установлена временная закономерность изменения смертности моллюска при облучении в изучаемом диапазоне доз. Оценка показателя не учитывает дозу облучения 30 Гр, так как она является статистическим выбросом. При этом через 30 сут (рис. 1) после облучения дозами 10–300 Гр изменение показателя смертности носит дозозависимый характер.

Через 60–210 сут после облучения установлено линейно-пороговое изменение смертности моллюска при увеличении дозы облучения. При этом для каждого рассматриваемого временного диапазона после облучения наблюдается два пороговых перехода на новый уровень летальности моллюска, т.е. три дозовых диапазона (табл. 1).

Через 60 сут после облучения моллюсков (рис. 2, табл. 1) выявляется первый дозозависимый диапазон показателя смертности, который находится на уровне 21.9% при облучении животных дозой менее 73 Гр. В диапазоне 73–289 Гр отмечается дозозависимый пороговый переход на новый уровень летальности, который описывается как $M(D) = 21.9 + 0.362 \times (D - 73)$, с последующим достижением 100%-ной смертности при дозах более 289 Гр (рис. 3).

Через 90 сут после облучения (рис. 3, табл. 1) первый дозозависимый диапазон смертности определяется при облучении дозами 10–87.3 Гр и находится на уровне 24.2%. При облучении дозами 87.3–197 Гр наблюдается дозозависимое повышение смертности до перехода на новый уро-

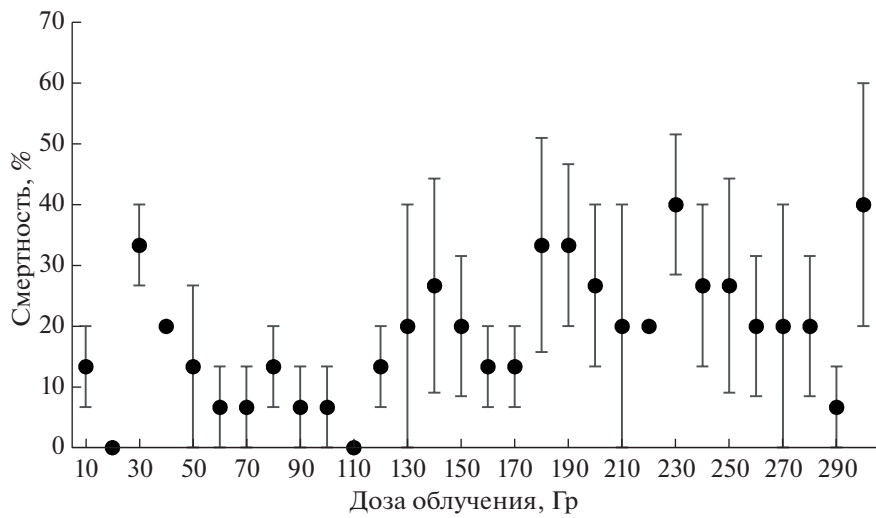


Рис. 1. Смертность моллюсков через 30 сут после облучения.
Fig. 1. Mortality of mollusks 30 days after irradiation.

вень летальности, который составляет 100%. Таким образом, доза облучения 197 Гр в данный временной период после облучения является пороговой при переходе к дозозависимому плато, характеризующему абсолютную смертность.

Через 120 сут после облучения зависимость доза–эффект также имеет три диапазона изменений (рис. 4, табл. 1): дозозависимый диапазон, дозозависимый диапазон и дозозависимое плато при достижении абсолютной смертности. Первый дозовый диапазон наблюдается при облучении моллюсков дозами до 75 Гр с показателем смертности в среднем 29.5%, второй – при достижении дозы облучения 185 Гр с дальнейшим переходом к новому уровню летальности (100%) в диапазоне доз от 185 до 300 Гр.

Через 150 и 180 сут после облучения отмечаются низкие относительно предыдущих временных интервалов пороговые дозы (7.47 и 9.49 Гр соответственно) при переходе от первого дозозависимого к следующему дозозависимому диапазону (рис. 5, 6, табл. 1). С увеличением дозовой нагрузки до 186 и 149 Гр смертность увеличивается в диапазоне от 24.4 и 30.8% до перехода на абсолютный уровень летальности соответственно, при наблюдении показателя через 150 и 180 сут после облучения.

В более отдаленный временной период после облучения (210 сут) также сохраняется тенденция изменения показателя в соответствии с линейно-пороговой моделью (табл. 1). При этом в диапазоне облучения 10–68.5 Гр выявляется первый уро-

Таблица 1. Параметры линейно-пороговых зависимостей
Table 1. Parameters of linear-threshold dependencies

Сутки после облучения	Параметры модели		
	$M(D) = M_0$ при $D \leq D_p$	$M(D) = M_0 + (D - D_p)/(D_s - D_p)(100 - M_0)$ при $D_p < D < D_s$	$M(D) = 100$ при $D > D_s$
60 сут	$M(D) = 21.9$ при $D \leq 73$	$M(D) = 21.9 + 0.362(D - 73)$ при $73 < D < 289$	$M(D) = 100$ при $D \geq 289$
90 сут	$M(D) = 24.2$ при $D \leq 87.3$	$M(D) = 24.2 + 0.691(D - 87.3)$ при $87.3 < D < 197$	$M(D) = 100$ при $D \geq 197$
120 сут	$M(D) = 29.5$ при $D \leq 75$	$M(D) = 29.5 + 0.642(D - 75)$ при $75 < D < 185$	$M(D) = 100$ при $D \geq 185$
150 сут	$M(D) = 24.4$ при $D \leq 7.47$	$M(D) = 24.4 + 0.424(D - 7.47)$ при $7.47 < D < 186$	$M(D) = 100$ при $D \geq 186$
180 сут	$M(D) = 30.8$ при $D \leq 9.49$	$M(D) = 30.8 + 0.497(D - 9.49)$ при $9.49 < D < 149$	$M(D) = 100$ при $D \geq 149$
210 сут	$M(D) = 54.4$ при $D \leq 68.5$	$M(D) = 54.4 + 1.07(D - 68.5)$ при $68.5 < D < 111$	$M(D) = 100$ при $D \geq 111$

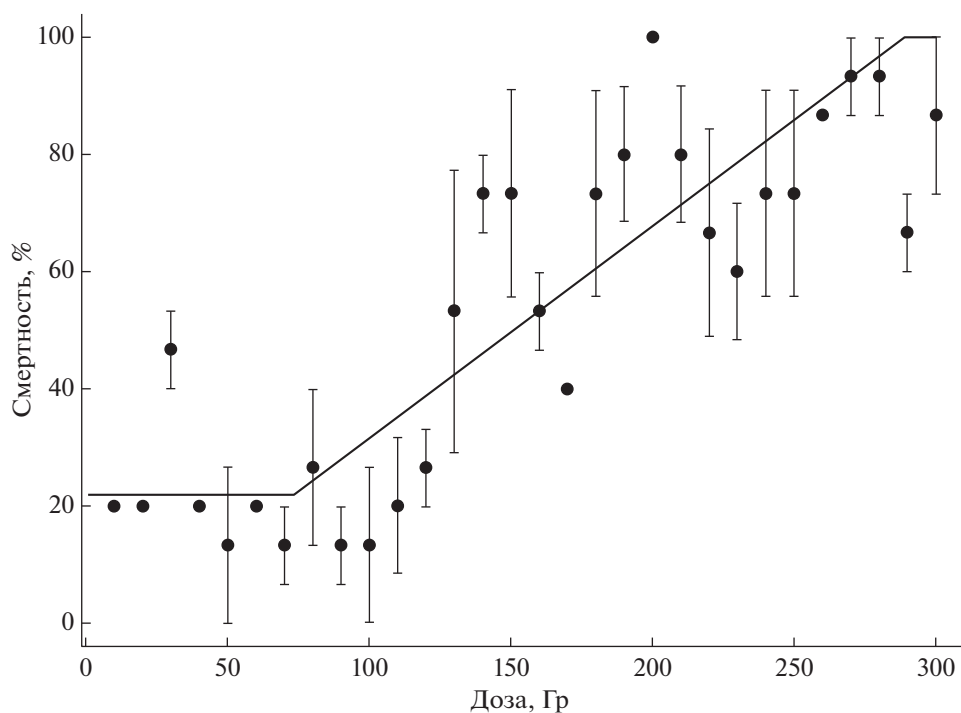


Рис. 2. Смертность моллюсков через 60 сут после облучения.

Fig. 2. Mortality of mollusks 60 days after irradiation.

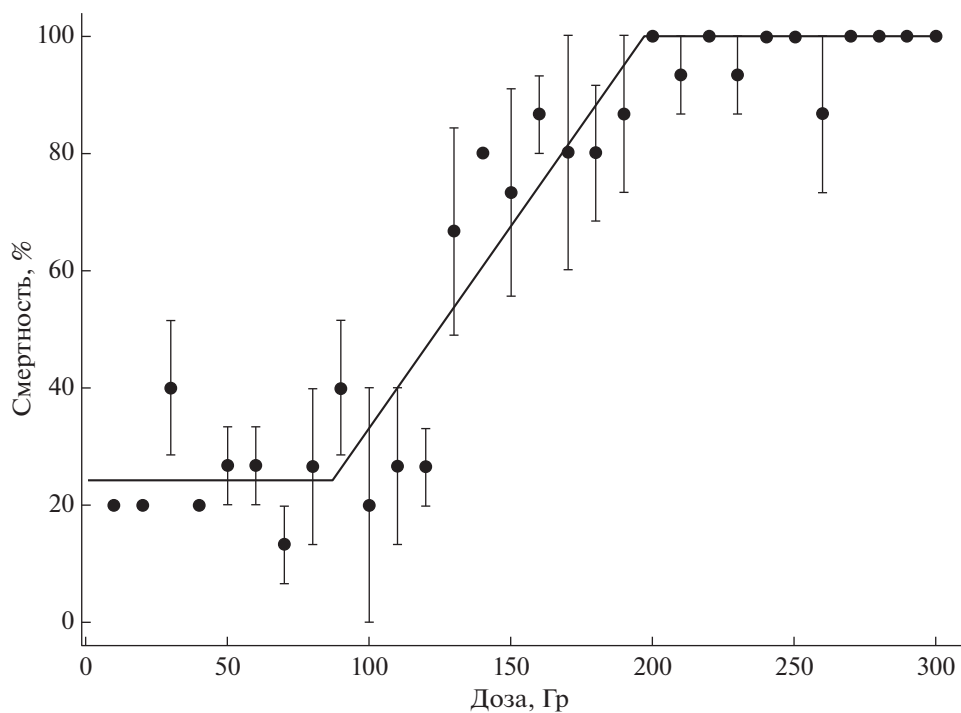


Рис. 3. Смертность моллюсков через 90 сут после облучения.

Fig. 3. Mortality of mollusks 90 days after irradiation.

вень летальности (54.4%) с последующим пороговым переходом на дозозависимый диапазон при облучении моллюсков дозами до 111 Гр. В свою

очередь 111 Гр является пороговой дозой при переходе на дозозависимое плато со 100%-ной смертностью моллюсков (рис. 7).

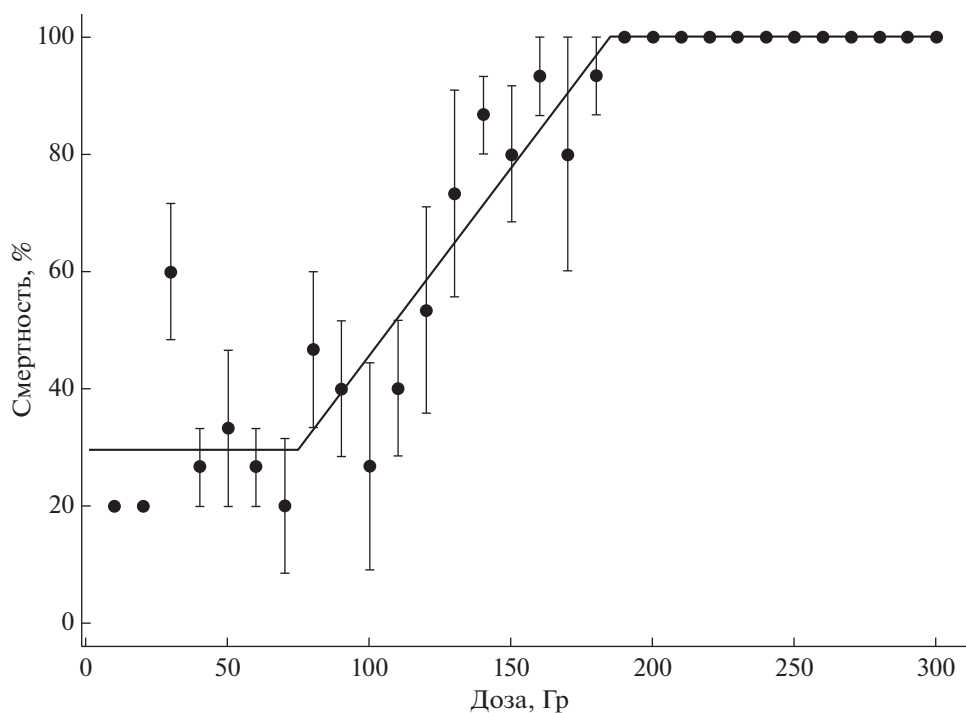


Рис. 4. Смертность моллюсков через 120 сут после облучения.

Fig. 4. Mortality of mollusks 120 days after irradiation.

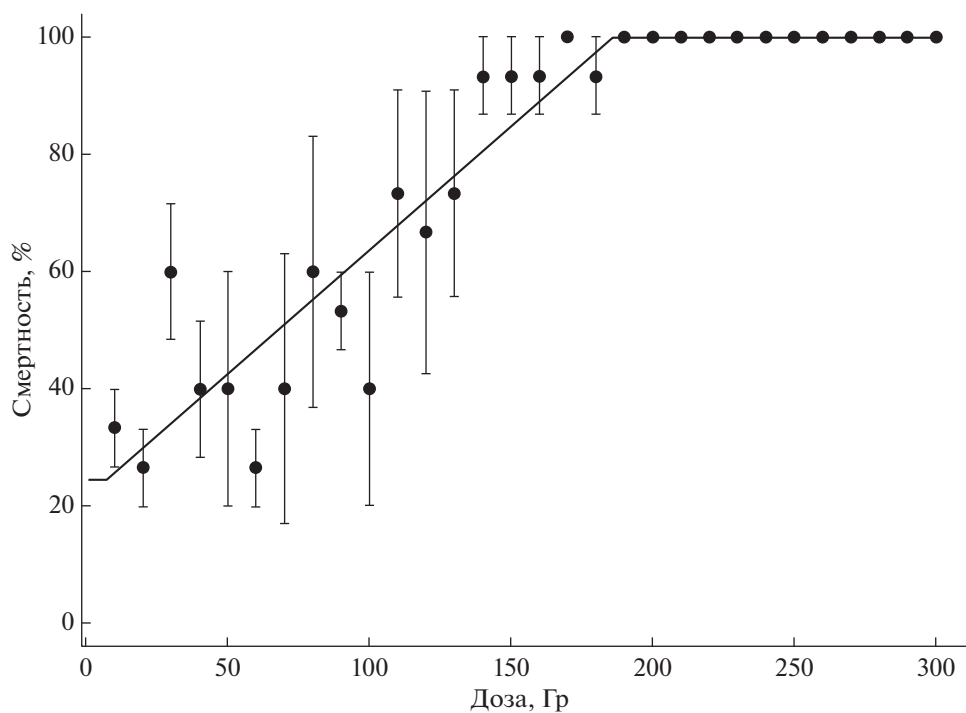


Рис. 5. Смертность моллюсков через 150 сут после облучения.

Fig. 5. Mortality of mollusks 150 days after irradiation.

Динамика изменения смертности моллюсков в зависимости от времени после облучения представлена с учетом пороговых доз при достижении

абсолютной смертности. При этом дозы облучения объединены в дозовые диапазоны: 10–100 Гр, 110–170 Гр, 180–250 Гр, 260–300 Гр (рис. 8).

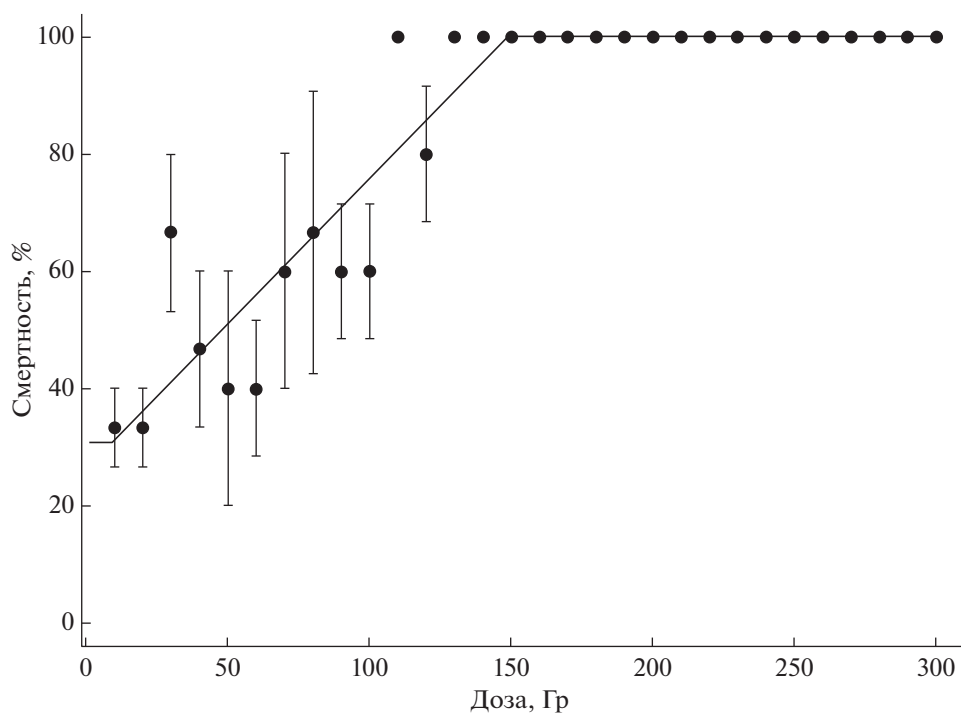


Рис. 6. Смертность моллюсков через 180 сут после облучения.

Fig. 6. Mortality of mollusks 180 days after irradiation.

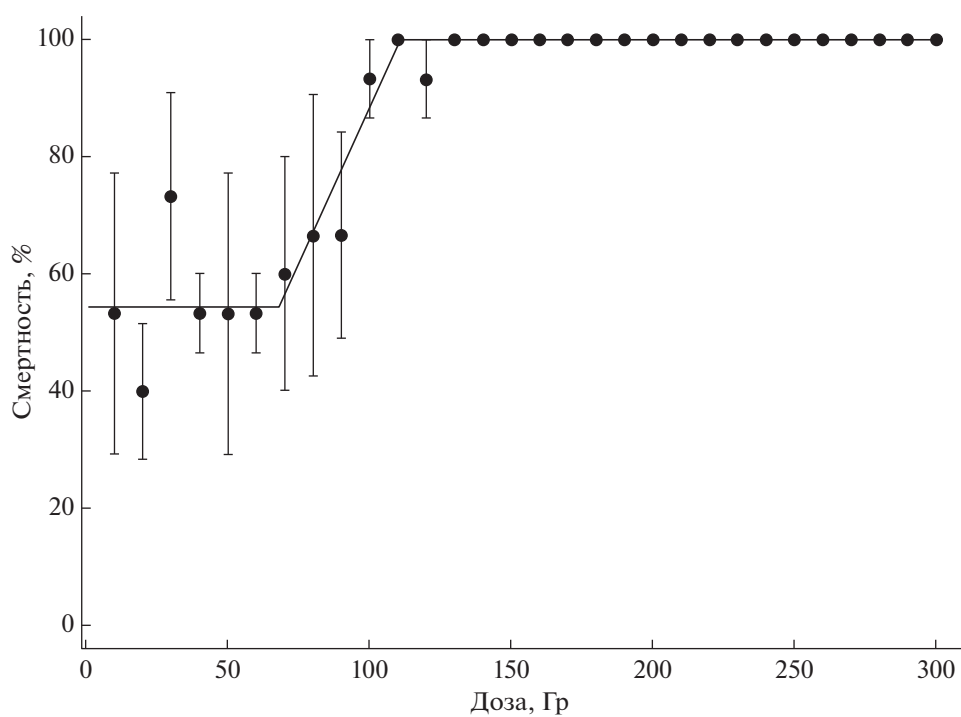


Рис. 7. Смертность моллюсков через 210 сут после облучения.

Fig. 7. Mortality of mollusks 210 days after irradiation.

В дозовом диапазоне облучения моллюсков 10 до 100 Гр не наблюдается абсолютной смертности

на протяжении 210 сут эксперимента. При этом с течением времени отмечается динамика увеличе-

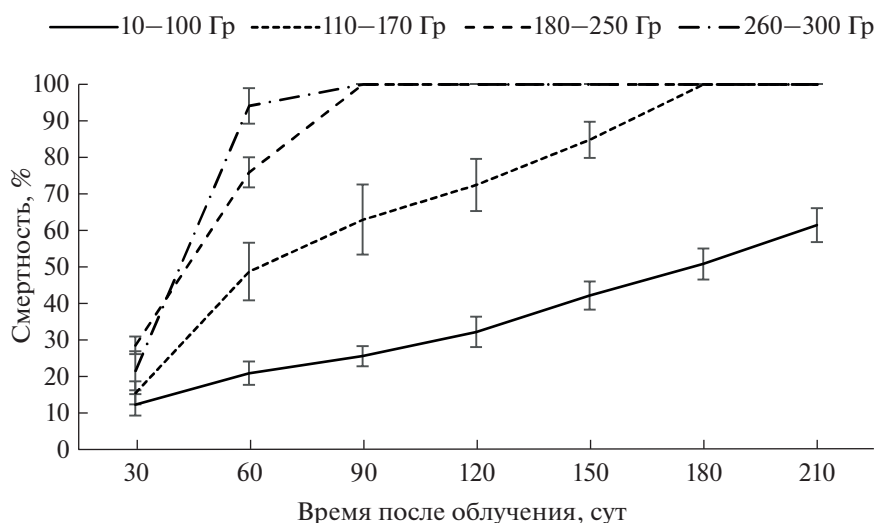


Рис. 8. Временная динамика изменения смертности моллюсков.

Fig. 8. Temporal dynamics of changes in mollusk mortality.

ния изучаемого показателя, в среднем в 5 раз на 210 сут эксперимента относительно первого периода наблюдения.

Дозы облучения 110–170 Гр вызывают абсолютную смертность моллюсков через 180 сут наблюдений. Показатель увеличивается в 6.6 раза через 180 сут эксперимента относительно начального периода и в 1.3–2.5 раза относительно предыдущего диапазона доз ($p < 0.05$).

При облучении моллюсков дозами 180–250 Гр эффекты летальности проявляются через 90 сут после облучения. При этом смертность увеличивается в 3.5 раза относительно первого временного периода наблюдения и от 1.5 до 1.9 раза относительно предыдущего дозового диапазона. Облучение моллюсков дозами 260–300 Гр на основании экспериментальных данных приводит к 100%-ной смертности особей через 90 сут. С учетом достоверных отличий между значениями можно утверждать, что абсолютная смертность достигается через 60 сут, что подтверждается и параметрами линейно-кусочной модели (табл. 1). Облучение дозами 260–300 Гр характеризуется увеличением показателя в 4.7 раза относительно первоначального временного периода наблюдения. Также отмечается увеличение смертности в 1.6–4.6 раза относительно предыдущего диапазона доз ($p < 0.05$).

Длительность экспериментальных наблюдений и диапазон доз острого γ -облучения животных позволили определить показатель ЛД_{50/60} для наземного моллюска *F. fruticum* М. второй возрастной группы, который составляет 115.6 ± 33.8 Гр.

Масса моллюска. Анализ изменения массы моллюска в результате воздействия радиационного фактора невозможен без учета физиологиче-

ских особенностей животного ввиду сезонных изменений изучаемого показателя. В связи с этим отмечается динамичный характер массы в контрольной группе в период проведения эксперимента (рис. 9).

Изменение массы в контрольной группе носит нелинейный характер, что является физиологической нормой. Например, А.А. Зотин в своей работе отмечает, что удельная скорость роста моллюсков постоянно колеблется независимо от формы кривой роста и вида моллюсков [15]. В рамках лабораторного эксперимента первое измерение массы было проведено в конце сентября. Через 30 сут эксперимента, что пришлось на конец октября, отмечается достоверное увеличение массы. Возможно, такой эффект наблюдается из-за обилия и разнообразия подкормки, а также внесения кальция в кормовую базу животного. При этом в период сентябрь–октябрь в естественной среде обитания моллюска недостаточно разнообразия корма, обогащенного кальцием. Кроме того, избыток пищи может приводить к увеличению потребления и соответственно массы, что, например, наблюдалось у гребневика *Mnemiopsis Mcradyi*, который активно потребляет пищу в лабораторных условиях при увеличении рациона [16].

В следующие 90 сут эксперимента изменение массы моллюсков относительно массы перед облучением отсутствует (отсутствие достоверного отличия при $p < 0.05$).

Через 135–150 сут эксперимента отмечается снижение массы моллюсков в 1.3 раза, что может быть обосновано следующим. В связи с биологическими ритмами наземных моллюсков, которые в зимний период находятся в состоянии ана-

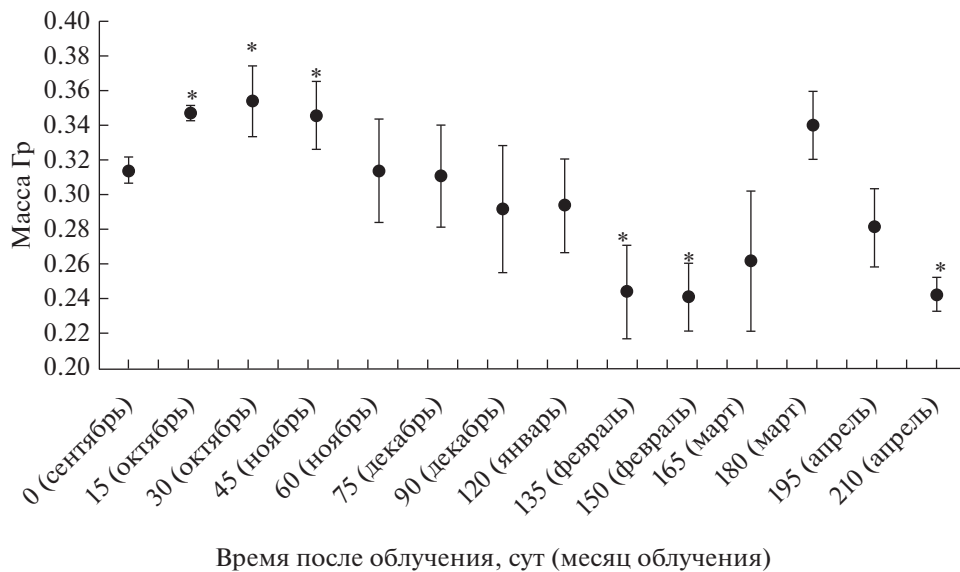


Рис. 9. Масса контрольной группы моллюсков.

Fig. 9. Mass of the control group of mollusks.

биоза, снижается их активность с ноября по февраль. Например, в исследованиях П.О. Рипатти при проведении лабораторного эксперимента выделял неактивных особей кустарниковой улитки *Bradybaena fruticum* Müll (*F. fruticum* M.), по-видимому, уже находящихся в состоянии зимовки. Они не реагировали на раздражающие стимулы в эксперименте, в качестве которого выступал свет. Отмечается, что у неактивных особей содержание всех жирных кислот общих липидов меньше, чем у остальных особей [17]. Определение периода зимовки у моллюсков происходит при уменьшении продолжительности светового дня, а не температуры [18]. Снижение массы изучаемых особей происходит в ноябре–феврале, что соответствует периоду зимней спячки или диапаузы. Подобные периоды снижения роста и массы наблюдались у представителей *Bithynia tentaculata*, *Contectiana listeri*: пять или шесть линий сезонных остановок роста соответствовали пяти зимовкам [19]. В период диапаузы перед наступлением вредных внешних сезонных воздействий отмечается снижение общего метаболизма и прекращения формообразования, что, возможно, связано с накоплением пищевых резервов (чаще липидов) [18].

После снижения массы к 180-м суткам эксперимента (конец марта) наблюдается 30-дневный период увеличения массы в 1.4 раза. Это может быть связано с периодом выхода из диапаузы и активным потреблением пищи. В естественной среде обитания подобные закономерности отмечаются у моллюсков вида *Helix lucorum* Linnaeus и *Helix albescens* Rossmassler [11], в апреле – мае наблюдается активный рост *Caucasotachea vindobonensis* [20]. В исследованиях [21] показано, что ак-

тивность моллюсков *F. fruticum* M. зависит от возрастной группы. В лабораторных условиях молодые улитки гораздо более активны весной, летом и осенью, а взрослые более подвижны зимой.

После повышения массы следует период достоверного снижения показателя до конца эксперимента в течение 30 дней (апрель–май). Это может быть связано с биологическими ритмами, а возможно – с началом периода размножения. Например, у моллюсков *C. vindobonensis* после периода активного роста идет период замедления роста [20]. В естественных условиях откладка яиц *Bithynia tentaculata* осуществляется преимущественно с середины мая по конец июня [22].

Изменение массы моллюсков после облучения дозами от 10 до 100 Гр имеет схожую динамику с контрольной группой во все временные периоды эксперимента ($r = 0.8$). При этом в период выхода из анабиоза (март–апрель) отмечается достоверное снижение массы моллюска через 180–210 сут после облучения. Наблюдается снижение массы до 19% относительно первоначальной массы и до 25% – относительно массы через 15 сут эксперимента. На фоне снижения показателя облучение дозами 20 Гр, 50 Гр и 100 Гр приводит к увеличению массы относительно контрольной группы (рис. 10).

При облучении дозами 110–160 Гр (рис. 10, 11) уменьшение массы происходит преимущественно в период с 45-х по 150-е сутки после облучения, что соответствует периоду анабиоза в естественных условиях (ноябрь–февраль). Также отмечается, что в данный период масса достоверно

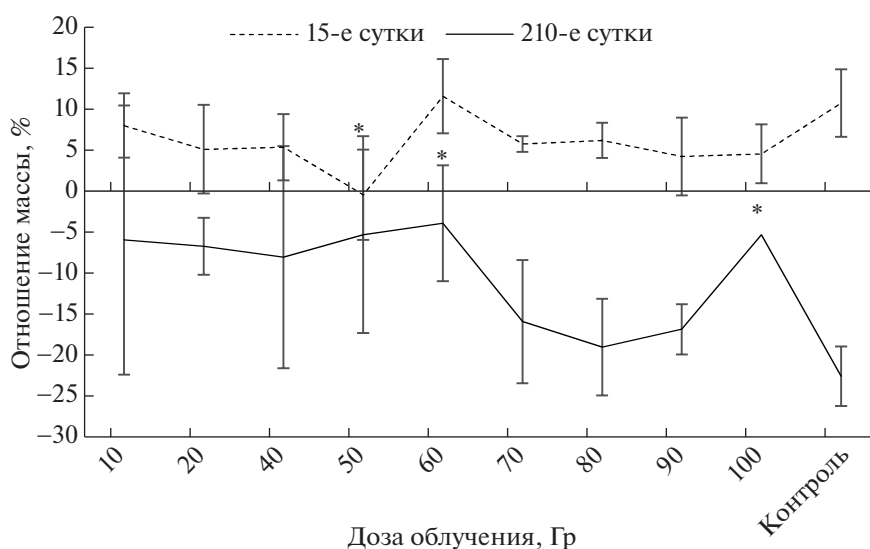


Рис. 10. Отношение массы моллюсков к первоначальному значению после облучения дозами 10–100 Гр.

Fig. 10. The ratio of the mass of mollusks to the initial value after irradiation with doses of 10–100 Gy.

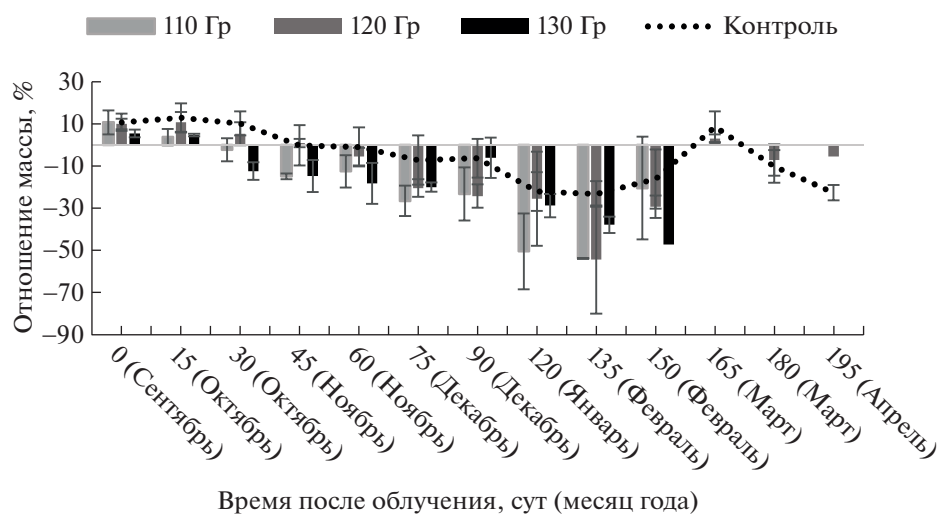


Рис. 11. Отношение массы моллюсков к первоначальному значению после облучения дозами 110–130 Гр.

Fig. 11. The ratio of the mass of mollusks to the initial value after irradiation with doses of 110–130 Gy.

снижается за 15–30 сут до полного вымирания группы (100% смертность) в 1.5 раза (рис. 11, 12).

При облучении моллюсков дозами 170 и 180 Гр (рис. 13) снижение массы наблюдается на протяжении 90–105 сут, начиная с 45–60-х суток эксперимента до достижения абсолютной смертности через 135, 150 сут соответственно. Масса снижается в среднем на 72% относительно первоначальной массы и на 67% за весь период, тогда как в контрольной группе снижение массы происходит на 12%.

При облучении дозами 240–290 Гр (рис. 14, 15) отмечается достоверное снижение массы на протяжении всего периода до достижения 100%-ной смертности (через 75–90 сут) в среднем в 2.5 раза. Изменение массы при облучении дозой 300 Гр является статистическим выбросом ($U_{\text{расч}} > U_{\text{табл}}$).

Анализ данных лабораторного эксперимента позволил установить, что изменение массы имеет дозовременную зависимость. При этом с увеличением дозы облучения достоверное снижение массы проявляется в более ранний период и с большим отличием от контрольных значений.

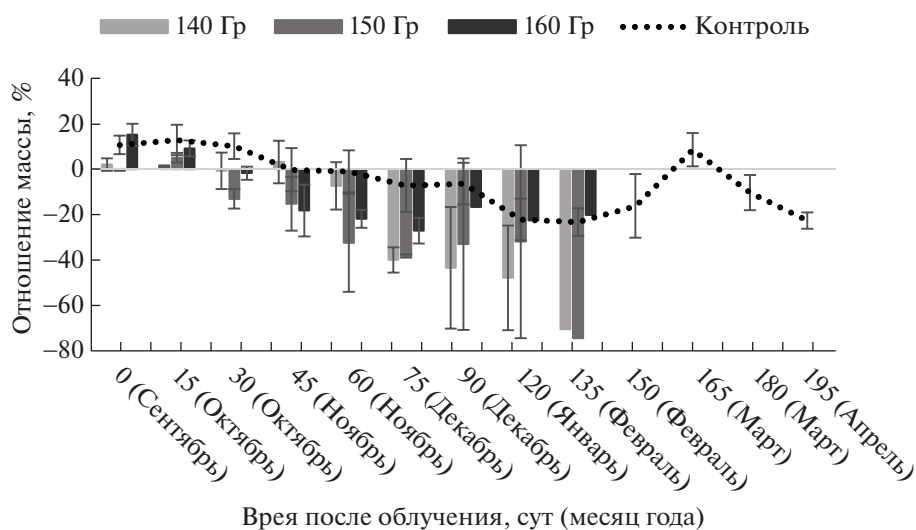


Рис. 12. Отношение массы моллюсков к первоначальному значению после облучения дозами 140–160 Гр.
Fig. 12. The ratio of the mass of mollusks to the initial value after irradiation with doses of 140–160 Gy.

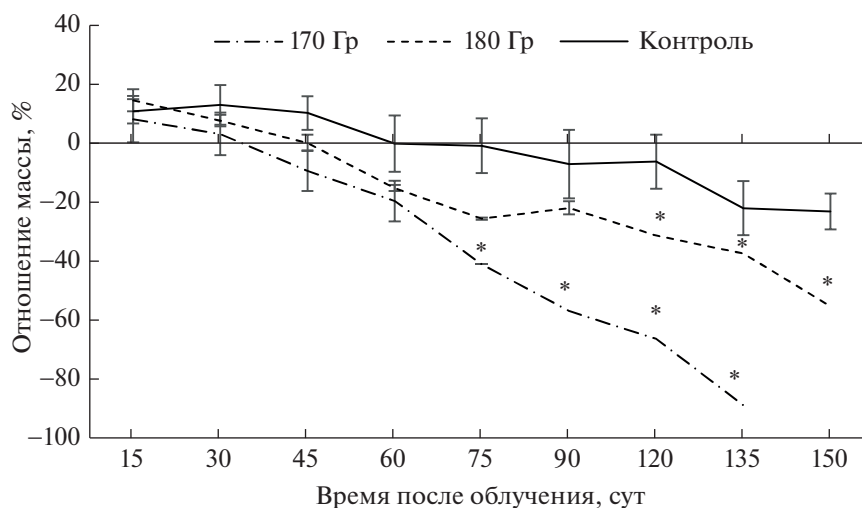


Рис. 13. Отношение массы моллюсков к первоначальному значению после облучения дозами 170–180 Гр.
Fig. 13. The ratio of the mass of mollusks to the initial value after irradiation with doses of 170–180 Gy.

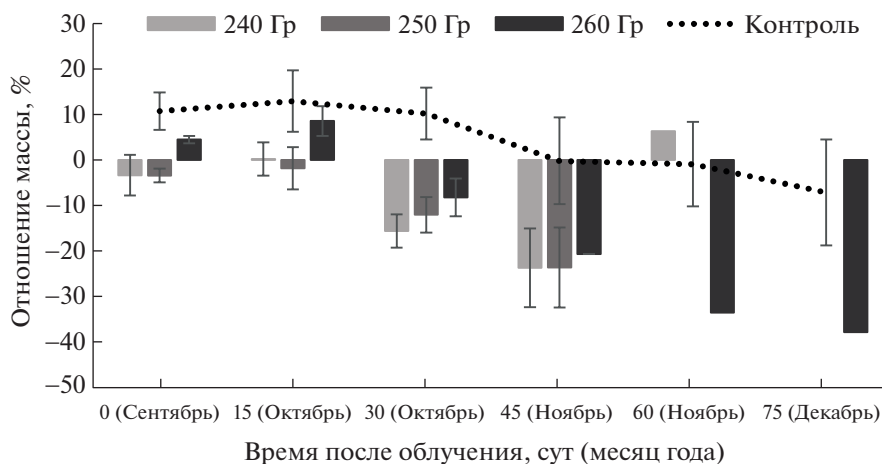


Рис. 14. Отношение массы моллюсков к первоначальному значению после облучения дозами 240–260 Гр.
Fig. 14. The ratio of the mass of mollusks to the initial value after irradiation with doses of 240–260 Gy.

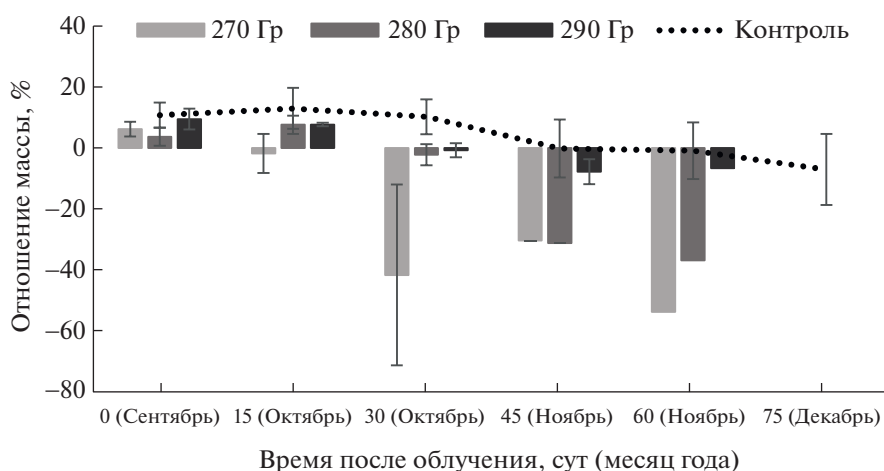


Рис. 15. Отношение массы моллюсков к первоначальному значению после облучения дозами 270–290 Гр.
Fig. 15. The ratio of the mass of mollusks to the initial value after irradiation with doses of 270–290 Gy.

ОБСУЖДЕНИЕ

Смертность как биологический эффект при воздействии γ -облучения на моллюсков *F. fruticum* М. в диапазоне доз от 10 до 300 Гр проявляется через 60 сут после облучения, о чем свидетельствует достоверное отличие изучаемого показателя от контроля на фоне нулевой смертности в контрольной группе.

Эксперимент с увеличением дозы облучения моллюска позволил установить, что через 30 сут после облучения смертность имеет дозозависимый характер. Через 60–210 сут после облучения изменение смертности описывается линейно-пороговой дозовой зависимостью с тремя диапазонами: дозозависимое плато при низких дозах облучения, дозозависимый диапазон при увеличении дозы облучения и дозозависимое плато при достижении абсолютной смертности. Схожие эффекты были обнаружены при изучении изменения летальности дафний, где регистрируются пороговые переходы на 25%-ный и 100%-ный уровни летальности [23].

При облучении дозами 10–120 Гр достоверное увеличение смертности (13.3–26.7%) регистрируется в первые 60 сут после облучения (октябрь–ноябрь). После чего смертность остается стабильной на том же уровне до 90-х суток, за исключением дозы 90 Гр, где смертность увеличилась на 26.7%. Через 90–150 суток смертность увеличивается в среднем на 21%, но данное увеличение статистически не достоверно. Вероятно, дозы облучения 10–120 Гр не вызывают необратимых изменений в организме. Однако в ранний период после облучения могут погибать более слабые особи [24], что наблюдается в эксперименте. Через 70–150 сут после облучения (декабрь – февраль) отмечается отсутствие достоверного увеличения показателя смертности моллюсков, что

обусловлено биологическими ритмами животного, а именно периодом анабиоза животного. Поскольку период зимовки у моллюсков определяется световым режимом [18], в лабораторных условиях у моллюсков наблюдался гипобиоз [25], когда биологические процессы в организме моллюсков замедляются. Последующее увеличение смертности на 14% наступает через 160–210 сут после облучения (март–апрель) в период сезонной активности [20] и восстановления метаболических процессов. Следует отметить, что абсолютная смертность при облучении в диапазоне от 10 до 120 Гр отсутствует. В данный временной диапазон (через 180–210 сут после облучения), который соответствует выходу животного из анабиоза (март–апрель), также отмечается снижение массы моллюска при облучении дозами 10–100 Гр. Возможно, моллюски способны к адаптации и восстановлению после облучения в данном диапазоне доз. Известно, что радиационные эффекты активируют функции гомеостатической регуляции, общее значение которых заключается в мобилизации компенсаторных механизмов, предназначенных для восстановления нарушенного динамического равновесия данной системы [24].

При облучении дозами 130–170 Гр выделяется три периода достоверного увеличения смертности. Первый период увеличения смертности с 0 до 33.3–66.7% наблюдается в первые 50 сут после облучения, что, возможно, связано с гибелью слабых особей из-за особенностей индивидуальной радиочувствительности [26]. Последующее увеличение смертности (73.3–86.7%) происходит через 60–150 сут эксперимента, что совпадает с периодом понижения активности моллюсков. В этот же период отмечается и уменьшение массы животных, что соответствует периоду анабиоза в естественных условиях (ноябрь–февраль) в связи

с биологическими ритмами и гипобиозом (декабрь—февраль) [25]. Через 150–210 сут после облучения в период весеннего (март—апрель) повышения активности моллюсков смертность достигает абсолютного максимума. Таким образом, диапазон доз облучения от 130 Гр и более приводит к необратимым нарушениям в организме моллюсков, что обуславливает увеличение смертности даже в период замедления жизненных процессов. Также отмечается динамика массы моллюсков. При облучении дозами 110–230 Гр масса снижается за 15–45 сут до 100%-ной смертности.

Дозы облучения 180–300 Гр приводят к абсолютной смертности через 60–120 сут после облучения. При этом отмечается снижение массы моллюсков на протяжении всего периода до смерти. Данный диапазон доз приводит к нарушениям в организме моллюсков, которые проявляются в 100%-ной смертности еще в период перед наступлением гипобиоза (ноябрь—декабрь).

Изменение массы наземного моллюска после γ -облучения, возможно, обусловлено воздействием радиационного фактора. Например, подобные эффекты наблюдались в экспериментах с мышами, когда острое γ -облучение дозами 9.5–10.0 Гр приводило к снижению массы животного на 24% [27].

Для установления зависимости изменения массы перед смертностью моллюсков был проведен корреляционный анализ данных. При облучении моллюсков дозами 10–100 Гр корреляционная связь между показателями отсутствует, при облучении дозами свыше 160 Гр наблюдается обратная корреляционная связь ($r = -0.9$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании лабораторного эксперимента установлен показатель ЛД_{50/60} для наземного моллюска *F. fruticum* М. второй возрастной группы (115.6 ± 33.8 Гр). Следует отметить, что до настоящего времени нет четкого представления о показателе ЛД для наземных моллюсков. При этом диапазон показателя, учитывая различные источники, изменяется от 20 до 500 Гр [28, 29].

Анализ экспериментальных данных позволил установить три дозовых диапазона (10–100, 110–170 и 180–300 Гр) с различными проявлениями изучаемых релевантных показателей. Облучение моллюсков дозами 10–100 Гр не приводит к абсолютной смертности на протяжении 210 сут наблюдения. Снижение массы животного отмечается, начиная с 180 сут после облучения. Дозы облучения 110–170 Гр вызывают абсолютную смертность моллюсков через 150–180 сут наблюдений, а также — снижение массы за 15–30 сут до смертности. При облучении дозами 180–300 Гр абсолютная смертность наступает через 60–140 сут,

при этом масса снижается на протяжении всего эксперимента. Также установлена обратная корреляционная зависимость между релевантными показателями ($r = -0.9$).

Для описания изменения показателя смертности моллюсков в зависимости от дозы облучения, начиная с 60-х суток после облучения, установлена линейно-пороговая зависимость. Для каждого временного диапазона после облучения наблюдается два пороговых перехода на новый уровень летальности моллюсков. С течением времени после облучения моллюсков отмечается снижение порога летальности от 289 Гр через 60 сут до 111 Гр через 210 сут эксперимента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP. Environmental Protection: The Concept and Use of Reference Animals and Plants. Publication 108 // Ann. ICRP. 2008. 251 p.
2. ICRP. Environmental Protection: Transfer Parameters for Reference Animals and Plants. Publication 114 // Ann. ICRP. 2009. 111 p.
3. ICRP. Protection of the Environment under Different Exposure Situations. Publication 124 // Ann. ICRP. 2014. 59 p.
4. Sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly // United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. V. 2. New York: Annexes D and E, 2011. 95 p.
5. Шаров А.Н., Холодкевич С.В. О некоторых особенностях использования пресноводных двустворчатых моллюсков при проведении экотоксикологических исследований на основе мониторинга их кардиоритма волоконно-оптическим методом // Принципы экологии. 2015. № 2. С. 21–28. [Sharov A., Kholodkevich S. Some features of using heart rate monitoring of freshwater bivalve molluscs with a fiber-optical method for ecotoxicological research // Principy jeekologii. 2015. V. 2. P. 21–28. (In Russ.)]
6. Golubev A. Ionizing radiation long-term impact on biota in water bodies with different levels radioactive contamination in Belarusian sector of Chernobyl nuclear accident zone // Radioprot. 2011. V. 46. № 6. P. 393–399.
7. Лаврентьева Г.В., Шошина Р.Р., Мирзеабасов О.А. и др. Оценка влияния ^{90}Sr на морфометрические показатели и уровень белков металлотиионеинов в мягких тканях сухопутных моллюсков *Bradybaena fruticum* на биотопе регионального хранилища радиоактивных отходов // Радиация и риск. 2017. Т. 26. № 4. С. 110–114. [Lavrentyeva G.V., Shoshina R.R., Mirzeabasov O.A. et al. Impact of ^{90}Sr on morphometric indices and metallothioneins level in the soft tissues of *Bradybaena Fruticum* inhabiting the regional radioactive wastes storage facility // Radiation and risk. 2017. V. 26. № 4. P. 110–114. (In Russ.)]
8. Гребенников М.Е., Хохуткин И.М. Содержание тяжелых металлов в наземных моллюсках в районе Среднеуральского медеплавильного завода // Мат.

- науч.-практ. конф. “Экологические основы стабильного развития Прикамья”. Пермь, 2000. 92 с. [Grebennikov M.E., Hohutkin I.M. Soderzhanie tiazhe-lyh metallov v nazemnyh molljuskah v rajone Sredne-ural'skogo medeplavil'nogo zavoda // Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii “Jekologicheskie osnovy stabil'nogo razvitija Prikam'ja”. Perm', 2000. 92 p. (In Russ.)]
9. Петухова Г.А. Моллюски как чувствительные тест-индикаторы состояния перифитона при действии антропогенного пресса загрязнителей // Вестн. Тюменского гос. ун-та. 2005. № 5. С. 97–100. [Petuhova G.A. Molljyski kak chuvstvitel'nye test-indikatory sostoyaniya perifitona pri dejstvii antropogen-nogo pressa zagryaznitelej // Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2005. № 5. P. 97–100. (In Russ.)]
 10. Дедков В.П., Румянцева Е.Г. Новая технология культивирования виноградной улитки *Helix Pomatia* L. в условиях Калининградской области // Вестник РГУ им. Канта. Естественные науки. 2008. Вып 7. С. 87–94. [Dedkov V.P., Rumyanцева E.G. Novaya tekhnologiya kul'tivirovaniya vinogradnoj ulitki *Helix Pomatia* L. v usloviyah Kaliningradskoj oblasti // Vestnik RGU im. Kanta. Estestvennye nauki. 2008. V. P. 7: 87–94. (In Russ.)]
 11. Резник Е.П., Попов В.Н. Разведение улиток *Helix Lucorum* и *Helix Albescens* (Helicidae) в условиях фермерского хозяйства в Крыму // Экосистемы, их оптимизация и охрана. 2010. № 2 (21). С. 153–157. [Reznik E.P., Popov V.N. Razvedenie ulitok *Helix Lucorum* i *Helix Albescens* (Helicidae) v usloviyah fermerskogo hozjajstva v Krymu // Ekosistemy, ih optimizaciya i ohrana. 2010. №. 2. № 21. P. 153–157. (In Russ.)]
 12. Вычалковская Н.В. Особенности размножения наземных моллюсков braphuiopsis Cylindrica в лабораторных условиях // Вестн. зоологии. 2005. № 39 (3). С. 77–83 [Vychalkovskaya N.V. Osobennosti razmnozheniya nazemnyh molljuskov braphuiopsis Cylindrica v laboratornyh usloviyah // Vestnik zoologii. 2005. V. 39. № 3. P. 77–83 (In Russ.)]
 13. Черкасова Е.Е., Лаврентьева Г.В., Сынзыныс Б.И. Экспериментальное определение показателя полулетальной дозы для наземного моллюска *Fruticola Fruticum* // Междунар. науч.-исслед. журн. 2022. № 5–1 (119). С. 162–167. [Cherkasova E.E., Lavrent'eva G.V., Synzynys .BI. Experimental observation of half lethal dose determinant for terrestrial mollusk *Fruticola Fruticum* // International Research Journal. 2022. № 5–1 (119). P. 162–167. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.119.5.067>
 14. Khyzhnyak S., Sterlikova O., Poloschik S. et al. Studies of Ecotoxicity of Herbicides to Influence the Soil Fauna // Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality. 2017. V. 1. P. 221–225.
 15. Зотин А.А. Закономерности роста и энергетического обмена в онтогенезе моллюсков: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2009. 30 с. [Zotin A.A. Zakonomernosti rosta i energeticheskogo obmena v ontogeneze molljuskov [dissertation]. M., 2009. 30 p. (In Russ.)]
 16. Сергеева Н.Г., Заика В.Е., Михайлова Т.В. Питание гребневика *Mnemiopsis Mccradyi* в условиях Черного моря // Экология моря. 1990. Т. 35. С. 18–22 [Sergeeva N.G., Zaika V.E., Mikhailova T.V. Nutrition of ctenophore *Mnemiopsis Mccradyi* under conditions of the Black Sea // Ecology of the Sea. 1990. V. 35. P. 18–22 (In Russ.)]
 17. Рунатти П.О., Кауфман Б.З., Руоколайнен Т.Р. и др. Связь термопреферентного поведения кустарниковой улитки (*Bradybaena Fruticum*, *Stylommatophora*, *Bradybaenidae*) с содержанием липидов // Зоол. журн. 2008. Т. 87. № 4. С. 387–392 [Ripatti P.O., Kaufman B., Ruokolainen T.R. et al. Svyaz' termopreferentnogo povedeniya kustarnikovoju ulitki (*Bradybaena Fruticum*, *Stylommatophora*, *Bradybaenidae*) s soderzhaniem lipidov // Zoologicheskij zhurnal. 2008. V. 87. № 4. P. 387–392. (In Russ.)]
 18. Хлебович В.В. Адаптивные реакции организма в меняющейся среде // Наука – школе: Сб. науч. публикаций. СПб., 2017. С. 33–46. [Hlebovich V.V. Adaptivnye reakcii organizma v menyayushcheysya srede // Nauka – shkole: Sbornik nauchnyh publikacij. Sankt-Peterburg, 2017. P. 33–46. (In Russ.)]
 19. Березкина Г.В., Аракелова Е.С. Жизненные циклы и рост некоторых гребнежаберных моллюсков (Gastropoda: Pectinibranchia) в водоемах Европейской части России // Тр. Зоологического ин-та РАН. 2010. Т. 314. № 1–2. С. 80–92. [Beryozkina G.V., Arakelova E.S. The life-cycles and growth of some comb-branchial molluscs (Gastropoda: Pectinibranchia) in the ponds of the European part of Russia // Proc. Zoological Institute of the Russian Academy of Sciences. 2010. V. 314. № 1–2. P. 80–92. (In Russ.)]
 20. Снегин Э.А., Тищенко А.Ю. Многолетняя динамика морфогенетических показателей наземного моллюска *Cepaea Vindobonensis* (Gastropoda, Pulmonata, Helicidae) в памятнике природы “Бекаряковский бор” (Россия) // Nature Conservation Research. Заповедная наука. 2021. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mноголетnyaya-dinamika-morfogeneticheskikh-pokazateley-nazemnogo-mollyuska-cepaea-vindobonensis-gastropoda-pulmonata-helicidae-v> (дата обращения: 16.11.2022) [Snegin E.A., Tishchenko A.Yu. Long-term dynamics of morphogenetic indicators of the terrestrial mollusk *Cepaea Vindobonensis* (Gastropoda, Pulmonata, Helicidae) in the Bekaryukovsky Bor natural monument, Russia // Nature Conservation Research. 2021. № 3. (In Russ.)]
 21. Kuźnik-Kowalska E., Lewandowska M., Pokryszko B.M. et al. Reproduction, growth and circadian activity of the snail *Bradybaena fruticum* (O.F. Müller, 1774) (Gastropoda: Pulmonata: Bradybaenidae) in the laboratory // Central Eur. J. Biol. 2013. V. 8. P. 693–700. <https://doi.org/10.2478/s11535-013-0182-5>
 22. Козминский Е.В. Сезонная динамика размножения и репродуктивные показатели *Bithynia tentaculata* (Gastropoda, Prosobranchia) // Зоол. журн. 2003. Т. 82. № 3. С. 325–331 [Kozminsky E.V. Seasonal dynamics of reproduction and reproductive parameters of *Bithynia Tentaculata* (Gastropoda, Prosobranchia) // Zoological Journal. 2003. V. 82. № 3. P. 325–331 (In Russ.)]

23. Сарапульцева Е.И., Малина Ю.Ю., Сарапульцев Б.И. Линейно-пороговые эффекты γ -облучения *Daphnia magna* в диапазоне малых доз // Радиация и риск (Бюлл. Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2007. Т. 16. № 2–4. С. 33–38 [Sarapultseva E.I., Malina Ju.Yu., Sarapultsev B.I. Linear threshold effects of *Daphnia magna* γ -irradiation at low doses // Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register). 2007. V. 16. № 2–4. P. 33–38. (In Russ.)]
24. Кузьменко Е.В. Современные подходы к определению групповой и индивидуальной радиочувствительности организма // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия. 2011. Т. 24 (63). № 1. С. 109–122 [Kuz'menko E.V. Sovremennye podhody k opredeleniyu gruppovoy i individual'noj radiochuvstvitel'nosti organizma // Uchenye zapiski Tavricheskogo nacional'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Seriya: Biologiya, himiya. 2011. V. 24 (63). № 1. P. 109–122. (In Russ.)]
25. Фомичева Е.М., Семерной В.П. Видовой состав и выживаемость водных беспозвоночных малой реки в условиях пересыхания и промерзания грунта // Биология внутренних вод. 2015. № 1. С. 53 [Fomicheva E.M., Semernoy V.P. Species composition and survival of aquatic invertebrates of the small river in conditions of soil drying and freezing // Inland Water Biology. 2015. V. 8. № 1. P. 47–53. (In Russ.)]
26. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1990. 237 с [Yakovlev G.M., Novikov V.S., Havinson V.H. Rezistentnost', stress, regulaciya. Leningrad: Nauka, Leningradskoe otdelenie, 1990. 237 p. (In Russ.)]
27. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Терапевтический эффект длительного применения мелатонина на течение и летальный исход экспериментальной острой лучевой болезни // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2013. Т. 156. № 12. С. 738–740. [Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. et al. Terapevticheskij effekt dlitel'nogo primeneniya melatonina na techenie i letal'nyj iskhod eksperimental'noj ostroj luchevoj bolezni // Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2013. V. 156. № 12. P. 738–740 (In Russ.)]
28. Гудков И.Н., Кудяшева А.Г., Москалёв А.А. Радиобиология с основами радиоэкологии: Учебное пособие. Сыктывкар: Изд-во СыктГУ, 2015. 512 с. [Gudkov I.N., Kudyasheva A.G., Moskalyov A.A. Radiobiologiya s osnovami radioekologii: Uchebnoe posobie. Syktvykar: Izd-vo SyktGU, 2015. 512 p. (In Russ.)]
29. Лазаревич Н.В., Сергеева И.И., Лазаревич С.С. Радиобиология: курс лекций. В 4 ч. Ч. 3. Радиобиология животных и человека. Горки: БГСКХА, 2012. 103 с. [Lazarevich N.V., Sergeeva I.I., Lazarevich S.S. Radiobiologiya: kurs lekcij. V 4 ch. Ch. 3. Radiobiologiya zhivotnyh i cheloveka. Gorki: BGSKHA, 2012. p. (In Russ.)]

The Effect of γ -Irradiation on Mortality and Biomass of the Terrestrial Mollusk *F. fruticum* M.

E. E. Cherkasova^{a, #}, G. V. Lavrentyeva^{a, b}, B. I. Synzynys^a, O. A. Mirzeabasov^a, and A. N. Pavlov^c

^a*Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, branch of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia*

^b*Bauman Moscow State Technical University (Kaluga Branch), Kaluga, Russia*

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

[#]*E-mail: Caterinacherkasova@yandex.ru*

The results of the study of relevant indicators of mortality and biomass after γ -irradiation in the dose of 10–300 Gy of the terrestrial mollusk *F. fruticum* M. are presented. Mollusks of the second age group were selected. The age of the mollusks was determined by the number of revolutions of the shell. The conditions of keeping the mollusk in the laboratory were experimentally selected in such a way that the survival rate in the control group was 100%. The duration of the experiment (210 days) and the range of radiation doses (10–300 Gy) made it possible to establish the LD_{50/60} index for a terrestrial mollusk of the second age group. It is 115.6 ± 33.8 Gy. LD_{50/60} was determined by the calculated method of probit analysis using the least squares method. Three dose ranges (10–100, 110–170 and 180–300 Gy) of changes in the studied relevant indicators were established. For each time range, starting from 60 days after irradiation, a linear threshold dependence with three dose ranges was established: a dose-independent plateau at low radiation doses, a dose-dependent range with an increase in the radiation dose, and a dose-independent plateau when absolute mortality occurs.

Keywords: terrestrial mollusk, relevant indicator, LD50/60, mortality, biomass, laboratory experiment, probit analysis method

УДК 582.475.4:57.084.2:574.2:539.163:539.1.074

ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ СОСНОВЫХ НАСАЖДЕНИЙ В БЕЛОРУССКОМ СЕКТОРЕ 30-КИЛОМЕТРОВОЙ ЗОНЫ ВОКРУГ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

© 2023 г. Т. В. Переволоцкая¹, А. Н. Переволоцкий¹, С. А. Гераськин^{1,*}

¹Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*E-mail: stgeraskin@gmail.com

Поступила в редакцию 19.12.2022 г.

После доработки 30.03.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

Представлены результаты оценки доз внешнего и внутреннего облучения древесного яруса сосновых насаждений, произрастающих на северном следе белорусского сектора 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС на современном этапе. В наиболее загрязненных лесных насаждениях суммарная доза внешнего и внутреннего облучения древостоя может достигать 160 мГр/год. Внутреннее облучение формируется β -излучением накопленных надземной фитомассой радионуклидов, его вклад в суммарную дозу может составлять 80%. Внешнее облучение древостоя определяется γ -излучением находящегося в почве ^{137}Cs . Полученные результаты имеют важное значение для последующих исследований формирования радиационно-индуцируемых эффектов и оценки последствий облучения живых организмов.

Ключевые слова: радиоактивность, ЧАЭС, радионуклиды, β -излучение, γ -излучение, аварийные радиоактивные выпадения, поглощенная доза, сосновые насаждения

DOI: 10.31857/S0869803123030116, EDN: XZPJL

Одной из важных задач, возникающих при оценке радиационного воздействия на живые организмы, является расчет доз их внешнего и внутреннего облучения. При этом научный интерес к биоте, как объекту радиационного воздействия, хотя и актуализировался достаточно давно [1–3], но тем не менее нашел свое отражение только в последнее время в виде конкретных расчетных методик [4, 5]. К сожалению, многие вопросы оценки доз внешнего и внутреннего облучения биоты остаются открытыми и требуют своего решения. Прежде всего это касается одного из референтных организмов — сосны, для которой до настоящего времени не разработана методика оценки доз облучения как генеративных органов, так и активно пролиферирующих тканей [4, 5]. Актуальность дозиметрических оценок для этого организма определяется и тем, что после крупных радиационных аварий именно в сосновых насаждениях были обнаружены ярко выраженные радиационно-индуцируемые эффекты, вплоть до гибели деревьев на значительной территории [6–10]. В настоящее время 30-километровая зона вокруг ЧАЭС, являясь своеобразной полевой лабораторией, предоставляет возможность изучения эффектов хронического радиационного воздействия на биоту, при этом важное значение имеет

оценка доз внешнего и внутреннего облучения исследуемых организмов. В предыдущих публикациях, акцентируя внимание на проблеме дозиметрических оценок, мы представили результаты основных этапов разработки миграционно-дозиметрической модели распределения радионуклидов в сосновых насаждениях, ее верификации на основании проведенных наблюдений и ретроспективной оценке доз внешнего β - и γ -облучения в первый год после аварийных выпадений ЧАЭС [11–13]. Полученные результаты позволили определить пути и возможности продолжения исследований в данном направлении. Таким образом, целью настоящего исследования является оценка доз внешнего и внутреннего облучения элементов надземной фитомассы сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) на современном этапе для последующего изучения возможных последствий радиационного воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Объектами исследований были выбраны чистые сосновые насаждения искусственного происхождения II класса возраста II бонитета с полнотой 0,7. Состав насаждений 10С+Б, тип лесорастительных условий — А2, тип леса — сосняк

Таблица 1. Аргументы модифицированной интегрально-показательной функции z_1 и z_2
Table 1. Parameters of modified integral-exponential function z_1 and z_2

Источник излучения	Параметры	
	z_1	z_2
Надземная фитомасса древесных растений (2)	$\mu_a (H - h_m) \rho_f / \rho_a$	$\mu_a h_m \rho_f / \rho_a$
Верхний 20-сантиметровый слой почвы (1)	$\mu_a (h_m \rho_f) / \rho_a$	$\mu_a (h_m \rho_f + l_s \rho_s) / \rho_a$

мшистый. Подрост и подросток отсутствуют, в напочвенном покрове преобладают мхи Шребера (*Pleurozium schreberi* (Brid.) Mitt. до 70%) и дикранум (*Dicranum polysetum* Sw., до 25%). Почва на экспериментальных участках дерново-подзолистая, слабоподзоленная, развивающаяся на рыхлом мелкозернистом песке, подстилаемая рыхлым средне- или мелкозернистым песком.

Географические координаты и радиационная обстановка на экспериментальных участках приведены в табл. 1. Три экспериментальных участка (Гн, Мс и Кл) расположены непосредственно в белорусском секторе 30-километровой зоны и в первые месяцы после аварии на ЧАЭС характеризовались разным составом радиоактивных выпадений [13, 14]. Контрольные участки Кз-1 и Кз-2 находятся в Козелужском лесничестве Хойникского лесхоза и характеризуются минимальным радиоактивным загрязнением. На каждом участке были заложены пробные площади прямоугольной формы (50 × 50 м) с равнинным рельефом, характерным составом древесной растительности и напочвенного покрова для исследуемого типа леса.

Для определения плотности загрязнения почвы выполняли отбор проб почвы с помощью пробоотборника (Ø40 мм) на глубину до 200 мм в пяти точках, из которых готовилась одна смешанная проба.

Для изучения содержания радионуклидов в элементах надземной фитомассы сосны обыкновенной на каждой пробной площади осуществляли отбор проб древесины с 20–25 деревьев с помощью приростного бурава, коры ствола с 5–7 деревьев специальным пробоотборником (Ø40 мм) [14, 15]. Отбор проб хвои текущего и прошлого годов формирования, веток, побегов и шишек осуществляли не менее чем с 10 деревьев с помощью секатора длиной 10 м. В камеральных условиях образцы почвы и растений высушивали до воздушно-сухого состояния, измельчали на лабораторной мельнице и подвергали радиометрическому анализу.

Определение удельной активности радионуклидов ^{137}Cs и ^{241}Am в пробах растений проводили на многоканальном γ -спектрометре Canberra (США) с широкополосным германиевым детектором ВЕ 2020. Относительная эффективность

регистрации составила 9%, разрешение от 0.35 кэВ (для энергии 5.9 кэВ) до 1.9 кэВ (для энергии 1.332 МэВ), минимально детектируемая активность 0.7 Бк. Для определения ^{241}Am выполняли озоление проб растений. Радиохимическое выделение ^{90}Sr в пробах проводили по стандартной методике с радиометрическим окончанием на β -спектрометре “Прогресс” (Россия), минимально детектируемая активность 10 Бк.

Удельную активность ^{238}Pu и $^{239+240}\text{Pu}$ оценивали методом α -спектрометрии на полупроводниковом α -спектрометре “МУЛЬТИРАД-АС” (Россия) с ионно-имплантированным кремниевым детектором с предварительным радиохимическим выделением. Энергетический диапазон для α -частиц составлял 0.5–10 МэВ. Время измерений выбирали в зависимости от активности источника и требуемой точности измерений. В среднем, на измерение одного образца уходило 16–18 ч. Радиохимическое выделение включало в себя полное разложение проб с получением 7.5 моль/л азотнокислого раствора изотопов плутония, экстракционно-хроматографическое выделение изотопов плутония, проведение элюирования, получение спектрометрического источника плутония путем фильтрования осадка с последующим осаждением с фторидом лантана.

Основная относительная погрешность измерений не превышала 20%. Калибровку спектрометров по энергии и эффективности проводили с применением аттестованных калибровочных источников.

Мощность амбиентного эквивалента дозы внешнего γ -излучения измеряли дозиметром МКС-АТ1117М (Россия) с блоком детектирования БДКГ-04. Эффективность регистрации квантов составляла от 0.1 до 0.05 отн. ед. в диапазоне энергии γ -излучения 0.05–3 МэВ. Основная относительная погрешность измерения мощности дозы в диапазоне от 0.1 до 10^6 мкЗв/ч не превышала 20%. Каждое измерение мощности дозы осуществляли до достижения статистической погрешности счета менее 5%. Результаты измерения мощности амбиентного эквивалента дозы пересчитывали в мощность поглощенной дозы внешнего γ -излучения с применением пересчетного коэффициента 1.33 [15, 16]. Из рассчитанного значения мощности поглощенной дозы вычитали

величину естественного радиационного фона 0.058 мкГр/ч, установленную в типе лесорастительных условий А2 [17]. Оценку поглощенной дозы внешнего γ -облучения надземной фитомассы получали путем интегрирования исходя из продолжительности облучения.

Оценка дозы внешнего γ -облучения надземной фитомассы выполнена с применением термолюминесцентных дозиметров TESTO 622, размещенных в кронах деревьев с 22.06.2021 г. по 12.05.2022 г. При оценке дозы учитывали время нахождения дозиметров до момента установки и от момента снятия до проведения измерения дозы в лаборатории при нахождении в условиях внешнего облучения 0.1 ± 0.03 мкГр/ч. Измерения дозы выполняли на автоматизированном комплексе индивидуального дозиметрического контроля АКВДК-302. Полученные величины тканезквивалентных доз пересчитывали на величину поглощенной дозы с учетом коэффициента 1.33 [15, 16], длительности облучения дозиметра в насаждении и приводили к одинаковой размерности.

Поглощенные дозы внешнего и внутреннего облучения оценивали в воздушно-растительной среде кроны сосновых насаждений экспериментальных участков, а также для генеративных органов (семян, формирующихся в шишках) и хвои прошлого года формирования (на которой в последующем проводили исследования антиоксидантного и фитогормонального статуса растений).

Расчеты мощности дозы внешнего γ -излучения в кронах древесных растений на высоте h_m от поверхности почвы проводили на основе интегрирования дозовой функции точечного источника излучения с учетом фактора накопления рассеянного излучения, аппроксимированного двухэкспоненциальной функцией Тейлора [18]. Предполагали, что распространение излучения происходит от бесконечно протяженных в продольном направлении источников излучения конечной толщины, расположенных за защитой. Рассматривали два источника внешнего γ -излучения, определяющих формирование облучения надземной фитомассы в насаждении на произвольной высоте h_m от поверхности почвы (рис. 1):

– от верхнего 20-сантиметрового слоя почвы плотностью $\rho_s = 1200$ кг/м³ и удельной активностью SA^s . Слой воздушно-растительной среды с плотностью ρ_f между источником и приемником излучения на высоте h_m играл роль защиты;

– от надземной фитомассы древесных растений протяженностью H и удельной активностью однородной воздушно-растительной среды SA^f , состоящей из элементов надземной фитомассы

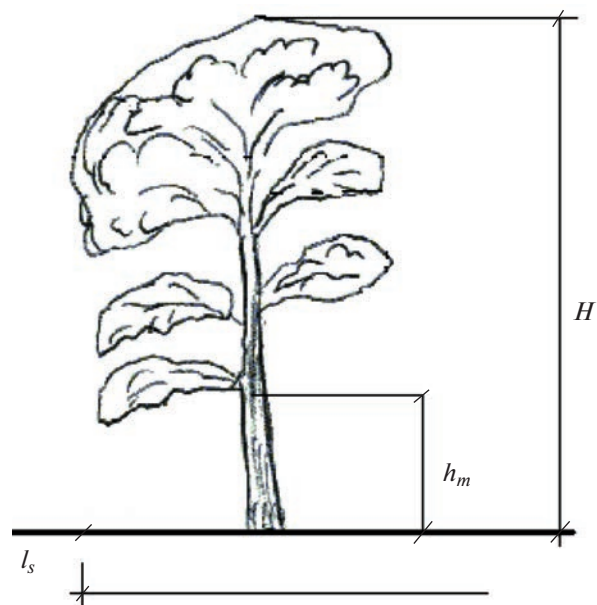


Рис. 1. Основные параметры сосновых насаждений, применяемые в дозиметрической модели.

Fig. 1. The main parameters of pine stands used in the dosimetric model.

сосны обыкновенной и заполняющего промежутки между ними атмосферного воздуха.

Мощность дозы от γ -излучения находящихся в почве радионуклидов рассчитывали по формуле, Гр/с [18]:

$$D_{\gamma}^{\text{ext},s} = 2\pi\Gamma\rho_a SA^s [E_2^*(z_1) - E_2^*(z_2)]/\mu_a, \quad (1)$$

где Γ – γ -постоянная радионуклида, Гр м² Бк⁻¹ с⁻¹; SA^s – удельная активность в почве, Бк/кг; μ_a – линейный коэффициент ослабления γ -излучения в воздухе, м⁻¹ [19]; ρ_a – плотность воздуха при стандартных условиях, кг/м³; $E_2^*(z)$ – модифицированная интегрально-показательная функция второго рода [18]; z_1 и z_2 – параметры модифицированной интегрально-показательной функции (табл. 1).

Мощность дозы от γ -излучения находящихся в элементах фитомассы радионуклидов определяли по формуле, Гр/с [18]:

$$D_{\gamma}^{\text{ext},f} = 2\pi\Gamma\rho_a SA^f \times \left[2 \left(\frac{A}{1 + \alpha_1} + \frac{1 - A}{1 + \alpha_2} \right) - E_2^*[z_1] - E_2^*[z_2] \right] / \mu_a, \quad (2)$$

SA^f – удельная активность в однородной воздушно-растительной среде древостоя (включает хвою всех возрастов, ветки с корой, древесину и кору ствола), Бк/кг [13].

Учитывая сильную проникающую способность γ -квантов, считали, что поглощенная доза

γ -облучения для всех элементов фитомассы кроны эквивалентна формируемой в воздушно-растительной среде на заданной высоте от поверхности почвы и определяется длительностью облучения и мощностью дозы внешнего γ -излучения согласно (1) и (2).

Расчет мощности дозы внешнего β -излучения (Гр/с) в середине кроны сосновых насаждений проводили путем интегрирования дозовой функции точечного источника излучения с единственным спектром [20]:

$$D_{\beta}^{\text{ext,gr}} = 1.6 \times 10^{-13} V A^{\text{gr}} a_{21} n_{\beta} \bar{E}_{\beta} \times [P_1(h_{\text{gr}}) + P_2(h_{\text{gr}}) + P_3(h_{\text{gr}})] / 2\pi, \quad (3)$$

где $V A^{\text{gr}}$ — объемная активность β -излучающего радионуклида в однородной воздушно-растительной среде кроны (включает хвою всех возрастов, ветки с корой, кроновую часть древесины и коры ствола), Бк/см³; a_{21} — пересчетный коэффициент для перехода к воздушно-эквивалентной среде, принимается равным 0.89 [15]; n_{β} — выход на распад β -излучения, отн. ед.; $\bar{E}_{\beta}$ — средняя энергия β -излучения на распад, МэВ; $P_1(h_{\text{gr}})$, $P_2(h_{\text{gr}})$ и $P_3(h_{\text{gr}})$ — слагаемые величины мощности дозы [20, 21]; h_{gr} — половина длины кроны дерева согласно [13].

Предполагали, что поглощенная доза внешнего β -облучения элементов надземной фитомассы древесных растений определяется длительностью облучения и мощностью дозы внешнего β -излучения в середине кроны деревьев с учетом коэффициента ослабления излучения в зависимости от его максимальной энергии и толщины покровных тканей [21]. Консервативно принимали массовую толщину покровной ткани 0.007 г/см² и критической к действию излучения — 0.14 г/см² неизменной на протяжении времени облучения. Для хвои, из-за ее малых размеров, принята поглощенная доза внешнего β -облучения, эквивалентная сформированной в воздушно-растительной среде.

Биометрические характеристики сосновых насаждений приняты согласно таблицам хода роста и биологической продуктивности модальных сосновых насаждений северной Евразии [22].

Поглощенную дозу внутреннего α -облучения находящихся внутри шишек семян и хвои рассчитывали исходя из предположения о распространении частиц в бесконечно протяженной среде по сравнению с величиной их свободного пробега. Величина свободного пробега α -частиц не превышала 4×10^{-5} м и условие распространения излучения в бесконечной среде, в целом, соблюдалось. При расчете поглощенной дозы внутреннего β -облучения применена поправка s_{β} , отражающая изменение дозы в зависимости от разме-

ров облучаемого организма и максимального пробега частиц [23]. Для упрощения расчетов шишки были представлены в виде сферы диаметром 0.02 м, а хвоя — цилиндра с диаметром 0.001 м в поперечном направлении.

Поглощенная доза внутреннего α - и β -облучения для шишек и хвои может быть выражена, Гр/с:

$$D_{\alpha(\beta)}^{\text{in}} = 1.6 \times 10^{-13} S A \bar{E}_{\alpha(\beta)} n_{\alpha(\beta)} k_{\alpha(\beta)} s_{\beta}, \quad (4)$$

где SA — удельная активность радионуклида в шишках или хвое, Бк/кг; $\bar{E}_{\alpha(\beta)}$ — средняя энергия $\alpha(\beta)$ -частиц, МэВ/распад; $n_{\alpha(\beta)}$ — выход на распад соответствующего вида ионизирующего излучения, отн. ед.; $k_{\alpha(\beta)}$ — взвешивающий коэффициент относительной биологической эффективности излучения, отн. ед. Для α -излучения k_{β} принят 10. Поскольку β -излучение в рамках данной дозиметрической модели невозможно разделить на высоко- и низкоэнергетичное, k_{β} принят равным 1 во избежание излишней консервативности в расчете дозы [5]; s_{β} — коэффициент, учитывающий изменение дозы внутреннего облучения в зависимости от размеров облучаемого организма и максимального пробега частиц [23].

Расчеты мощности дозы по внешнему и внутреннему β -облучению выполняли для каждого β -спектра ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr и дочернего ⁹⁰Y (для двух последних предполагали их нахождение в состоянии радиоактивного равновесия в растении) и находили суммарную мощность дозы по каждому радионуклиду. Данные по средней и максимальной энергии, выходе на распад каждого β -спектра принимали согласно [24].

Для оценки дозы внутреннего γ -облучения шишек от инкорпорированных γ -излучающих радионуклидов при практических расчетах применена формула [25]:

$$D_{\gamma}^{\text{in}} = S \rho g, \quad (5)$$

где ρ — плотность свежих шишек, кг/м³ (принята равной плотности воды); g — средний геометрический фактор, $g = 0.0942$ м [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Радиационная обстановка и радиоактивное загрязнение фитомассы сосны обыкновенной на экспериментальных участках. Наибольшая плотность загрязнения почвы ¹³⁷Cs наблюдается на экспериментальном участке Кл (~8760 кБк/м²), на этом же участке зафиксирована максимальная доза внешнего γ -излучения 9.5 мкЗв/ч (табл. 2). Участок Мс характеризуется наибольшим уровнем радиоактивного загрязнения ⁹⁰Sr (1760 кБк/м²) и трансурановыми элементами (до 38 кБк/м² по

Таблица 2. Радиационная обстановка на экспериментальных участках в 2022 г.**Table 2.** Estimated density of radionuclide fallouts at experimental sites for 2022 [13]

Участок	Географические координаты	Мощность амбиентного эквивалента дозы, мкЗв/ч	Плотность загрязнения почвы, кБк/м ²				
			¹³⁷ Cs	⁹⁰ Sr	²³⁸ Pu	²³⁹⁺²⁴⁰ Pu	²⁴¹ Am
Гн	29°48'25.96" в.д. 51°38'58.09" с.ш.	0.24 ± 0.002	241 ± 13.2	43 ± 5.9	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.5	10 ± 3.5
Мс	30°01'49.30" в.д. 51°30'27.86" с.ш.	2.57 ± 0.06	2870 ± 63	1760 ± 70	13 ± 2.6	33 ± 2.1	38 ± 2.4
Кл	30°13'36.48" в.д. 51°33'16.88" с.ш.	9.47 ± 0.35	8760 ± 228	241 ± 18	3.6 ± 0.9	8.7 ± 1.4	27 ± 2.2
Кз-1	29°53'41.93" в.д. 51°58'45.7" с.ш.	0.097 ± 0.004	30 ± 5.1	8 ± 1.8	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.2	2 ± 0.4
Кз-2	29°53'46.86" в.д. 51°58'41.3" с.ш.	0.095 ± 0.004	32 ± 5.4	11 ± 1.9	0.3 ± 0.1	0.8 ± 0.2	3 ± 0.4

²⁴¹Am). Плотность загрязнения почвы радионуклидами из состава аварийного выброса на контрольных участках Кз-1 и Кз-2 самая низкая, а мощность дозы внешнего γ-облучения практически не отличается от фоновой.

По величине удельной активности ¹³⁷Cs элементы надземной фитомассы сосны обыкновенной на экспериментальных участках образуют следующий ряд (табл. 3): хвоя текущего года формирования > хвоя прошлых лет, сучья с корой, шишки, кора ствола > древесина ствола. Как правило, в хвое текущего года формирования удельная активность ¹³⁷Cs в 4–6 раз больше по сравнению с хвоей прошлых лет и сучьях, а также до 20 раз больше по сравнению с древесиной ствола. Шишки и кора ствола занимают промежуточное положение.

Удельная активность ⁹⁰Sr в элементах фитомассы сопоставима между собой и доминирующий элемент выделить сложно. Наиболее часто на исследованных экспериментальных участках наибольшие концентрации ⁹⁰Sr наблюдались в сучьях, коре ствола и шишках, а минимальные — в хвое текущего года формирования.

Концентрация ²³⁹⁺²⁴⁰Pu в шишках составила тысячные доли Бк/кг на наиболее загрязненных экспериментальных участках Мс и Кл, а удельная активность остальных трансурановых элементов была ниже минимально детектируемой.

Облучение древостоя экспериментальных участков. Поглощенная доза внешнего γ-облучения в надземной фитомассе формируется, в основном, за счет γ-излучения находящегося в почве ¹³⁷Cs (табл. 4). Внешнее γ-излучение накопленного в элементах фитомассы кроны радионуклида не превышает 10%. Вклад всех остальных радионуклидов во внешнее γ-облучение меньше почти на

четыре математических порядка по всей высоте древостоя и им можно пренебречь. На наиболее загрязненном ¹³⁷Cs экспериментальном участке Кл доза облучения по внешнему γ-излучению достигает 57 мГр/год на высоте 1 м и 48 мГр/год в кроне, что хорошо согласуется с результатами измерений на основе термолюминесцентных дозиметров.

Доза внешнего β-облучения в однородной воздушно-растительной среде кроны оценена от ~0.3 мГр/год на контрольных участках Кз-1 и Кз-2 до 20 мГр/год на участке Кл (табл. 5). Такая же доза наиболее вероятна для хвои при принятых допущениях в выполненных расчетах. Для большей части органов и тканей сосны, покрытых малочувствительной покровной тканью, будет происходить ослабление внешнего β-облучения более чем в 2 раза, и доза облучения составит <10 мГр/год на участке Мс и <14 мГр/год — на Кл. На участке Гн доза облучения не превысит 1 мГр/год. Доза внешнего β-облучения в кроне от излучения находящихся в почве радионуклидов не учитывалась, поскольку β-частицы от этого источника излучения генеративных органов практически не достигают.

Доза внутреннего β-облучения находящихся в шишках семян оценивается в диапазоне 100–140 мГр/год на наиболее загрязненных экспериментальных участках Мс и Кл, менее 6 мГр/год на участке Гн (табл. 6). При этом вклад ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr в дозу внутреннего облучения примерно одинаков на участке Кл, что связано с наибольшим содержанием радиоцезия в элементах надземной фитомассы древостоя, хотя энергия β-излучения ⁹⁰Sr и его дочернего ⁹⁰Y больше. На остальных экспериментальных участках доза внутреннего облучения семян формируется, в основном, ⁹⁰Sr.

Таблица 3. Удельная активность радионуклидов в основных компонентах сосновых насаждений экспериментальных участков в 2022 г., Бк/кг на воздушно-сухую массу**Table 3.** Specific activity of radionuclides in the main components of pine stands of experimental plots in 2022, Bk/kg per air-dry mass

Радионуклид	Элемент надземной фитомассы					
	хвоя 1-летняя	хвоя 2-летняя	шишки	сучья	кора ствола	древесина ствола
Гн						
^{137}Cs	18520 ± 1071	2537 ± 278	1355 ± 54	3057 ± 342	2028 ± 341	441 ± 134
^{90}Sr	552 ± 85	597 ± 90	905 ± 137	920 ± 96	663 ± 70	560 ± 23
$^{239+240}\text{Pu}$	—	—	0.0013 ± 0.00052	—	—	—
Мс						
^{137}Cs	83630 ± 2660	21070 ± 730	30340 ± 1180	22520 ± 1030	11690 ± 795	3613 ± 415
^{90}Sr	9059 ± 1360	8647 ± 1298	21700 ± 3260	23145 ± 2134	8940 ± 1345	7073 ± 760
$^{239+240}\text{Pu}$	—	—	0.0041 ± 0.0014	—	—	—
Кл						
^{137}Cs	324500 ± 9000	58950 ± 1970	54030 ± 2100	56070 ± 1850	73040 ± 2440	17320 ± 885
^{90}Sr	4830 ± 730	8995 ± 1350	9820 ± 1477	8178 ± 1228	13270 ± 1994	6649 ± 549
$^{239+240}\text{Pu}$	—	—	0.0024 ± 0.00096	—	—	—
Кз-1						
^{137}Cs	2422 ± 460	495 ± 103	452 ± 20	582 ± 133	406 ± 89	133 ± 42
^{90}Sr	264 ± 40	365 ± 55	299 ± 46	118 ± 18	235 ± 101	151 ± 89
$^{239+240}\text{Pu}$	—	—	<0.001	—	—	—
Кз-2						
^{137}Cs	1674 ± 214	320 ± 48	350 ± 34	443 ± 96	306 ± 89	86 ± 30
^{90}Sr	323 ± 49	376 ± 57	367 ± 56	235 ± 42	274 ± 42	156 ± 16
$^{239+240}\text{Pu}$	—	—	<0.001	—	—	—

В целом суммарная доза облучения в кронах древесных растений определяется содержанием радионуклидов в почве экспериментальных участков, наибольшая доза формируется на участках Кл и Мс — до 160 мГр/год, а минимальная — на контрольных участках Кз-1 и Кз-2 — менее 2.5 мГр/год.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящей работе ряды по удельной активности ^{137}Cs и ^{90}Sr в элементах надземной фитомассы сосны обыкновенной сопоставимы с таковыми на начало 2000-х годов, что свидетельствует об установившихся процессах корневого поступления в системе “почва—древесное растение” на отдаленном этапе после аварийных радиоактивных выпадений [14, 26]. Цезий, как типичный щелочной металл с высокой биологической активностью, проявляет сродство биогенному калию, накапливаясь в физиологиче-

ски активных органах и тканях растений [27]. Радиоактивный стронций, как неизотопный аналог кальция, накапливается в составе оксалата этого элемента в клеточных стенках стареющих тканей с низкой физиологической активностью [27]. При этом корневое поступление ^{90}Sr в растение и последующее перераспределение в нем происходит более равномерно, что определяет менее рельефные различия в удельной активности между отдельными органами и тканями сосны обыкновенной. Удельная активность трансурановых элементов в надземной фитомассе, как правило, ниже минимально детектируемой, что определяется как их малой активностью в почве (менее единиц Бк/кг), так и незначительным переходом в системе “почва—растение” [28].

Рассматривая проблему расчетных оценок доз внешнего и внутреннего облучения надземной фитомассы древесных растений, следует отметить сложность объекта исследования и недостаточность экспериментальных данных, в силу чего

Таблица 4. Результаты расчетов дозы внешнего γ -облучения древостоя экспериментальных участков, мГр/год (без учета естественного радиационного фона)**Table 4.** Results of calculations of the dose of external gamma-irradiation of the stand of experimental plots, mGy/year (without taking into account the natural radiation background)

Радионуклид	Источник излучения	Экспериментальные участки				
		Гн	Мс	Кл	Кз-1	Кз-2
Доза, рассчитанная согласно (1) и (2)						
На высоте 1 м						
¹³⁷ Cs	Почва	1.1	15.2	53.4	0.19	0.18
	Наземная фитомасса	0.12	0.78	3.15	0.023	0.017
⁹⁰ Sr	Почва	9.6E-06	4.2E-04	2.5E-04	2.2E-06	2.5E-06
	Наземная фитомасса	7.1E-05	1.1E-03	9.6E-04	2.1E-05	2.4E-05
²³⁸ Pu	Почва	<nE-10	<nE-09	<nE-09	<nE-10	<nE-10
²³⁹⁺²⁴⁰ Pu	Почва	<nE-09	<nE-08	<nE-08	<nE-09	<nE-09
²⁴¹ Am	Почва	2.6E-04	1.5E-03	1.2E-03	8.7E-05	8.7E-05
Сумма	—	1.26	16.0	56.6	0.21	0.19
На высоте отбора генеративных органов (10 м)						
¹³⁷ Cs	Почва	0.94	12.5	44.6	0.16	0.15
	Наземная фитомасса	0.13	0.88	3.5	0.025	0.017
⁹⁰ Sr	Наземная фитомасса	8.4E-05	1.2E-03	1.0E-03	2.3E-05	2.6E-05
²⁴¹ Am	Почва	1.8E-04	8.7E-04	7.0E-04	5.4E-05	5E-05
Сумма	—	1.1	13.4	48.2	0.18	0.16
Доза внешнего облучения, полученная инструментальными методами						
С помощью термолюминесцентной дозиметрии (за вычетом времени нахождения в лаборатории)						
—	Наземная фитомасса и почва	0.89	19.6	57.7	0.15	0.11
На основе измерений с помощью дозиметра						
—	Наземная фитомасса и почва	1.06	16.9	61.1	0.18	0.16

вопросы верификации дозиметрических расчетов остаются открытыми. Выполненные нами расчеты дозы внешнего γ -облучения древостоя согласно (1) и (2) удовлетворительно согласуются с полученными на основе инструментальных измерений. Так, рассчитанная доза внешнего γ -излучения не отличается по сравнению с полученной на основе термолюминесцентных дозиметров и измеренной с помощью МКС-1117М более чем на 40 и на 20% соответственно.

Сравнение результатов расчета доз внешнего γ -облучения древостоя (табл. 4) с выполненными на основе коэффициентов дозового преобразования [4, 5] не вполне корректно, поскольку последние получены для радионуклидов, равномерно распределенных в 10-сантиметровом слое почвы, что не соответствует современным методикам и может привести к недооценке содержания радионуклидов в почве [29]. Исследование возможности применения дозиметрической модели (1) проведено путем сравнения расчетов дозы внеш-

Таблица 5. Результаты расчетов мощности дозы внешнего β -облучения элементов фитомассы в кронах древесных растений экспериментальных участков, мГр/год (без учета естественного радиационного фона)**Table 5.** Results of calculations of the dose rate of external β -irradiation of phytomass elements in the crowns of woody plants of experimental plots, mGy/year (excluding natural background radiation)

Радионуклид	Экспериментальные участки				
	Гн	Мс	Кл	Кз-1	Кз-2
Без учета ослабления покровными тканями					
^{137}Cs	0.51	3.1	11.3	0.10	0.08
^{90}Sr	0.79	12.7	9.4	0.21	0.25
Сумма	1.30	15.8	20.7	0.31	0.33
С учетом коэффициента ослабления >0.55					
^{137}Cs	<0.37	<2.3	<8.3	<0.07	<0.05
^{90}Sr	<0.43	<7.0	<5.2	<0.13	<0.14
Сумма	<0.80	<9.3	<13.5	<0.20	<0.19

Таблица 6. Результаты расчетов дозы внутреннего облучения фитомассы сосны обыкновенной на экспериментальных участках, мГр/год

Table 6. Results of calculations of the dose of internal irradiation of the phytomass of scots pine at experimental sites, mGy/year

Экспериментальные участки	Радионуклид			
	^{137}Cs		^{90}Sr	$^{239+240}\text{Pu}$
	β	γ	(β)	(α)
Семена				
Гн	1.3	0.1	4.5	3.4E–04
Мс	29	2.2	107	1.1E–03
Кл	52	3.9	48	6.2E–04
Кз-1	0.4	0.03	1.5	<2.6E–04
Кз-2	0.3	0.02	1.8	<2.6E–04
Хвоя прошлого года формирования				
Гн	0.6	—	0.3	3.4E–04
Мс	4.9	—	4.0	1.1E–03
Кл	14	—	4.1	6.2E–04
Кз-1	0.1	—	0.2	<2.6E–04
Кз-2	0.1	—	0.2	<2.6E–04

него γ -облучения на ее основе и с применением коэффициентов дозового преобразования для одинакового источника излучения — 10-сантиметрового слоя почвы с равномерно распределенной удельной активностью 1 Бк/кг ^{54}Mn , ^{60}Co , ^{65}Zn , $^{95}\text{Zr} + ^{95}\text{Nb}$, ^{134}Cs , $^{137}\text{Cs} + ^{137\text{m}}\text{Ba}$, $^{144}\text{Ce} + ^{144}\text{Pr}$ в воздушно-растительной среде с плотностью 2.6 кг/м³. Установлено, что рассчитанные обоими методами дозы внешнего облучения не отличаются более чем на 15%, при этом большую гибкость в выполнении расчетов демонстрирует дозиметрическая модель, основанная на интегрировании дозовой функции точечного источника излучения.

Таким образом, согласно (1) и (2), доза внешнего γ -облучения без учета естественного фона составит от 0.2 мГр/год на контрольных участках Кз-1 и Кз-2 и до ~60 мГр/год на экспериментальном участке Кл (табл. 4). При этом основной вклад в формирование (до 90%) принадлежит γ -излучению находящихся в почве радионуклидов. Основным дозообразующим радионуклидом по внешнему γ -излучению остается ^{137}Cs , определяя до 99% дозы γ -облучения. Поглощенная доза от остальных радионуклидов из состава аварийного выброса составляет менее единиц мГр/год и ими можно пренебречь в рассматриваемой радиоэкологической ситуации.

Международные рекомендации в области дозиметрии биологических объектов не рассматри-

вают внешнее β -излучение находящихся в окружающей среде радионуклидов как фактор формирования дозы внешнего облучения [4, 5]. Вместе с тем показано, что в однородной воздушно-растительной среде, плотность которой сопоставима с таковой для воздуха, внешнее β -излучение может сформировать в растениях на порядок большую дозу облучения по сравнению с γ -излучением [6, 9, 10, 21, 30–33]. У сосны обыкновенной это справедливо для верхушечных точек роста и хвои, однако не приведет к внешнему облучению семян, находящихся внутри шишек и защищенных малочувствительными тканями, а также камбия и флоэмы под слоем коры. Кроме того, по мере роста и развития растения происходит изменение толщины покровной и чувствительной к действию излучения ткани, поэтому оценка доз внешнего β -облучения выполнена только в первом приближении. В однородной воздушно-растительной среде кроны доза внешнего β -облучения сопоставима с таковой для γ -облучения, однако уже при минимальной массовой толщине 0.007 г/см² у покровной ткани и 0.14 г/см² у чувствительной ткани доза может уменьшаться в 2 раза (табл. 5). По мере роста и развития растений наиболее вероятно уменьшение дозы внешнего облучения чувствительной ткани.

Оценка дозы внутреннего облучения наиболее точно может быть выполнена для α -излучающих радионуклидов, поскольку пробег α -частиц внутри элементов фитомассы многократно превышает их линейные размеры. Соответственно, результаты расчетов дозы для семян и хвои прошлого года сопоставимы и одинаковы с таковыми, полученными на основе коэффициентов дозового преобразования (табл. 6) [4, 5].

Доза внутреннего β -облучения шишек и хвои находится в прямой зависимости от активности дозообразующих радионуклидов, энергии их излучения и размеров облучаемого элемента фитомассы (табл. 6). Соответственно самые большие дозы облучения сформированы в шишках и семенах на участках Мс и Кл. При этом на участке Кл вклад ^{137}Cs в дозу внутреннего β -облучения семян сопоставим с таковым показателем по ^{90}Sr , а на остальных участках доминирует ^{90}Sr . Внутреннее β -облучение хвои на экспериментальных участках 30-километровой зоны определяет, в основном, ^{137}Cs , а на контрольных — ^{90}Sr (табл. 6). Различия по вкладу ^{137}Cs и ^{90}Sr в дозу внутреннего β -облучения определяются практически полным поглощением энергии β -излучения обоих радионуклидов в шишках, размеры которых больше длины пробега β -частиц. Поперечные размеры хвои примерно в 1,6 раза меньше по сравнению с пробегом β -частиц ^{137}Cs и в 10 раз — ^{90}Y , который находится в равновесии с материнским ^{90}Sr . Соответственно для ^{137}Cs происходит более полное

Таблица 7. Результаты расчетов суммарной поглощенной дозы некоторых элементах фитомассы сосны обыкновенной на экспериментальных участках, мГр/год**Table 7.** Results of calculations of the total absorbed dose of some elements of the phytomass of scots pine in experimental sites, mGy/year

Экспериментальные участки	Внешнее облучение		Внутреннее облучение (по всем видам излучения)	Сумма
	β-	γ-		
Облучение семян				
Гн	0.8	1.1	5.9	7.8
Мс	9	13	138	161
Кл	14	48	104	166
Кз-1	0.2	0.2	1.9	2.3
Кз-2	0.2	0.2	2.1	2.5
Облучение хвои прошлого года формирования				
Гн	1.3	1.1	0.9	3.3
Мс	16	13	9	38
Кл	21	48	18	87
Кз-1	0.3	0.2	0.3	0.8
Кз-2	0.3	0.2	0.2	0.7

поглощение энергии электронного излучения, в то время как для ^{90}Y значительная часть β -частиц покидает хвою, не взаимодействуя с ее веществом. Именно по причине различных размеров исследованных элементов фитомассы при сопоставимых концентрациях радионуклида, дозу внутреннего β -облучения в шишках определяют $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$, а в хвое — ^{137}Cs .

Таким образом, через 35 лет после аварии на ЧАЭС дозы внешнего и внутреннего облучения древесных растений в 30-километровой зоне вокруг станции продолжают оставаться достаточно высокими, достигая 160 мГр/год в семенах и 90 мГр/год в хвое на наиболее загрязненных участках (табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассчитаны дозы внешнего и внутреннего облучения элементов надземной фитомассы сосновых насаждений в белорусском секторе 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС на современном этапе. Показана удовлетворительная сходимость расчетных и инструментальных методов определения дозы внешнего γ -излучения в лесных насаждениях, что позволяет применять расчетные методы для решения задач оценки внешнего γ -облучения надземной фитомассы. Установлено, что на наиболее загрязненных экспериментальных участках суммарная доза внешнего и внутреннего облучения древостоя может достигать 160 мГр/год, при этом вклад внутреннего β -облучения — до 80%. Внешнее облучение определяется γ -излучением находящегося в почве ^{137}Cs .

Таким образом, в настоящее время в древесном ярусе сосновых насаждений белорусского сектора 30-километровой зоны вокруг ЧАЭС сохраняются достаточно высокие дозы внешнего и внутреннего облучения. Полученные результаты важны не только с точки зрения радиоэкологии, но и для последующих исследований формирования радиационно-индуцируемых эффектов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Статья подготовлена при поддержке гранта РНФ № 21-16-00004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вопросы радиоэкологии: Сб. статей / Под ред. В.И. Баранова. М.: Атомиздат, 1968. 330 с. [Voprosy radioekologii: Sb. st. / Pod red. V.I. Baranova. M.: Atomizdat, 1968. 330 s. (In Russ.)]
2. Проблемы лесной радиоэкологии: Сб. науч. тр. Ин-т прикл. геофизики АН СССР / Под ред. Р.М. Алексахина. Вып. 38. М.: Гидрометеиздат, 1979. 75 с. [Problemy lesnoy radioekologii: Sb. nauch. tr. In-t prikl. geofiziki AN SSSR / Pod red. R.M. Alekhin. Vyp. 38. M.: Gidrometeizdat, 1979. 75 s. (In Russ.)]
3. ICRP Publication 91. A framework for assessing the impact of ionizing radiation on non-human species. Ann. ICRP. 2002. 33 (3). 74 p.
4. ICRP Publication 108. Environmental Protection — the Concept and Use of Reference Animals and Plants. Ann. ICRP 38 (4–6), 2008. 245 p.
5. ICRP Publication 136. Dose Coefficients for Non-human Biota Environmentally Exposed to Radiation. Ann. ICRP 46 (2), 2017. 136 p.

6. Криволюцкий Д.А., Тихомиров Ф.А., Федоров Е.А. и др. Действие ионизирующей радиации на биогеоценоз. М.: Наука, 1988. 240 с. [*Krivolutskiy D.A., Tikhomirov F.A., Fedorov E.A. i dr. Deystviye ioniziruyushchey radiatsii na biogeotsenoz. M.: Nauka, 1988. 240 s. (In Russ.)*]
7. Итоги изучения и опыт ликвидации последствий аварийного загрязнения территорий продуктами деления урана / Под ред. А.И. Бурназяна. М.: Энергоатомиздат, 1990. 144 с. [*Itogi izucheniya i opyt likvidatsii posledstviy aviarnogo zagryazneniya territoriy produktami deleniya urana / Pod red. A.I. Burnazyana. M.: Energoatomizdat, 1990. 144 s. (In Russ.)*]
8. Радиоактивное загрязнение территории Беларуси (В связи с аварией на ЧАЭС) / Под ред. В.И. Парфенова и Б.И. Якушева. Минск: Наука и техника, 1995. 582 с. [*Radioaktivnoye zagryazneniye territorii Belarusi (V svyazi s aviariyei na ChAES) / Pod red. V.I. Parfenova i B.I. Yakusheva. Minsk: Nauka i tekhnika, 1995. 582 s. (In Russ.)*]
9. Абатуров Ю.Д., Абатуров А.В., Быков А.В. и др. Влияние ионизирующего излучения на сосновые леса в ближней зоне Чернобыльской АЭС. М.: Наука, 1996. 240 с. [*Abaturov Yu.D., Abaturov A.V., Bykov A.V. i dr. Vliyanie ioniziruyushchego izlucheniya na sosnovyye lesa v blizhney zone Chernobylskoy AES. M.: Nauka, 1996. 240 s. (In Russ.)*]
10. Козубов Г.М., Таскаев А.И. Радиобиологические исследования хвойных в районе Чернобыльской катастрофы (1986–2001 гг.). М.: ИПЦ Дизайн. Информация. Картография, 2002. 272 с. [*Kozubov G.M., Taskayev A.I. Radiobiologicheskiye issledovaniya khvoynykh v rayone Chernobylskoy katastrofy (1986–2001 gg.). M.: IPTs Dizayn. Informatsiya. Kartografiya, 2002. 272 s. (In Russ.)*]
11. Perevolotskaya T.V., Perevolotsky A.N., Geras'kin S.A. A Software Tool for Estimating the Absorbed Dose Rate in Pine Stands in the Case of Accidental Radioactive Fallout // *Biol. Bull.* 2022. V. 49. № 12. P. 60–68.
12. Perevolotskaya T.V., Perevolotsky A.N., Geras'kin S.A. Retrospective Assessment of the Formation of the Radiation Situation in Pine Plantations in the First Year after the Chernobyl Accident // *Biol. Bull.* 2022. V. 49. № 12. P. 232–243.
13. Perevolotsky A.N., Perevolotskaya T.V., Geras'kin S.A. Verification of a Migration-Dosimetric Model Describing the Formation of the Radiation Situation in Pine Stands in the First Year after Catastrophic Fallout // *Biol. Bull.* 2022. Vol. 49. № 12. P. 163–171.
14. Переволоцкий А.Н. Распределение ^{137}Cs и ^{90}Sr в лесных биогеоценозах. Гомель: РНИУП “Институт радиологии”, 2006. 255 с. [*Perevolotskiy A.N. Raspre-deleniye ^{137}Cs i ^{90}Sr v lesnykh biogeotsenozakh. Gomel: RNIUP “Institut radiologii”, 2006. 255 s. (In Russ.)*]
15. Saito K., Petoussi-Henss N. Ambient dose equivalent conversion coefficients for radionuclides exponentially distributed in the ground // *J. Nucl. Sc. Tech.* 2014. V. 51. № 10. P. 1274–1287.
16. Рамзаев В.П., Барковский А.Н. К вопросу о связи между амбиентным эквивалентом дозы и поглощенной дозой в воздухе в условиях загрязнения окружающей среды радиоактивным цезием // *Радиационная гигиена*. 2015. Т. 8. № 3. С. 6–20. [*Ramzaev V.P., Barkovskiy A.N. K voprosu o svyazi mezhdu ambientnym ekvivalentom dozy i pogloshchennoy dozoy v vozduhe v usloviyakh zagryazneniya okruzhayushchey sredy radioaktivnym tsiem // Radiac. Gigiena. 2015. T. 8. № 3. S. 6–20. (In Russ.)*]
17. Переволоцкий А.Н., Переволоцкая Т.В. О содержании ^{40}K , ^{226}Ra и ^{232}Th в лесных почвах Республики Беларусь // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2012. Т. 54. № 2. С. 193–200. [*Perevolotskiy A.N., Perevolotskaya T.V. O soderzhanii ^{40}K , ^{226}Ra i ^{232}Th v lesnykh pochvakh Respubliki Belarus' // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2012. T. 54. № 2. S. 193–200. (In Russ.)*]
18. Спиридонов С.И., Фесенко С.В., Гераскин С.А. и др. Оценка доз облучения древесных растений в отдаленный период после аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008. Т. 48. № 4. С. 443–449. [*Spiridonov S.I., Fesenko S.V., Geraskin S.A. et al. The dose estimation of wood plants in the long-term after the Chernobyl NPP Accident // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2008. V. 48. № 4. S. 443–449. (In Russ.)*]
19. Машкович В.П., Кудрявцева А.В. Защита от ионизирующих излучений: Справочник. М.: Энергоатомиздат, 1995. 496 с. [*Mashkovich V.P., Kudryavtseva A.V. Zashchita ot ioniziruyushchih izluchenij: Spravochnik. M.: Energoatomizdat, 1995. 496 s. (In Russ.)*]
20. Переволоцкий А.Н., Спиринов Е.В., Переволоцкая Т.В., Спиридонов С.И. Модель расчета мощности поглощенной дозы в вертикальном профиле почвы в острую фазу радиоактивных выпадений // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2018. Т. 58. № 4. С. 415–424. [*Perevolotskiy A.N., Spirin E.V., Perevolotskaya T.V., Spiridonov S.I. Model rascheta moshchnosti pogloshchennoy dozy v vertikalnom profile pochvy v ostruyu fazu radioaktivnykh vypadeniy // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2018. T. 58. № 4. S. 415–424. (In Russ.)*]
21. Perevolotskiy A.N., Perevolotskaya T.V. Migration-dosimetric Model of Grassy-Plant Irradiation Formation in Meadow Biogeocenoses under Constant Radioactive Fallout // *Atomic Energy*. 2020. V. 127. № 5. P. 316–323.
22. Shvidenko A.Z., Schepaschenko D.G., Nilsson S. and Buluy Yu.I. Tables and models of growth and productivity of forests of major forest forming species of northern Eurasia (standard and reference materials). M., 2008. 886 p.
23. Spirin E.V., Alexakhin R.M., Panchenko S.V. Evaluation of the Radiological Safety of a Uranium Deposit for Biota // *Atomic Energy*. 2014. V. 115. № 5. P. 211–216.
24. Колобашкин В.М., Рубцов П.М., Алексанкин В.Г., Ружанский П.А. Бета-излучение продуктов деления: Справочник. М.: Атомиздат, 1978. 472 с. [*Kolobashkin V.M., Rubcov P.M., Aleksankin V.G., Ruzhanskij P.A. Beta-izlucheniye produktov deleniya: Spravochnik. M.: Atomizdat, 1978. 472 s. (In Russ.)*]
25. Моисеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. М.: Энергоатомиздат, 1990. 252 с. [*Moiseev A.A., Ivanov V.I. Spravochnik po dozimetrii i radiacionnoy gigiene. M.: Energoatomizdat, 1990. 252 s. (In Russ.)*]

26. *Краснов В.П., Орлов А.А.* Прикладная радиоэкология леса. Житомир: Волинь, 2007. 680 с. [*Krasnov V.P., Orlov A.A.* Prikladnaya radioekologiya lesa. Zhitomir: Volyn', 2007. 680 s. (In Russ.)]
27. *Лир Х., Польстер Г., Фидлер Г.-И.* Физиология древесных растений. М.: Лесная пром-ть, 1983. 424 с. [*Lir H., Pol'ster G., Fidler G.-I.* Fiziologiya drevesnykh rastenij. M.: Lesnaya prom-st', 1983. 424 s. (In Russ.)]
28. Quantification of radionuclide transfer in terrestrial and freshwater environments for radiological assessments (IAEA-TECDOC-1616). Vienna, 2009. 680 p.
29. *Переволоцкий А.Н., Переволоцкая Т.В.* Прогнозирование вертикального распределения ^{137}Cs и ^{90}Sr в лесных почвах Республики Беларусь // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 6. С. 625–635. [*Perevolocky A.N., Perevolockaya T.V.* Prognozirovanie vertikal'nogo raspredeleniya ^{137}Cs i ^{90}Sr v lesnykh pochvakh Respubliki Belarusi // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2012. V. 52. № 6. P. 625–635. (In Russ.)]
30. *Тихомиров Ф.А., Сидоров В.П.* Радиационные повреждения леса в зоне ЧАЭС // Биологические и радиоэкологические аспекты аварии на ЧАЭС: Мат. I Междунар. конф., 10–18 сентября 1990 г. М., 1990. С. 18. [*Tikhomirov F.A., Sidopov V.P.* Radiatsionnye povpezhdeniya leca v zone ChAEC // Biologicheskie i radioekologicheskie aspekty aviarii na ChAEC: Mat. I Mezhdunar. konf., 10–18 sentyabrya 1990 g. M., 1990. S. 18. (In Russ.)]
31. *Абатуров Ю.Д., Абатуров А.В., Быков А.В. и др.* Влияние ионизирующего излучения на сосновые леса в ближней зоне Чернобыльской АЭС. М.: Наука, 1996. 240 с. [*Abaturov Yu.D., Abaturov A.V., Bykov A.V. i dr.* The effect of ionizing irradiation on the pine forests in the nearest zone of the Chernobyl nuclear power plant. M.: Nauka, 1996. 240 p. (In Russ.)]
32. *Козубов Г.М., Таскаев А.И.* Радиобиологические исследования хвойных в районе Чернобыльской катастрофы (1986–2001 гг.). М.: ИПЦ Дизайн. Информация. Картография, 2002. 272 с. [*Kozubov G.M., Taskayev A.I.* Radiobiology investigations of conifers in region of the Chernobyl disaster (1986–2001.). M.: PPC Design. Information. Cartography, 2002. 272 p. (In Russ.)]
33. *Спирин Е.В.* Современные проблемы экологической дозиметрии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 3. С. 338–345. [*Spirin E.V.* Sovremennye problemy ekologicheskoy dozimetrii // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2009. T. 49. № 3. S. 338–345. (In Russ.)]

Radiation Doses of Pine Stands in the Belarusian Sector of the 30-Kilometer Zone Around the Chernobyl Nuclear Power Plant at the Present Stage

T. V. Perevolotskaya^a, A. N. Perevolotsky^a, and S. A. Geras'kin^{a,*}

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

^{*}*E-mail: stgeraskin@gmail.com*

The article presents the results of assessing the dose of external and internal irradiation of the tree tier of pine stands growing on the northern trace of the Belarusian sector of the 30-kilometer zone around the Chernobyl nuclear power plant at the present stage. It was found that in the most polluted experimental sites, the total dose of external and internal irradiation of the stand can reach 160 mGy/year. It is shown that internal irradiation is formed by beta radiation of radionuclides accumulated by aboveground phytomass, its contribution to the total dose can be 80%. The external irradiation of the stand is determined by the gamma radiation of ^{137}Cs located in the soil. The results obtained are important for understanding the processes of formation of radiation-induced effects and assessing the effects of irradiation of living organisms.

Keywords: radioactivity, Chernobyl nuclear power plant, radionuclides, β -radiation, γ -radiation, accidental radioactive fallout, absorbed dose, pine plantations

УДК 577.3

Н.В. ТИМОФЕЕВ-РЕСОВСКИЙ: ПРЕДВОСХИЩАЯ БУДУЩЕЕ ГЕННОЙ ИНЖЕНЕРИИ И РАДИОБИОЛОГИИ

© 2023 г. И. Д. Клабуков^{1,2,3,*}, А. О. Якимова¹, Д. С. Барановский^{1,2}, Е. М. Яценко¹,
В. А. Петров¹, Л. П. Жаворонков¹, С. А. Иванов^{1,2}, П. В. Шегай^{1,4}, А. Д. Каприн^{1,2,4}

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

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Обнинский институт атомной энергетики — филиал Национального исследовательского ядерного университета МИФИ, Обнинск, Россия

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*E-mail: ilya.klabukov@gmail.com

Поступила в редакцию 09.11.2022 г.

После доработки 30.01.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

В 2021 г. исполнилось 100 лет с момента начала научной карьеры великого радиобиолога и генетика Н.В. Тимофеева-Ресовского. Среди разработанных им с 1921 по 1981 г. научных направлений были физическая биология, генетическая инженерия, принцип усилителя, популяционная радиобиология и другие. Однако было бы несправедливо считать, что творческий вклад Николая Владимировича ограничивался рамками его лаборатории. Напротив, его неукротимый и пылкий творческий ум требовал расширения научных контактов с лучшими мировыми лабораториями, с биологами, физиками, химиками. Настоящая статья освещает связь творчества Н.В. Тимофеева-Ресовского с работами его современников и плодотворными идеями сегодняшних дней.

Ключевые слова: генная инженерия, Обнинск, радиобиология, радиорезистентность, Тимофеев-Ресовский

DOI: 10.31857/S0869803123030086, **EDN:** XZJVHL

Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский родился в Москве 7 сентября 1900 г. Учился в Киевской I Императорской Александровской гимназии (1911–1913), а затем в Московской Флеровской гимназии (1914–1917), далее в Московском свободном университете им. Шанявского (1916–1917) и в Первом Московском государственном университете (1917–1922). Работал преподавателем биологии на Пречистенском рабочем факультете в Москве (1920–1925) [1, 2].

В 1920–1922 гг. Николай Тимофеев-Ресовский в составе группы студентов Первого Московского государственного университета прошел Большой зоологический практикум известного клеточного биолога Н.К. Кольцова.

Весной 1921 г. Н.К. Кольцов¹ предложил студентам, отработавшим первую часть большого

практикума, поехать на Звенигородскую гидрофизиологическую станцию. В числе этих студентов был и Н.В. Тимофеев-Ресовский, в этом же году состоялась его встреча с В.И. Вернадским, идеи которого окажут свой эффект на Тимофеева-Ресовского значительно позже.

Научную работу Н.В. Тимофеев-Ресовский начал летом 1921 г. на Звенигородской станции: он интересовался географической изменчивостью пресноводных рыб, особенно голяна (*Phoxinus*), начинал заниматься планктоном и сотрудничал со С.Н. Скадовским², — в 1950-е годы Николай Владимирович вспомнит о своих ранних увлечениях и найдет им новое применение. Но каждый ученик сам находит учителя, и в начале 1920-х годов Тимофеев-Ресовский выбрал Н.К. Кольцова [3].

¹ Кольцов Николай Константинович (1872–1940) — русский биолог, основатель русской советской школы экспериментальной биологии, автор основополагающей идеи матричного синтеза хромосом.

² Скадовский Сергей Николаевич (1886–1962) — российский и советский гидробиолог, создатель эколого-физиологического направления в гидробиологии.

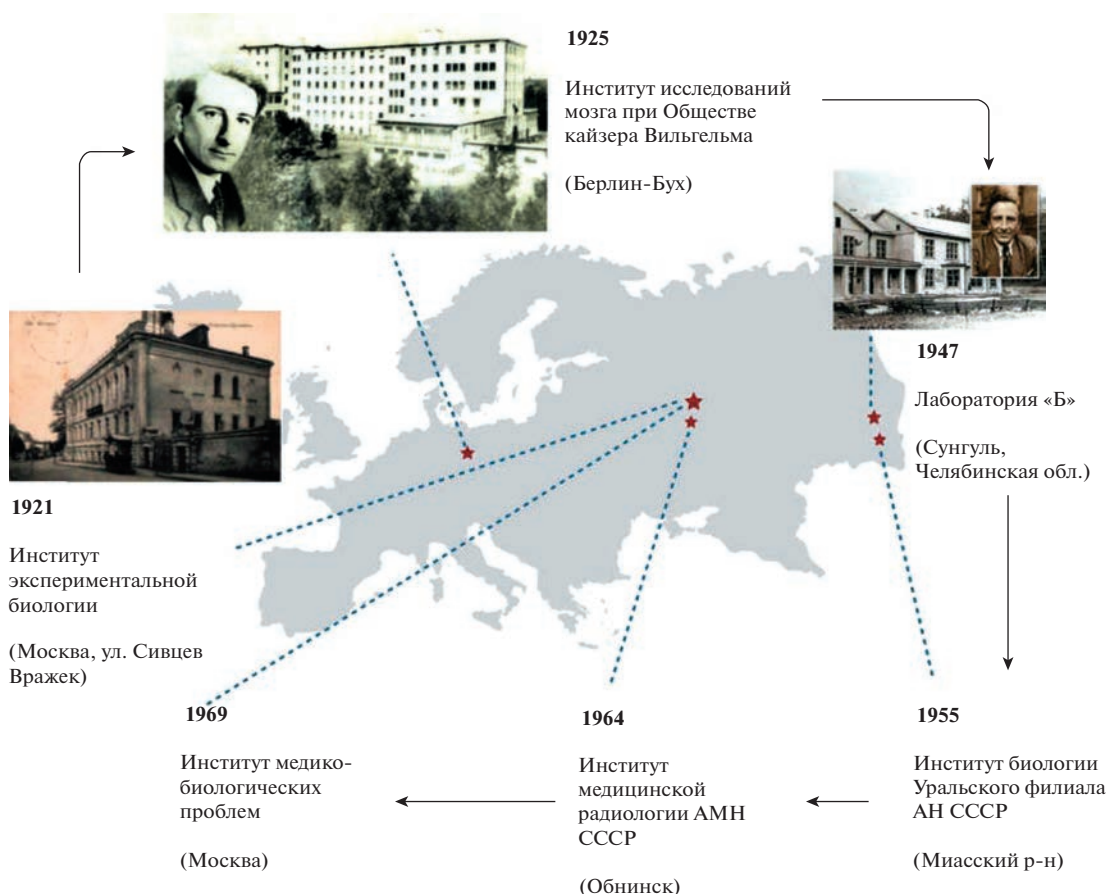


Рис. 1. Карта-схема жизненного пути Н.В. Тимофеева-Ресовского.

Fig. 1. Schematic map of Timofeev-Ressovsky's life's journey.

Осенью 1921 г. Н.В. Тимофеев-Ресовский уже был сверхштатным научным сотрудником Института экспериментальной биологии (ИЭБ), а в 1922–1925 гг. стал уже штатным научным сотрудником Института и руководимого Кольцовым Московского Отделения Комиссии по изучению естественных производительных сил АН СССР. Данная комиссия была организована в 1915 г. В.И. Вернадским для систематического изучения и хозяйственного использования природно-ресурсного потенциала страны [3].

В 1921 г. Кольцов поставил задачу, как он об этом говорил позже, в докладе к 10-летию работ ИЭБ: «*Наши первые попытки исследовать генетику Drosophila относятся к 1920 годам, когда я предложил одному из своих молодых учеников попробовать путем воздействия рентгеновских лучей на мух и их личинок вызывать у них появление новых мутаций...*». Кольцов считал, что структуру гена можно выяснить, используя искусственный мутагенез как орудие. Поэтому осенью 1920 г. Кольцов поручил задачу облучить дрозофил рентге-

новскими лучами двум ближайшим друзьям, Н.В. Тимофееву-Ресовскому и Д.Д. Ромашову³ [3].

С этой работы начался долгий научный путь Николая Владимировича по учреждениям Москвы, Берлина, Екатеринбурга и Обнинска (рис. 1).

Средой развития идей Николая Владимировича были выдающиеся люди современности. Если в Институте экспериментальной биологии в научный круг Тимофеева-Ресовского входили Кольцов, Вернадский, то с командировкой в Берлин-Бух круг его контактов существенно расширился за счет коллег из Англии и Германии. В Германию Н.В. Тимофеев-Ресовский попал по приглашению Kaiser Wilhelm Gesellschaft zur Forderung der Wissenschaften в Берлине, по рекомендации профессора Н.К. Кольцова и наркома

³ Ромашов Дмитрий Дмитриевич (1899–1963) — советский генетик, доктор биологических наук (1942). Первооткрыватель явления «дрейф генов». В 1921 г. окончил МГУ. С 1921 по 1942 г. работал в Институте экспериментальной биологии. С 1953 по 1955 г. работал в институте леса АН СССР, с 1955 по 1963 г. работал в лаб. радиационной генетики Института биофизики АН СССР.

здравоохранения Н.А. Семашко, и проработал там с 1925 по 1946 г. научным сотрудником, руководителем отдела генетики при Институте исследований мозга в Берлин-Бухе.

В 1947–1955 гг. Николай Владимирович работал заведующим биофизическим отделом объекта 0211. Период его жизни, когда он был заведующим отделом биофизики в Институте биологии УФАИ СССР в Свердловске (1955–1964 гг.), был значительно более сложен, однако сопровождался не менее важными и интересными знакомствами с радиационными физиками и организаторами Атомного проекта.

С 1964 г. Николай Владимирович по приглашению Г.А. Зедгенидзе⁴ переехал в г. Обнинск и возглавил отдел радиобиологии и экспериментальной генетики Института медицинской радиологии АМН СССР. В его отдел вошла уже существующая лаборатория молекулярной радиобиологии (зав. лаб. Ж.А. Медведев⁵), а позже — группа медицинской генетики (зав. Н.П. Бочков⁶), лаборатория радиационной иммунологии (зав. К.П. Кашкин) и лаборатория радиобиологии клеток и тканей (зав. В.И. Корогодина). Ядро лаборатории экспериментальной генетики составили свердловчане В.И. Иванов, Е.А. Тимофеева-Ресовская, Н.В. Готов, В.А. Ратнер, а также недавние выпускники И.Д. Александров, Б.Ф. Чадов, Е.К. Гинтер, Е.М. Хованова и В.А. Мглинец [4]. В это же время в Вычислительном центре Академии наук при участии Н.В. Тимофеева-Ресовского и академика Н.Н. Моисеева⁷ проходили обсуждения машинной имитации (*суперкомпьютерного моделирования*) глобальных биосферных процессов. Этап работы в Институте медико-биологических проблем сопровождался продолжением работы с Ю.М. Свиричевым⁸ по математическому моделированию биологических систем, начатой ранее в Вычислительном центре [5].

⁴ Зедгенидзе Георгий Артемьевич (1902–1994) — советский рентгенолог и радиолог, академик АМН СССР. Основатель и первый директор Института медицинской радиологии АМН СССР.

⁵ Медведев Жорес Александрович (1925–2018) — советский молекулярный радиобиолог и писатель.

⁶ Бочков Николай Павлович (1931–2011) — советский и российский медицинский генетик, изучал влияние ионизирующего излучения на хромосомы человека, занимался проблемами химического мутагенеза. Организатор и первый директор Института медицинской генетики АМН СССР, академик РАМН.

⁷ Моисеев Никита Николаевич (1917–2000) — советский и российский ученый в области общей механики и прикладной математики, академик АН СССР. Руководитель исследований по разработке математической модели экологических последствий ядерной войны — феномена “ядерной зимы”.

⁸ Свиричев Юрий Михайлович (1938–2007) — крупный специалист в области математической биологии. Выпускник аэрофизического факультета МФТИ, ставший биологом.

В литературе встречаются различные подходы по систематизации идей Николая Владимировича, например, в некрологе авторства Карла Циммера выделяются четыре основные идеи: 1) феногенетика и феноменология развития наследственных признаков, 2) динамика популяций и популяционная генетика, 3) экспериментальный и теоретический анализ процесса мутации под действием ионизирующего излучения, 4) радиационная биогеоэкология [6].

Однако мы предлагаем для систематизации научного наследия Тимофеева-Ресовского воспользоваться его собственными представлениями о четырех уровнях строения и изучения живых организмов: первый — молекулярно-генетический, второй — онтогенетический, третий — популяционно-эволюционный и четвертый — биосферно-биогеоэкологический [7, 8]. Каждый из этих уровней имеет свои “элементарные структуры и явления” для разных уровней изучения жизни в биосфере и свою систему управления. Первые два уровня связаны со становлением, организацией и функционированием биологических особей. На третьем уровне происходит историческое изменение, дивергенция и эволюционная адаптация систематических форм живых организмов, а на четвертом протекает биогеохимическая деятельность в биосфере, в которой в значительной мере определяются как эволюция видов (а тем самым и биогеоценозов, составляющих биосферу), так и геохимические изменения на поверхности Земли [1].

1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ

Одним из первых выдающихся достижений Николая Владимировича был расчет размера гена на основе радиационно-индуцированного мутагенеза, ставший шагом на пути к развитию физической биологии. В данном процессе горячие участки генома выступали в качестве мишеней, а сечение рассчитывалось при проявлении мутагенеза. Данное исследование было освещено в публикации (так называемой “зеленой тетради”) совместно с будущим Нобелевским лауреатом М. Дельбрюком [9]. В будущем именно эта работа стала вдохновением для нобелевского лауреата Эрвина Шрёдингера при написании книги “Что такое жизнь?” [10].

Хотя знакомство Николая Тимофеева-Ресовского с физическими идеями регуляции клетки началось с принципа матричного копирования Александра Колли и Николая Кольцова, основное развитие идей физической биологии прошло в Берлин-Бухе на семинарах вместе с Максом Дельбрюком. Можно сказать, что одна из главных заслуг книги “Что такое жизнь?” — это популяризация статьи Тимофеева-Ресовского, Цим-

мера и Дельбрюка, ранее известной лишь в кругах генетиков и радиационных биологов [11].

Продолжение сотрудничества с теоретическими физиками, начатое на научном семинаре Петра Капицы в Москве в 1956 г., было продолжено позже, уже со специалистами в математической физике: *“Точное выявление элементарных явлений на биохорологическом уровне и установление связей между биогеоэкологическими и популяционно-генетическими процессами позволит ускорить внедрение кибернетических принципов и понятий на популяционно-генетическом и биогеоэкологическо-биохорологическом уровнях жизни; это, в свою очередь, создаст возможность почти неограниченного применения машинных моделей в целях анализа наиболее комплексных биологических явлений”* [12].

Молекулярная биология за последние 100 лет достигла огромного прогресса, чего стоит только проект “Геном человека” (1990–2003 гг.). Однако на сегодняшний день не существует ни стройной теории физической биологии, ни предсказательной физической химии. Современные работы в области системной биологии и искусственного интеллекта пока не сделали значимого шага в расшифровке трехмерной структуры белка.

Значит, идеи физической биологии до сих пор актуальны и востребованы.

2. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ

Принцип биологического усилителя впервые был сформулирован Н.В. Тимофеевым-Ресовским в 1935 г. в работе “О природе генных мутаций и структуре гена”, написанной в соавторстве с К.Г. Циммером и М. Дельбрюком на материале результатов исследования радиационно-индуцированных мутаций [13]. Принцип биологического усилителя радиационных повреждений заключается в том, что в результате попадания частицы или кванта излучения в критическую структуру биологического объекта (мишень) развиваются процессы, во много раз усиливающие первичное поражение клетки. Существование механизмов усиления поражения обеспечивает преодоление радиационным фактором порогов устойчивости биологических систем, что является условием развития их реакций, а также (при соответствующей дозе) условием формирования состояния приспособленности к действию данного фактора (адаптации).

Термин *“генетическая инженерия”* в контексте направленного синтеза новых генотипов впервые в научной литературе был использован Тимофеевым-Ресовским в 1934 г. (рис. 2) [14]. Генетическая инженерия, впервые апробированная с рекомбинантной ДНК, получила свою материальную базу только в 1972 г. в работе биохимика Пола Берга, будущего лауреата Нобелевской премии [15].

Сегодня идеи генной инженерии, синтетической и инженерной биологии развились в смелых идеях и работах американских генных инженеров Джорджа Черча и Крейга Вентера, а исследованиями на стыке генной инженерии и радиобиологии занимаются полдюжины национальных лабораторий Минэнерго США.

Нужно признать, что данные направления были предсказаны Тимофеевым-Ресовским очень прозорливо.

3. ПОПУЛЯЦИОННО-ЭВОЛЮЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ

Экспериментальный задел в области популяционной генетики был заложен еще Н.К. Кольцовым и С.С. Четвериковым⁹, чьи “волны жизни” связали генетику и давление эволюционного отбора Чарльза Дарвина. Опираясь на данные генетики животных и растений, Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский делал заключения о значении биологических феноменов для понимания проблем наследственного здоровья человека.

Пожалуй, именно данная область молекулярной биологии получила в следующие десятилетия свое наибольшее развитие в направлениях популяционной генетики, выявлении клинически-значимых полиморфизмов, открытии микроРНК, интерферирующих и некодирующих РНК. Уже на этапе раннего развития генетики Николаем Владимировичем были введены понятия пенетрантности и экспрессивности генов, называемые сегодня *транскриптомикой*. В этом же ряду находится и индивидуальная изменчивость, ставшая сегодня концепцией “индивидуальной нормы”, критически значимого понятия *персонализированной медицины*.

В ряду исследований на уровне популяционной генетики находится и космическая биология — тематика, которой занялся Тимофеев-Ресовский в 1970 г., с переходом к О.Г. Газенко¹⁰ в Институт медико-биологических проблем [16].

4. БИОСФЕРНЫЙ УРОВЕНЬ

Идеи глобальных проблем биосферы были развиты уже на Урале и в Обнинске под влиянием идей академиков В.И. Вернадского и В.Н. Сукачева, с которыми Николай Владимирович был лично знаком и поддерживал общение. Связка “биосфера → биогеоценоз → биоценоз → попу-

⁹ Четвериков Сергей Сергеевич (1880–1959) — русский и советский биолог, генетик-эволюционист, сделавший первые шаги в направлении синтеза менделевской генетики и эволюционной теории Чарльза Дарвина.

¹⁰ Газенко Олег Георгиевич (1918–2007) — советский и российский физиолог, один из основоположников космической медицины, академик АН СССР.

VI. GENERAL CONCLUSIONS.

The above review of all experiments hitherto performed on the induction of mutations leads to the following conclusions.

The treatment with short-wave radiations and high-speed electrons (X-rays, γ -rays, β -radiation) is so far the only effective method of inducing mutations, giving constant and measurable results. It is almost certain that radiation treatment is capable of inducing hereditary changes in all organisms, since quite different plants and animals hitherto tested have given substantially the same positive results. The power of X-rays and radium to induce all known types of heritable variations makes the application of the radiation genetic methods most valuable for analytical genetic studies, for instance, in comparative genetics of related species, in quantitative studies of the mutabilities in different species and of different individual genes, in cytogenetics, in **"genetic engineering"** (i.e. in the synthesis of new genotypes and races).

We have good reasons to believe that, besides those genetic problems which have already either been solved or attacked by radiation genetic methods, in the future the solution of the most fundamental problems concerning the nature of the genes and of gene changes will be connected with radiation genetics.

Рис. 2. Первое использование термина "генная инженерия" в работе Н.В. Тимофеева-Ресовского, 1934 год.
Fig. 2. The first use of the term "genetic engineering" in the paper by N.V. Timofeev-Ressovsky, 1934.

Карта идей Н.В. Тимофеева-Ресовского

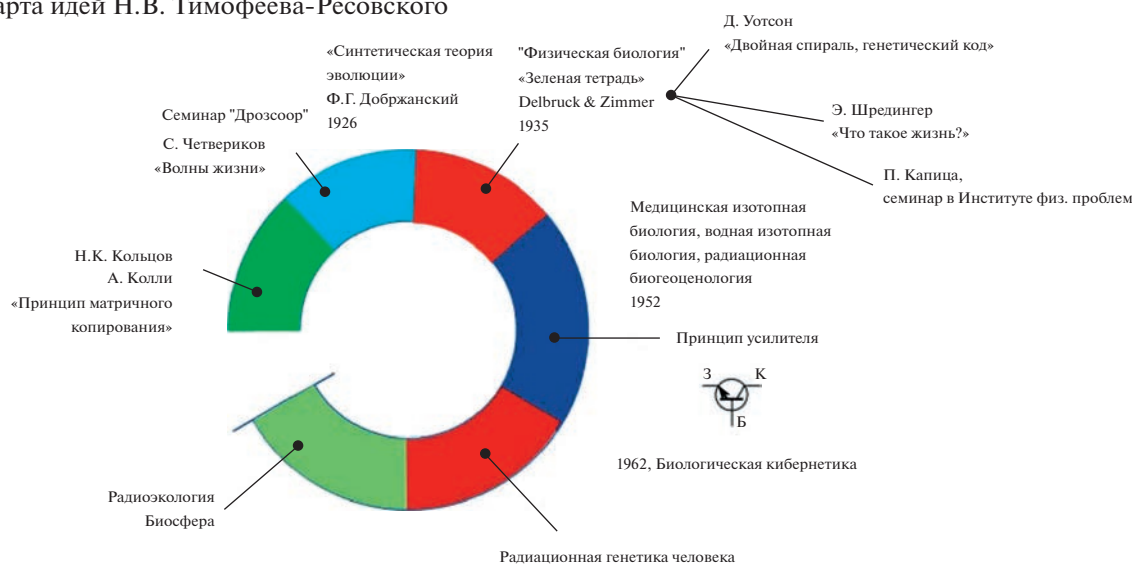


Рис. 3. Карта-схема идей Н.В. Тимофеева-Ресовского.
Fig. 3. Mind map of Timofeev-Ressovsky's ideas.

ляция" [17] оказалась очень кстати при проведении радиоэкологических экспериментов в Свердловске, и в будущем — при оценке радиационного воздействия на различные компоненты биосферы.

Ранние опыты Вернадского послужили основой для всего современного широчайше распространенного учения об изучении накопления и транспорта живыми организмами рассеянных

элементов и веществ в пределах биосферы [18]. Знакомство Николая Владимировича с идеями Вернадского о биосфере определенно оказало сильное влияние на систематизацию его собственных идей и представление их в иерархическом виде, и дальнейшая реализация многих из них несомненно была достижением Тимофеева-Ресовского (рис. 3).

Целостная картина биологии укладывается в русло представлений Вернадского о биосфере [19]. Только в 1976 г. на семинаре в Кембридже состоялось обсуждение неразрывной связи генетической инженерии планетарной флоры и фауны, а в дальнейшем — и человека [20].

Таким образом, не только идеи Николая Владимировича нашли свое развитие в наши дни, но и сам принцип организации научной работы “*нельзя заниматься наукой со звериной серьёзностью*”, и талант человеческого общения, которые привлекали и меняли людей в его окружении, способствовали формированию вокруг его идей важной для научной работы коммуникационной оболочки — его *научной школы*.

Обобщая совокупность наследия Н.В. Тимофеева-Ресовского, можно отметить не только его *целостный подход* к восприятию биологии и генетики, но и смелую *экспансию в новые научные области*, и главное — *расширение научной коммуникации и обмен идеями*.

Руководствуясь принципами Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского, команда Обнинского филиала МИФИ под научным руководством сотрудников НМИЦ радиологии в 2021 г. завоевала бронзовую медаль на международном конкурсе по инженерной биологии iGEM-2021 с проектом по созданию синтетической микробиоты для стимулирования радиорезистентности и предотвращения кишечной формы лучевой болезни [21]. Подобный синтез идей генной инженерии, радиобиологии и космической биологии стал возможен благодаря тесному сотрудничеству коллектива с ведущими российскими научными центрами, что дало возможность объединить специалистов из различных областей науки над решением общей задачи долговременного освоения космического пространства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тимофеев-Ресовский Н.В. Избранные труды / Под ред. акад. О.Г. Газенко и акад. РАМН В.И. Иванова. М.: Медицина, 1996. 480 с. [Timofeev-Resovsky N.V. Selected Works / Eds Acad. O.G. Gazenko and Acad. RAMS V.I. Ivanova. Moscow: Izdatel'stvo Medicine, 1996. 480p. (In Russ.)]
2. Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности (Биобиблиографический справочник) / Под общ. ред. Л.А. Ильина, А.С. Самойлова, И.Б. Ушакова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. 616 с. [Vidnye otechestvennye uchenye v oblasti radiobiologii, radiacionnoj mediciny i bezopasnosti (biobibliograficheskij spravochnik) / Eds L.A. Il'ina, A.S. Samojlova, I.B. Ushakova. M.: FGBU GNC FMBC im. A.I. Burnazjana FMBA Rossii, 2021. 616 p. (In Russ.)]
3. Бабков В.В., Саканян Е.С. Николай Тимофеев-Ресовский / Под ред. акад. Б.С. Соколов. М.: Памятники исторической мысли, 2002. 672 с. [Babkov V.V., Sakanyan E.S. Nikolay Timofeev-Resovsky / Ed. Acad. B.S. Sokolov. Moscow: Izdatel'stvo Monuments of historical thought, 2002. 672 p. (In Russ.)]
4. Ратнер В. А. Укус издыхающей рептилии (из архива А.А. Ляпунова) // Информ. вестник ВОГиС. 2000. Т. 4. № 13–14. С. 7. [Ratner V.A. Bite of Dying Reptile (from the archive of A.A. Lipunov) // Information Bulletin of VOGiS. 2000. V. 4. № 13–14. P. 7–7. (In Russ.)]
5. Тимофеев-Ресовский Н.В., Свирежнев Ю.М. О генетическом полиморфизме в популяциях. Экспериментально-теоретическое исследование // Генетика. 1967. Т. 3. № 10. С. 152–166. [Timofeev-Resovsky N.V., Svirizhev Yu.M. On genetic polymorphism in populations. Experimental-theoretical study // Genetics. 1967. V. 3. № 10. P. 152–166. (In Russ.)]
6. Zimmer K.G. N.W. Timoféeff-Ressovsky 1900–1981 // Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1982. V. 106. № 2. P. 191–193. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(82\)90100-2](https://doi.org/10.1016/0027-5107(82)90100-2)
7. Тимофеев-Ресовский Николай Владимирович. Беседы. Режим доступа: <http://oralhistory.ru/members/timofeev-resovskiy-n-v> (29.01.2023) [Timofeev-Resovskij Nikolaj Vladimirovich. Besedy. Access: <http://oralhistory.ru/members/timofeev-resovskiy-n-v> (29.01.2023)]
8. Тимофеев-Ресовский Н.В. Структурные уровни биологических систем. Системные исследования. Методологические проблемы. Ежегодник. М., 1970. С. 80–91. [Timoféeff-Ressovsky N.W. Structural levels of biological systems. System Research. Methodological problems: Yearbook. M., 1970. P. 80–91. (In Russ.)] <https://elibrary.ru/item.asp?id=32524057>
9. Timoféeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., & Delbrück. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur // Nachr. Ges. Wiss. Göttingen VI. N. F. 1935. V. 1. P. 189–245.
10. Schrödinger E. What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge: University Press, 1944. [Русский перевод: Э. Шрёдингер. Что такое жизнь? Физический аспект живой клетки. 3-е изд. Ижевск: РХД, 2002.]
11. Perutz M. Physics and the riddle of life // Nature. 1987. V. P. 326: 555–558. <https://doi.org/10.1038/326555a0>
12. Тимофеев-Ресовский Н.В. Некоторые проблемы радиационной биогеоэкологии // Из истории медицинской мысли. М., 1996. С. 416–454. [Timofeev-Resovskij N.V. Nekotorye problemy radiacionnoj biogeocenologii // Iz istorii medicinskoj mysli. Moskva, 1996. P. 416–454 (In Russ.)]
13. Timoféeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., & Delbrück. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur // Nachr. Ges. Wiss. Göttingen VI. N. F. 1935. V. 1. P. 189–245.
14. Timofeeff-Ressovsky N.W. The Experimental Production of Mutations // Biological Reviews. 1934. V. 9. № 4. P. 411–457. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185x.1934.tb01255.x>
15. Jackson D.A., Symons R.H., Berg P. (1972). Biochemical method for inserting new genetic information into

- DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli* // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1972. V. 69. № 10. P. 2904–2909.
16. Газенко О.Г., Тимофеев-Ресовский Н.В., Шепелев Е.Я. Учение о биосфере и космическая биология // Человек. 2000. № 4. С. 9–10. [Gazenko O.G., Timofeev-Resovsky N.W., Shepelev E.Ya. Teaching about the biosphere and space biology // *Man*. 2000. № 4. P. 9–10 (In Russ.)]
 17. Ratner V.A. Nikolay Vladimirovich Timofeeff-Ressovsky (1900–1981): twin of the century of genetics // *Genetics*. 2001. V. 158. № 3. P. 933–939.
 18. Вернадский В.И. О концентрации радия живыми организмами // Докл. АН СССР. Л., 1929. Т. 24–А. № 2. С. 33–34. [Vernadsky V.I. On the concentration of radium in living organisms // *DAN USSR. L.*, 1929. V. 24–А. № 2. P. 33–34. (In Russ.)]
 19. Карако П.С. Космические воззрения Н.В. Тимофеева-Ресовского и их место в системе русского космизма // Проблемы онто-гносеологического обоснования математических и естественных наук. 2019. Т. 10. С. 16–29. [Karako P.S. Cosmic views of N.V. Timofeev-Resovsky and their place in the system of Russian cosmism // *Problems of onto-epistemological substantiation of mathematical and natural sciences*. 2019. V. 10. P. 16–29. (In Russ.)]
 20. Cavalieri L.F. New Strains of Life or Death // *New York Times Magazine*. 22 Aug 1976. P. 8–9. <https://www.nytimes.com/1976/08/22/archives/new-strains-of-life-or-death-scientists-have-learned-to-rearrange.html>
 21. Microbiome Induced Space Suit. Режим доступа: <https://2021.igem.org/Team:MEPhI> (дата доступа: 29.01.2023) [Microbiome Induced Space Suit. Access on: <https://2021.igem.org/Team:MEPhI> (29.01.2023)]

Foreshadowing the Future of Genetic Engineering and Radiobiology: 100 Years From the Beginning of N.V. Timofeeff-Ressovsky's Scientific Work

I. D. Klabukov^{a,b,c,#}, A. O. Yakimova^a, D. S. Baranovskii^{a,b}, E. M. Yatsenko^a, V. A. Petrov^a,
L. P. Zhavoronkov^a, S. A. Ivanov^{a,b}, P. V. Shegai^{a,d}, and A. D. Kaprin^{a,b,d}

^aA. Tsyb National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

^bPeoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

^cObninsk Institute of Nuclear Power Engineering of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia

^dP. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

[#]E-mail: ilya.klabukov@gmail.com

The year 2021 was marked with a significant date — 100 years ago, brilliant radiobiologist and geneticist N.V. Timofeeff-Ressovsky started his scientific work. Among the new directions developed by him from 1921 to 1981 were physical biology, basic principles of genetic engineering, amplifier principle, and population radiobiology. It is noteworthy that many of his ideas were developed in the former Department of Radiation Genetics and General Radiobiology of the Institute of Medical Radiology in Obninsk, which is now called the Experimental Sector of the A. Tsyb Medical Radiological Research Centre. Our work reveals the interconnections of Timofeeff-Ressovsky's works with the activities of his contemporaries and productive ideas of today.

Keywords: genetic engineering, Obninsk, radiobiology, radioresistance, Timofeev-Ressovsky

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ РАДИОБИОЛОГИИ И РАДИОЭКОЛОГИИ ЗА 2022 ГОД

DOI: 10.31857/S0869803123030074, EDN: XZBZSL

РАДИОБИОЛОГИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Радиационная генетика. В ИОГЕН РАН (А.В. Рубанович) на основании исследований, проведенных на совокупной выборке из 605 человек, в том числе 273 облученных индивидов, получено подтверждение сделанного ранее вывода о существенной прогностической силе рассматриваемого гиперметилирования генов как биомаркеров перенесенного радиационного воздействия. Данные ROC-анализа, полученные на группе лиц с рассчитанной и документированной дозой облучения (выборка открытия — работники предприятий атомной промышленности из г. Сарова и г. Озёрска), были верифицированы на независимой тестовой выборке ликвидаторов аварии на ЧАЭС и жителей территорий, загрязненных радионуклидами. Было завершено исследование гиперметилирования восьми генов (*RASSF1A*, *p16/INKA*, *p14/ARF*, *p53*, *ATM*, *SOD3*, *GSTP1*, *ESR1*) в двух независимых выборках облученных лиц (выборка открытия — 170 чел., работники атомной промышленности из Сарова и Озёрска с документированной дозой облучения, и тестовая выборка — 103 чел., ликвидаторы аварии на ЧАЭС и жители территорий с радионуклидными загрязнениями с неопределенной дозовой нагрузкой). Анализ параметров модели логистической регрессии, построенной на выборке лиц с документированной информацией о величине дозы облучения, свидетельствует о высокой сопряженности метилирования с перенесенным радиационным воздействием: $p = 4.2E-32$, Найджелкерк $R^2 = 0.595$, доля правильных прогнозов 81.3%. ROC-анализ показал хорошую/очень хорошую прогностическую силу рассматриваемого гиперметилирования генов в качестве биомаркера перенесенного облучения.

В ИОГЕН РАН изучено влияние малых доз радиации на динамику роста перевивной карциномы Льюиса у мышей-самок линии C57Bl/6. Четырехкратное тотальное фракционированное воздействие рентгеновского облучения проводили в дозе 75 мГр при мощности дозы 0.154 Гр/мин, начиная с 10-х суток после трансплантации с 4-суточным интервалом. В группе облученных мышей отмечали снижение скорости роста опухоли

преимущественно с 20-х суток, сопровождавшееся изменением активности исследованных генетических структур. Анализ экспрессии генов и некодирующих РНК (микроРНК и длинных некодирующих РНК) в клетках опухоли, а также в нормальных тканях (костный мозг, печень, селезенка) на 14-е и 22-е сутки показал, что количество активированных онкогенов в опухолевой ткани превалировало над количеством активированных онкосупрессоров. Отличный от опухоли эффект наблюдался для клеток нормальных органов. Соотношение активностей онкосупрессоров к онкогенам составило 0.5 для опухоли, 10.7 для костного мозга и 2.4 для селезенки и тимуса. Таким образом, в опухоли наблюдалась повышенная активация онкогенов по сравнению с активностью онкосупрессоров, в нормальных органах отмечался противоположный эффект.

Проведен анализ литературных данных по радиоиндуцированным изменениям микроРНК. Оценка изменения экспрессии микроРНК дает возможность постановки диагноза, определения стадии и прогноза заболевания и эффективности радиотерапии. Вовлеченность микроРНК в патологические процессы оказывает влияние на радиочувствительность опухолей. Литературные данные демонстрируют различия в активности исследованных микроРНК при действии ионизирующего излучения в высоких и малых дозах, в нормальных и злокачественных клетках человека, а также при онкологических заболеваниях различной локализации. МикроРНК могут рассматриваться как ранние биомаркеры патологических процессов и могут служить индикаторами уровней радиации в профессиональных условиях и в аварийных ситуациях.

В УНПЦ РМ ФМБА России (А.В. Аксеев) продолжалось изучение генетических последствий радиационных аварий на ПО “Маяк” для населения Уральского региона. В отдаленном периоде после хронического низкоинтенсивного радиационного воздействия в диапазоне малых и средних доз у жителей Уральского региона наблюдаются эпигенетические модификации генома, выражающиеся в изменении транскрипционной активности генов апоптоза *BAX* и *BCL-2*, изменении уровня метилирования гена *BCL-2*, изменении количественного содержания микроРНК

hsa-miR-125b, hsa-miR-181a и микроРНК hsa-miR-16-2. Исследования показали, что спустя более 60 лет после начала хронического облучения у жителей прибрежных сел р. Теча с накопленными дозами облучения ККМ в диапазоне 77.7–3507.3 мГр в клетках периферической крови отмечены снижение содержания мРНК гена *BCL-2* и повышение содержания мРНК гена *BAX*. Установлена статистически значимая слабая отрицательная корреляционная связь содержания мРНК гена *CDKN1A* с дозой облучения ККМ.

В отдаленные сроки у хронически облученных жителей прибрежных сел р. Теча со средним значением накопленной поглощенной дозы облучения красного костного мозга (ККМ) 721.7 ± 55.7 мГр не отмечено статистически значимых изменений в экспрессии мРНК генов ДНК-метилтрансфераз (*DNMT1*, *DNMT3A* и *DNMT3B*). В группе облученных лиц со средним значением накопленной поглощенной дозы облучения ККМ 698.5 ± 103.3 мГр выявлено статистически значимое повышение количества микроРНК hsa-miR-125b, hsa-miR-181a и микроРНК hsa-miR-16-2 относительно группы сравнения. Установлена статистически значимая положительная корреляционная связь содержания микроРНК hsa-miR-125b, hsa-miR-181a и микроРНК hsa-miR-16-2 с дозой облучения ККМ.

Распределение облученных лиц по уровню метилирования промоторного региона гена *BCL-2* отличалось от группы сравнения ($p = 0.009$: в группе облученных лиц количество лиц с гиперметилированным промотором было статистически значимо больше. Уровень метилирования промоторного региона гена *ATM* слабо положительно коррелировал с дозой облучения ККМ и возрастом на момент обследования. Относительное количество мРНК гена *DNMT3B* статистически значимо отличалось в группах облученных лиц с разным уровнем метилирования промоторного региона гена *ATM*. Не выявлено связей между уровнем метилирования CpG-островков промоторных регионов генов *BCL-2*, *BAX*, *ATM*, *MDM2*, *CDKN1A*, *TP53* и транскрипционной активностью этих генов, у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. В группе хронически облученных лиц со средним значением дозы облучения ККМ 698.5 ± 103.3 мГр выявлены корреляционные связи относительно содержания микроРНК hsa-miR-181a, hsa-miR-21, hsa-miR-16-2 с относительным содержанием мРНК генов *BCL2*, *BAX* и *TP53*.

В результате исследования влияния хронического низкоинтенсивного облучения человека на старение клеток иммунной системы с использованием цитогенетических маркеров в УНПЦ РМ ФМБА России (А.В. Возилова) выявлена достоверно повышенная частота нестабильных хромосомных аберраций (НХА) у обследованных лиц в

возрасте 40–59 лет, облученных в дозах от 0.001 Гр до 4.7 Гр на ККМ. Частота лимфоцитов с микроядрами (МЯ) была статистически значимо выше у облученных женщин в возрастном периоде 60–69 лет. В Т-клетках облученных людей наблюдалось истощение теломерных районов. Установлено, что длина теломерных районов хромосом достоверно снижается с возрастом ($p < 0.05$) в возрастных группах 20–40, 62–66 лет и 70–83 года в группе сравнения. Частота НХА и клеток с МЯ увеличивается с возрастом монотонно, но отмечена слабая корреляционная зависимость. Длина теломер в одной клетке широко варьирует и не зависит от размера плеча, на котором расположена теломера. У мужчин показатель относительной длины теломерных районов выше, чем у женщин, в хромосомных плечах 1q, 3p, 20q, 13q, 15q, 21q ($p < 0.05$). В группе облученных людей показатель длины теломерных районов метацентрических и акроцентрических хромосом был в целом ниже, чем в клетках людей из группы сравнения.

Разработаны методические рекомендации “Применение цитогенетических критериев для формирования критических групп лиц, подвергшихся аварийному облучению при дозах выше 1 Гр”, позволяющие быстро, с высокой долей вероятности (75 и 95%) выявить людей, подвергшихся равномерному γ -облучению в дозах от 1 до 2 Гр и более 2 Гр.

У облученных жителей Уральского региона впервые проведено исследование частоты инверсий в Т-лимфоцитах периферической крови (А.В. Возилова). Оценены подобные перестройки хромосом с участием теломерного хроматина. Исследовали препараты, полученные от 35 доноров обоего пола, с дозами на ККМ от 0.0001 до 4.7 Гр, из них 16 человек высокодозовых. Всего проанализировано 161 000 хромосом в 3500 клетках, обнаружено 334 инверсии, затрагивающие теломерный участок хромосомы. Выяснилось, что исследуемые перестройки хроматина являются пространственным событием в клетке, частота которого доходит от 3 до 26 на 100 клеток. Хромосомные инверсии встречались достоверно реже, чем хроматидные, в среднем с частотой $0.28 : 9$ на 100 клеток ($p < 0.001$), что объясняется особыми условиями репарации хромосом или стадией клеточного цикла, в котором может появиться хромосомная инверсия. Установлено, что такие перестройки хромосом, как инверсии с захватом теломерного участка, не зависят от дозы облучения ККМ и от пола и возраста в диапазоне от 60 до 80 лет. Результаты исследования позволяют предположить, что хромосомные инверсии могут играть существенную роль в летальности и в формировании анеуплоидии дочерних клеток.

В Северском биофизическом научном центре (СБНЦ) ФМБА России (Р.М. Тахауов, Н.В. Лит-

вяков) продолжается изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОНП) клеточного цикла с частотой хромосомных aberrаций (ХА) в лимфоцитах крови работников Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшихся профессиональному хроническому радиационному воздействию низкой интенсивности. Для идентификации маркеров высокой индивидуальной радиочувствительности (ИРЧ) проведено генотипирование ДНК лимфоцитов крови 67 работников СХК, подвергавшихся хроническому техногенному профессиональному радиационному воздействию, по ОНП генов клеточного цикла (CCNA1, CCNA2, CCNB1, CCNB2, CCNE1) с помощью ПЦР в режиме реального времени. В результате обнаружено 505 ОНП генов клеточного цикла и межгенных ОНП, находящихся вблизи генов циклинов, в окончательный статистический анализ было включено 165 ОНП.

Проведено цитогенетическое исследование частоты ХА у работников СХК, подвергавшихся облучению. На следующем этапе выявляли ассоциацию ОНП с высокой частотой установленных ХА. Ассоциация с повышенной частотой дицентрических хромосом, кольцевых хромосом и парных фрагментов установлена для 16 ОНП генов клеточного цикла, а именно: CCNI2 (rs803054), CCNYL1 (rs9636269), CCNG2 (rs6849124), LOC107986292 (rs28503908), CAV1 (rs3807992), CAV1 (rs1997572), CCN4 (rs2977522), CCN4 (rs2977523), CCN4 (rs2977530), CCNY (rs12242002), CCNYL2 (rs2505860), CCNYL2 (rs2505862), CCNYL2 (rs2505872), CCNYL2 (rs2489720), CCNYL2 (rs1937989), CCND1 (rs649392).

Для подтверждения выявленных ассоциаций с помощью ПЦР в режиме реального времени на увеличенной выборке (группа контроля $n = 77$, группа исследования $n = 408$) была проведена валидация ассоциации: ассоциация с высокой частотой ХА подтверждена только для ОНП: CCNYL1 rs9636269 и CCNI2 rs803054. Валидирована связь ОНП гена CCNYL1 rs9636269 с повышенной частотой дицентрических и кольцевых хромосом, а также ОНП гена CNI2 rs803054 — с повышенной частотой парных фрагментов. Так, были идентифицированы ОНП генов клеточного цикла (rs803054 и rs9636269), которые могут участвовать в формировании повышенной ИРЧ соматических клеток человека. Таким образом, выявлены новые маркеры, характеризующие ИРЧ, которые могут быть использованы при разработке тест-системы для определения генетически детерминированной индивидуальной радиочувствительности при помощи ПЦР в режиме реального времени.

В СБНЦ (Н.В. Литвяков) разрабатывается система индикации дозы облучения и индивидуальной радиочувствительности по статусу метилиро-

вания генов-индикаторов лимфоцитов крови на примере работников СХК. Изучена связь статуса метилирования ДНК генов лимфоцитов крови с дозой внешнего облучения (γ -излучение) и частотой ХА. Проведены постановка и анализ результатов метилчувствительной ПЦР, рассчитана степень метилирования генов-индикаторов в валидационной группе. Построена кривая “доза—эффект” для валидированных дозозависимых генов-индикаторов. У генов *GNAS*, *RABL6*, *RHOD* была выявлена положительная зависимость степени метилирования от дозы внешнего облучения. Определен порог чувствительности метода дискриминации на наличие облучения: более 38.82 мЗв ($AUC = 0.68$). Установлены наличие явления радиационного гормезиса на уровне тенденции при дозах 10–20 мЗв и нелинейный вид дозовой зависимости метилирования. Сделан вывод, что данные гены являются генами-индикаторами дозы облучения. Создана база данных, содержащая сведения о статусе метилирования генов-индикаторов в лимфоцитах крови работников СХК в зависимости от дозы внешнего облучения. Подготовлена первая редакция методических рекомендаций по разработке системы оценки дозы облучения на основе статуса метилирования генов-индикаторов.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (Е.А. Юшкова) впервые исследован вклад мобильных генетических элементов (*I*, *P* и *hobo*) в формирование радиобиологических признаков и трансгенерационных эффектов облучения у потомков (F_1 , F_{16} и F_{160}) из природных популяций *Drosophila melanogaster*, длительно обитающих на радиоактивно загрязненных территориях Чернобыльской АЭС. Доминирующую роль в трансгенерационном наследовании мутаций и радиорезистентности потомков к дополнительному радиационному воздействию в высоких дозах играет активность *hobo* элементов независимо от мощности родительского облучения. Несмотря на то что *I* и *P* транспозоны влияют на передачу мутаций между поколениями только у потомков, чьи родители подвергались более высокой мощности хронического облучения, они не участвуют в изменении радиобиологических эффектов. Полученные данные могут представлять интерес для прогнозирования отдаленных генетических последствий хронического радиоактивного загрязнения для природных популяций.

Исследованы (Е.А. Юшкова) эффекты транспозиций функциональных *I* ретротранспозонов у *Drosophila melanogaster*, зависящие от условий и дозы родительского облучения. Показано, что материнское облучение и облучение обоих родителей более эффективно по сравнению с отцовским облучением. Облучение матерей снижает репродуктивный потенциал и жизнеспособность их женского потомства, претерпевающего высокую активность функциональных *I* ретротранс-

позонов. Несмотря на негативное воздействие *I*-ретротранспозиций на женские гонады, облучение отцовской линии может повышать продолжительность жизни самок F_1 . В условиях радиационного стресса в диапазоне 1–100 Гр фрагментация ДНК повышена как в соматических, так и половых клетках яичников с высокой *I*-ретротранспозицией. Эти результаты позволяют раскрыть особенности радиационно-индуцированного поведения *I*-ретротранспозонов и их влияние на выживаемость в условиях сильного радиационного воздействия.

В ИЭРИЖ УрО РАН (А.В. Трапезников, В.Н. Позолотина) изучена изменчивость генетических и биохимических маркеров у растений в зонах радиоактивного и химического загрязнения. Завершен цикл исследований модельного вида костреца безостого (*Bromus inermis* Leyss.), длительное время произрастающего в условиях радиоактивного региона ВУРС, или химического (Нижнетагильский металлургический комбинат, НТМК) загрязнения. С помощью метода проточной цитометрии доказана октоплоидная ($2n = 8x = 56$) форма уральских популяций костреца. Размер генома импактных растений костреца не отличался от контрольных, анализ микросателлитных локусов также не выявил различий. Однако с помощью неспецифических RAPD-локусов в зоне ВУРСа обнаружены уникальные аллели и отмечено снижение общего генетического разнообразия. Впервые у костреца секвенированы частичные последовательности ключевых генов биосинтеза антоцианов (халконизомеразы и флаванон-3-гидроксилазы) и показана их филогенетическая связь с эгилопсом и ячменем.

В ВНИИРАЭ (Е.А. Казакова, Е.В. Бондаренко) проведен анализ дифференциальной экспрессии трех кандидатных генов радиационного гормезиса (HORVU3Hr1G109230, HORVU4Hr1G066230, HORVU5Hr1G125450), ранее выявленных в результате высокопроизводительного анализа транскриптома проростков ячменя сорта Нур, в корнях и побегах экспериментальных растений на широком диапазоне контрастных по радиочувствительности сортов ячменя на разных этапах онтогенеза. Установлено, что экспрессия изученных генов модулируется в ответ на γ -облучение семян и играет важную роль в ответе ячменя на γ -облучение не только на стадии проростков, но и на других стадиях развития растений.

На основе валидации результатов ранее проведенного метаболомного скрининга на нескольких сортах ячменя на разных стадиях онтогенеза установлено, что исследуемые девять метаболитов, вероятно, принимают участие в стимуляции роста после γ -облучения семян ячменя. В вегетационном эксперименте показано, что концентрации выявленных ранее кандидатных метаболитов

радиационного гормезиса: свободных аминокислот γ -аминомасляной кислоты, β -аланина, аргинина, лизина, глутамина, метионина и сигнальных соединений метилглиоксала, пировиноградной кислоты и шикимовой кислоты, в целом были повышены у сортов, демонстрирующих стимуляцию роста после γ -облучения семян. Выявлены закономерности перераспределения этих метаболитов в растениях на разных стадиях развития.

Механизмы и отдаленные последствия действия радиации. В УНПЦ РМ ФМБА России (А.В. Аклев, Е.А. Пряхин) разработана технология оценки персонифицированной реакции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) человека на облучение методом их ксенотрансплантации иммунодефицитным мышам. Получены гуманизированные мыши NOD SCID после трансплантации ГСК, выделенных из пуповинной и периферической крови человека. Показано, что после острого внешнего гамма-облучения в модели гуманизированных мышей регистрируются дозозависимая гибель стволовых клеток человека и их последующее восстановление. Наиболее эффективным показателем, характеризующим гибель ГСК человека и успех их репопуляции, имеющим выраженную зависимость от дозы гамма-облучения, является отношение доли стволовых клеток среди всех лейкоцитарных ($CD45^+$) клеток человека на 14-е сутки после облучения к этому показателю на 3-и сутки после радиационного воздействия. Разработаны три модели получения гуманизированных животных.

Выявлены показатели ГСК, связанные с выживаемостью и радиочувствительностью мышей: коэффициент изменения интенсивности флуоресценции $\gamma H2AX$ в клетках костного мозга на 14-е сутки по отношению к интенсивности флуоресценции на 3-и сутки и коэффициент $K14/3_{CD117+}$ изменения доли $CD117^+$ клеток в костном мозге на 14-е сутки по отношению к 3-м суткам после облучения. Определены закономерности изменения показателей, отражающих изменение относительной интенсивности флуоресценции $\gamma H2AX$ в клетках костного мозга, выживаемости ГСК, коэффициента $K14/3_{CD117+}$. Установлено, что коэффициент $K14/3_{CD117+}$ у мышей C57Bl/6 характеризуется положительной экспоненциальной зависимостью от дозы в диапазоне от 2.5 до 3.0 Гр, у мышей NOD SCID — отрицательной экспоненциальной зависимостью.

По результатам работы подготовлены методические рекомендации по оценке персонифицированной реакции гемопоэтических стволовых клеток человека на облучение на основе их ксенотрансплантации иммунодефицитным мышам. Методические рекомендации разработаны для оценки персонифицированной реакции ГСК на облучение при изучении проблемы индивидуаль-

ной радиочувствительности, разработки подходов к выбору персонала, космонавтов для подготовки к межпланетным перелетам; персонификации технологий ядерной и радиационной медицины.

В ИБХФ РАН (*Л.Н. Шишкина*) сформулированы этапы исследования роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в лучевом поражении начиная с 50-х годов 20-го века до настоящего времени. Обобщение полученных результатов позволило заключить, что регуляция ПОЛ в тканях млекопитающих является основой формирования последствий действия ионизирующих излучений в зависимости от тяжести лучевого поражения.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (*А.Г. Кудяшева*) совместно с ИБХФ РАН (*Л.Н. Шишкина*) проанализирована роль минорных фракций фосфолипидов печени в механизме адаптации четырех видов мышевидных грызунов, отловленных в разные годы в зоне аварии на Чернобыльской АЭС на участках с уровнем мощности дозы внешнего γ -излучения в 1987 г. от 0.02 до 200 мР/ч, к повышенному радиационному фону в зависимости от радиорезистентности вида. Совокупность полученных данных и анализ литературы позволили заключить, что изменение соотношения минорных фракций фосфолипидов в печени мышевидных грызунов, обитающих на территориях с повышенным уровнем радиации, обуславливая адаптивные перестройки клеточного метаболизма, явились основой формирования на этих территориях новых субпопуляций грызунов с отличной от нормы системой регуляции ПОЛ.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (*О.В. Раскоша*) проанализированы результаты, полученные с помощью метода ДНК-комет на клетках костного мозга, щитовидной железы и семенников у полевок-экономок (*Alexandromys oeconomicus* Pallas), обитающих в течение многих поколений в условиях повышенного фона естественной радиоактивности (Ухтинский район, Республика Коми), которые свидетельствуют об адаптации животных к радиоактивно загрязненной среде. Обнаружено, что длительное воздействие низкоинтенсивного ионизирующего излучения на полевок привело к нестабильности генома в соматических и половых клетках их потомков, что подтверждают эксперименты с дополнительным воздействием уретана. У животных с радиоактивно загрязненной территории и у их необлученных потомков выявлена неодинаковая ответная реакция органов с различной пролиферативной активностью.

В ИХФ РАН (*И.Н. Когарко, В.В. Петушкова*), совместно с УНПЦ РМ, продолжается изучение радиационно-индуцированного “эффекта свидетеля” на межорганизменном уровне. В эксперименте использовались облученные в дозе 3 Гр на

гамма-установке с источниками ^{137}Cs и необлученные мыши-“свидетели”, содержащиеся совместно в течение 90 сут. У всех животных проведен анализ состояния кроветворных органов (костный мозг, селезенка и тимус), включая определение количества ядерных клеток в них, оценку массы селезенки и тимуса. Полученные результаты свидетельствуют о наличии “эффекта свидетеля” в ядродержащих клетках костного мозга мышей. У необлученных животных, которых содержали с подвергшимися воздействию ионизирующей радиации мышами в клетке без перегородки, число ядродержащих клеток статистически значимо снижено по сравнению с таковым показателем в группе необлученного контроля ($t = 2.58$; $p = 0.02$). Обнаружено существенное повышение числа ядродержащих клеток в костном мозге облученных мышей, находившихся в клетке с перегородкой: этот параметр на 15% выше, чем в группе облученного контроля ($t = 2.36$; $p = 0.03$), результат можно интерпретировать как радиационно-индуцированный “эффект спасения”. Таким образом, во всех органах кроветворной системы (костный мозг, тимус и селезенка) отмечались нарушения, по-видимому связанные с фактором контакта облученных и необлученных животных. Высказано предположение, что наблюдаемые “немишенные эффекты” реализуются на уровне индуцированных изменений в ДНК.

Медико-биологические последствия облучения. В УНПЦ РМ ФМБА России (*А.В. Аклеев*) продолжалось изучение медико-биологических последствий радиационных аварий на ПО “Маяк” для населения Уральского региона. В результате исследования состояния клеточного иммунитета человека в период реализации отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия у облученных лиц было обнаружено статистически значимое снижение относительного количества Т-хелперов 2, фолликулярных Т-хелперов 17 “double negative” в популяции Т-хелперов центральной памяти; увеличение количества сегментов $V\beta$ 3 и $V\beta$ 5.2 и снижение количества сегментов $V\beta$ 2 Т-клеточного рецептора на поверхности Т-лимфоцитов, а также повышение сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ФНО α , ИФН γ и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 относительно группы сравнения. Выявлены статистически значимое увеличение относительного количества фолликулярных Т-хелперов 17 с увеличением накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов и увеличение относительного количества Т-хелперов 1 и 9 в зависимости от накопленной дозы облучения красного костного мозга (ККМ), увеличение ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО α , ИФН γ с дозами облучения ККМ, тимуса и периферических лимфоидных органов.

В группе облученных лиц с предраковыми заболеваниями выявлено статистически значимое повышение концентрации сывороточного ИЛ-17 по сравнению с облученными людьми без предраковых заболеваний. В группе облученных лиц, впоследствии заболевших злокачественными новообразованиями (ЗНО), регистрируется статистически значимое повышение противовоспалительного ИЛ-6 по сравнению с группой облученных лиц без ЗНО. У облученных лиц, впоследствии заболевших ЗНО, коэффициенты вариации относительного количества CD4+-клеток, относительного количества CD8+-клеток, относительное и абсолютное количество CD3+CD16+CD56+ и концентраций ИЛ4, ИЛ2, ИЛ8, ИЛ10, ИНФ γ , ФНО α были статистически значимо ниже по сравнению с облученными без ЗНО. Разработаны методические рекомендации “Применение показателей клеточного иммунитета для формирования группы лиц с повышенным риском развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия”.

Были получены (Л.Ю. Крестинина) прямые оценки радиогенного риска заболеваемости злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов у членов Уральской когорты аварийно-облученного населения за период наблюдения с 1956 по 2019 г. Статистически значимый избыточный относительный риск (ИОР) заболеваемости ЗНО, зависящий от дозы, был получен для ЗНО шейки матки – ИОР/Гр = 1.8 (95%-ный ДИ: 0.32; 3.82) и для всех органов репродуктивной системы женщин – ИОР/Гр = 1.16 (95%-ный ДИ: 0.18; 2.40). Зависимость имела линейный характер. Наблюдалась модификация дозового эффекта нерадиационными факторами: более высокий ИОР наблюдался у русского населения в целом, а для рака шейки матки – татар и башкир. Более высокие риски наблюдались у переселявшегося населения; у лиц, облученных на р. Теча; у сельского населения; в период после 1990 г. Увеличенный риск развития ЗНО репродуктивных органов в зависимости от возраста наблюдался только у облученных в более раннем возрасте (10 лет) и у лиц, достигших возраста 50 лет.

Разрабатывается (Е.И. Толстых) биодозиметрическая модель оценки доз на красный костный мозг от остеотропных бета-излучающих радионуклидов ($^{89,90}\text{Sr}$) на основе данных по стабильным хромосомным абберациям в Т-лимфоцитах и динамике поступления радионуклидов с радионуклидом человека. Определены дозовые коэффициенты, позволяющие перейти от перорального поступления 1 Бк $^{89,90}\text{Sr}$ к дозе на циркулирующие Т-лимфоциты для широкого диапазона возрастов на момент поступления радионуклида (от рождения до 55 лет) с учетом накопления дозы до 85 лет.

Дозы на циркулирующие Т-лимфоциты оказываются ниже, чем дозы на ККМ от этих радионуклидов, но существенно выше, чем дозы на другие лимфоидные ткани.

Уточнен вклад облучения предшественников Т-лимфоцитов (“прогениторной дозы” ДК_L) и циркулирующих Т-лимфоцитов (“циркуляторной дозы” ДК_{LC}) при единичном поступлении $^{89,90}\text{Sr}$. Вклад высокой “прогениторной дозы” в средневзвешенную дозу ДК_L снижается с 98% у новорожденных до 10% у лиц старше 45 лет. Описанные закономерности отражают возрастную динамику формирования новых клеточных родов TG, которая, в свою очередь, отражает продукцию новых наивных Т-клеток в тимусе. Были получены предварительные статистические оценки влияния изменения (возмущения) значений скорости продукции TG на отношение “прогениторной и циркуляторной” дозы на Т-лимфоциты.

В УНПЦ РМ ФМБА России (Е.Ю. Буртовая) проведено исследование клинко-биологических параметров деятельности центральной нервной системы антенатально облученных жителей Уральского региона с когнитивными нарушениями, а также лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Было установлено, что в отдаленном периоде после радиационного воздействия клинические, нейрофизиологические, клинко-психологические характеристики психических расстройств лиц, подвергшихся хроническому антенатальному и постнатальному низкоинтенсивному радиационному воздействию, существенно не отличаются. При исследовании когнитивных функций у облученных лиц, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, установлено, что у пациентов основной группы значительно преобладает выраженность симптомов астенических и цереброваскулярных нарушений, отмечен симптом “мозгового тумана”.

Изучена распространенность психических расстройств у жителей территорий Уральского региона, подвергшихся аварийному облучению, в отдаленном периоде после радиационного воздействия (по данным обращаемости в клиническое отделение УНПЦ РМ ФМБА России за период 2006–2021 гг.). Установлено, что все психические заболевания в анализируемом периоде наблюдаются с распространенностью 10.4 на 1000 человек. Начиная с 2006 г., в структуре психической патологии максимальную распространенность имели органические психические расстройства и легкое когнитивное расстройство. Полученные результаты в целом соответствуют имеющимся в литературе данным по распространенности психических расстройств и расстройств поведения у лиц, подвергшихся радиационному воздействию.

У населения, подвергшегося облучению в результате радиационных аварий на Южном Урале, проведен анализ заболеваемости катарактой за период 1955–2019 гг. (*Л.Д. Микрюкова*). Была установлена тенденция увеличения риска катаракты с дозой облучения. Отношение шансов при развитии катаракты в зависимости от дозы облучения хрусталика составляет 1.10 (95%-ный ДИ: 1.00–1.21), что свидетельствует о пограничных значениях статистической значимости связи между фактором и исходом ($p < 0.05$). Проведен анализ данных о связи риска заболевания катарактой с различными факторами – рядом заболеваний и условиями жизни.

В СБНЦ ФМБА России (*Р.М. Тахауов, Д.Е. Калинин*) продолжается изучение распространенности социально значимых заболеваний и связанных с ними медико-социальных потерь среди населения, проживающего в зоне действия объекта атомной индустрии на примере населения ЗАТО Северск в период 1990–2020 гг. Исследование позволило получить сведения о динамике показателей заболеваемости социально значимыми заболеваниями (злокачественные новообразования, сахарный диабет, болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением), психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ, показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности и инвалидности населения.

Проводится оценка радиационной обстановки в подразделениях разделительного производства Сибирского химического комбината (СХК), задействованных в работе с соединениями урана в период 1953–2000 гг., а также формирование когорты персонала разделительного производства СХК. Когорта составляет 227 человек, является репрезентативной и детально охарактеризована. Наиболее важными сведениями являются данные о внешнем и внутреннем облучении членов когорты (*Д.Е. Калинин*).

Ведется разработка научно-методического сопровождения работ по медико-санитарному обеспечению радиационной безопасности при ликвидации ядерного наследия (на примере населения ЗАТО Северск и персонала СХК) (*Д.Е. Калинин*). Расширена база данных регионального медико-дозиметрического регистра населения ЗАТО Северск и персонала СХК (РМДР) за счет включения информации о кадровом составе, данных профмаршрута, дозиметрических данных, жизненном статусе и злокачественных новообразованиях у персонала основного производства СХК (реакторного, радиохимического, плутониевого, разделительного и сублиматного производств), приступившего к работе в период с 01.01.1982 по 31.12.2018. Разработаны направления

совершенствования медицинского обеспечения персонала предприятия атомной индустрии и населения, проживающего в зоне его действия, при ликвидации ядерного наследия.

Продолжается разработка концепции организации регионального аварийного медицинского радиационно-дозиметрического центра на базе СБНЦ ФМБА России. Составлен перечень радиационно опасных предприятий Сибирского федерального округа, а также медицинских организаций, которые потенциально могут быть привлечены к оказанию помощи пострадавшим в результате чрезвычайных радиационных ситуаций и радиационных аварий. Разработано заключение о характеристике возможных чрезвычайных радиационных ситуаций и радиационных аварий на радиационно опасных предприятиях Сибирского федерального округа и поражающих факторах радиационной и нерадиационной природы.

Радиобиология ускоренных заряженных частиц. В ЛРБ ОИЯИ (*Е.А. Красавин, А.В. Борейко, И.А. Замулаева*) проведена экспериментальная оценка эффективности комбинированного действия 1- β -D-арабинофуранозилцитозина (АраЦ) и протонного излучения в очаговой дозе 10 Гр на рост меланомы линии В16 и ряд процессов, связанных с радиационным ответом опухоли *in vivo*. Установлено, что молекулярно-клеточные показатели гибели и пролиферативной активности изменялись примерно в одинаковой степени по сравнению с контролем. Однако доля опухолевых стволовых клеток (ОСК) была снижена в 3.1 раза после комбинированного воздействия по сравнению с одиночным облучением, что, возможно, объясняет эффект наибольшего торможения опухолевого роста при облучении на фоне АраЦ.

Получен патент на метод повышения эффективности действия ионизирующего излучения на меланому: Patent No. 2774032 (14.06.2022).

Method for increasing the effectiveness of ionizing radiation on melanoma.

Zamulaeva I.A., Boreyko A.V., Bugay A.N., Kaprin A.D., Koryakin S.N., Krasavin E.A., Matchuk O.N., Mosina V.A., Selivanova E.I., Chausov V.N.

В ИБХФ РАН (*М.А. Островский*), совместно с ЛРБ ОИЯИ, впервые обнаружено действие протонов энергией 170 МэВ и γ -квантов ^{60}Co и γ -излучения в дозах от 1 до 4 на структуры глаза мыши. Показано, что радиационное воздействие вызывает в структурах глаза – сетчатке и ретинальном пигментном эпителии – окисление ретиноидов, которое регистрируется по изменению спектров их флуоресценции. Обнаруженное явление может позволить, используя диагностический метод регистрации аутофлуоресценции глазного дна, неинвазивно оценить уровень радиационного воздействия как на глаз, так и на весь

организм непосредственно после воздействия ионизирующего излучения. Возможно также прогнозировать отдаленный результат радиационного воздействия — развитие возрастной макулярной дегенерации сетчатки.

В ЛРБ ОИЯИ (Ю.С. Северюхин) проведено сравнительное исследование нарушений поведенческих реакций и морфологических изменений в головном мозге взрослых самок крыс после облучения γ -квантами ^{60}Co и протонами различных энергий в дозе 1 Гр. Наблюдалось ухудшение работы кратковременной памяти, двигательной и исследовательской активности животных. Сравнительный патоморфологический анализ возможных причин нарушения поведения выявил ранний амилоидоз, аутолиз эпендимального слоя, нейродегенеративные изменения в различных структурах головного мозга и развитие гипертрофии нейронов. Показано, что наблюдавшиеся деструктивные изменения возрастают с ростом линейной передачи энергии частиц (ЛПЭ), составлявшей, соответственно 0.2 кэВ/мкм (γ -кванты), 0.5 кэВ/мкм (протоны энергией 170 МэВ) и 0.97 кэВ/мкм (протоны в пике Брэгга энергией 70 МэВ).

Для ускорительного комплекса NICA определены границы санитарно-защитных зон при работе коллайдера в режиме столкновения тяжелых ионов и для дополнительного режима взаимодействия протонов высокой энергии. Выполнены расчеты по дифференциальному и полному выходу альbedo нейтронов релятивистских энергий, падающих на бетон. На основании расчетных данных предложена аппроксимация энергетической зависимости полного альbedo нейтронов в диапазоне энергий до 50 ГэВ (Г.Н. Тимошенко, И.С. Гордеев).

В МГУ, физический факультет (А.П. Черняев, В.В. Розанов) разрабатываются технологии радиационной стерилизации костных имплантатов. С использованием программного комплекса GEANT4 проведено моделирование процесса радиационной обработки костного имплантата потоком γ -квантов и пучком ускоренных электронов. Получены данные о пространственном распределении поглощенной дозы в образце, имеющем характеристики костной ткани, в зависимости от определяющих условий и параметров процесса радиационной обработки. По результатам модельных расчетов выработаны рекомендации по оптимизации процесса радиационного воздействия для обеспечения равномерности распределения величины поглощенной дозы в костной ткани.

Космическая радиобиология. В ИМБП РАН (А.С. Штемберг) в эксперименте по исследованию формирования поведенческих реакций мышцей в процессе длительного γ -облучения на уста-

новке IntelliCage установлено, что облучение оказывает существенное действие на общую активность животных и поисковую деятельность, однако данные эффекты достаточно быстро проходят. Облучение сказывается также на процессах обучения, эти эффекты остаются заметными даже месяц спустя после воздействия.

Впервые проведено исследование нейробиологических эффектов комбинированного действия четырех факторов межпланетного полета в модельном эксперименте: длительного пребывания крыс в гипомангнитной среде, синхронного воздействия длительного антиортостатического вывешивания и γ -облучения с последующим облучением головы ионами ^{12}C в пике Брэгга. На интегративном уровне показано, что крысы экспериментальных групп быстрее обучаются и быстрее утрачивают навык, нежели контрольные, при дискриминантном обучении в Y-образном лабиринте. Исследование ЭЭГ показало, что увеличивается амплитуда ($p = 0.056$) в области τ -ритма, а также возрастает доля τ -ритма в префронтальной коре у облученных животных. Важнейшим результатом нейрохимических исследований было снижение концентрации дофамина и его метаболитов в гиппокампе. На всех уровнях организации ЦНС обнаружены различия в реакциях крыс на экспериментальные воздействия, обусловленные типологическими характеристиками животных. Обнаруженные изменения сохраняются в течение длительного периода времени (до полугода).

Теоретическая радиобиология. В ИБХФ РАН (С.Г. Андреев, Ю.А. Эйдельман) проведен анализ молекулярных механизмов образования одно- и двунитевых разрывов ДНК при облучении протонами и α -частицами в широком диапазоне тормозной способности ионизирующих частиц: ~20–200 кэВ/мкм. Расчеты эффективности радиационных повреждений ДНК различными биофизическими методами приводят к существенным вариациям прогнозов. Это свидетельствует о недостаточной точности существующих методов расчета радиационных повреждений ДНК и необходимости разработки новых высокоточных методов прогнозирования действия ионизирующей радиации на геном высших организмов, включая человека.

Расчеты радиационных повреждений ДНК, учитывающие вклады прямого и квазипрямого действия и стохастическую структуру трека заряженных частиц, показывают зависимость предсказаний частот повреждений ДНК от параметров моделей механизмов повреждений. Определены области параметров, где предсказания различных механизмов согласуются или отличаются друг от друга.

В ЛРБ ОИЯИ (А.Н. Бугай) разработана математическая модель радиационно-индуцированного нарушения нейрогенеза у взрослых мышей C57BL/6J. Модель воспроизводит экспериментальные данные возрастного изменения численности нервных стволовых клеток, амплифицирующих нейрональных предшественников, нейробластов, незрелых нейронов, а также, впервые, зрелых нейронов, астроцитов и олигодендроцитов. Учет гибели клеток-предшественников и незрелых нейронов позволил оценить дефицит новообразованных зрелых нейронов, астроцитов и олигодендроцитов после облучения рентгеновскими лучами и ускоренными ионами ^{56}Fe .

Лучевая терапия злокачественных опухолей. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (И.А. Замулаева) продолжают исследования свойств опухолевых стволовых клеток (ОСК). Выявлены закономерности радиационного ответа стволовых клеток рака молочной железы (РМЖ) различных молекулярных подтипов на облучение пучками протонов, ионов ^{12}C или на их сочетанное действие *in vitro*. Показано, что влияние сочетанного воздействия на размер пула ОСК зависит от молекулярного подтипа опухолевых клеток: в случае линии MDA-MB-231, относящейся к тройному негативному подтипу, эффекты носят субаддитивный характер независимо от режимов облучения; для линии MCF-7, относящейся к люминальному подтипу, — субаддитивный, аддитивный или даже стимулирующий характер в зависимости от режимов облучения. Наиболее позитивный результат в плане снижения абсолютного количества ОСК получен в обеих клеточных культурах РМЖ в случае последовательного облучения ионами ^{12}C , затем протонами при их одинаковом вкладе в суммарную эквивалентную дозу. Установленные закономерности имеют научно-практическое значение для дальнейшего совершенствования методов лучевой терапии и разработки способов повышения радиочувствительности ОСК.

В ИОГЕН РАН (А.В. Рубанович, Г.Д. Засухина) изучено влияние малых доз радиации на динамику роста перевивной карциномы Льюиса у самок мышей линии C57Bl/6. Четырехкратное тотальное фракционированное воздействие рентгеновского облучения проводили в дозе 75 мГр при мощности дозы 0.154 Гр/мин, начиная с 10-х суток после трансплантации с 4-суточным интервалом. В группе облученных мышей отмечали снижение скорости роста опухоли с 20-х суток. Анализ экспрессии генов и некодирующих РНК (микроРНК и длинных некодирующих РНК) в клетках опухоли, а также в нормальных тканях (костный мозг, печень, селезенка) на 14-е и 22-е сутки показал, что количество активированных онкогенов в опухолевой ткани превышало количество активированных онкосупрессоров. Соотно-

шение активности онкосупрессоров к онкогенам составил 0.5 для опухоли, 10.7 для костного мозга и 2.4 для селезенки и тимуса. Таким образом, в опухоли наблюдалась выраженная активация онкогенов по сравнению с активностью онкосупрессоров, в то время как в нормальных органах отмечался противоположный эффект.

В ИТЭБ РАН (Е.А. Кузнецова) показано, что применяемые в лаборатории методы оценки качественных и количественных изменений внеклеточных митохондриальной и ядерной ДНК в биологических жидкостях могут быть использованы для быстрой оценки лучевой реакции организма и как диагностическая и прогностическая неинвазивная “жидкая биопсия” в процессе радио- и химиотерапии опухолей. Определенные с помощью комета-теста уровни повреждений ДНК индивидуальных клеток могут свидетельствовать о генотоксическом воздействии различных физико-химических факторов на живые организмы и выступать как биомаркеры этих воздействий.

В ИТЭБ РАН (С.И. Заичкина) исследованы свойства потомков двух поколений самцов мышей, облученных низкоинтенсивным фемтосекундным лазерным излучением, по тестам “радиочувствительность” и радиационный “адаптивный ответ” (0.1 Гр + 1.5 Гр) в цельной крови, костном мозге и лимфоидных органах и по скорости роста опухоли для выявления возможной трансгенерационной геномной нестабильности. Было обнаружено, что при одинаковом уровне спонтанных повреждений и радиочувствительности при облучении в дозе 1.5 Гр они по другим показателям отличаются от потомков необлученных самцов. Это указывает на наличие трансгенерационной геномной нестабильности, что может иметь значение при оценке рисков отдаленных последствий лучевой терапии.

В МГУ, физический факультет (А.П. Черняев) ведется поиск путей повышения эффективности лучевой терапии с использованием пучков электронов и фотонов. Проведена оценка дополнительной дозовой нагрузки, обусловленной вторичным излучением, возникающим при лучевой терапии. Разработаны методы определения потоков и спектров вторичных нейтронов с использованием активационных мишеней из естественно-го тантала и сферических детекторов Боннера.

Совместно с АО “ПРОТОМ” и ФИАН им. П.Н. Лебедева РАН разрабатываются методы повышения эффективности протонной терапии опухолей с локализацией в грудной клетке и брюшной полости путем учета интрафракционных движений опухоли и окружающих ее здоровых тканей, вызванных дыханием и сердцебиением пациента. Разработан динамический фантом, оптимизированный для работ на данном ком-

плексе протонной терапии. Фантом позволяет моделировать интрафракционное движение мишени в водной среде и может использоваться как для проведения дозиметрических исследований, так и для контроля качества протонной терапии. Разработана система контроля дыхания пациента в реальном времени. Доработана система планирования лечения, добавлена возможность реализовывать методику многократного сканирования при облучении подвижных опухолей. В рамках исследования современных методов восстановления протонных изображений сформулированы оптимальные условия для планирования протонной терапии в клинической практике.

В МГУ (А.П. Черняев), совместно с Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, проводятся работы по совершенствованию томотерапии — метода тотального облучения тела, по разработке медико-физического обоснования и практической реализации конформного облучения протяженных мишеней (более 1–1.5 м) на медицинских линейных ускорителях TomoTherapy и Elekta Synergy с использованием технологии модуляции интенсивности. Разработаны новые методы тотального облучения тела пациента, а также методы транзитной дозиметрии на основе встроенных в ускоритель TomoTherapy детекторов.

В МГУ (А.П. Черняев, В.А. Желтоножский) ведутся работы по получению радионуклидов для ядерной медицины фотоядерным методом. Продолжаются исследования альтернативных каналов получения перспективного для радионуклидной терапии изотопа ^{177}Lu в фотоядерных реакциях с вылетом заряженных частиц с использованием ускорителей электронов. Рассчитан выход ^{177}Lu при облучении обогащенных по ^{178}Hf мишеней тормозными γ -квантами с максимальной энергией 55 МэВ, который оказался равным 10^6 Бк/(г мкАч), при этом себестоимость облучения на 2–3 порядка ниже, чем при производстве ^{177}Lu в (n, γ)-реакциях. Кроме того, при использовании предлагаемого подхода после радиохимических процедур выделения теряется не более 2% мишени, и ее можно повторно использовать для наработки ^{177}Lu в отличие от облучения на реакторах, что также повышает рентабельность производства. Использование предложенного метода позволяет нарабатывать изотопы для терапии непосредственно на ускорителях медицинских центров, что снижает затраты времени на доставку изотопов и позволяет оптимизировать процесс лечения.

Поиск и изучение средств противолучевой защиты. В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (И.Б. Ушаков) проведен экспериментально-теоретический анализ свойств радиопротектора индралина — препа-

рата Б-190, входящего в состав ряда аптек в качестве радиопротектора экстренного действия, на тренажерах, имитирующих реальные условия профессиональной деятельности летного состава и воздействие на него экстремальных факторов полета, с участием 147 испытуемых и летного персонала. Индралин вызывает прямой $\alpha_1(\text{В})$ -адреномиметический вазопрессорный эффект с ростом периферического сопротивления и ограничением регионального кровотока, что сопровождается повышением диастолического и систолического артериального давления и рефлекторным снижением частоты сердечных сокращений, с продолжительностью до 1 ч. Индралин не снижает переносимость человеком перегрузок “голова–таз” до +5 ед., продолжительностью до 30 с, гипобарической гипоксии в барокамере при подъеме на высоту 5 км и пребыванием на ней в течение 30 мин, вестибулярной стимуляции в пробе НКУК (непрерывная кумуляция действия ускорения Кориолиса), гипертермии при температуре +35°C и относительной влажности 55% и физической нагрузки в течение 1 ч при мощности 50 Вт в защитном морском комплекте и изолирующем противогазе. При этих условиях препарат не снижает физическую выносливость и работоспособность человека, оцениваемую по сдвигам в деятельности нейромоторного аппарата (способность к динамической работе, статическая выносливость, тремор покоя и движения, сенсомоторная реакция). Исследование влияния индралина на психофизиологические характеристики и работоспособность оператора свидетельствуют о том, что радиопротектор существенно не изменяет качество выполняемой работы и резервы внимания оператора, качество пилотирования на тренажере, не влияет на зрительные и моторные функции во время полета при сохранении полной адекватности субъективной оценки пилотирования.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (М.В. Филимонова) начато исследование возможностей применения новых селективных ингибиторов синтеза оксида азота (NOS) — производных изотиомочевин (ИТМ), впервые синтезированных в лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ, в качестве средств профилактики осложнений радиотерапии на моделях лучевого мукозита, цистита, ректита у лабораторных животных. Получены результаты пилотных исследований. Так, на модели радиационно-индуцированного мукозита у мышей новый ингибитор NOS, использованный превентивно внутрижелудочно в высоко безопасных дозах, не только значительно повышал выживаемость животных, локально облученных в области головы-шеи, но и значимо снижал клинико-морфологическую тяжесть и масштаб лучевого поражения слизистых. На разработанных моделях радиационно-индуцированного цистита и ректита у лабораторных мышей и крыс новый ингибитор

NOS защищал слизистую мочевого пузыря, толстой и прямой кишки, снижая выраженность радиационно-индуцированных повреждений и улучшая общее состояние животных. Таким образом, применение селективных радиопротекторов представляется перспективным и в качестве средств профилактики осложнений лучевой терапии в области малого таза.

В экспериментах на мышах начато изучение возможности применения ингибиторов NOS в профилактике лучевых патологий, индуцированных протонами с энергиями до 150 МэВ и на пике Брэгга (78–104 МэВ). Показано, что INOS-A при превентивном в/ж введении в безопасной дозе (200 мг/кг; 1/11 ЛД₅₀) обеспечивает эффективную профилактику ОЛБ, индуцированных протонами (ФИД — 1.3–1.4). Применение радиопротектора значительно повышало выживаемость животных и эффективно противодействовало развитию как костномозговой, так и кишечной форм ОЛБ. Результаты исследований свойств ингибиторов NOS, созданных в лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба, свидетельствуют об их значительном потенциале практического применения, в том числе, в лучевой терапии и космической радиобиологии.

В ФМБЦ им А.И. Бурназяна (Л.М. Рождественский) основной задачей исследований были разработка основ для поиска оптимального биомаркера эффективности радиопротекторов с гипоксическим механизмом действия и разработка способа расчета с помощью такого биомаркера заданной эффективной дозы индралина. Предложен индикаторный подход, заключающийся в выявлении фармакологических эффектов радиопротектора, связанных с механизмом повышения радиорезистентности организма — биомаркеров эффективности препарата. В качестве биомаркеров эффективности радиопротекторов с гипоксическим механизмом действия предложены: снижение напряжения свободного кислорода в различных тканях организма (ΔpO_2 -тест), активация сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови (ДСДГ-тест) и уровень лактатамии в крови. Анализ показал, что наиболее надежным и адекватным биомаркером является ΔpO_2 -тест. Необходимо дальнейшая отработка непосредственного алгоритма использования показателей этого теста на лабораторных животных для точной оценки эффективной дозы заданного уровня для человека.

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (А.Н. Гребенюк, О.Ю. Стрелова) продолжалась разработка лекарственной формы радиозащитного препарата “генистеин”. Проведена сравнительная оценка образцов генистеина, полученного из жмыха семян сои культурной (*Glycinemax L. Merr.*) и синте-

зированного в НПП “Фармзащита” ФМБА России и в СПХФУ. Исследования природного генистеина методом ГХ-МС показали наличие в образце примеси родственного изофлавона — дайдзеина. Было подтверждено химическое строение синтетического генистеина, аналогичное природному. Разработаны методики количественного определения препарата для его аттестации как стандартного образца. При проведении количественного определения генистеина в биологически активных веществах и лекарственных средствах с использованием методики ВЭЖХ была определена линейность методики на пяти модельных растворах разной концентрации генистеина, построен график линейной зависимости. Показано, что количественное определение генистеина методом ВЭЖХ позволяет оценить и верифицировать содержание препарата в содержащих его лекарственных средствах и биологически активных добавках.

В ИТЭБ РАН (В.И. Брусков) исследованы свойства медицинских препаратов: альфа-липоевой (тиокотовой) кислоты (ЛТК), мексидола и метформина, при рентгеновском облучении. Показаны их радиомитигаторные и генопротекторные свойства и снижение в их присутствии частоты образования микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей при облучении мышей в летальных дозах. Показано, что исследованные препараты, которые длительно и эффективно используются в медицине для лечения распространенных болезней, являются перспективными для защиты организма от повреждающего действия ионизирующего излучения.

В ИТЭБ РАН (Е.А. Кузнецова) изучали радиопротекторные/ радиомитигаторные эффекты мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин) и АИКАР (AICAR — 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-1-Я-D-рибофуранозид) после воздействия на мышей/крыс рентгеновского излучения. Анализ кривых выживаемости и количества микроядер (мелатонин и АИКАР), уровней глутатиона, малонового диальдегида и пострadiационного восстановления ДНК в селезенке мышей (мелатонин) и уровней выделяемых с мочой внеклеточных ядерной и митохондриальной ДНК у крыс (АИКАР) показали, что наибольший радиозащитный эффект препаратов регистрировался при введении их животным после облучения.

В ИБХФ РАН (Г.Ф. Иваненко) проведено изучение влияния поливитаминного комплекса на состояние окислительно-восстановительной системы глутатиона (восстановленная форма GSH, окисленная форма GSSG) и липидных антиоксидантов (витаминов Е и А) в плазме крови ликвидаторов Чернобыльской катастрофы, работавших в разные сроки в зоне аварии, и детей, подвергшихся воздействию экстремальных факторов

внешней среды в результате этого радиационного инцидента. Пероральная терапия комбинированным препаратом приводит к нормализации антиоксидантной системы в плазме крови облученных лиц в ранние сроки (1–5 мес.) после его использования, через 10 мес. эффективность терапии у ликвидаторов аварии снижается. В группе детей, живущих на территории, загрязненной радионуклидами, обнаружено увеличение GSSG и витамина А в плазме крови через 10 мес. после витаминотерапии. Результаты комплексной оценки индивидуальных отклонений биохимических показателей от нормы после терапии поливитаминами свидетельствуют о радиогенной этиологии выявленных патологий.

В ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (В.К. Кольцов) изучено влияние тионитрозильных комплексов железа ($\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ТНКЖ) как доноров оксида азота на ряд биохимических показателей радиоиндуцированного метаболического синдрома у лабораторных животных (крыс Вистар) после рентгеновского облучения в сублетальной дозе. Обнаружены радиопротекторные эффекты ТНКЖ. В экспериментах с необлученными животными обнаружен также значительный герпротекторный эффект ТНКЖ, а именно увеличение продолжительности жизни до 30%, свидетельствующий о низкой токсичности ТНКЖ. Результаты могут служить основой для создания на основе ТНКЖ нового перспективного класса малотоксичных радиопротекторов, пригодных для долгосрочного применения в условиях повышенной радиационной опасности, и радиомитигаторов для минимизации последствий лучевых повреждений клеток здоровой ткани при лучевой терапии онкозаболеваний.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (Е.Н. Прошкина) на модели *Drosophila melanogaster* впервые изучены эффекты ретиноевой кислоты, эноксацина, KN-93 и UNC-0646 на устойчивость к γ -излучению в дозах 120 и 800 Гр, а также на уровень повреждений ДНК и эффективность репарации ДНК. Все четыре препарата повышали радиочувствительность мух в молодом и зрелом возрасте до 50% ($p < 0.0001$). KN-93 и UNC-0646 усугубляли радиоиндуцированное повреждение ДНК у самцов, но приводили к умеренному защитному эффекту у самок; обнаружено защитное действие эноксацина от повреждения ДНК у самцов. Полученные результаты могут послужить основой для разработки препаратов, влияющих на радиостойкость организма, в частности, его радиосенсибилизации.

РАДИОБИОЛОГИЯ НЕИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Временный творческий коллектив в составе О.А. Григорьева, Ю.Б. Зубарева (ОНИТ РАН), В.Н. Никитиной (Санкт-Петербургский государственный морской технический университет) и др. продолжил работы по анализу обусловленности изменений состояния здоровья населения страны действием электромагнитной энергии беспроводной связи и информационно-коммуникационных технологий (ИКТ). Рассмотрены данные о заболеваемости по группам болезней, которые могут быть обусловлены хроническим действием ЭМП ближней и дальней зоны антенн оборудования ИКТ. Проанализирована сбываемость радиобиологических прогнозов о возможном росте заболеваемости, обусловленной воздействием электромагнитного поля оборудования сотовой связи. Прогнозы были даны на основе фундаментальных исследований медико-биологических эффектов электромагнетизма, основываясь на принципиальном изменении условий облучения населения и с учетом недостаточности научных данных о последствиях облучения головного мозга в неконтролируемых условиях во всех группах населения, включая детей. Показано, что Росстат фиксирует достоверный рост заболеваемости за 25 лет в популяции подростков 15–17 лет по прогнозным группам болезней (злокачественные опухоли, болезни нервной системы, нарушение иммунного статуса, болезни органа слуха и зрения). В отсутствие данных ретроспективной дозиметрии впервые выполнена оценка вклада сотовой связи в рост заболеваемости на основе методологии IARC, показавшая, что обусловленность роста заболеваемости вредным влиянием ЭМП скорее достоверно существует, чем является случайным совпадением. Выделена особенность комбинированного действия на головной мозг ЭМП ближней зоны и излучения оптического диапазона, значимая для изменений состояния органа зрения. Однако непосредственное определение риска ЭМП ИКТ затруднено в связи с неопределенностью данных дозиметрии, отсутствием современных групп сравнения и неразработанностью концепции приемлемого риска для массовой технологии сотовой связи.

В ИБХФ РАН (Н.И. Хорсева) проведена оценка профилактических мероприятий по безопасному пользованию мобильными телефонами и гаджетами и цифровизации образования путем сравнения психофизиологических показателей вновь прибывших учащихся с аналогичными показателями обучающихся в Лицее (84 ученика 1-х и 4-х классов и 82 ученика 5-х классов). Выявлены нарушения соматического и психического здоровья детей при систематическом пользовании со-

временными средствами мобильной связи, что позволяет сформулировать научные основы для разработки нормативных документов об электромагнитной безопасности населения и окружающей среды. Представлены предложения в Концепцию развития здравоохранения “Проведение независимой психофизической и валеологической экспертизы образовательных программ до их массового внедрения в образовательных учреждениях”.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОБИОЛОГИИ

В ММБИ РАН (Г.Г. Матишов, Г.В. Ильин) изучены формирование и эволюция современного поля концентраций ^{90}Sr в Баренцевом море. Проанализированы данные многолетних радиоэкологических наблюдений ММБИ в Баренцевом море и прилегающих акваториях, использованы материалы эпизодических наблюдений 1985–2005 гг. и данные регулярных наблюдений 2005–2021 гг. Исследовано радиоэкологическое состояние воды на разных горизонтах и поверхностного слоя донных осадков (0–3 см) в различных районах Баренцева моря. Обнаружено, что после 2000-х годов темп снижения объемной активности замедлился, а концентрация приблизилась к современной, обусловленной миграцией ^{90}Sr в глобальном и региональном обороте. Исследования показали, что после периода ядерных испытаний и быстрого самоочищения водоема (1960–1990-е годы) современный низкий уровень загрязнения морской среды ^{90}Sr в последние 15–20 лет относительно устойчив и поддерживается поступлением радионуклида через западную границу моря с водами Нордкапского течения. Многолетние изменения концентрации ^{90}Sr в воде и донных отложениях характеризуются осцилляциями с 5- и 3-летними циклами соответственно, связанными с цикличностью переноса атлантических вод.

В ИБ СО РАН (А.Я. Болсуновский) в ходе многолетних исследований в верхних слоях донных отложений по течению р. Енисей от Горно-химического комбината (ГХК) Росатома обнаружено повышенное содержание радионуклида ^{60}Co , в том числе в форме радиоактивных микрочастиц. Увеличение удельной активности ^{60}Co произошло вследствие смыва в Енисей содержащей радионуклиды почвы береговой зоны ГХК во время экстремального паводка 2006 г. и переноса радионуклида в составе взвешенных частиц на расстояние до 245 км от ГХК. Отношение $^{137}\text{Cs}/^{60}\text{Co}$ в поверхностных слоях донных отложений после этого паводка варьировало от 0.2 до 1.5 и существенно отличалось от отношения 2.5–6.0 до паводка. Повышенное содержание ^{60}Co в отдельных

слоях донных отложений, особенно в форме микрочастиц, позволило использовать ^{60}Co как маркер даты (2006 г.) для расчета скорости осадконакопления и датировки поступления радионуклидов в донные отложения р. Енисей.

В ИЭРИЖ УрО РАН (А.В. Трапезников, В.Н. Позолотина) выполнен цикл исследований лесных древостоев в головной части Восточно-Уральского радиоактивного следа (ВУРС) с целью оценить современный видовой и возрастной состав древостоев, запасы древесины и перспективы естественного возобновления лесов в наиболее загрязненной части ВУРСа; изучить закономерности накопления и распределения ^{90}Sr в надземных органах березы в зависимости от плотности загрязнения почв. Основным загрязнителем зоны является ^{90}Sr . Леса с преобладанием березы повислой (*Betula pendula* Roth.) занимают $\approx 92\%$ лесных площадей ВУРСа, более 80% березовых древостоев достигли возраста 70–140 лет. Установлено, что содержание ^{90}Sr у березы уменьшается в ряду: кора > листья $\geq$ мелкие ветви > крупные ветви > ствол. В радиальном направлении содержание ^{90}Sr в стволах изменяется незначительно. Концентрация ^{90}Sr максимальна в ложной сердцевине, которая иногда образуется в стволах и имеет высокое содержание зольных элементов. Концентрации ^{90}Sr в надземных органах березы увеличиваются, а коэффициенты переноса снижаются в градиенте плотности загрязнения почв в соответствии со степенной функцией. Математические модели, созданные на основе обширной базы данных, повышают точность расчета запасов радионуклидов в биомассе деревьев, позволяют уменьшить количество проб и сократить время исследования загрязненных лесных экосистем.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (Л.М. Шапошникова) исследованы барьерные функции распространенных бриофитов (*Calliergon giganteum* (Schimp.) Kindb., *Sphagnum girgensohnii* Russow, *Pleurozium schreberi* (Brid.) Mitt.), свежих листовых опадов ивы (*Salix caprea* L.) и осины (*Populus tremula* L.) в северных таежных экосистемах, загрязненных тяжелыми естественными радионуклидами. Выявлено, что, при разной интенсивности включения U, ^{226}Ra , Ba, Ca, Mg и Sr в биомассу мхов, наименьшая биогеохимическая подвижность в системе характерна для U и Ba. В ряду Ba– ^{226}Ra –Sr–Ca–Mg она возрастает, что подтверждается соотношениями форм нахождения элементов в биомассе и коэффициентами их накопления мхами. Рассмотрение аналогичных параметров в отношении листового опада представителей семейства ивовых показало, что он является хорошим временным депозитарием ^{226}Ra и ^{210}Pb , депонирование в биоматериале U проявляется слабее.

В ММБИ РАН (*Н.В. Лебедева*) показано, что распределение искусственных радионуклидов ^{90}Sr , ^{137}Cs в орнитогенных почвах, формирующихся под колониями птиц, и в почвах типичной арктической тундры на Шпицбергене зависит от нескольких независимых факторов: рельеф, особенности формирования почв, размеры колоний птиц.

В ИЭРИЖ СО РАН (*А.В. Трапезников*) изучали дозовые нагрузки на ихтиофауну водоема-охладителя Белоярской АЭС за период с 1977 по 2019 г. За это время на АЭС эксплуатировались реакторы разных типов: на первом этапе функционировали два блока с тепловыми реакторами АМБ-100 и АМБ-200, с 1989 по 2016 г. — один энергоблок БН-600, в настоящее время работают два энергоблока с быстрыми реакторами БН-600 и БН-800. Впервые показано, что более высокие дозовые нагрузки на ихтиофауну водоема-охладителя отмечались в период работы первых двух энергоблоков. При этом даже в этот период дозовые нагрузки на ихтиофауну не превышали безопасный предел 10 мкГр/ч. Минимальный уровень дозовых нагрузок на рыбу водоема совпадает с работой энергоблоков БН-600 и БН-800. Если на первом этапе основополагающим фактором при формировании мощности дозы являлось внешнее облучение ^{137}Cs , то в дальнейшем стало преобладать внутреннее облучение, основным дозобразующим элементом в водоеме становится ^{90}Sr .

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (*Т.А. Майстренко*), на основе разных дозиметрических подходов, в том числе оригинального, рассчитаны мощности доз внутреннего и внешнего облучения дождевых червей из природных популяций, населяющих контрастные по уровню радиоактивного загрязнения территории. Показано, что для почвенных беспозвоночных дозовые нагрузки от тяжелых естественных радионуклидов в среде обитания могут превышать уровни радиационного воздействия, предложенные международными организациями (МАГАТЭ, МКРЗ) как безопасные для наземных экосистем. Установлено, что при техногенном загрязнении изотопами уранового ряда концентрации ^{226}Ra или ^{210}Po в почве являются основными предикторами в моделях оценки интенсивности облучения организмов. При моделировании отмечено, что недоучет вклада дочерних радионуклидов в цепочке распада приводит к занижению значений доз облучения животных.

В ИБ Коми НЦ УрО РАН (*И.С. Боднар*) на модели лабораторной культуры ряски малой (*Lemna minor* L.) проведена оценка фитотоксичности стабильного цезия. Установлено, что цезий в миллимолярных концентрациях оказывал тормозящее действие на темпы роста растений, приводил к сокращению площади листовидной пластинки и появлению хлорозов. В высоких концентрациях он обладал проокислительным действием, что доказывает увеличенное содержание

малонового диальдегида (МДА). Содержание хлорофиллов $a+b$ и каротиноидов максимально снижалось до 20% от уровня контрольных растений. Полученные результаты могут быть использованы при фиторемедиации загрязненных водоемов (*Е.В. Чебан*).

В ИЭРИЖ УрО РАН (*Е.Б. Григоркина*) впервые на основе использования метода группового мечения животного населения родамином зарегистрированы разные типы миграций у грызунов, обитающих в зоне ВУРС, оценены ночная дистанция и скорость передвижения малой лесной мыши (*Sylvaeetus uralensis* Pallas 1811), а также предложен способ выявления точного места рождения животных с меткой, полученной с материнским молоком. Доказано, что дальние перемещения особей за пределы обычного домашнего участка являются нормой для мелких млекопитающих. Способ определения места рождения животных можно использовать в биоиндикационных исследованиях, связанных с изучением биологических последствий радиационного и других токсических воздействий.

В ВНИИРАЭ (*С.Н. Лукашенко*) получены новые данные о факторах, влияющих на поглощение $^{239+240}\text{Pu}$ растительностью в системе “почва—сельскохозяйственное растение”. Установлено, что особенности накопления плутония в зависимости от увлажненности почв неодинаковы для разных видов/органов сельскохозяйственных растений. Коэффициенты накопления плутония надземной частью растений для разных типов почв располагаются в следующем ряду: дерново-подзолистая и серая лесная > торфяно-болотная > > чернозем типичный. Для корневой части зависимость коэффициентов накопления плутония от типа почв неоднозначна.

Проведено исследование содержания радионуклидов в образцах почвы и растительности Калужской области. Определено, что для Калужской области наблюдается большой диапазон значений концентраций для цезия — от 2.9 Бк/кг на границе с Московской областью до 2400 Бк/кг в южной части Калужской области. Значительно меньшее расхождение наблюдается в содержании плутония — от 0.1 до 0.47 Бк/кг. Коэффициенты накопления плутония разнотравьем Калужской области составляют 2.1×10^{-2} — 4.4×10^{-2} . Результаты анализа содержания плутония в почвенном горизонте до глубины 95 см территории, прилегающей к хранилищу РАО г. Обнинск, указывают на локализованное загрязнение изотопами плутония территорий <50 м к югу от границы хранилища.

Вегетационные эксперименты по исследованию поступления трития в сельскохозяйственные растения по механизму “воздух—растение” показали, что содержание трития в различных вегетативных органах существенно различается. Полу-

ченные зависимости позволяют в последующем разработать и внедрить системы, позволяющие минимизировать коэффициенты перехода изотопов плутония и трития в сельскохозяйственные растения.

Получены новые данные (С.И. Спиридонов, В.К. Кузнецов), характеризующие современную радиоэкологическую обстановку в зоне влияния ЛПО “Алмаз”. Показано, что, несмотря на выполненный комплекс рекультивационных работ на объектах ЛПО “Алмаз”, до настоящего времени не гарантирована радиационная безопасность населения в зоне влияния этого предприятия. Определены наиболее значимые радиоэкологические проблемы в районе размещения предприятия. Показаны риски превышения установленных нормативов по содержанию природных радионуклидов в подземных водах рудников и в ряде продуктов питания при их производстве вблизи штолен. Определены пробелы в радиоэкологических данных по ряду радионуклидов, экосистем и групп пищевых продуктов.

В ВНИИРАЭ (Н.И. Санжарова, С.В. Фесенко, А.В. Панов и др.) получены новые данные по экологической обстановке в регионах расположения предприятия ПАО “НЛМК” и Курской АЭС, радиоэкологическая информация аккумулирована и систематизирована в рамках ГИС-проектов. Разработана и реализована программа комплексного экологического мониторинга в зоне воздействия Курской АЭС, включающая регламент проведения мониторинга, методы исследований, систему сбора, хранения и анализа информации. Проведена оценка радиоэкологического и агроэкологического состояния аграрных экосистем и определены уровни содержания искусственных (^{90}Sr , ^{137}Cs) и естественных (^7Be , ^{40}K , ^{226}Ra , ^{232}Th) радионуклидов, а также тяжелых металлов (Fe, Cu, Mn, Zn, Pb, Co, Mo, Cd, Ni, Cr, Sr) в почвах и разных видах сельскохозяйственной продукции (зерно, солома, сено, овощи, молоко). Спектр искусственных радионуклидов формируется долгоживущими ^{137}Cs и ^{90}Sr . Радионуклиды наведенной активности (^{54}Mn , ^{59}Fe , ^{60}Co), а также ^{131}I и ^{134}Cs в почвах и урожае сельскохозяйственных культур не обнаружены. Мощности эквивалентных доз на сельскохозяйственных угодьях находятся в диапазоне фоновых значений 0.06–0.15 мкЗв/ч. Среднее значение плотности загрязнения почв Курской области ^{137}Cs за последние пять лет составило 4.9 кБк/м², максимальное – 99.0 кБк/м² и в значительной степени обусловлено выпадениями в результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. Превышений нормативов, регламентируемых СанПиН 2.3.2.1078-01 для содержания радионуклидов в зерне, травостое, овощной и животноводческой продукции, не выявлено. Расчеты доз внутреннего облучения населения в 15-км зоне наблюдения Курской АЭС показали, что годо-

вое поступление ^{137}Cs и ^{90}Sr в организм ниже предела, установленного НРБ-99/2009, в 400 и 200 раз соответственно. На основе полученной информации пополнена база данных радиоэкологического и агроэкологического мониторинга агроэкосистем в районе расположения Курской АЭС.

В программном средстве MathCad Prime 7 реализованы модели для оценки дозовых нагрузок на население от атмосферных выбросов ^{14}C и ^3H с учетом региональных рационов питания. Эти модели позволяют дать реалистичный прогноз в отличие от консервативных моделей МАГАТЭ, основанных на допущении о равновесии между радионуклидом и его стабильным изотопом во всех компонентах окружающей среды. Значимость разработки расчетных средств для ^{14}C и ^3H связана с тем, что эти радионуклиды вносят большой вклад в дозовую нагрузку от атмосферных выбросов перспективного реактора ВВЭР-1200 и других реакторных установок.

Создана структура базы данных регионально-специфической информации для районов размещения АЭС на территории Российской Федерации. Объектами базы данных являются таблицы для хранения информации, запросы, формы и макросы. Поля параметров включают в себя данные по атмосферным выбросам радионуклидов, характеристики компонентов агроэкосистем, особенности ведения сельскохозяйственного производства, параметры миграции радионуклидов, рационы питания населения, основные климатические показатели. В качестве тестового объекта рассматривалась Ленинградская АЭС. В базу данных внесена информация, полученная в ходе радиоэкологического обследования сотрудниками ВНИИРАЭ территории, прилегающей к ЛАЭС, а также данные отчетов по экологической безопасности станции.

В ВНИИРАЭ (В.К. Кузнецов, С.И. Спиридонов) продолжают работы по оценке и прогнозированию рисков радиоактивного загрязнения продукции растениеводства и кормопроизводства. Составлены электронные карты загрязненных эрозионных угодий на основе аэрофотосъемки с использованием беспилотного летательного аппарата, созданы точные цифровые карты рельефа местности на основе многоканальных космоснимков спутника Landsat-8. Выполнены оценки рисков загрязнения продукции растениеводства и кормопроизводства для реально наблюдаемых и гипотетических ситуаций, характеризующихся высокими уровнями содержания ^{137}Cs в почве, на основе вероятностного подхода и статистических моделей.

Выполнен анализ системы аварийного реагирования в Российской Федерации и функциональных обязанностей служб, осуществляющих реагирование в АПК в различные периоды после аварий на радиационно-опасных объектах (С.В. Фесенко). Определены требования к инфор-

мации для принятия решений в АПК для острого периода после аварии, сделан важный шаг в обосновании системы уровней вмешательства в АПК для промежуточного и отдаленного периодов после аварии. На примере организаций Минсельхоза, находящихся в зоне наблюдения Курской и Смоленской АЭС, проведен анализ существующей приборной базы служб АПК, участвующих в аварийном реагировании. Показано, что в результате структурных изменений в Минсельхозе России утрачена готовность к реагированию в случае техногенных инцидентов и аварий на радиационно-опасных объектах. Определены региональные и федеральные организации, которые могут быть вовлечены в аварийное реагирование в сельском хозяйстве. Рассмотрено взаимодействие федеральных ведомств и региональных организаций в рамках единой государственной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Подготовлены Положение, методические документы и создан Центр технической поддержки (ЦТП) Минсельхоза России и АО «Концерн «Росэнергоатом» по вопросам аварийного реагирования в АПК и снижению последствий аварийных ситуаций для сельского хозяйства.

Продолжены разработка и совершенствование системы уровней вмешательства в АПК для острого, восстановительного и отдаленного периодов после аварии в зависимости от класса аварии. На примере Брянской, Курской и Смоленской областей выполнен анализ существующей приборной базы, а также методического обеспечения служб АПК, находящихся в районах расположения радиационно-опасных объектов и территорий, подвергшихся загрязнению после аварии на Чернобыльской АЭС. Отмечено, что существующий парк оборудования для радиационного мониторинга в этих областях нуждается в обновлении. Показана необходимость совершенствования методического и приборного обеспечения АПК для целей эффективного аварийного реагирования с использованием экспресс-методов, включая использование мобильных комплексов на основе передвижных лабораторий на базе колесного транспорта и БПЛА. Подготовлены предложения по типовому оснащению служб АПК, осуществляющих аварийное реагирование в растениеводстве и животноводстве в различные периоды после аварии.

В ВНИИРАЭ (В.К. Кузнецов) проведены анализ и оценка агроэкологического и радиоэкологического состояния пахотных угодий тестового сельскохозяйственного предприятия. Показано, что радиоэкологическая обстановка определяется не только уровнем радиоактивного загрязнения, но также ландшафтными условиями. Получены экспериментальные данные, характеризующие накопление ^{137}Cs в урожае сельскохозяйственных культур в зависимости от свойств почв, геомор-

фологических характеристик полей и видовых особенностей растений.

Выполнены (Н.Н. Исамов) оценки рисков загрязнения продукции растениеводства для реально наблюдаемых и гипотетических ситуаций, характеризующихся высокими уровнями содержания ^{137}Cs в почве. Группировка почв по степени окультуренности показала, что средние различия по накоплению ^{137}Cs в урожае зерновых культур из почв разной степени окультуренности составляют 2,7 раза, а по злаковым травам достигают 4 раз. Минимальное накопление радионуклидов наблюдается в почвах высокой степени окультуренности, максимальное — в низко окультуренных. Предложена структура математической камерной модели метаболизма изотопов радиоактивного йода и решена задача по оценке кинетических параметров, зависящих от содержания стабильного йода в рационе животных. Разработаны алгоритмы расчета содержания ^{131}I в суточном удое и поглощенных доз в щитовидной железе крупного рогатого скота при однократном и хроническом поступлении радионуклидов с кормом. Впервые представлены данные по динамике коэффициентов перехода ^{137}Cs в корма в отдаленный период после аварии на ЧАЭС. Подтверждена эффективность применения комплексных кормовых добавок для снижения поступления ^{137}Cs в организм животных и повышения качества молока при радиоактивном загрязнении кормовых угодий в условиях длительного эксперимента. Впервые разработаны унифицированные модели оценки максимально-допустимых уровней Cd, Pb, As и Hg в рационах жвачных животных.

В ВНИИРАЭ продолжают исследования в области применения радиационных технологий в сельском хозяйстве и пищевой промышленности (Н.И. Санжарова). Исследовано (Н.Н. Лой) влияние γ -излучения на жизнеспособность насекомых-вредителей из семейства *Curculionidae* в зависимости от дозы и мощности дозы излучения. Показано, что γ -облучение дозами 500–600 Гр при мощности дозы излучения 500 Гр/ч наиболее эффективно для борьбы с рисовым долгоносиком, при этом негативного влияния на качество зерна не обнаружено. Эти данные служат основой для разработки рекомендаций по радиационной дезинсекции зерна и зернопродуктов при хранении без снижения его качества.

Получены новые экспериментальные данные о влиянии предпосевного облучения ячменя ярового низкоэнергетическим электронным излучением на показатели роста растений, пораженность болезнями и урожай в условиях полевого опыта. Установлено, что облучение не оказало достоверного влияния на посевные качества семян — лабораторную всхожесть и силу роста семян, отмечено стимулирование развития корневой системы.

Получены новые экспериментальные данные по комбинированному действию биологически активных веществ (кверцетин и сорбат калия) и разных доз γ -излучения на выживаемость и скорость роста патогенной культуры *Listeria monocytogenes*, выделенной из охлажденного куриного мяса. Проанализированы математические модели роста патогенных микроорганизмов в матрице пищевых продуктов в процессе хранения и сделано предположение о влиянии облучения на параметры модели. Разработана структура базы данных по использованию радиационной обработки для обеспечения микробиологической безопасности и увеличения сроков хранения различных видов сельскохозяйственного сырья и пищевой продукции — спроектированная база данных не имеет аналогов (Е.П. Пименов).

В ВНИИРАЭ проведена оценка радиочувствительности выделенных штаммов *Listeria monocytogenes* на физрастворе при воздействии γ -излучения в дозах 0.1–3.0 кГр при мощности дозы 1035 Гр/ч. Разработана система детекции РНК *Listeria monocytogenes* методом ПЦР в режиме реального времени, выбраны следующие праймеры:

к гену *ssA*: Frwd. — GCATCGCCCATGTGCTAC,
к гену *Rws*. — TCTACGAGCGTAGTCACCG.

Результаты свидетельствуют об избирательности подобранных праймеров и возможности их использования при разработке системы детекции генетического материала *Listeria monocytogenes*.

В НИИЯФ МГУ (А.П. Черняев) совместно с химическим факультетом МГУ и ВИЛАР ведутся фундаментальные исследования по влиянию различных типов ионизирующих излучений, их физических характеристик, на физико-химические и биохимические процессы, возникающие в продуктах питания в ходе хранения. Установлены технологические режимы радиационной обработки отдельных категорий мясных и рыбных охлажденных продуктов питания, не влияющие на их органолептические и химические свойства и увеличивающие сроки хранения продукции. Предложена математическая модель, позволяющая оценить сроки хранения продукции, прошедшей радиационную обработку, в зависимости от параметров облучения.

В настоящее время важной является проблема идентификации факта незадекларированной радиационной обработки пищевой продукции, поступающей на территорию Российской Федерации из-за рубежа: существующие российские и международные стандарты не позволяют установить факт такого воздействия. На физическом факультете МГУ (А.П. Черняев), совместно с химическим факультетом МГУ, разрабатываются физические методы анализа биообъектов, ведется поиск потенциальных биохимических маркеров радиационной обработки пищевой продукции и превышения верхнего предела эффектив-

ного диапазона доз для отдельных категорий мясной и рыбной продукции и сельхозпродукции, при проведении их радиационной обработки. Найдены летучие органические соединения, концентрация которых устойчиво возрастает с увеличением дозы облучения в первые сутки после облучения ряда продуктов питания. Показана возможность применения флуорометрического и спектрофотометрического методов для идентификации факта облучения клубней картофеля различных сортов. Разработан метод выявления скрытых повреждений белковых молекул после радиационной обработки.

В МГУ (А.П. Черняев) проводятся исследования в области радиационной обработки сельскохозяйственных культур совместно с Сибирским ФНЦ агробиотехнологий РАН. Разработаны технологические режимы радиационной обработки различных сортов картофеля, подавляющие развитие грибковых заболеваний на клубнях нового урожая и не приводящие к значительному снижению урожайности культур. Найдены дозы облучения для предпосадочной обработки ускоренными электронами семян зерновых и масличных культур, стимулирующие прорастание растений и снижающие риск заражения растений заболеваниями различной этиологии из почвы.

В ВНИИРАЭ (П.Н. Цыгвинцев) изучается действие хронического УФ-А облучения на зеленные культуры (салат, шпинат, базилик и кориандр), показаны общие положительные эффекты влияния низкой дозы (5 кДж/м²) хронического УФ-А излучения на технический выход биомассы зеленных и пряных культур. Изучены последствия однократного воздействия нетермальной плазмы на растения ячменя в различные фазы органогенеза. Установлено, что при обработке нетермальной плазмой вегетирующих растений ячменя в течение 15 мин (расход аргона 5 л/мин) в фазе кушения проявляются стимулирующие эффекты при отсутствии негативных.

Теоретические расчеты и эксперименты подтвердили возможность создания микроволнового источника неравновесной нетермальной плазмы атмосферного давления на основе конструкции плазмотрона с поперечной ориентацией разрядной трубки по отношению к вектору напряженности электрического поля. Предложена новая модификация источника нетермальной плазмы.

Обзор основных результатов научных исследований в области радиобиологии и радиоэкологии, выполненных в 2022 г., составлен по материалам, представленным в Научный совет по радиобиологии ОФ РАН.

В.И. Найдич
ученый секретарь Научного совета
по радиобиологии ОФ РАН

VII МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ “МЕДИЦИНСКИЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ”

DOI: 10.31857/S0869803123030062, EDN: XZBWSO

21–22 марта 2023 г. в г. Томске состоялась VII Международная научно-практическая конференция “Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения” (далее – Конференция), посвященная 65-летию образования Филиала № 2 Государственного научного центра – Института биофизики.

Конференция была организована Северским биофизическим научным центром ФМБА России с участием Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России, Радиобиологического общества РАН и Научного совета РАН по радиобиологии при поддержке ФМБА России.

В адрес участников Конференции поступили приветствия от руководителя ФМБА России члена-корреспондента РАН В.И. Скворцовой, губернатора Томской области В.В. Мазура, вице-президента РАН, председателя Сибирского отделения РАН академика РАН В.Н. Пармона, председателя Научного совета РАН по радиобиологии члена-корреспондента РАН Е.А. Красавина, президента Радиобиологического общества РАН академика РАН И.Б. Ушакова.

Конференция проводится в седьмой раз и является традиционным научным мероприятием, которое уже более 20 лет привлекает внимание иностранных и отечественных специалистов, а также служит открытой площадкой для взаимодействия всех заинтересованных сторон с целью обмена мнениями для решения актуальных вопросов в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности. Для участия в Конференции поступило более 300 заявок от отечественных и зарубежных ученых.

В 2023 г. Конференция впервые проходила в смешанном (гибридном) формате, позволяющем принять в ней участие как очно, так и дистанционно (онлайн). Программа Конференции включала пленарное заседание, два симпозиума и две стендовые сессии. Спонсорскую поддержку Конференции оказали АО “ТВЭЛ” и ТПК “САВА”.

В открытии Конференции приняли участие руководитель и директора научно-исследовательских институтов Томского национального меди-

цинского исследовательского центра, руководители научно-исследовательских и образовательных организаций РАН, Минздрава России и ФМБА России.

Во вступительном слове председатель организационного комитета Конференции, директор Северского биофизического научного центра ФМБА России доктор медицинских наук, проф. Р.М. Тахауов подчеркнул, что наиболее актуальными направлениями современной радиационной медицины являются междисциплинарные исследования по всесторонней оценке долговременного техногенного радиационного воздействия низкой интенсивности на состояние здоровья людей, подвергающихся профессиональному облучению, и населения зон наблюдения. Помимо этого, радиоэкологический мониторинг территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварий на объектах использования ионизирующего излучения или ядерных испытаний с целью минимизации возможных негативных радиогенных медико-биологических последствий, разработки и внедрения современной стратегии охраны здоровья персонала объектов использования ионизирующего излучения и населения зон наблюдения, безусловно, являются приоритетными направлениями исследований современной радиобиологии и радиационной медицины. Успешному решению существующих проблем способствует открытое объективное обсуждение результатов исследований, проводимых специалистами различных научных направлений.

Сегодня в мире наблюдается расширение использования ионизирующего излучения в хозяйственной деятельности человека, что вместе с позитивным экономическим эффектом сопровождается нарастанием опасений общества относительно работки и безопасности внедрения новых ядерных технологий. Наряду с проблемой безрискового использования атомной энергии, большую актуальность представляет конструктивный подход при оценке воздействия радиационного фактора на состояние здоровья персонала объектов использования ионизирующего излучения и населения зон наблюдения. Помимо этого, бурное развитие новых тераностических радиологиче-

ских технологий диктует необходимость проведения учета доз медицинского облучения и анализа риска инициации негативных медико-биологических эффектов. Изучение этиопатогенеза стохастической и детерминированной радиогенной патологии необходимо реализовывать на основе проведения междисциплинарных комплексных исследований на различных уровнях организации живой материи с привлечением инновационных методов, в том числе омиксных, гибридных и биоинформационных технологий.

В ходе пленарного заседания, научных симпозиумов и стендовой сессии с докладами выступили 95 человек, в сборнике материалов опубликовано более 200 тезисов. Среди участников Конференции были представители 16 стран (Белоруссии, Болгарии, Ганы, Израиля, Индии, Казахстана, Киргизии, Китая, Монголии, Намибии, Нигерии, России, Сербии, Узбекистана, Швеции, Японии) и более 30 российских городов (Димитровград, Дубна, Железногорск, Екатеринбург, Казань, Красноярск, Москва, Обнинск, Озёрск, Санкт-Петербург, Северск, Томск, Челябинск, Химки, Якутск и др.).

По итогам работы участниками Конференции принята резолюция, в которой сформулированы следующие основные положения:

1. Необходимо продолжить междисциплинарные исследования по всесторонней оценке состояния здоровья лиц, подвергающихся в ходе профессиональной деятельности долговременному техногенному радиационному воздействию, состояния здоровья населения зон наблюдения, а также состояния территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате внештатных ситуаций на объектах использования ионизирующего излучения или ядерных испытаний с целью минимизации возможных негативных радиогенных медико-биологических последствий, а также разработки и внедрения современной стратегии охраны здоровья персонала объектов использования ионизирующего излучения и населения зон наблюдения.

2. Приоритетными направлениями научных исследований являются:

— изучение механизмов и маркеров индивидуальной радиочувствительности;

— оценка неонкологических медико-биологических эффектов радиационного воздействия;

— оптимизация регламентной системы обеспечения радиационной безопасности;

— совершенствование методов оценки доз внутреннего облучения;

— системные радиобиологические исследования при разработке и внедрении новых видов ядерного топлива;

— обеспечение медико-социального сопровождения приоритетного проекта “Прорыв” Госкорпорации “Росатом”, в т.ч. изучение показателей состояния здоровья людей, задействованных во внедрении новых технологий в атомной отрасли (“нулевой” уровень);

— оценка отдаленных последствий техногенного радиационного воздействия на биоту;

— развитие национальной системы аварийной готовности и оперативного медико-дозиметрического реагирования при внештатных ситуациях.

Подобная направленность радиологических исследований соответствует приоритетам, определенным Научным комитетом ООН по действию атомной радиации, Международной комиссией по радиационной защите, Научным советом РАН по радиобиологии, Радиобиологическим обществом РАН и Программой ФМБА России по проведению научных исследований в области сопровождения работ по обеспечению радиационной безопасности.

3. Объективность, открытость и широкое вовлечение всех заинтересованных сторон (представителей науки, образования, органов власти, общественности, промышленности и прессы) являются основой для конструктивного диалога и консолидации при реализации ответственного подхода к использованию ионизирующего излучения в хозяйственной деятельности человека.

Р. М. Тахауов,
Председатель оргкомитета Конференции,
доктор медицинских наук, профессор
И. В. Мильто,
Заместитель председателя оргкомитета,
доктор биологических наук, доцент
Е. В. Курбатова
Ответственный секретарь оргкомитета