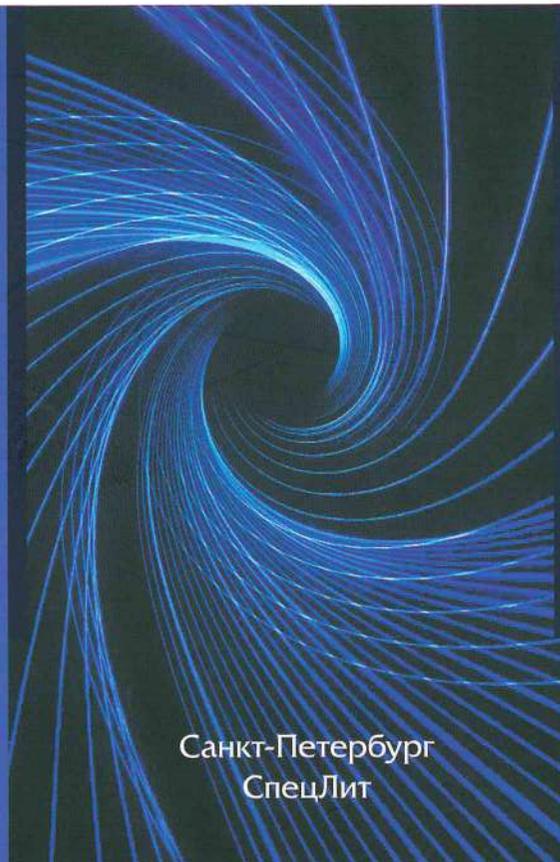


Челябинский государственный университет

Уральский научно-практический центр
радиационной медицины ФМБА России

ВОЗМОЖНОСТИ АДАПТАЦИИ К МАЛЫМ ДОЗАМ РАДИАЦИИ

*Под редакцией доктора медицинских наук,
профессора А. В. Аклева*



Санкт-Петербург
СпецЛит

Челябинский государственный университет

Уральский научно-практический центр
радиационной медицины ФМБА России

ВОЗМОЖНОСТИ АДАПТАЦИИ К МАЛЫМ ДОЗАМ РАДИАЦИИ

*Под редакцией
доктора медицинских наук,
профессора А. В. Аклеева*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2019

УДК 539.16.04
В64

Рецензенты:

- А. Н. Гребенюк* — профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, доктор медицинских наук;
- А. Ю. Бушманов* — заместитель директора ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна», доктор медицинских наук, профессор

*Двадцатилетию
биологического факультета
Челябинского государственного университета
посвящается*

Возможности адаптации к малым дозам радиации / под
В64 ред. А. В. Акеева. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. — 111 с.
ISBN 978-5-299-01004-6

В настоящей книге представлены результаты многолетних исследований сотрудников кафедры радиобиологии ЧелГУ состояния критических систем (кровотворной и репродуктивной) при хроническом радиационном воздействии. Показано, что организм человека и животных способен достаточно хорошо адаптироваться к длительному низкоинтенсивному радиационному воздействию. Вместе с тем показано, что индивидуальные особенности организма, определяющие такие гомеостатические механизмы организма, как репарация повреждений, апоптоз, иммунные реакции и другие, имеют определяющее значение для исходов облучения. Генетическая детерминированность гомеостатических процессов в живых системах предполагает существенную роль молекулярно-генетических изменений в облученных клетках и тканях для индукции лучевых реакций тканей и отдаленных стохастических процессов облучения.

Книга рекомендована как специалистам в области радиационной медицины и биологии, так и всем интересующимся проблемами радиационной безопасности. Кроме того, книга может быть использована в качестве учебного пособия для студентов биологических и медицинских факультетов университетов.

УДК 539.16.04

ISBN 978-5-299-01004-6

© ООО «Издательство „СпецЛит“», 2019

Авторский коллектив:

Аклеев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России;

Варфоломеева Татьяна Александровна — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России;

Блинова Евгения Андреевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России;

Котикова Алиса Игоревна — магистрант кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России;

Никифоров Владислав Сергеевич — аспирант кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России;

Аклеев Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент Южно-Уральского государственного медицинского университета;

Тряпицына Галина Александровна — доктор биологических наук, профессор кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России;

Пряхин Евгений Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий экспериментальным отделом, УНПЦ РМ ФМБА России;

Пастухова Елена Игоревна — кандидат биологических наук, доцент кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России;

Шалагинов Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры радиационной биологии Челябинского государственного университета, УНПЦ РМ ФМБА России.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	8
Введение	9
ГЛАВА 1. Молекулярно-клеточные механизмы радиоадаптации гемопоэза человека при низкоинтенсивном воздействии ионизирующего излучения (А. В. Аклеев, Т. А. Варфоломеева)	11
1.1. Клеточный состав периферической крови в период максимального радиационного воздействия (1951—1956 гг.)	13
1.2. Состояние костномозгового кроветворения в период максимального радиационного воздействия	15
1.3. Частота патологических митозов и аномалий в гемопоэтических клетках ККМ на стадии интерфазы в период максимального радиационного воздействия	20
1.4. Динамика клеточного состава крови у лиц, подвергшихся хроническому облучению, в период восстановления гемопоэза и отдаленные сроки	22
ГЛАВА 2. Молекулярно-генетические механизмы радиоадаптации клеток при хроническом низкоинтенсивном радиационном воздействии (Е. А. Блинова, В. С. Никифоров, А. И. Котикова, А. В. Аклеев)	29
2.1. Апоптотическая гибель лимфоцитов и мутации Т-клеточного рецептора в отдаленные сроки после радиационного воздействия.....	30
2.2. Ассоциативные связи однонуклеотидных полиморфизмов генов с апоптозом и иммунным ответом	35
2.3. Экспрессия генов регуляции репарации, клеточного цикла и апоптоза при хроническом радиационном воздействии ...	43
ГЛАВА 3. Особенности динамики клеточного состава периферической крови у хронически облученных людей в период до развития лейкозов (А. А. Аклеев)	47
3.1. Динамика клеточного состава периферической крови у облученных людей в период, предшествующий развитию хронического миелоидного лейкоза... ..	51
3.2. Ретроспективный анализ клеточного состава периферической крови у облученных людей, заболевших острыми лейкозами	56
ГЛАВА 4. Адаптационные реакции эритропоэза у рыб при хроническом радиационном воздействии (Г. А. Тряпицына, Е. А. Пряхин)	63
4.1. Современное состояние ихтиофауны водоемов Теченского каскада	63
4.2. Состояние эритропоэза у рыб, обитающих в реке Тече	65
4.3. Адаптационные реакции эритропоэза на радиационное воздействие у плотвы в экспериментах <i>in situ</i>	76
ГЛАВА 5. Адаптационные реакции репродуктивной системы при хроническом радиационном воздействии (Е. И. Пастухова, С. А. Шалагинов, А. В. Аклеев)	82
5.1. Исходы беременностей и родов у женщин, подвергшихся действию хронического ионизирующего излучения на реке Тече	83
5.2. Соотношение полов среди потомков населения, облученного на реке Тече	88
5.3. Частота многоплодия у населения прибрежных сел реки Течи	95
Заключение	101
Литература	104

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АФК — активные формы кислорода
АЭС — атомная электростанция
Бк — беккерель
ВПР — врожденный порок развития
Гр — грей
ГСК — гемопоэтические стволовые клетки
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДИ — доверительный интервал
ЖРО — жидкие радиоактивные отходы
ИИ — ионизирующее излучение
ИЛ — интерлейкин
ИОР — избыточный относительный риск
ИСН — индекс созревания нейтрофилов
ИСЭ — индекс созревания эритробластов
ККМ — красный костный мозг
КСПК — клеточный состав периферической крови
ЛБК — левобережный обводной канал
МИ — митотический индекс
МКБ-9 — Международная классификация болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
НК — нормальные киллеры, естественные киллеры
НХЭ — нормохроматофильные эритроциты
ОЛ — острый лейкоз
ОНП — однонуклеотидный полиморфизм
ПО — производственное объединение
пре-иРНК — пре-информационная рибонуклеиновая кислота
ПХЭ — полихроматофильные эритроциты
ТКВ — Теченский каскад водоемов
ПБК — правобережный обводной канал
ФГБУН УНПЦ — Федеральное государственное бюджетное учреждение
РМ ФМБА — науки «Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства»
ФНО — фактор некроза опухоли
ХМЛ — хронический миелолейкоз
ЧАЭС — Чернобыльская атомная электростанция
ЦСУ — центральное статистическое управление
NF-κB — ядерный фактор «каппа-би»
TCR — T-клеточный рецептор
TUNEL — terminal desoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling

ВВЕДЕНИЕ

Радиоадаптация как часть общей системы приспособления живых существ к изменяющимся условиям окружающей среды является общебиологическим процессом, который регистрируется как *in vitro*, так и *in vivo* при действии редкоизирующего излучения в клетках и тканях различных живых организмов. Критерием радиоадаптации является способность клетки к повышению радиорезистентности. Хотя степень повышения радиорезистентности *in vivo* не велика, радиоадаптация позволяет сохранить клетке (ткани) структурно-функциональную стабильность и пролиферативный потенциал при отклонении радиационного фона от оптимума.

Длительное время биота на Земле эволюционировала в условиях естественного радиационного фона, который не был постоянным в пространстве и во времени. Это предполагало выработку живыми системами (включая человека) адаптивных реакций в отношении малых доз ионизирующего излучения (ИИ). Современные представления о радиационных эффектах указывают на малую вероятность, что дозы менее 100 мГр в год могут приводить к развитию тяжелых тканевых реакций даже со стороны наиболее радиочувствительных тканей, таких как красный костный мозг и иммунная система. Защитные механизмы позволяют живым системам адаптироваться к ИИ в диапазоне малых доз и к хроническому радиационному воздействию.

Действительно, показано, что человек и различные виды экспериментальных животных могут переносить значительные дозы хронического облучения без нарушения функции облученных тканей, органов и организма в целом. При хроническом (месяцы, годы) облучении животные переносят суммарные дозы радиации, во много раз превышающие абсолютно летальные дозы острого облучения [1].

Наибольшее значение для выживания облученных индивидов, качества их последующей жизни и риска развития отдаленных последствий у них после облучения имеет состояние кроветворения, что определяется высокой радиочувствительностью гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и клеток-предшественников, а также

их приоритетной физиологической значимостью. Репродуктивная система, вследствие высокой радиочувствительности половых клеток, также является критической при действии радиации. Адаптация репродуктивной системы к воздействию редкоизионизирующих излучений является важным фактором поддержания количественного и качественного состава облученной популяции.

ГЛАВА 1

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАДИОАДАПТАЦИИ ГЕМОПОЭЗА ЧЕЛОВЕКА ПРИ НИЗКОИНТЕНСИВНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Хорошо известно, что угнетение кроветворения вследствие его высокой радиочувствительности, как правило, является критическим звеном, определяющим тяжесть радиационного поражения всего организма. К настоящему времени наиболее хорошо изучены эффекты острого и подострого внешнего γ -излучения: первичная реакция гемопоэтических клеток и кроветворной системы человека в целом, механизмы и динамика процессов восстановления в системе гемопоэза, а также радиационный риск лейкозов как наиболее вероятных отдаленных эффектов [2]. Многочисленные экспериментальные исследования на животных свидетельствуют о высокой радиочувствительности кроветворной системы и существенных видовых ее особенностях как при остром, так и хроническом облучении [3–7], а также о высокой пластичности кроветворной системы и ее хорошей адаптации к хроническому γ -излучению даже при облучении животных на протяжении всей их жизни [4, 5].

Реакции кроветворной системы человека на хроническое облучение при многолетнем низкоинтенсивном радиационном воздействии изучены у персонала ПО «Маяк», представленном здоровыми мужчинами, облучение которых началось в молодом возрасте. Результаты исследования свидетельствуют о стойкости цитопении в крови после воздействия относительно равномерного общего γ -излучения в дозах 1,2–9,3 Гр [8]. В настоящей работе представлены результаты наблюдения за жителями прибрежных сел реки Течи, многолетнее облучение которых было обусловлено загрязнением реки в 1950–1956 гг. радиоактивными отходами ПО «Маяк». Отсутствие надежных технологий переработки и хранения радиоактивных отходов привело к тому, что с марта 1949 г. в реку Течу удалялись жидкие радиоактивные отходы. Сбрасываемые отходы представляли собой смесь радионуклидов ^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{137}Cs , ^{95}Zr , ^{95}Nb , ^{103}Ru , ^{106}Ru и изотопов редкоземельных элементов. Более четверти суммарной

активности приходилось на долю долгоживущих радионуклидов ^{90}Sr и ^{137}Cs . Подробная радиационная обстановка и условия облучения жителей прибрежных сел реки Течи представлены в монографии [9].

Жители прибрежных сел различного возраста, пола, исходного состояния здоровья подверглись комбинированному воздействию внешнего γ - и внутреннего облучений. Распределение дозы по организму характеризовалось крайней неравномерностью с преимущественным облучением красного костного мозга (ККМ) вследствие поступления остеотропного ^{90}Sr [9]. Медицинское наблюдение за облученным населением проводится с 1951 г. и в обязательном порядке включает исследование крови, а по медицинским показаниям и костного мозга. Результаты многолетних эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышении радиационного риска лейкозов у населения прибрежных сел реки Течи [10].

Исследование клеточного состава периферической крови было проведено в динамике за период с 1951 по 2000 г. у 2739 жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому облучению, которые регулярно обследовались в условиях клинического отделения УНПЦ РМ. Цитологическое исследование костного мозга проведено у 44 взрослых жителей прибрежных сел реки Течи в возрасте от 16 до 48 лет (средний возраст 24,6 лет). Из анализа исключались пациенты, имеющие заболевания, которые могли оказать влияние на показатели гемопоэза (онкологические, гематологические, острые инфекционные и обострения хронических воспалительных заболеваний).

Группу облученных лиц составили 1139 женщин (41,6 %) и 1600 мужчин (58,4 %) различного возраста на начало радиационного воздействия (1–67 лет, средний возраст – 21,7 лет). Максимальные значения мощности дозы облучения отмечались в 1950 и 1951 г. и достигали 0,5 Гр/год. Мощность дозы облучения в динамике имела тенденцию к снижению, особенно после 1956 г., когда прекратились массивные сбросы радионуклидов в речную систему. Поглощенная доза облучения ККМ в основном была сформирована к 1961 г. В 1996 г. мощность дозы облучения ККМ не превышала 1 мГр/год. Максимальные значения накопленной дозы облучения ККМ достигали в изучаемой группе 2,2 Гр, а у 75 % обследованных лиц она превышала 0,5 Гр. В качестве группы сравнения использовали жителей тех же населенных пунктов, мощность дозы облучения ККМ которых в период максимального радиационного воздействия не превышала 5 мГр/год.

1.1. Клеточный состав периферической крови в период максимального радиационного воздействия (1951–1956 гг.)

В период максимального радиационного воздействия клеточный состав периферической крови у облученных лиц отражал изменения костномозгового кроветворения. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови в значительной мере зависело от мощности дозы облучения ККМ. Как видно из табл. 1, у лиц, подвергшихся хроническому облучению, в периферической крови имело место снижение численности лейкоцитов и их основных популяций (лимфоцитов и нейтрофилов), а также тромбоцитов. Наиболее низкие значения вышеуказанных параметров имели место в первые три года

Таблица 1

Клеточный состав периферической крови у обследованных лиц в период максимального радиационного воздействия (1951–1956 гг.)

Показатель	Облученные лица		Группа сравнения
	1951–1953 гг.	1954–1956 гг.	
	М ± m	М ± m	М ± m
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,0 ± 0,08***	5,7 ± 0,05***	6,5 ± 0,08
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	190,4 ± 2,7***	223,3 ± 2,4***	256,1 ± 4,7
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	3,0 ± 0,06***	3,1 ± 0,04***	3,5 ± 0,06
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,8 ± 0,4***	2,0 ± 0,02	2,2 ± 0,04
Нейтрофилы палочкоядерные, %	8,0 ± 0,3	8,9 ± 0,2***	7,3 ± 0,2
Нейтрофилы сегментоядерные, %	48,3 ± 0,6	43,6 ± 0,4***	46,4 ± 0,6
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$:			
мужчины	4,3 ± 0,06	4,5 ± 0,02	4,6 ± 0,05
женщины	4,0 ± 0,03	4,2 ± 0,02	4,2 ± 0,05
Моноциты, %	6,3 ± 0,2**	7,6 ± 0,1	7,3 ± 0,2
Эозинофилы, %	3,6 ± 0,2	3,2 ± 0,1	3,7 ± 0,2
Базофилы, %	0,18 ± 0,03*	0,37 ± 0,02	0,28 ± 0,03

Примечание. * – статистически значимые различия с группой сравнения $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

радиационного воздействия (1951–1953 гг.), когда регистрировались наибольшие мощности дозы облучения ККМ. В эти же годы в периферической крови облученных лиц наблюдалось снижение относительного уровня моноцитов ($p < 0,01$) и базофилов ($p < 0,05$). Количество эритроцитов у облученных людей различного пола находилось в пределах физиологической нормы и не отличалось от такового в группе сравнения. Проведенный анализ позволяет предположить, что стабильный уровень эритроцитов в периферической крови у облученных лиц в 1951–1956 гг. сохранялся благодаря компенсаторным процессам в ККМ, которые обеспечивали достаточную адаптацию наиболее важного отдела гемопоэза.

В первые три года радиационного воздействия снижение уровня лейкоцитов было связано с уменьшением как лимфоцитов ($p < 0,001$), так и нейтрофилов ($p < 0,001$), а в последующие три года — только за счет нейтрофилов ($p < 0,001$). В 1954–1956 гг. отмечался «левый» сдвиг в формуле крови за счет увеличения числа палочкоядерных нейтрофилов.

Среди облученных лиц в период максимального радиационного воздействия отмечалась повышенная частота ($p < 0,001$) умеренной лейкопении (число лейкоцитов от $3,3$ до $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$). Она выявлялась у 11,1 % облученных индивидуумов через 1–3 года от начала облучения, и ее частота снижалась в 1954–1956 гг. до 7,3 %. Выраженное снижение числа лейкоцитов в крови (менее $3,3 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдалось у 2,6 % облученных лиц в 1951–1953 гг., которое снизилось до 1,5 % в 1954–1956 гг. В группе сравнения регистрировалась только умеренная лейкопения в 1,0 % случаев, что соответствовало уровню, характерному для населения страны [11].

В первые шесть лет после начала облучения снижение среднегрупповых значений численности лейкоцитов было обусловлено увеличением как количества людей с лейкопенией, так и с уровнем лейкоцитов, приближающимся к нижней границе физиологической нормы. Повышенная частота лимфоцитопении у облученных лиц ($p < 0,05$) имела место только в первые три года после начала облучения, при этом учащения случаев выраженной лимфоцитопении (число лимфоцитов менее $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$) не было выявлено. Нейтропения у облученных лиц ($p < 0,05$) чаще регистрировалась через 4–6 лет после начала облучения. При этом у 1,6 % облученных индивидуумов регистрировалась выраженная нейтропения (число нейтрофилов было

менее $1,3 \cdot 10^9/\text{л}$), а у 13,8 % — умеренная нейтропения (количество нейтрофилов находилось в диапазоне $1,3$ – $1,9 \cdot 10^9/\text{л}$). В группе сравнения регистрировалась только умеренная нейтропения с частотой 7,2 %.

Число тромбоцитов в крови у облученных лиц в 1951–1956 гг. было значительно снижено (в наибольшей степени в первые три года) (см. табл. 1). Умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов находилось в диапазоне от 150 до $180 \cdot 10^9/\text{л}$), а также выраженная тромбоцитопения (количество их составляло менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$) у облученных людей встречались значительно чаще ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. Снижение мощности дозы облучения ККМ со временем вызывало уменьшение доли лиц с умеренной (в 1951–1953 гг. — 27,6 %, в 1954–1956 гг. — 13,7 %, а в группе сравнения — 4,7 %) и выраженной тромбоцитопенией (в 1951–1953 гг. — 14,4 %, в 1954–1956 гг. — 10,1 %, а в группе сравнения — 4,1 %).

Таким образом, в начальном периоде (1951–1953 гг.) хронического облучения с мощностью дозы облучения ККМ, достигающей $0,5$ Гр/год, у жителей прибрежных сел реки Течи отмечалось учащение случаев лейкопении (нейтропения и лимфоцитопения) и тромбоцитопении с последующим частичным восстановлением клеточного состава периферической крови при снижении мощности дозы облучения до $0,1$ Гр в год в 1954–1956 гг.

1.2. Состояние костномозгового кроветворения в период максимального радиационного воздействия

Клеточность ККМ, относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов и лейко-эритробластическое соотношение у лиц, подвергшихся хроническому облучению, в 1954–1956 гг. соответствовали таковым у необлученных людей группы сравнения. Так, среднее число ($M \pm m$) миелокариоцитов у облученных лиц составило $132,0 \pm 14,5 \cdot 10^9/\text{л}$ (индивидуальные значения — $42,5$ – $340,5 \cdot 10^9/\text{л}$), а в группе сравнения — $102,3 \pm 11,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (44 – $189 \cdot 10^9/\text{л}$). Относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов в ККМ составляло $66,6 \pm 1,1$ %, а в группе сравнения — $68,5 \pm 1,8$ %. Лейко-эритробластическое соотношение у облученных лиц и в группе сравнения не отличалось и составило 3,6 и 4,2 соответственно. У облученных людей также отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$)

увеличение доли эритрокариоцитов относительно группы сравнения — $24,1 \pm 1,1$ и $20,5 \pm 1,4$ % соответственно.

Общепринятый анализ миелограмм позволил отметить наличие незначительных изменений у облученных лиц только в эритроидном ростке кроветворения (табл. 2). У них было выявлено статистически значимое снижение среднего количества эритробластов (E_1) и повышение уровня оксифильных нормоцитов (E_5). Количественных сдвигов в клеточных линиях миелоидного ростка, а также числе лимфо-

Таблица 2

Клеточный состав костного мозга у облученных лиц в 1954—1956 гг.

Показатель	Облученные лица	Группа сравнения
	$M \pm m$	$M \pm m$
Недифференцированные бласты, %	$0,1 \pm 0,05$	$0,03 \pm 0,03$
M_1 , %	$0,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$
M_2 , %	$1,2 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$
$M_3 + M_4$, %	$18,0 \pm 0,7$	$17,1 \pm 1,3$
M_5 , %	$15,9 \pm 0,5$	$17,5 \pm 1,1$
M_6 , %	$17,9 \pm 0,6$	$18,0 \pm 1,1$
M_7 , %	$12,9 \pm 0,8$	$15,8 \pm 1,2$
Индекс созревания нейтрофилов (ИСН)	$1,2 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,12$
Все эозинофилы, %	$3,7 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,5$
Все моноциты, %	$0,07 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,1$
Лимфоциты, %	$4,2 \pm 0,5$	$6,5 \pm 0,9$
Плазмоциты, %	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$
E_1 , %	$0,08 \pm 0,03^*$	$0,3 \pm 0,09$
E_2 , %	$1,2 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$
E_3 , %	$3,6 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,5$
E_4 , %	$8,5 \pm 0,7$	$8,3 \pm 1,0$
E_5 , %	$10,8 \pm 0,6^{**}$	$6,7 \pm 0,9$

Примечание. * — статистически значимые различия с группой сравнения $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

цитов, моноцитов и плазмоцитов у облученных лиц не обнаружено. Индекс созревания нейтрофилов (ИСН) у облученных и необлученных лиц не различался.

Нормальная миелограмма в период максимального радиационного воздействия имела место только у 2,3 % облученных лиц, а в группе сравнения у 31,2 % ($p < 0,01$). При сравнительном анализе частоты отклонений показателей костномозгового кроветворения, выходящих за границы физиологической нормы, у облученных лиц были выявлены изменения как со стороны эритропоэза, так и гранулоцитопоэза. В основной группе статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (36,4 и 6,2 % соответственно) встречалась компенсаторная гиперплазия эритроидного ростка (относительное количество эритрокариоцитов превышало 26,5 %). Высокий индекс созревания нейтрофилов (более 1,0) отмечен у большинства облученных лиц (81,8 %), что свидетельствует о задержке созревания нейтрофильных гранулоцитов в ККМ.

При изучении пролиферативной активности нейтрофилов ККМ и митотического индекса миелоцита различий между облученными и необлученными лицами не отмечено. Средняя частота митозов на 1000 нейтрофильных гранулоцитов ККМ у облученных лиц составила $3,4 \pm 0,4$, а в группе сравнения — $3,7 \pm 0,3$, митотический индекс (МИ) миелоцита — $1,1 \pm 0,13$ и $1,4 \pm 0,19$ % соответственно. Отмечена более значительная вариабельность индивидуальных значений числа митозов и митотического индекса миелоцита у облученных лиц относительно группы сравнения и литературных данных, согласно которым митотический индекс гранулоцитов ККМ у здоровых людей составляет от 0,5 до 6,7 ‰ [12, 13].

Анализ парциальных миелограмм оказался более чувствительным и информативным для выявления изменений в ККМ облученных людей, чем стандартный анализ миелограммы. Кривые, отражающие созревание нейтрофилов в ККМ методом парциальных миелограмм [12] в сравниваемых группах, представлены на рис. 1. Видно, что в период максимального радиационного воздействия соотношения между созревающими элементами миелоидного ряда у облученных лиц были нарушены преимущественно за счет значительного ($p < 0,01$) увеличения числа миелоцитов ($M_3 + M_4$). Эти различия были обусловлены увеличением ($p < 0,01$) количества незрелых материнских миелоцитов (M_3) у облученных лиц —

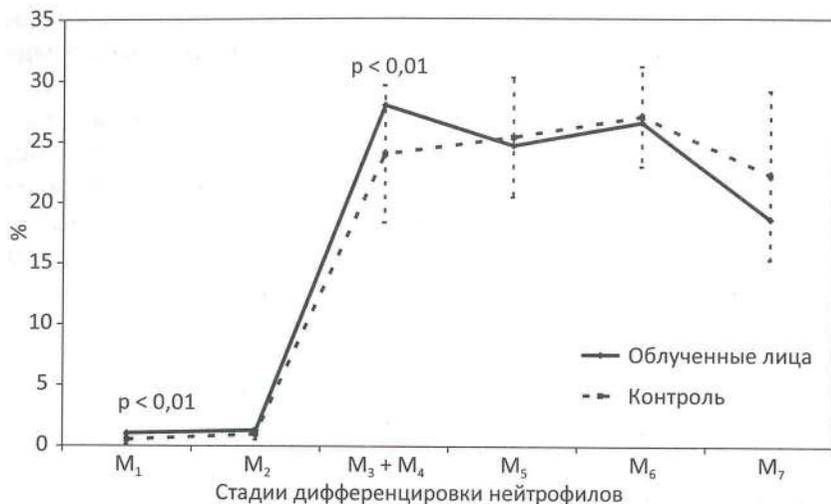


Рис. 1. Распределение нейтрофилов костного мозга по стадиям созревания у лиц, подвергшихся хроническому облучению, в 1954–1956 гг. Линии погрешности на рисунке обозначают $\pm 1\sigma$

12,7 \pm 0,9 % (у необлученных лиц — 8,4 \pm 1,1 %), что свидетельствовало о задержке созревания гранулоцитов у индивидуумов, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. Отмечено также статистически значимое увеличение ($p < 0,01$) количества клеток на стадии миелобласта (M₁).

Высокий ИСН (более 1,0) имел место у лиц, подвергшихся облучению, значительно чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, соответственно в 81,8 и 56,2 % случаев. Приведенные данные подтверждают предположение о том, что у большинства лиц, подвергшихся хроническому облучению, в период максимального радиационного воздействия имела место задержка созревания нейтрофильных гранулоцитов в ККМ.

Таким образом, в 1954–1956 гг. реакция гранулоцитопоза на хроническое облучение выражалась в замедлении скорости созревания нейтрофильных клеток. Дифференцировка задерживалась на стадии материнского миелоцита, параллельно увеличивалось число миелобластов. Общая пролиферативная активность в ряду и митотический индекс миелоцитарных клеточных элементов не изменялись.

При изучении пролиферативной активности эритрокариоцитов было отмечено, что количество клеток в состоянии митоза у облученных лиц (18,3 \pm 0,9 ‰) было статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем в группе сравнения (14,3 \pm 0,9 ‰). Повышенный МИ относительно группы сравнения отмечался на стадиях базофильного нормоцита (E₃) и полихроматофильного нормоцита (E₄). При сравнении индивидуальных значений пролиферативной активности отмечено, что значительное число ($p < 0,05$) облученных субъектов (31,8 %) имело повышенную митотическую активность эритрокариоцитов относительно группы сравнения.

Из рис. 2 видно, что процесс дифференцировки эритрокариоцитов у облученных лиц в 1954–1956 гг. был несколько изменен. Соотношение клеточных элементов пула зрелых клеток (поколения E₄ и E₅) перераспределялось в сторону значительного увеличения оксифильных нормоцитов (E₅). Выявлено также статистически значимое снижение числа эритробластов (E₁). Индекс созревания эритробластов (ИСЭ) у облученных лиц не отличался от такового у необлученных людей.

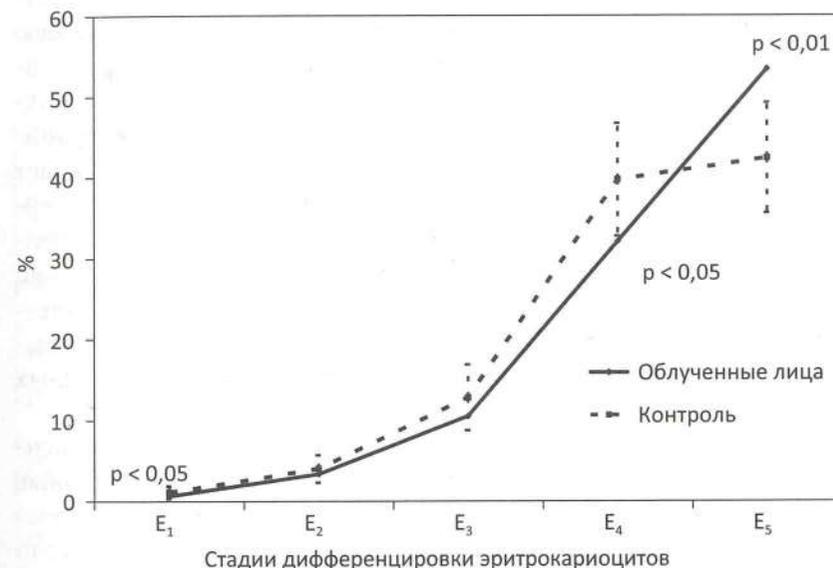


Рис. 2. Распределение эритрокариоцитов по стадиям созревания у лиц, подвергшихся хроническому облучению, в 1954–1956 гг. Линии погрешности на рисунке обозначают $\pm 1\sigma$

У значительного числа (31,8 %) облученных лиц регистрировалось повышение митотической активности эритрокариоцитов и количества зрелых эритрокариоцитов (количество клеток на стадии E5 > 5,6 %). У части из них (35,7 %) имела место гиперплазия костномозгового эритропоэза (количество эритрокариоцитов > 26,5 %).

Таким образом, у лиц, подвергшихся хроническому облучению, в эритроидном ростке кроветворения в 1954—1956 гг. выявлено увеличение скорости пролиферации и ускоренное созревание клеточных элементов, что имело большое значение для сохранения количества зрелых эритроцитов в периферической крови в период максимального радиационного воздействия. Количество молодых (бластных) клеток роста было снижено.

1.3. Частота патологических митозов и аномалий в гемопоэтических клетках ККМ на стадии интерфазы в период максимального радиационного воздействия

Частота патологических митозов и летальных аномалий в костномозговых кроветворных клетках значительно превышала таковую у необлученных людей (рис. 3). Результаты анализа аномалий нейтрофилов ККМ в интерфазе представлены в табл. 3. У людей, подвергшихся облучению, общее количество нейтрофилов с аберрациями было значительно выше, чем в группе сравнения. Обращает внимание значительное увеличение у них клеток с летальными аберрациями. Частота таких признаков апоптоза, как пикноз и фрагментоз ядра, в нейтрофильных гранулоцитах ККМ у облученных лиц регистрировались значительно чаще, чем в группе сравнения. Клетки с кариолизом ядра при сохраненной цитоплазматической мембране регистрировались только в нейтрофилах ККМ у облученных лиц, но не встречались в группе сравнения.

В эритроидном ростке ККМ у облученных лиц в период максимального радиационного воздействия наблюдались аналогичные эффекты. Общее количество аномальных клеток и клеток с повреждениями летального типа у облученных лиц существенно превышало уровень в группе сравнения (табл. 4). Особое внимание обращала на себя высокая частота эритрокариоцитов, соединенных цитоплазматическими мостами.

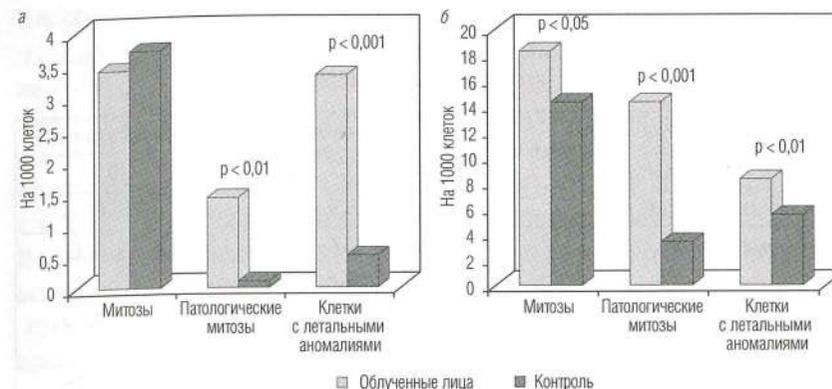


Рис. 3. Пролиферативная активность, уровень патологических митозов и кроветворных клеток с летальными аномалиями у облученных лиц в 1954—1956 гг.: а — нейтрофильных гранулоцитов костного мозга; б — эритрокариоцитов

Таблица 3

Частота ($M \pm m$) аномалий на 1000 нейтрофильных клеток ККМ в интерфазе у облученных лиц в 1954 — 1956 гг.

Аномалии	Облученные лица	Группа сравнения
2-ядерные клетки	0,3 ± 0,11	0,2 ± 0,10
Гигантские клетки	0,5 ± 0,26	0,1 ± 0,06
Фрагментоз ядра	2,1 ± 0,64 $p < 0,01$	0,2 ± 0,19
Кариолиз ядра	0,3 ± 0,29	0
Летальные аномалии, всего	3,4 ± 0,72 $p < 0,001$	0,5 ± 0,2
Пикноз ядра	6,4 ± 2,01 $p < 0,01$	0,4 ± 0,26
Общее количество аномалий	9,8 ± 2,30 $p < 0,001$	0,9 ± 0,29

Таблица 4

Частота ($M \pm m$) аномалий на 1000 эритрокариоцитов у облученных лиц в 1954—1956 гг.

Аномалии	Облученные лица	Группа сравнения
Межхромосомные мосты	$0,2 \pm 0,08$	0
2-ядерные клетки	$5,9 \pm 0,66$	$4,7 \pm 0,63$
Кариомера	$2,6 \pm 0,41$ $p < 0,001$	$0,8 \pm 0,21$
Летальные аномалии, всего	$8,5 \pm 0,82$ $p < 0,01$	$5,5 \pm 0,66$
Цитоплазматические мосты	$20,3 \pm 2,29$ $p < 0,001$	$3,8 \pm 0,75$
Пикноз ядра	$0,13 \pm 0,09$	0
Общее количество аномалий	$30,0 \pm 2,29$ $p < 0,001$	$9,1 \pm 0,86$

1.4. Динамика клеточного состава крови у лиц, подвергшихся хроническому облучению, в период восстановления гемопоэза и отдаленные сроки

На протяжении 60-летнего периода наблюдения количество эритроцитов в периферической крови облученных людей находилось в пределах нормы, что свидетельствовало о хорошей адаптации эритропоэза к хроническому радиационному воздействию в диапазоне малых, промежуточных и даже высоких доз. Уровни лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов зависели от мощности дозы облучения ККМ. Минимальные их значения отмечались в период максимального радиационного воздействия, а после снижения мощности дозы облучения ККМ до 100 мГр и ниже прослеживалась выраженная тенденция к восстановлению их количества в крови.

Максимальное снижение числа лейкоцитов и наибольшее число случаев лейкопений имело место в первые 10 лет после начала облучения. Важно отметить, что процесс восстановления уровня лейкоцитов в крови был наиболее длительным. На протяжении 35 лет после начала радиационного воздействия среднее количество лейкоцитов у облученных лиц было значительно ниже, чем в группе сравнения.

С 1986 г. статистически значимых различий у облученных лиц с группой сравнения по среднему значению числа лейкоцитов отмечено не было. На протяжении всего периода наблюдения в группе облученных лиц выявлялась более высокая доля лиц с умеренной лейкопенией, чем в группе сравнения. Лица с выраженной лейкопенией среди облученных людей выявлялись до 1986—1990 гг. включительно, в то время как в группе сравнения такие индивидуумы отсутствовали. В отдаленный период (через 50 лет и более) хронического радиационного воздействия при уровнях облучения ККМ, достигающих 2,2 Гр (среднее значение 0,78 Гр), выраженная лейкопения в периферической крови имела место лишь у отдельных индивидуумов.

Основной вклад в снижение числа лейкоцитов в первые 10 лет после начала облучения вносили нейтрофилы. Уровень нейтрофилов в группе облученных оставался сниженным на протяжении первых 10 лет от начала воздействия радиации. Минимальный уровень нейтрофильных гранулоцитов отмечался в 1956—1960 гг. В это же время отмечался «левый сдвиг» в формуле крови, обусловленный увеличением доли палочкоядерных клеток, который был наиболее выражен в 1954—1956 гг. После 1960 г. уровень палочкоядерных клеток в крови нормализовался. С 1960 г. уровень нейтрофилов сохранял тенденцию к повышению, но различий с группой сравнения не отмечалось. Доля лиц с нейтропенией была максимальной в первые 10 лет, достигая 16 % в 1956—1960 гг. С 1976 г. частота нейтропении (менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$) не превышала таковую в группе сравнения.

Минимальный уровень лимфоцитов относительно группы сравнения наблюдался в первые пять лет, когда мощность дозы облучения ККМ была наибольшей. В последующие годы определенной динамики в числе лимфоцитов в крови не отмечалось. Хотя частота лимфопений у облученных людей за весь период наблюдения, как правило, не превышала таковую в группе сравнения, средние значения лимфоцитов периодически регистрировались ниже контрольного уровня.

Динамика уровня тромбоцитов в крови также определялась мощностью дозы облучения ККМ. Наибольшее снижение их уровня, как и других клеток крови, имело место в период максимальной мощности дозы. Уровень тромбоцитов в крови восстановился через 10 лет после начала облучения на фоне значительного снижения мощности дозы облучения ККМ. Начиная с 1961 г., среднее значение числа этих клеток статистически значимо не отличалось от контрольных величин,

а частота тромбоцитопении, в том числе и выраженной, уже с 1956 г. не превышала таковую в группе сравнения.

Таким образом, многолетнее воздействие низкоинтенсивного ионизирующего излучения на ККМ жителей прибрежных сел реки Течи, обусловленное внешним γ -излучением, а также поступлением с речной водой и продуктами питания местного производства ^{90}Sr , оказало существенное влияние на гемопоэз. Наиболее выраженные изменения кроветворения отмечались в 1951–1953 гг., когда мощность дозы облучения ККМ достигала 0,51 Гр/год. В это время отмечалось снижение числа нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов у значительной части облученных людей. В последующие три года (1954–1956 гг.) вследствие снижения мощности дозы облучения (максимальные значения составляли 0,1 Гр/год) отмечалась тенденция к восстановлению уровня лейкоцитов в крови.

Восстановление численности клеток различных ростков кроветворения в крови наступало в различные сроки после начала облучения. Наиболее рано восстанавливалось количество лимфоцитов. Так, уже начиная с 1961 г., средние значения числа лимфоцитов и тромбоцитов, а также количество лиц с лимфопениями и тромбоцитопениями не отличались от таковых в группе сравнения. В более поздние сроки в периферической крови нормализовалось количество нейтрофилов. Наиболее длительный период восстановления был характерен для лейкоцитов в целом, при этом у 8 % лиц и в отдаленном периоде (через 50 лет и более) после хронического облучения сохранялась умеренная нейтропения. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о длительном периоде восстановления числа нейтрофилов при хроническом облучении ККМ в диапазоне доз, достигающих 2,2 Гр.

Исследование позволило отметить существенные различия адаптации различных кроветворных ростков к облучению с низкой мощностью дозы. Стабильно нормальный уровень эритроцитов в крови у жителей прибрежных сел реки Течи за весь период наблюдения и особенно в период максимального радиационного воздействия обеспечивался адекватными адаптивными реакциями эритроидного ростка ККМ: усиливался темп пролиферации (на стадиях E_3 и E_4) и повышалась скорость дифференцировки эритрокариоцитов. Установленная в период максимального радиационного воздействия гиперплазия эритроидного ростка свидетельствовала о расширении костномозгового плацдарма эритропоэза. Сопоставление количества клеток в со-

стоянии митоза и клеток с летальными повреждениями показало, что в эритроидном ростке у облученных лиц уровень эритрокариоцитов с летальными абберациями был более чем в 2 раза ниже ($p < 0,01$), чем количество делящихся эритрокариоцитов — 8,5 и 18,3 % соответственно. Аналогичная картина наблюдалась в группе сравнения — количество митозов существенно ($p < 0,001$) превышало количество клеток с абберациями. Вышеуказанные данные позволяют предположить, что при хроническом облучении (мощность дозы облучения ККМ не превышала 0,6 Гр/год) радиационно-индуцированные летальные повреждения эритрокариоцитов компенсированы усилением пролиферативной активности в отделе пролиферирующих—созревающих клеток эритроидного ростка и их ускоренным созреванием, обеспечивая численную стабильность эритроцитов в периферической крови.

Анализ состояния отдела пролиферирующих—созревающих нейтрофилов ККМ в период максимального радиационного воздействия, наоборот, показал преобладание процесса альтерации над репопуляцией в пуле нейтрофильных гранулоцитов, что нашло отражение и в состоянии клеточного состава периферической крови. Снижение уровня лейкоцитов в крови отдельных лиц, подвергшихся хроническому облучению, достигавшего значений $2,2 \cdot 10^9/\text{л}$, а нейтрофилов — $0,9 \cdot 10^9/\text{л}$, свидетельствует о недостаточной эффективности компенсаторно-восстановительных процессов гранулоцитопоза в ККМ. Так, в нейтрофильном ряду ККМ облученных лиц среднее количество клеток, имеющих летальные аномалии, соответствовало числу клеток, находящихся в процессе митоза (3,4 %). В то время как в группе сравнения уровень костномозговых нейтрофилов, находящихся в процессе деления, намного превышал ($p < 0,001$) количество клеток с летальными абберациями — 3,7 и 0,5 % соответственно.

Другой причиной дефицита сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови является задержка созревания нейтрофильных гранулоцитов ККМ (преимущественно на стадии миелоцита). При анализе миелопоэза у отдельных облученных лиц было установлено, что количество зрелых нейтрофилов в ККМ и в крови, несмотря на повышенную пролиферацию нейтрофильных гранулоцитов ККМ, оставалось сниженным, а индекс созревания нейтрофилов — увеличенным. Следовательно, можно предположить, что механизмы компенсации клеточной потери в нейтрофильном ростке являлись недостаточно эффективными и не приводили к полноценной

репопуляции костномозговых нейтрофилов и, соответственно, последние не поступали в достаточном количестве в кровь. Таким образом, у облученных лиц гранулоцитопоз длительное время не в полной мере компенсировал потерю клеток, обусловленную радиационным воздействием и физиологическими процессами старения.

Результаты исследования позволили отметить, что у облученных лиц в период максимального радиационного воздействия значительная доля делящихся нейтрофилов ККМ и эритрокариоцитов имела морфологические признаки патологического протекания процесса митоза («слипание» хромосом), что проявлялось в значительном учащении «сцепленных метафаз». Однако роль патологии митоза в костномозговых клетках в развитии постлучевого угнетения кроветворения остается недостаточно исследованной до настоящего времени.

Длительность и полнота восстановления количества лейкоцитов в крови в значительной мере определялись степенью угнетения кроветворной функции в период максимального радиационного воздействия. Наибольшая продолжительность восстановительного периода и повышенная частота лейкопении в отдаленные сроки отмечена у лиц, имевших в начальный период облучения наиболее выраженное угнетение гемопоэза. Важно отметить, что индивидуальные особенности организма, такие как пол и возраст на начало облучения, также оказывают существенное модифицирующее влияние на восстановление уровня лейкоцитов в крови при хроническом облучении. У женщин период восстановления числа лейкоцитов в периферической крови был более продолжительным по сравнению с мужчинами. У лиц молодого возраста (до 20 лет) кроветворная система обладает более высокими способностями к восстановлению уровня лейкоцитов в периферической крови по сравнению с лицами, подвергшимися облучению в более зрелом возрасте, при одинаковых дозах облучения ККМ.

Следовательно, хроническое облучение даже в условиях воздействия низкой мощности дозы длительное время может приводить к снижению компенсаторно-приспособительных механизмов и срыву адаптации в системе гемопоэза. В условиях преобладания процессов альтерации при хроническом облучении радиационные повреждения, по-видимому, кумулируются в костномозговых стволовых кроветворных клетках. В нормальных условиях функционирования организма осуществляется физиологическая потеря зрелых клеток, которая при хроническом облучении может быть недостаточно компенсирована

их повышенной продукцией вследствие сокращения потенциала высоко радиочувствительных стволовых клеток, клеток-предшественников и пролиферирующих—созревающих клеток, особенно в отдаленные сроки хронического облучения. При хроническом многолетнем облучении в отдаленные сроки возможны нарушения кроветворной функции, в основе которых лежат не только органические изменения (например, гипоплазия костного мозга, сосудистые изменения), но и ограниченные возможности физиологической регенерации кроветворной ткани вследствие истощения пула стволовых клеток.

Так, нами было показано формирование повышенной радиочувствительности лимфоцитов крови у ряда облученных индивидуумов в отдаленные сроки после начала хронического радиационного воздействия [14]. У жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому облучению в широком диапазоне доз облучения (доза облучения красного костного мозга 0,02—2,0 Гр), через 48—52 года после начала облучения отмечалось снижение способности лимфоцитов крови к индукции адаптивного ответа. Регистрируемый эффект, по-видимому, является следствием снижения эффективности репаративного синтеза ДНК при многолетнем облучении и/или истощении антиоксидантного потенциала клетки. Подобный эффект не отмечался у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и жителей загрязненных районов Брянской области [15, 16].

Результаты наблюдений за состоянием кроветворения у жителей прибрежных сел реки Течи свидетельствуют о том, что механизмы адаптации к многолетнему хроническому облучению в диапазоне низких и промежуточных доз в большинстве случаев являются достаточно эффективными. Механизм толерантности кроветворной ткани к хроническому облучению, как показало наше исследование, имеет сложную природу и обусловлен комплексом субклеточных, клеточных, тканевых, системных и организменных адаптивных реакций на хроническое облучение.

Можно предположить, что процесс радиоадаптации реализуется одновременно на различных уровнях организации живой системы, вовлекая разнообразные механизмы. Клеточные ответы на малые дозы представляют начальный и наиболее важный этап адаптации живой системы, определяющий все последующие процессы адаптации тканей, органов и систем, организма в целом. Малые дозы редкоионизирующих излучений низкой мощности вызывают спектр

биохимических и функциональных клеточных и тканевых ответов в различных клетках млекопитающих, что выражается как в их повреждении, так и в адаптивных ответах клеток. Последние проявляются с задержкой на несколько часов и могут продолжаться несколько недель. За исключением апоптоза, адаптивные ответы не наблюдаются при больших дозах облучения.

Процесс клеточной радиоадаптации связан главным образом с уменьшением количества повреждений вследствие снижения числа повреждений на стадии их возникновения за счет активации системы антиоксидантной защиты, активации систем репарации повреждений ДНК и апоптотической гибели наиболее радиочувствительных клеток.

В настоящее время трудно сказать, как механизмы адаптации интегрируются в клетке, ткани и организме. Однако многие исследования указывают, что клетки млекопитающих отвечают на радиационно-индуцированное повреждение синтезом протеинов, вовлеченных в передачу сигнала в клетке, и повышением экспрессии генов, связанных с контролем роста клетки и репарацией ДНК. Предполагается, что сигналом для клеточного ответа является наличие двуникового разрыва ДНК. Сигнал повреждения через различные киназы индуцирует гены раннего ответа, продукты которых инициируют каскад белок-ДНК взаимодействий и регулируют транскрипцию генов, в конечном счете приводя к специфическим биологическим ответам. Многие гены, реагирующие на стресс, индуцируются ИИ, но ключевую роль в создании фенотипа радиорезистентности играют гены, контролируемые клеточный цикл, апоптоз и репарацию ДНК.

Эти ответы включают активацию поздних генов, способствуют продукции факторов роста и цитокинов, запускают репарацию ДНК и регулируют клеточный цикл. Индукция процесса репарации потенциально летальных повреждений осуществляется опосредованно через несколько полипептидов и факторов роста, действующих через аутокринную (клетка выделяет факторы, регулирующие собственную функцию) и паракринную (регулирующие другие клетки) регуляцию. NF- κ B — транскрипционный фактор ответа на стресс — активно вовлекается в АФК-индуцированный апоптоз. Предложена гипотеза, согласно которой некоторые радиационно-индуцированные гены отвечают на стресс в результате NF- κ B-индуцированной экспрессии марганцевой супероксиддисмутазы, ведущей к активации транскрипционных факторов, которые контролируют реакции на стресс. Белки теплового шока реагируют на действие малых доз ИИ неспецифически.

ГЛАВА 2

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАДИОАДАПТАЦИИ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НИЗКОИНТЕНСИВНОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Исследование ответа клеток на действие малых доз ИИ имеет принципиальное значение для понимания механизмов адаптации к радиационному воздействию. Радиоадаптация направлена, с одной стороны, на реализацию стратегии выживания клетки после облучения, с другой стороны, на сохранение генетического гомеостаза клетки. Наиболее наглядно радиоадаптация клеток прослеживается при хроническом облучении. Это связано с тем, что организм способен переносить значительные дозы хронического облучения без нарушения функции облученных тканей и органов в целом. Такой механизм ответа клеток на хроническое облучение имеет сложную природу и связан, прежде всего, с комплексом реакций, протекающих на молекулярном и клеточном уровнях.

На сегодняшний день непосредственное повреждение ДНК считается основным инициирующим событием, при котором радиационное повреждение клеток приводит к развитию отдаленных эффектов облучения. Однонитевые или двунитевые повреждения ДНК могут стать главной причиной повреждения хромосом, гибели клеток или онкогенной трансформации. Однако при облучении в диапазоне малых доз важную роль играют генетический фон и немишенные эффекты.

К основным системам поддержания генетического гомеостаза клетки относятся репарация повреждений ДНК, контроль клеточного цикла и апоптоза, антиоксидантная и иммунная системы. Эти системы формируют ключевые звенья в защите организма от пролиферации клеток, имеющих повреждения ДНК. Вследствие чего конечный эффект воздействия ионизирующего излучения определяется балансом между повреждениями генетического материала и восстановительными процессами. Поскольку человеческая популяция генетически неоднородна, эффективность работы систем поддержания целостности генома у разных людей может существенно варьировать, вследствие чего ответ на облучение, индивидуальная

радиочувствительность и радиоадаптация могут зависеть не только от пола, возраста и состояния здоровья, но еще и от генетического статуса индивидуума.

2.1. Апоптотическая гибель лимфоцитов и мутации Т-клеточного рецептора в отдаленные сроки после радиационного воздействия

Реакции клеток и тканей на облучение связаны не только с цитотоксическим действием радиации, что характерно для острого облучения в высоких дозах, но также обусловлены разнообразными функциональными ответами клеток и тканей на облучение. Последнее характерно для малых доз ионизирующей радиации и хронического облучения с низкой мощностью дозы [17].

В ряде исследований показано, что у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, даже в отдаленные сроки после облучения регистрируется повышенный уровень мутаций в генах Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) [18–20]. Аналогичные результаты отмечались в отдаленные сроки и у населения прибрежных сел реки Теча, которое подверглось хроническому аварийному облучению [21, 22].

Согласно исследованию частоты лимфоцитов периферической крови с мутациями TCR у облученных лиц, проведенному спустя 60 лет после начала хронического радиационного воздействия на реке Теча, регистрируется повышение частоты CD3⁺CD4⁺-клеток. Исследование TCR мутаций проводилось методом проточной цитометрии с использованием упрощенного протокола анализа частоты CD3⁺CD4⁺-клеток. В группе облученных лиц частота CD3⁺CD4⁺ клеток составила 0,33 %, что статистически значимо выше по сравнению с группой необлученных лиц, где частота CD3⁺CD4⁺ клеток составила 0,11 % ($p = 0,03$) [23].

Несмотря на то что в последние десятилетия годовая мощность дозы облучения в популяции когорты реки Теча достигла уровня фоновых значений, регистрируемые повышения TCR мутаций у облученных лиц свидетельствуют о несостоятельности защитных систем организма, таких как репарация, контроль клеточного цикла и апоптоз.

Для оценки апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови у лиц, подвергшихся хроническому радиационному облучению, методом проточной цитометрии исследовались следующие показатели: ранняя стадия апоптоза, которая оценивалась по показателю

экспрессии мембранного белка фосфатидилсерина на поверхности мембраны; поздняя стадия апоптоза, оцениваемая по показателю фосфатидилсерина на поверхности мембраны и проникновению ДНК-тропного красителя пропидий йодида в клетку; фрагментация ДНК. Также проводилась оценка количества лимфоцитов, экспрессирующих апоптотический рецептор CD95⁺ [24].

Всего было обследовано 240 облученных лиц, средняя индивидуальная доза облучения красного костного мозга в исследуемой группе составила $0,94 \pm 0,05$ Гр (0,001–4,457 Гр).

В табл. 5 представлена частота клеток с активационным рецептором смерти CD95⁺-клеток на ранней стадии апоптоза, на стадии фрагментации ДНК и поздней стадии апоптоза.

В группе хронически облученных лиц наблюдается статистически значимое снижение количества CD95⁺-лимфоцитов по сравнению с группой необлученных лиц, однако в связи с тем, что количество

Таблица 5

Частота (%) апоптотических лимфоцитов крови у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию

Группы	CD95 ⁺ -клетки Медиана (25–75 %)	Ранняя стадия апоптоза Медиана (25–75 %)	Клетки с фрагментацией ДНК Медиана (25–75 %)	Поздняя стадия апоптоза Медиана (25–75 %)
Облученные лица	1,24 (0,44–3,08) $p^* = 0,006$	4,75 (2,73–7,35) $p = 0,001$	0,13 (0,05–0,33)	0,12 (0,04–0,24) $p = 0,001$
До 0,2 Гр	1,33 (0,57–2,16) $p = 0,03$	4,44 (2,45–7,84) $p = 0,02$	0,16 (0,085–0,56) $p = 0,05$	0,12 (0,03–0,28) $p = 0,001$
0,21–1,5 Гр	1,17 (0,41–2,85) $p = 0,04$	5,08 (2,73–6,82) $p = 0,002$	0,13 (0,03–0,30)	0,12 (0,04–0,23) $p = 0,001$
Более 1,5 Гр	1,5 (0,66–6,0)	4,86 (4,17–8,31) $p = 0,02$	0,12 (0,05–0,29)	0,12 (0,07–0,23) $p = 0,001$
Необлученные лица	2,74 (1,1–6,07)	0,73 (0,05–5,69)	0,12 (0,04–0,35)	0,01 (0,01–0,05)

Примечание. * p – статистически значимые различия с группой необлученных лиц.

клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза статистически значимо выше по сравнению с необлученными пациентами, вероятно, реализуется р53-зависимый митохондриальный путь апоптоза. Однако стоит отметить, что количество клеток с фрагментацией ДНК в группе облученных пациентов не отличалось от данных необлученных лиц.

При исследовании апоптотической гибели лимфоцитов в дозовых подгруппах было выявлено, что в дозовых подгруппах «до 0,2 Гр» и «0,21–1,5 Гр» количество активированных CD95⁺-лимфоцитов статистически значимо ниже по сравнению с необлученными пациентами, а в дозовой подгруппе «более 1,5 Гр» различия отсутствуют. Частота апоптоза на ранней и поздней стадиях статистически достоверно повышена во всех дозовых подгруппах облученных лиц по сравнению с необлученными пациентами. Количество клеток с фрагментацией ДНК статистически значимо повышается только в дозовой подгруппе «до 0,2 Гр» по сравнению с необлученными лицами. Интересным является тот факт, что у пациентов, подвергшихся хроническому облучению в диапазоне малых доз (до 0,2 Гр), регистрируется повышение уровня гибели клеток на всех стадиях апоптоза, включая фрагментацию ДНК.

С целью выявления сублетальных повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и оценки адаптационных способностей были применены дополнительные нагрузочные тесты *in vitro* на культуре лимфоцитов, выделенных из периферической крови у лиц, перенесших хроническое радиационное воздействие. Для этого суспензию лимфоцитов облучали в дозе 1 Гр и инкубировали 5 и 24 ч. Результаты по дополнительным нагрузочным тестам представлены в табл. 6.

В культуре лимфоцитов, выделенных у хронически облученных пациентов, после 5 ч инкубации наблюдается статистически значимое повышение частоты клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза по сравнению с культурой лимфоцитов, выделенных у необлученных пациентов. Спустя 24 ч инкубации лимфоцитов *in vitro* также сохраняется статистически значимое повышение частоты лимфоцитов на ранней и поздней стадиях апоптоза у облученных пациентов по сравнению с необлученными. Кроме того, регистрируется статистически значимое повышение количества клеток на стадии фрагментации ДНК у облученных пациентов по сравнению с необлученными.

Частота (%) апоптотических и некротических лимфоцитов крови у хронически облученных лиц и в группе сравнения после нагрузочных тестов *in vitro*

Вид нагрузки	Группы	Ранняя стадия апоптоза Медиана (25–75 %)	Клетки с фрагментацией ДНК Медиана (25–75 %)	Поздняя стадия апоптоза Медиана (25–75 %)
Исходный уровень	Облученные	4,75 (2,73–7,35) <i>p</i> * = 0,001	0,13 (0,05–0,33)	0,12 (0,04–0,24) <i>p</i> = 0,001
	Необлученные	2,74 (1,1–6,07)	0,73 (0,05–5,69)	0,01 (0,01–0,05)
Инкубация 5 ч	Облученные	6,01 (3,9–10,58) <i>p</i> = 0,01	0,43 (0,14–0,9)	0,23 (0,04–0,59) <i>p</i> = 0,04
	Необлученные	0,86 (0,55–1,69)	0,57 (0,19–1,21)	0,01 (0,01–0,74)
1 Гр+ инкубация 5 ч	Облученные	6,86 (3,63–11,10) <i>p</i> = 0,01	0,66 (0,23–1,27)	0,09 (0,02–0,28)
	Необлученные	0,95 (0,5–2,76)	0,53 (0,25–1,32)	0,01 (0,01–0,14)
Инкубация 24 ч	Облученные	19,64 (10,84–34,25) <i>p</i> = 0,01	0,76 (0,26–3,19) <i>p</i> = 0,004	2,60 (0,83–8,07) <i>p</i> = 0,01
	Необлученные	8,34 (5,31–18,2)	0,38 (0,09–1,54)	0,02 (0,01–0,12)
1 Гр+ инкубация 24 ч	Облученные	19,9 (12,28–31,29)	1,14 (0,36–8,11)	1,41 (0,53–4,34) <i>p</i> = 0,01
	Необлученные	15,8 (10,42–25,9)	0,94 (0,19–4,7)	0,02 (0,01–0,06)

Примечание. **p* – статистически значимые различия с группой необлученных лиц.

В случае если инкубации предшествовало дополнительное облучение *in vitro* в дозе 1 Гр, то в группе облученных пациентов статистически значимое повышение регистрировались после 5 и 24 ч

инкубации по показателю ранней стадии апоптоза по сравнению с необлученными лицами.

Таким образом, как и в исходном уровне, спустя 5 ч инкубации регистрируется повышение апоптотической гибели на ранней и поздней стадиях апоптоза, что может быть связано с реакцией наиболее чувствительной фракции лимфоцитов на выделение из крови. Однако повышение количества клеток с фрагментацией ДНК спустя 24 ч в группе облученных лиц свидетельствует в пользу наличия популяции клеток, имеющих сублетальные повреждения.

Таким образом, повышение мутаций TCR и результаты исследования клеточной гибели у лиц, проживающих в прибрежных селах реки Течи, косвенно свидетельствуют о снижении адаптации и нестабильности генома лимфоцитов периферической крови при хроническом облучении человека.

Выявленная активация исходной апоптотической гибели лимфоцитов в отдаленные сроки после начала хронического радиационного воздействия, вероятно, обусловлена повреждениями генетического аппарата, которые могли возникнуть как *de novo*, так и быть переданы популяцией стволовых кроветворных клеток и долгоживущих зрелых клеток, способных к делению. О наличии сублетальных повреждений свидетельствует повышение частоты апоптотической гибели на ранней и поздней стадиях апоптоза и количества клеток с фрагментацией ДНК спустя 24 ч инкубации. Кроме этого, снижение CD95⁺-активированных клеток у облученных пациентов указывает на митохондриальный путь реализации апоптоза, который возникает вследствие нарушения внутриклеточных процессов, в то время как механизм индукции Fas/Apo-1 (CD95⁺) опосредованного апоптоза является физиологическим и стандартным для большинства клеток, в том числе активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [25].

Вероятно, в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия основной вклад в реализацию апоптотической гибели лимфоцитов вносят не непосредственное повреждение ДНК ионизирующей радиацией, а генетические механизмы поддержания стабильности генома: репарация, регуляция клеточного цикла и апоптотической гибели, антиоксидантная защита.

Таким образом, можно предположить, что изменения в геноме кроветворных клеток, возникшие в результате воздействия ионизирующей радиации в первые 10 лет облучения, могли сохраняться

в течение длительного времени. В качестве одной из причин этого можно рассматривать нарушения согласованности процессов репарации повреждений, с одной стороны, апоптоза и контроля клеточного цикла, с другой стороны. Данные нарушения в отдаленные сроки хронического облучения могли внести вклад в повышение уровня хромосомных aberrаций, частоты соматических мутаций по показателю TCR в лимфоцитах периферической крови облученных лиц, а также увеличению рисков развития онкологических заболеваний у членов когорты реки Течи.

2.2. Ассоциативные связи однонуклеотидных полиморфизмов генов с апоптозом и иммунным ответом

Как упоминалось выше, к основным системам поддержания генетического гомеостаза клетки и обеспечения радиоадаптации относятся репарация повреждений ДНК, контроль клеточного цикла и апоптоза, антиоксидантная и иммунная системы. Эти системы формируют ключевые звенья в защите организма от пролиферации клеток, имеющих повреждения ДНК и являющихся потенциально опасными в отношении канцерогенеза.

Ключевую роль в реализации иммунного ответа, а также ряда физиологических функций организма играет система цитокинов. Цитокины являются наиболее универсальной системой регуляции, поскольку могут синтезироваться практически всеми ядродержащими клетками организма и способны проявлять биологическую активность как дистантно, так и при межклеточном контакте. На уровне целого организма цитокины выполняют интегративную роль, осуществляя взаимодействие между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами.

Любые изменения или нарушения в работе апоптоза и иммунной системы могут иметь серьезные последствия для клеток и организма в целом. Например, низкая активность процессов апоптоза и недостаточная функциональная активность противоопухолевого иммунитета могут приводить к накоплению многочисленных клонов aberrантных клеток с высокой вероятностью малигнизации.

При этом существенное влияние на модификацию ответа организма на радиационное воздействие в диапазоне малых доз или хронического облучения оказывает генетический статус индивидуума.

Крупномасштабные международные проекты по полногеномному исследованию однонуклеотидных полиморфизмов генов (ОНП) свидетельствуют об их роли в формировании признака, а также риске развития различных заболеваний [26].

ОНП представляют собой замены одного нуклеотида в последовательности ДНК представителей одного вида и могут быть представлены в популяции двумя, тремя или четырьмя вариантами [27].

Молекулярный механизм действия ОНП активно изучается. Находясь в кодирующей части генома, они могут приводить к замене аминокислоты, что выражается в изменении структурных и функциональных свойств кодируемого белка, влиять на функционирование генных сетей и приводить к фенотипическим нарушениям на уровне организма. В случае если ОНП располагается в некодирующей области (энхансерах, донорах сплайсинга и акцепторных сайтах интронов), это может приводить к изменению последовательности сайта связывания транскрипционных факторов, сплайсинга и нарушению функций на уровне транскрипции и трансляции. Такие ОНП способны влиять на уровень экспрессии генов также путем изменений в сайтах связывания, образования новых сайтов или изменения средства различных транскрипционных факторов. В частности, замены в последовательности интронов могут инициировать аберрантный сплайсинг пре-иРНК, которая может транслироваться в аберрантный белок, что является одной из причин генетических заболеваний и часто встречается при раке [28]. Кроме того, интроны часто участвуют в регуляции экспрессии генов и ДНК-белковых взаимодействий. Исследования показали, что порядка 70 % ОНП, попадающих в эти регионы, способны влиять на связывание белков с ДНК. Это проявляется не только на уровне транскрипции, но и на способности организма реагировать на внешние сигналы. Согласно результатам компьютерного моделирования было показано, что среди всех ОНП 70 % являются нейтральными, 30 % могут обуславливать заболевания полигенного характера. При этом среди ОНП, находящихся в кодируемой области и связанных с заболеваниями, 90 % понижают стабильность белковой молекулы [29].

Хорошо известно, что клетки в ответе на воздействие ионизирующей радиации обнаруживают индивидуальную вариабельность, и это может быть обусловлено вариабельностью в экспрессии регуляторных молекул и определяться генетическим полиморфизмом.

В связи с этим роль генетического фактора в формировании радиоадаптации и индивидуальной радиочувствительности может быть значительной и соответствовать полигенной модели.

В исследовании проводился анализ однонуклеотидных полиморфизмов, находящихся в генах, кодирующих белки и ферменты, принимающие участие в апоптозе, остановке клеточного цикла, а также генах, кодирующих регуляторные цитокины. В табл. 7 указан перечень всех отобранных генов, идентификационный номер ОНП, тип замены и функция продукта гена.

В качестве показателя апоптотической гибели клеток оценивалась фрагментация ДНК методом TUNEL на проточном цитометре. В качестве показателей, характеризующих функциональное состояние

Таблица 7

Характеристика исследуемых генов и полиморфных участков

Ген/полиморфизм	Тип замены*	Продукт гена и его функция
<i>Гены контроля клеточного цикла и апоптоза</i>		
ATM rs664677	Intron variant	Продукт гена – серин-протеиновая киназа. Активирует остановку клеточного цикла при двунитевых разрывах ДНК, апоптозе, генотоксическом стрессе, вызванном действием ионизирующего и ультрафиолетового излучения, является маркером повреждения
TP53 rs1042522	Missense variant	Продукт гена – транскрипционный фактор p53. Регулирует экспрессию генов клеточного цикла, вовлеченных в процессы апоптоза, репарации ДНК, изменений метаболизма, вызванных различными воздействиями
MDM2 rs2279744	Intron variant	Протоонкоген, продукт гена – ядерно локализованная E3 убиквитинлигаза. Способствует образованию опухолей путем таргетной супрессии ряда белков, в том числе белка tp53
CDKN1A rs1801279	Missense variant	Продукт гена – белок p21. Взаимодействует с комплексом Cyclin-CDK2/CDK1, вызывая длительную остановку клеточного цикла

Ген/полиморфизм	Тип замены*	Продукт гена и его функция
BCL-2 rs2279115	5'UTR variant	Ген кодирует синтез белка bcl2, который является одним из основных регуляторов апоптотической гибели клеток. Белок локализован в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и перинуклеарной мембране. Он подавляет апоптоз, его онкогенная активность связана со способностью подавлять гибель опухолевых клеток
BAX rs4645878	Upstream gene variant	Продукт гена — белок bax. Активирует апоптоз путем связывания с мембраной митохондрий и высвобождением цитохрома С, который вызывает клеточную гибель
<i>Гены иммунной системы</i>		
IL1B rs1143634	Synonymous variant	Продукт гена — провоспалительный цитокин ИЛ-1β. Является хемоаттрактантом для полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, индуцирует синтез простагландинов, активацию Т- и В-клеток, пролиферацию фибробластов и продукцию коллагена, способствует дифференцировке Th17-клеток
IL4 rs2070874	5'UTR variant	Продукт гена — противовоспалительный цитокин ИЛ-4, который продуцируется Th2-клетками, участвует в активации В-клеток, способствует развитию В-клеточного ответа, регулирует соотношение Th1/Th2-ответа. Принимает участие в воспалительном процессе, опосредованном канцерогенезом
IL6 rs1800795	Intron variant	Продукт гена — цитокин ИЛ-6. Обладает широким спектром биологических функций. Является индуктором реакции воспаления, моноцитов, нервных клеток. Может способствовать индукции миеломы и плазмцитомы
IL8 rs4073	Upstream gene variant	Продукт гена — провоспалительный цитокин ИЛ-8. Является хемоаттрактантом для нейтрофилов, базофилов и Т-клеток. Активирует нейтрофилы и способствует их экстравазации

Ген/полиморфизм	Тип замены*	Продукт гена и его функция
IL10 rs1800872	Upstream gene variant	Продукт гена — противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Ингибирует синтез ряда цитокинов ИЛ-2, ИЛ-3, TNF и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
IL12 rs3212227	3'UTR variant	Продукт гена — ИЛ-12. Выступает в роли связующего звена между врожденным и приобретенным иммунитетом, вызывая активацию Th1-клеток, НК-клеток, а также стимулируя дифференцировку Т-цитотоксических лимфоцитов. Способствует покиданию зрелыми клетками крови красного костного мозга, участвует в формировании экстрамедуллярных очагов кроветворения. В ряде исследований на мышах показана противоопухолевая и антиметаболическая активность
TNF-α rs361525	Upstream gene variant	Продукт гена — фактор некроза опухоли. Секретируется макрофагами и индуцирует гибель клеток, в том числе опухолевых. Индуцирует секрецию ИЛ-1

* По данным полногеномной базы данных 1000 genome, версия GRCh37. p13.

иммунной системы, исследовались: абсолютное и относительное количество лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, CD3⁺-, CD3⁺CD4⁺-, CD3⁺CD8⁺-, CD19⁺-, CD16⁺CD56⁺-, CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов в крови, а также уровни ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α в сыворотке крови.

Согласно результатам, представленным в табл. 8, было выявлено статистически значимое повышение частоты апоптоза лимфоцитов у носителей условно патологического гомозиготного генотипа А/А полиморфизма rs1801270 гена, контролирующего остановку клеточного цикла CDKN1A (0,81 %), по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами С/С и С/А (0,31 %; $p = 0,003$).

У носителей минорного генотипа А/А полиморфного участка rs1800872 гена IL10 регистрировалось статистически значимое увеличение содержания ИЛ-10 в сыворотке крови по сравнению с носителями генотипов С/С и А/С.

Таблица 8

**Связь полиморфных участков генов
с показателями апоптоза и иммунной системы у лиц,
подвергшихся радиационному воздействию**

Модель	Генотип (N)	Среднее количество клеток (SE)	Различие (ДИ 95 %)	p
CDKN1A rs1801270				
<i>Апоптотическая гибель лимфоцитов</i>				
Рецессивная	C/C—C/A (95) A/A (7)	0,39 (0,01) 0,81 (0,2)	0,00 0,51 (0,2—0,8)	0,003
IL2 rs2069762				
<i>Абсолютное количество CD3⁺-лимфоцитов</i>				
Рецессивная	A/A—A/C (144) C/C (25)	1,45 (0,05) 1,72 (0,17)	0,00 0,27 (0,01—0,53)	0,04
<i>Относительное количество CD3⁺-лимфоцитов</i>				
Рецессивная	A/A—A/C (147) C/C (25)	67,83 (0,71) 71,99 (1,91)	0,00 4,15 (0,45—7,86)	0,03
<i>Абсолютное количество CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов</i>				
Рецессивная	A/A—A/C (142) C/C (25)	0,12 (0,01) 0,2 (0,03)	0,00 0,07 (0,03—0,12)	0,001
<i>Относительное количество CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов</i>				
Рецессивная	A/A—A/C (160) C/C (29)	5,8 (0,32) 8,47 (1,14)	0,00 2,66 (0,88—4,45)	0,004
IL6 rs1800795				
<i>Относительное количество CD4⁺-лимфоцитов</i>				
Доминантная	G/G (64) G/C—C/C (96)	39,98 (1,09) 42,82 (0,86)	0,00 2,84 (0,15—5,53)	0,04
IL12 rs3212227				
<i>Абсолютное количество нейтрофилов</i>				
Доминантная	A/A (114) A/C—C/C (103)	3,39 (0,11) 3,76 (0,13)	0,00 0,37 (0,04—0,71)	0,03
IL10 rs1800872				
<i>Содержание ИЛ-10</i>				
Рецессивная	C/C—C/A (200) A/A (18)	12 (1,05) 19,8 (5,05)	0,00 7,81 (0,34—15,28)	0,04

При оценке связи ОНП генов цитокинов с количественными показателями иммунокомпетентных клеток было установлено, что у носителей генотипа C/C по полиморфному участку rs2069762 гена IL2 наблюдалось статистически значимое увеличение абсолютного и относительного количества CD3⁺-лимфоцитов и CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов по сравнению с носителями генотипов A/A и A/C. Носительство минорного аллеля C (генотипы G/C—C/C) по локусу IL6 rs1800795 было ассоциировано со статистически значимым повышением относительного количества CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов в крови по сравнению с носителями гомозиготного генотипа G/G. Также у носителей минорного аллеля C (генотипы A/C—C/C) по локусу IL12 rs3212227 регистрировалось увеличение абсолютного количества нейтрофилов по сравнению с носителями генотипа A/A.

Однонуклеотидная замена rs1801270 в гене CDKN1A приводит к замене в белке аминокислоты серин на аргинин в положении 31. Продукт гена CDKN1A — циклинзависимая киназа участвует в p53-зависимом ингибировании клеточного цикла в ответ на повреждение ДНК, вызывая длительную остановку клеточного цикла, и блокирует переход клеток из фазы G₁ в фазу S.

Однонуклеотидные замены rs1800872, rs2069762, rs1800795 и rs3212227 находятся в регуляторных областях генов IL10, IL2, IL6, IL12 соответственно. Данные замены могут оказывать влияние на транскрипционную активность гена путем изменения сайтов связывания транскрипционных факторов и влиять на процесс сплайсинга. В частности, полиморфный участок rs1800872 находится в 5'-фланкирующей области гена IL10. Согласно литературным данным, эта область ассоциирована с изменениями в продукции цитокина ИЛ-10. Вероятно, однонуклеотидная замена rs1800872 влияет на формирование сайта связывания с транскрипционным фактором ETS и тем самым изменяет экспрессию гена [30]. Цитокины ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, кодируемые соответствующими генами, принимают непосредственное участие в регуляции иммунного ответа. ИЛ-2 секретируется Т-хелперами 1-го типа и является провоспалительным цитокином, регулируя Т-клеточный ответ и функциональную активность CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов. Он вызывает активацию наивных Т-киллеров и способствует их пролиферации и поликлональной дифференцировке в армированные Т-цитотоксические лимфоциты,

непосредственно участвующие в элиминации поврежденных, стареющих, мутантных, опухолевых и инфицированных клеток посредством запуска в них механизмов рецептор-зависимого или рецептор-независимого апоптоза [31]. Кроме того, ИЛ-2 усиливает цитотоксический потенциал CD16⁺CD56⁺- и CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов, трансформируя CD16⁺CD56⁺-клетки в лимфокин-активированные киллеры [32]. Полиморфизм rs2069762 находится в 5'-фланкирующем регионе гена IL2 и может влиять на сайт связывания транскрипционного фактора AP-1. Являясь провоспалительным цитокином, ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами и активированными CD3⁺-клетками, индуцирует продукцию ИЛ-2 Т-хелперами 1-го типа, тем самым стимулируя пролиферацию и дифференцировку Т-цитотоксических лимфоцитов [33]. В свою очередь ИЛ-12 вызывает пролиферацию Т-хелперов 1-го типа и Т-цитотоксических лимфоцитов, повышая цитотоксическую активность последних, усиливает пролиферацию CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов [34].

Вероятно, изученные полиморфизмы влияют на регуляторную и функциональную способности продуцируемых цитокинов и, как следствие, могут модифицировать иммунный ответ.

Наличие полиморфизмов в генах само по себе не является опасным, поскольку гены, кодирующие белки, отвечающие за поддержание целостности генома организма, являются крайне консервативными, и любые серьезные изменения, как правило, отсеиваются из генофонда, а закрепившиеся эволюционно в популяции различные точечные мутации не оказывают существенного влияния на работу генов контроля клеточного гомеостаза в нормальных условиях существования. Однако при воздействии различных неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе ионизирующих излучений, такие полиморфные варианты генов могут модифицировать нормальный ответ организма на внешнее воздействие, влиять на процессы радиоадаптации и радиочувствительности. На фоне высокой скорости мутагенеза в облученных тканях ОНП являются серьезным фактором риска в отношении развития отдаленных эффектов облучения, радиоадаптации и радиочувствительности организма. В связи с этим ОНП могут рассматриваться в качестве кандидатов генетических биомаркеров ответа клетки на радиационное воздействие.

2.3. Экспрессия генов регуляции репарации, клеточного цикла и апоптоза при хроническом радиационном воздействии

Благодаря многочисленным работам по оценке влияния радиации на геном человека, было показано, что активность генов претерпевает ряд изменений после радиационного воздействия. Модуляция экспрессии генов в ответ на ионизирующее излучение является динамическим механизмом, который зависит от множества параметров, и в первую очередь от характера облучения, поэтому не удивительно, что профиль экспрессии генов существенно отличается при действии малых и больших доз [35].

Когда речь идет о влиянии высоких доз ИИ, то, как правило, говорят об изменении экспрессии генов, продукты которых вовлечены, прежде всего, в процессы поддержания жизни клетки — репарации поврежденных участков ДНК, контроля клеточного цикла и апоптоза [36]. Однако благодаря таким работам, как [37, 38, 39], было отмечено, что облучение в диапазоне малых и средних доз индуцирует изменение экспрессии не только ключевых генов, вовлеченных в ответ на повреждение ДНК и активации клеточной смерти, но и ряда других сигнальных путей. Например, регистрируется активация генов, регулирующих синаптическую сигнализацию (Grik5, Grin1, Gria3); генов, кодирующих элементы цитоскелета и связанных с перемещением везикул; генов, кодирующих нейротрофический фактор и молекулы адгезии нейронов, принимающих участие в пролиферации и дифференцировке клетки (TGFB, ITGAX, RELB, SERPINA1, MMP12, FGF13). Все это приводит к тому, что на молекулярном уровне происходят изменения в количестве активных форм кислорода (АФК), провоспалительных цитокинов и хемокинов, понижение активности нейротрофического фактора, что связывают с нарушениями нейрогенеза и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, а также нарушением когнитивных функций. Регистрируется ослабление иммунного ответа, увеличение клеточного стресса.

Следует отметить, что данные большинства научных работ по оценке активности генов были получены при изучении раннего радиационно-индуцированного ответа. На сегодняшний день существует лишь небольшое количество исследований, рассматривающих влияние хронического радиационного воздействия на организм в отдаленный период.

Средние значения показателей транскрипционной активности генов у облученных лиц

Ген	Облученные ($M \pm SE$)	Контроль ($M \pm SE$)	<i>p</i>
ATM	0,97 ± 0,02	1,02 ± 0,02	0,086
TP53	1,02 ± 0,04	1,04 ± 0,03	0,723
MDM2	1,00 ± 0,04	1,05 ± 0,04	0,411
CDKN1A	0,96 ± 0,02	1,03 ± 0,03	0,062
BAX	1,23 ± 0,02	1,03 ± 0,03*	0,0001
BCL-2	0,89 ± 0,04	1,07 ± 0,05*	0,004
XPC	1,06 ± 0,02	1,05 ± 0,03	0,607
OGG1	0,99 ± 0,03	1,04 ± 0,04	0,320

* Достоверное различие по критерию Манна — Уитни для двух независимых выборок.

Анализ экспрессии генов у строителей, подвергшихся хроническому облучению от трансурановых радионуклидов (диапазон доз находился в пределах 0,1–113,35 мГр), показал, что спустя 3–5 лет после начала воздействия наблюдается ярко выраженное снижение экспрессии генов клеточного цикла CDKN1A и CDKN1B, в то время как экспрессия генов TP53, MAPK14, NFKB1 была заметно увеличена [40]. Благодаря появлению и совершенствованию методов транскриптомики с помощью ДНК-чипов было обнаружено изменение активности 256 генов у работников атомной промышленности с накопленными дозами около 1,9 сГр. Среди выявленных генов ведущее место занимали гены клеточного цикла, систем репарации и апоптоза [41].

Количественный анализ генов репарации (ATM, XPC, OGG1), генов клеточного цикла и поддержания целостности генома (TP53, MDM2, CDKN1A) и апоптоза (BCL-2 и BAX) был проведен среди лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию в диапазоне малых и средних доз. Материалом для исследования служила периферическая кровь 204 жителей прибрежных сел реки Течи. В группу облученных лиц вошли 125 человек, накопленные дозы которых находились в диапазоне от 0,09 до 3,51 Гр ($0,75 \pm 0,05$ Гр). Образцы крови были получены через 60–70 лет после начала воздействия. Контрольная группа была составлена из 79 лиц, проживающих в тех же населенных пунктах (в сходных социально-экономических условиях) с интенсивностью облучения ККМ, не превышавшей 1 мГр/год, и накопленной дозой менее 7 сГр за весь период своей жизни. Группу обследованных составили лица обоего пола, преимущественно трех национальностей (русские, татары, башкиры).

Принимая во внимание, что наличие тех или иных заболеваний у исследуемых лиц могут существенно оказывать влияние на количественную оценку экспрессии генов, люди, имеющие хронические воспалительные заболевания в фазе обострения, аутоиммунные, онкологические заболевания, а также принимающие цитостатические препараты и антибиотики, не были включены в выборку исследования.

При анализе средних показателей активности генов в клетках периферической крови в группе облученных лиц и контроле были выявлены статистически значимые различия для двух генов — BCL-2 и BAX. Активность генов ATM и CDKN1A характеризовалась снижением среднего значения у облученных лиц на уровне тенденции — результаты представлены в табл. 9.

Результаты регрессионного анализа, проведенного исходя из линейной модели, показали наличие зависимости транскрипционной активности генов CDKN1A и BAX от накопленной дозы облучения ККМ (рис. 4).

Продукты генов BCL-2 и BAX принимают участие в механизме реализации запрограммированной клеточной гибели. Известно, что ИИ приводит к активации гибели клетки по механизму апоптоза, это показано как для ранних эффектов, так и в отдаленном периоде

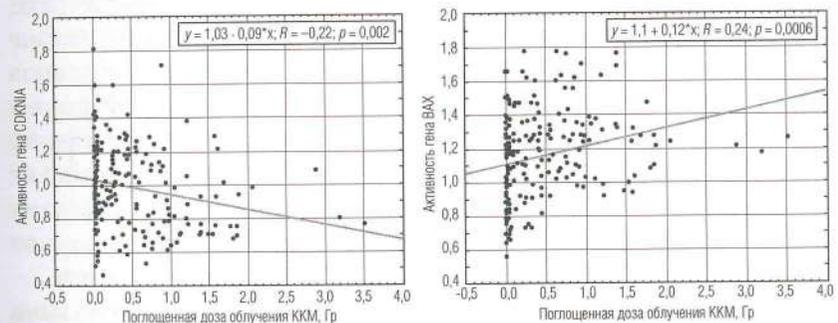


Рис. 4. Зависимость транскрипционной активности генов CDKN1A и BAX в клетках периферической крови от величины поглощенной дозы в ККМ

[42, 43, 44]. В том числе у лиц из когорты облученных на реке Тече было отмечено увеличение спонтанного уровня апоптоза [24].

Вероятно, снижение активности гена BCL-2 и повышенный уровень активности BAX могут способствовать увеличению количества клеток, погибших путем апоптоза в отдаленный период, у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Изменение регуляции генов апоптоза в отдаленный период изучалось у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии [45]. Была обнаружена дозозависимая дерегуляция процесса апоптоза как на уровне транскрипции для генов TP53, BAX, FasL, так и на уровне трансляции для белков p53 и bcl2. Гиперэкспрессией характеризовались ген FasL, участвующий в передаче сигнала для индукции апоптоза, и ген TP53.

Анализ средних показателей транскрипционной активности исследуемых мишеней показал, что экспрессия мРНК генов BCL-2 и BAX отличалась среди облученного и необлученного населения. Однако следует учитывать, что количественное снижение уровня экспрессии гена BCL-2 и повышение активности BAX у облученных лиц может являться результатом действия множества факторов, вызывающих накопление повреждений в клетке и, как следствие, усиление проапоптотического сигнала.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ В ПЕРИОД ДО РАЗВИТИЯ ЛЕЙКОЗОВ

Хотя экспериментальные данные, полученные на животных, свидетельствуют о хорошей адаптации гемопоэза к хроническому радиационному воздействию [1] в ранние сроки после начала облучения, во многих эпидемиологических исследованиях показан повышенный риск развития лейкозов у облученного населения [46, 47]. У жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки также регистрируется повышение заболеваемости лейкозами [9, 10]. Исходя из этого, можно предположить, что состояние гемопоэза в период хронического радиационного воздействия определяет радиационный риск отдаленных медико-биологических последствий облучения. В нашей работе представлены результаты ретроспективного анализа динамического состояния клеточного состава периферической крови у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию и заболевших острыми лейкозами (ОЛ) и хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

В главе 1 показано, что наиболее выраженные изменения клеточного состава периферической крови у жителей прибрежных сел реки Течи отмечались в период сбросов жидких радиоактивных отходов (1950–1956 гг.), когда регистрировались максимальные мощности дозы облучения ККМ. Наиболее часто регистрировалось снижение числа нейтрофильных гранулоцитов в крови с левым сдвигом в лейкоцитарной формуле, а также снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов. Гранулоцитопения была обусловлена задержкой дифференцировки костномозговых предшественников гранулоцитов на стадии миелоцита, значительным увеличением частоты летальных интерфазных повреждений и патологических митозов клеток гранулоцитарного ростка.

В последующем (1957–1970 гг.), по мере снижения мощности дозы облучения на ККМ до 100 мГр/год и ниже, отмечалось восстановление клеточного состава периферической крови. Через 4–6 лет от начала радиационного воздействия нормализовался уровень

лимфоцитов, а через 7–10 лет — тромбоцитов. Количество нейтрофилов восстанавливалось у подавляющего большинства жителей прибрежных сел через 20 лет после начала облучения. Столь длительное восстановление гранулоцитопоза определялось инкорпорацией в костной ткани ^{90}Sr и длительным облучением ККМ — центрального органа гемо- и иммунопоэза [48].

Большинство случаев лейкозов развивалось после 1970 г., т.е. в отдаленные сроки после облучения, когда мощность дозы облучения ККМ не превышала 1 мГр. Наибольший радиационный риск у жителей прибрежных сел реки Течи отмечен для ХМЛ: ИОР (избыточный относительный риск) составлял $3,1 \text{ Гр}^{-1}$ (95 % ДИ: 0,5–18,0) и ОЛ — $1,8 \text{ Гр}^{-1}$ (95 % ДИ: 0,4–5,9) [49]. Динамика клеточного состава периферической крови у жителей прибрежных сел реки Течи, которые впоследствии заболели лейкозами, ранее не исследовалась. Целью работы был динамический анализ клеточного состава периферической крови в период до развития у облученных лиц ХМЛ и ОЛ, ИОР которых, по данным эпидемиологических исследований, обусловлен радиацией.

Критическим органом у жителей прибрежных сел реки Течи с учетом высокой радиочувствительности ГСК и костномозговых клеток-предшественников являлся ККМ. Наибольшие дозы облучения ККМ достигали 9 Гр и были в значительной мере обусловлены поступлением ^{90}Sr с речной водой и продуктами питания местного производства. Характер динамики мощности дозы облучения ККМ у жителей прибрежных сел был типичным для аварийного облучения. Максимальные мощности доз облучения ККМ отмечались в период аварийных сбросов в реку (1949–1956 гг., и особенно в 1951 г.), когда и была сформирована большая часть (95–99 %) поглощенной в ККМ дозы. В последующие годы имело место облучение в малых дозах [48].

В исследование включены 43 случая первичных лейкозов: 21 случай ХМЛ (код по МКБ-9—205.1) и 22 случая ОЛ (коды по МКБ-9—204.0—208.0), зарегистрированные у населения прибрежных сел реки Течи на территории Челябинской и Курганской областей в период с 01.01.1953 г. по 31.12.2016 г. С учетом продолжительности латентного периода, который принимался равным 3 годам, в анализ включались случаи лейкозов, диагностированные у облученных лиц после 01.01.1953 г. Большинство случаев лейкозов — 29 (67,4 %) — были

диагностированы в отдаленном периоде, 12 случаев (27,9 %) — в период восстановления гемопоэза и лишь 2 случая (4,6 %) лейкозов зарегистрированы в период максимального радиационного воздействия.

Все случаи ХМЛ, а также острых лейкозов: лимфобластного (код по МКБ-9 — 204.0), миелобластного (код по МКБ-9 — 205.0), монобластного (код по МКБ-9 — 206.0) и эритромиелоэза (код по МКБ-9 — 207.0), включенные в анализ, были морфологически верифицированы. На случаи острых лейкозов неуточненного клеточного типа (код по МКБ-9 — 208.0) имеются данные о гистологической верификации в 73 % случаев.

Важно отметить, что клиника УНПЦ РМ на протяжении всего периода наблюдения за населением прибрежных сел реки Течи функционировала как гематологический центр, и поэтому у облученных людей регулярно оценивалось состояние крови. Клеточный состав периферической крови (КСПК) изучали с 1951 г., когда было начато медицинское обследование облученных лиц, включавшее обязательное исследование крови. Уровень гемоглобина до 1968 г. определялся с помощью гемометра Сали; количество эритроцитов и лейкоцитов подсчитывалось в камере Горяева, а тромбоцитов — в мазках, окрашенных по Фонию [50]. Позже количество клеток в периферической крови оценивалось с использованием автоматических анализаторов «Celloscope», «Пикоскел» и «Digicell-1400»; уровень гемоглобина определялся гемоглобинцианидным методом, а затем с помощью анализатора «Digicell-1400». Подсчет лейкоцитарной формулы крови в течение всего периода наблюдения проводился микроскопически в мазках, окрашенных по методу Романовского — Гимзы [51].

КСПК анализировался в следующие периоды: 1) максимального радиационного воздействия (1951–1956 гг.); 2) восстановления гемопоэза (1957–1970 гг.); 3) отдаленных последствий (после 1970 г.). КСПК также оценивался в латентном периоде лейкозов. Из исследования исключались показатели, полученные в период острых инфекционных заболеваний и обострений хронических воспалительных заболеваний, у больных с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, а также во время беременности.

Группы сравнения формировались методом «копия-пара» по этнической принадлежности, полу, возрасту (± 3 года), дозе облучения

ККМ ($\pm 0,05$ Гр) и включали 21 (для ХМЛ) и 22 (для ОЛ) облученных человека, у которых лейкозы не были диагностированы. Члены групп сравнения были представлены жителями прибрежных сел реки Течи, которые проживали в сходных социально-экономических условиях и имели аналогичный характер медицинского обслуживания. Они, так же как и члены исследуемой группы, регулярно наблюдались в клинике УНПЦ РМ. Основные параметры сравниваемых групп представлены в табл. 10.

Как видно из табл. 10, среди лиц с ХМЛ преобладали женщины, ОЛ были представлены в равной степени у лиц обоего пола. Среди больных лейкозами были славяне (в основном русские) и тюрки (татары и башкиры). Лейкозы регистрировались преимущественно у лиц пожилого возраста. Средний достигнутый возраст на время диагностики ХМЛ составил $56,14 \pm 3,49$ (возрастной диапазон: 13–77 лет), а ОЛ – $54,5 \pm 3,8$ (возрастной диапазон 13–81 год). Среднее значение поглощенной в ККМ дозы, рассчитанной с использованием дозиметрической системы реки Течи TRDS-2009 [48], на время диа-

Таблица 10

Основные характеристики исследуемых групп

Группа	Пол, %		Этническая принадлежность		Возраст на время диагностики лейкоза, лет ($M \pm m$)	Доза на ККМ, Гр ($M \pm m$)	
	Муж., %	Жен., %	Тюрки, %	Славяне, %		1951 г.	Поглощенная доза
Облученные с ХМЛ	33,3 (7)*	66,7 (14)	42,9 (9)	57,1 (12)	$56,14 \pm 3,49$ (13–77)**	$0,28 \pm 0,06$ (0,01–0,99)	$0,71 \pm 0,12$ (0,01–1,90)
Облученные без ХМЛ	33,3 (7)	66,7 (14)	42,9 (9)	57,1 (12)	$55,43 \pm 3,21$ (16–77)	$0,28 \pm 0,05$ (0,01–0,82)	$0,71 \pm 0,13$ (0,01–1,97)
Облученные с ОЛ	54,5 (12)	45,5 (10)	40,9 (9)	59,1 (13)	$54,5 \pm 3,8$ (13–81)	$0,40 \pm 0,09$ (0,01–1,60)	$0,95 \pm 0,16$ (0,01–2,54)
Облученные без ОЛ	54,5 (12)	45,5 (10)	40,9 (9)	59,1 (13)	$52,3 \pm 3,8$ (12–80)	$0,41 \pm 0,08$ (0,01–1,26)	$0,95 \pm 0,14$ (0,01–2,51)

Примечание. * – число случаев; ** – диапазон индивидуальных колебаний.

гностики ХМЛ составило $0,71 \pm 0,12$ Гр, а ОЛ – $0,95 \pm 0,16$ Гр. Диапазон индивидуальных значений доз был достаточно широк и включал людей как с малыми, так и промежуточными, и высокими дозами (см. табл. 10). В обеих исследуемых группах преобладала доля лиц с промежуточными дозами (0,1–1 Гр). У пациентов с ХМЛ она составила 52 % (11 случаев), а у больных ОЛ – 59,1 % (13 случаев). Доля лиц с ХМЛ, которые имели большие дозы (более 1,0 Гр), составила 29 % (6 случаев), а малые (менее 0,1 Гр) – 19 % (4 случая). Среди больных с ОЛ доля лиц, которые имели большие дозы, составила 31,8 % (7 случаев), а малые – 9,1 % (2 случая).

3.1. Динамика клеточного состава периферической крови у облученных людей в период, предшествующий развитию хронического миелоидного лейкоза

Как видно на рис. 5, в период максимального радиационного воздействия (1950–1956 гг.) у облученных жителей прибрежных сел реки Течи, у которых впоследствии развился ХМЛ, в периферической крови отмечались более высокие средние значения относительного

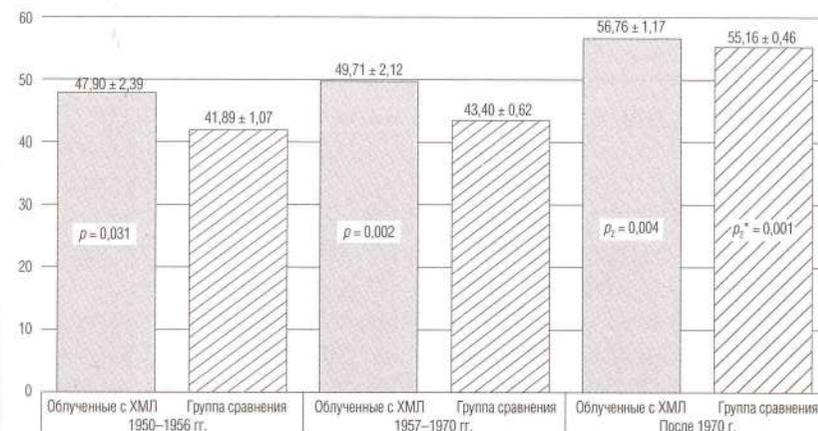


Рис. 5. Доля сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови у облученных людей изучаемых групп; p – значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ХМЛ, и группой сравнения; p_2 и p_2^* – значимость различий в периоды восстановления гемопоэза и отдаленных последствий у облученных лиц, которые впоследствии заболели ХМЛ, и в группе сравнения соответственно

($p = 0,031$) и абсолютного ($p = 0,027$; данные не приводятся) содержания сегментоядерных нейтрофилов относительно группы сравнения.

Особенностью динамики КСПК в 1957–1970 гг. у облученных лиц, у которых впоследствии развился ХМЛ, являлся стабильно повышенный уровень нейтрофилов (преимущественно за счет зрелых сегментоядерных форм) относительно группы сравнения. В период восстановления гемопоэза (1957–1970 гг.) относительное количество сегментоядерных нейтрофилов у облученных лиц с ХМЛ сохранялось повышенным ($p = 0,002$) по сравнению с группой облученных лиц, не имевших ХМЛ. Абсолютное число нейтрофилов у людей с ХМЛ составило $3,31 \pm 0,30 \cdot 10^9/\text{л}$ и статистически значимо превышало уровень в адекватной группе сравнения ($2,49 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$).

У лиц с ХМЛ в этот период также отмечалось повышение абсолютного числа лейкоцитов ($p = 0,046$), относительного ($p = 0,003$) и абсолютного ($p = 0,002$) числа всех нейтрофильных гранулоцитов (рис. 6), уровни которых соответствовали таковым у необлученных людей данного региона [4]. Относительное и абсолютное количество эозинофилов в крови, а также содержание тромбоцитов у облучен-

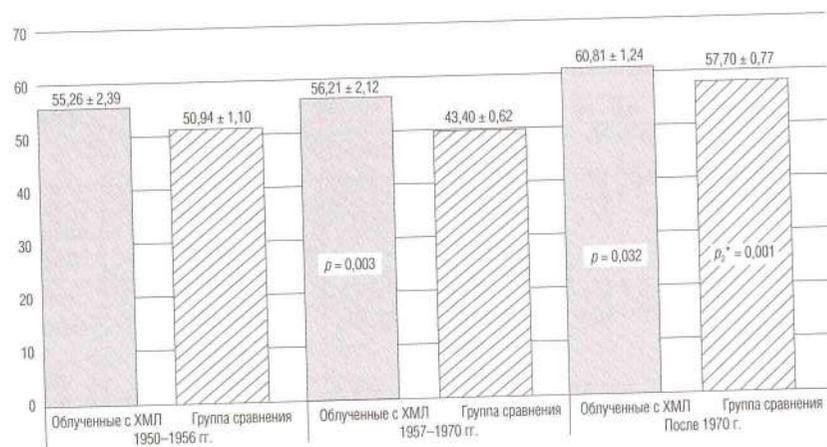


Рис. 6. Доля нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови у облученных людей изучаемых групп; p — значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ХМЛ, и группой сравнения; p_2^* — значимость различий в периоды восстановления гемопоэза и отдаленных последствий у облученных лиц группы сравнения

ных лиц, у которых впоследствии развился ХМЛ, в период восстановления гемопоэза было существенно ниже, чем у облученных лиц в сопоставимых дозах, но не имевших ХМЛ (данные не приводятся).

В отдаленный период, когда регистрировалось наибольшее число случаев лейкозов, относительное количество нейтрофильных гранулоцитов в крови у лиц с ХМЛ оставалось выше ($p = 0,032$), чем у облученных лиц без ХМЛ (см. рис. 6). Как видно из рис. 7, в отдаленные сроки продолжало снижаться количество палочкоядерных нейтрофилов, но увеличивалось количество сегментоядерных клеток. Как и в период восстановления гемопоэза у них сохранялось снижение относительного ($p = 0,009$) и абсолютного ($p = 0,002$) числа эозинофилов по сравнению с облученными людьми без ХМЛ (данные не приводятся). Принципиально отличает состояние клеточного состава периферической крови в отдаленном периоде у облученных лиц с последующим развитием ХМЛ снижение относительного ($p = 0,014$) и абсолютного ($p = 0,004$) числа лимфоцитов. Так, относительный и абсолютный уровни лимфоцитов у облученных людей с ХМЛ составили $32,15 \pm 1,28 \%$ и $1,88 \pm 0,10 \cdot 10^9/\text{л}$, а в группе сравнения — $35,35 \pm 0,69 \%$ и $2,17 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно.

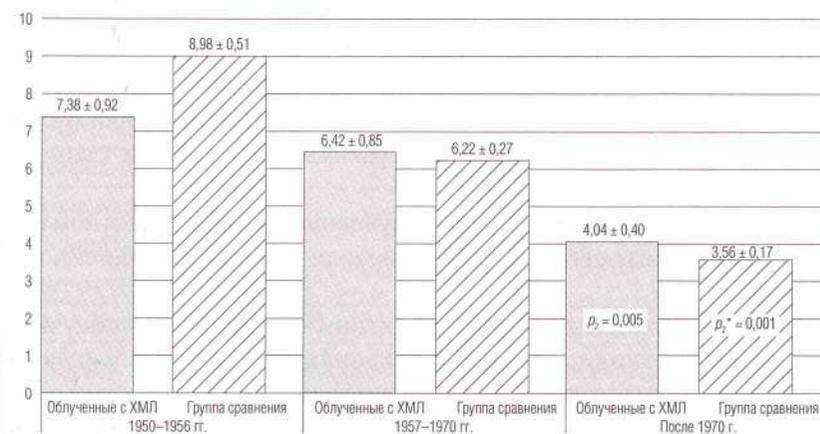


Рис. 7. Доля палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови у облученных людей изучаемых групп; p_2 — значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ХМЛ, и группой сравнения; p_2^* — значимость различий в периоды восстановления гемопоэза и отдаленных последствий у облученных лиц группы сравнения

Как видно из рис. 5–7, динамика КПСК после 1970 г. в сравниваемых группах имела односторонний характер: отмечалось повышение числа сегментоядерных нейтрофилов (более выраженное в группе сравнения), снижение количества палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов.

Динамика восстановления числа тромбоцитов у облученных лиц с ХМЛ в 1951–1970 гг. была менее очевидной, чем в группе сравнения (данные не приводятся). Уровень тромбоцитов у последних нормализовался и не отличался от такового у необлученных людей данного региона во время восстановления кроветворения [52]. У облученных людей с ХМЛ после 1970 г. количество тромбоцитов значительно возросло ($271,20 \pm 6,11 \cdot 10^9/\text{л}$) и достигло их уровня в группе сравнения ($265,32 \pm 3,34 \cdot 10^9/\text{л}$).

Сниженное содержание гемоглобина в эритроцитах у жителей бассейна реки Течи отмечалось в период максимального воздействия и восстановления гемопоза не только среди облученных людей изучаемых групп, но и среди лиц, которые не подвергались радиационному воздействию, и объяснялось белковым и витаминным дефицитом пищевого рациона населения изучаемого региона [53]. Повышение уровня гемоглобина в эритроцитах имело место на протяжении всего периода наблюдения в сравниваемых группах и было обусловлено улучшением характера питания населения региона.

Анализ варибельности показателей периферической крови во все исследованные периоды показал близость диапазонов индивидуальных значений показателей крови в сравниваемых группах (данные не приводятся).

Представлял интерес КСПК у облученных людей в латентном периоде ХМЛ, который нередко определяется как «предлейкоз» (табл. 11).

Анализ показателей крови в латентном периоде ХМЛ у облученных людей позволил отметить сохраняющийся более высокий ($p = 0,047$) уровень относительного числа нейтрофилов и снижение относительного числа лимфоцитов ($p = 0,004$). Более низкий уровень гемоглобина в латентном периоде ХМЛ, скорее всего, объясняется включением в исследуемую группу случаев лейкозов, диагностированных в 1953–1956 гг. и 1957–1971 гг., когда у жителей исследуемого региона отмечались существенно более низкие значения гемоглобина [52].

Средние значения ($M \pm m$) показателей периферической крови у облученных лиц в латентном периоде ХМЛ и в группе сравнения

Показатель	Облученные с ХМЛ	Группа сравнения
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,32 \pm 0,12$	$4,44 \pm 0,03$
Ретикулоциты, %	$3,83 \pm 1,63$	$4,09 \pm 0,29$
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$265,00 \pm 18,85$	$265,32 \pm 3,34$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,62 \pm 0,62$	$6,19 \pm 0,12$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	$6,09 \pm 1,32$	$3,56 \pm 0,17$
Нейтрофилы палочкоядерные, $10^9/\text{л}$	$0,43 \pm 0,11$	$0,24 \pm 0,02$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	$55,88 \pm 2,31$	$55,16 \pm 0,46$
Нейтрофилы сегментоядерные, $10^9/\text{л}$	$3,67 \pm 0,38$	$3,54 \pm 0,08$
Нейтрофилы, %	$61,97 \pm 2,49$ $p = 0,047$	$57,70 \pm 0,77$
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$4,07 \pm 0,42$	$3,77 \pm 0,07$
Эозинофилы, %	$1,78 \pm 0,50$	$2,34 \pm 0,15$
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	$0,15 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,01$
Базофилы, %	$1,00 \pm 0,44$	$0,19 \pm 0,03$
Базофилы, $10^9/\text{л}$	$0,09 \pm 0,04$	$0,01 \pm 0,002$
Лимфоциты, %	$28,88 \pm 2,64$ $p = 0,004$	$35,35 \pm 0,69$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$1,85 \pm 0,21$	$2,17 \pm 0,05$
Моноциты, %	$5,88 \pm 0,97$	$4,45 \pm 0,17$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,07$	$0,28 \pm 0,01$
Плазматические клетки, %	0	$0,005 \pm 0,005$
Плазматические клетки, $10^9/\text{л}$	0	$0,001 \pm 0,001$

Примечание. p – значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ХМЛ, и группой сравнения.

Таким образом, результаты исследования показывают, что наиболее важным предиктором ХМЛ у облученных людей является устойчивое повышение в периферической крови количества нейтрофильных гранулоцитов, которое наиболее отчетливо детектируется при превышении порога дозы хронического облучения (более $0,4 \text{ Гр/год}$) [54].

когда у облученных лиц развивается гранулоцитопения. Повышение числа нейтрофилов (в основном сегментоядерных) у облученных лиц, которые впоследствии заболели ХМЛ, сохранялось не только в период восстановления кроветворения, когда в ККМ преобладали регенеративные процессы, но и в более отдаленные сроки, когда реализовалось большинство случаев ХМЛ, а также в латентном периоде лейкоза. Столь длительное повышение числа нейтрофильных гранулоцитов у этих лиц свидетельствует об устойчивой гиперпластической реакции гранулоцитарного ростка кроветворения во время хронического облучения. Полученные данные согласуются с экспериментальными исследованиями на собаках. В этих исследованиях показано, что при длительном воздействии γ -излучения радиорезистентные собаки, которые демонстрировали достаточно хорошую адаптацию к хроническому радиационному воздействию и способны длительное время поддерживать в крови достаточное количество лейкоцитов и тромбоцитов вследствие присущего им изменения радиочувствительности костномозговых клеток-предшественников, склонны к развитию миелопролиферативных состояний [55].

3.2. Ретроспективный анализ клеточного состава периферической крови у облученных людей, заболевших острыми лейкозами

Как видно из табл. 11, в период максимального радиационного воздействия (1951–1956 гг.) у людей, которые впоследствии заболели ОЛ, КСПК по большинству показателей не отличался от такового в группе сравнения. У них отмечались лишь более высокие значения относительного и абсолютного содержания палочкоядерных нейтрофилов (рис. 8), тогда как доля сегментоядерных нейтрофилов была более низкой, чем у облученных лиц без ОЛ (рис. 9).

Значительное «омоложение» в лейкоцитарной формуле, по видимому, являлось свидетельством выраженных компенсаторных механизмов в костном мозге, таких как повышение пролиферативной активности и скорости созревания гранулоцитов и их предшественников, и было направлено на поддержание достаточного количества нейтрофилов в периферической крови. Однако известно, что повышение пролиферативной активности клеток всегда сопряжено с ошибками во время митоза и повышением уровня мутаций, которые являются важными событиями онкогенеза [56].

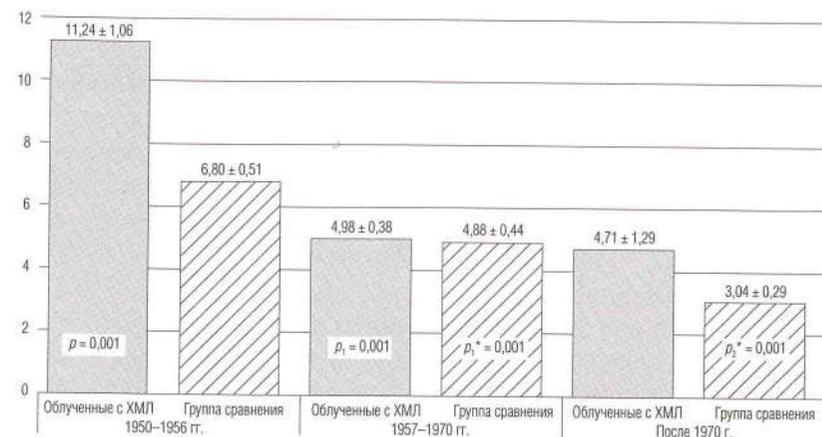


Рис. 8. Доля палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови у облученных людей изучаемых групп; p — значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ОЛ, и группой сравнения; p_1 и p_1^* — значимость различий показателей крови во время максимального радиационного воздействия и в период восстановления гемопоэза у облученных лиц, заболевших ОЛ, и в группе сравнения соответственно; p_2^* — значимость различий в периоды восстановления гемопоэза и отдаленных последствий у облученных лиц группы сравнения

Средние значения общего относительного и абсолютного количества нейтрофилов в крови у людей сравниваемых групп во время максимального радиационного воздействия не различались (рис. 10).

Более выраженные особенности КСПК у облученных лиц с ОЛ относительно группы сравнения отмечались в период восстановления гемопоэза. В 1957–1970 гг. у облученных лиц с ОЛ регистрировались более высокие значения числа сегментоядерных нейтрофилов (см. рис. 9) и суммарного их количества (см. рис. 10). В этот период у облученных людей с ОЛ по сравнению с группой сравнения наблюдались более низкие значения относительного ($2,20 \pm 0,48$ и $3,91 \pm 0,41$ %; $p = 0,006$) и абсолютного ($0,13 \pm 0,03$ и $0,24 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$; $p = 0,009$) количества эозинофилов, относительного количества лимфоцитов ($33,23 \pm 1,60$ и $37,27 \pm 1,11$ %; $p = 0,031$).

Динамика количества гранулоцитов в крови у облученных лиц с ОЛ в 1957–1970 гг. несколько отличалась от таковой у облученных людей без лейкозов. В период восстановления гемопоэза у облученных лиц с ОЛ отмечалось повышение суммарного числа нейтрофилов и сегментоядерных нейтрофилов в крови, тогда как в группе

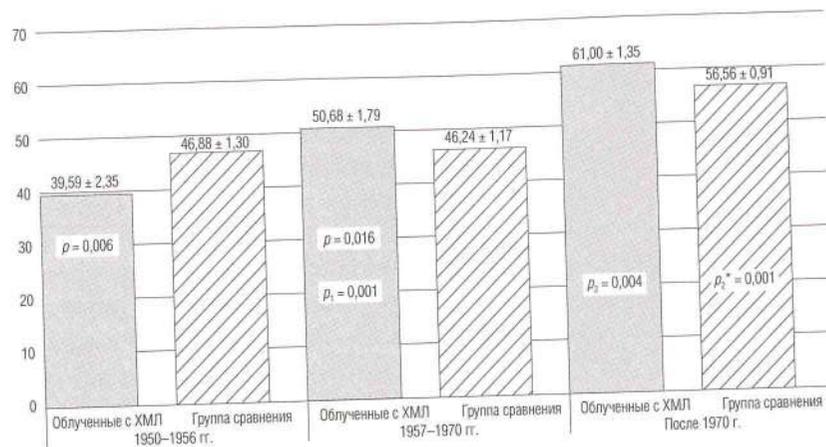


Рис. 9. Доля сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови у облученных людей с ОЛ; p — значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ОЛ, и группой сравнения; p_1 — значимость различий показателей крови во время максимального радиационного воздействия и в период восстановления гемопоэза у облученных лиц, заболевших ОЛ; p_2 и p_2^* — значимость различий в периоды восстановления гемопоэза и отдаленных последствий у облученных лиц, впоследствии заболевших ОЛ, и в группе сравнения соответственно

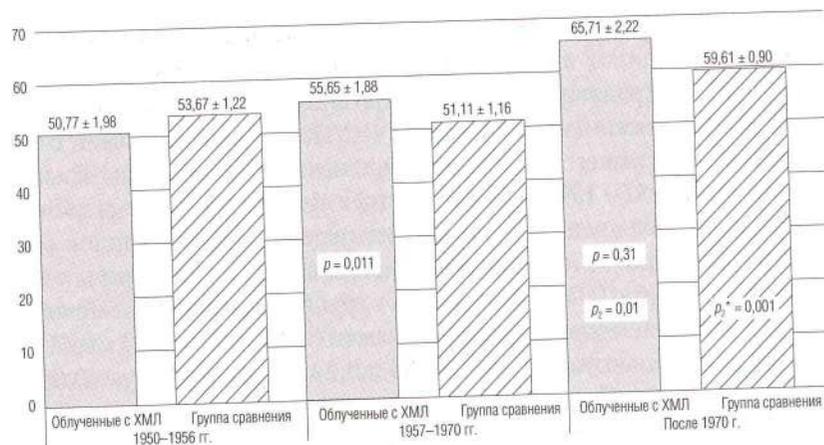


Рис. 10. Доля нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови у облученных людей изучаемых групп; p — значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ОЛ, и группой сравнения; p_2 и p_2^* — значимость различий в периоды восстановления гемопоэза и отдаленных последствий у облученных лиц, впоследствии заболевших ОЛ, и в группе сравнения соответственно

сравнения эти показатели существенно не менялись. Однако содержание палочкоядерных нейтрофилов в обеих группах снизилось до нормального уровня. Повышение количества тромбоцитов наблюдалось в обеих сравниваемых группах (данные не приводятся). Нормализация числа тромбоцитов в крови у облученных людей определялась значительным снижением мощности дозы облучения ККМ и, как следует из ранее проведенных работ [9, 53], наблюдалась у всех жителей прибрежных сел реки Течи в это время.

После 1970 г., когда мощности дозы облучения ККМ не превышали 1 мГр в год, в обеих группах облученных лиц продолжал повышаться уровень сегментоядерных нейтрофилов (см. рис. 9) и суммарное число нейтрофилов (см. рис. 10). При этом повышение относительного содержания нейтрофилов у облученных лиц с ОЛ было максимально выраженным. В отдаленные сроки у облученных лиц до развития ОЛ сохранялся более высокий уровень относительного содержания нейтрофилов в крови, чем в группе сравнения. Число молодых палочкоядерных и зрелых сегментоядерных нейтрофилов в этот период в сравниваемых группах не различалось.

Повышение количества эритроцитов (данные не приводятся), как и у облученных людей с ХМЛ, имело место на протяжении всего периода наблюдения и объяснялось улучшением белкового и витаминного пищевого рациона населения изучаемого региона в этот период [53].

В латентном периоде ОЛ у облученных людей отмечалось снижение средних значений содержания тромбоцитов, относительного содержания эозинофилов и повышение относительного содержания базофилов в крови по сравнению с облученными в сопоставимых дозах людьми, не имевшими лейкозов (табл. 12).

Анализ содержания нейтрофильных гранулоцитов разной степени зрелости, как и в период максимального радиационного воздействия, свидетельствовал о признаках «омоложения» клеток в латентном периоде ОЛ. Более низкие уровни эритроцитов и ретикулоцитов в латентном периоде ОЛ могли быть обусловлены включением в анализ случаев ОЛ, диагностированных до 1971 г., когда у жителей исследуемого региона (в т.ч. не подвергавшихся облучению) отмечались существенно более низкие значения этих показателей крови, не связанные с действием ионизирующей радиации [53]. Индивидуальная вариабельность исследованных показателей в латентном

Таблица 12

Средние значения ($M \pm m$) показателей периферической крови у облученных лиц, впоследствии заболевших ОЛ, и в группе сравнения в латентном периоде

Показатель	Облученные с ОЛ	Группа сравнения
Эритроциты, $10^{12}/л$	$4,28 \pm 0,21$ $p = 0,036$	$4,66 \pm 0,05$
Ретикулоциты, %	$1,0 \pm 0,63$ $p = 0,04$	$3,51 \pm 0,39$
Тромбоциты, $10^9/л$	$191,17 \pm 28,26$ $p = 0,001$	$274,20 \pm 6,07$
Лейкоциты, $10^9/л$	$6,21 \pm 0,45$	$6,06 \pm 0,18$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	$6,6 \pm 1,46$ $p = 0,002$	$3,04 \pm 0,29$
Нейтрофилы палочкоядерные, $10^9/л$	$0,40 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,02$
Нейтрофилы сегментоядерные, %	$49,8 \pm 3,15$ $p = 0,025$	$56,56 \pm 0,91$
Нейтрофилы сегментоядерные, $10^9/л$	$3,12 \pm 0,32$	$3,45 \pm 0,13$
Нейтрофилы, %	$56,4 \pm 2,52$	$59,61 \pm 0,90$
Нейтрофилы, $10^9/л$	$3,50 \pm 0,31$	$3,64 \pm 0,13$
Эозинофилы, %	$1,35 \pm 0,61$ $p = 0,045$	$2,44 \pm 0,24$
Эозинофилы, $10^9/л$	$0,07 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$
Базофилы, %	$0,65 \pm 0,21$ $p = 0,048$	$0,21 \pm 0,05$
Базофилы, $10^9/л$	$0,02 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$
Лимфоциты, %	$31,45 \pm 1,92$	$32,46 \pm 0,90$
Лимфоциты, $10^9/л$	$1,92 \pm 0,19$	$1,95 \pm 0,07$
Моноциты, %	$7,3 \pm 1,12$	$5,13 \pm 0,33$
Моноциты, $10^9/л$	$0,45 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,02$
Плазматические клетки, %	$0,250 \pm 0,171$	$0,008 \pm 0,008$
Плазматические клетки, $10^9/л$	$0,018 \pm 0,014$	$0,001 \pm 0,001$

Примечание. p — значимость различий средних показателей крови между облученными людьми, впоследствии заболевшими ОЛ, и группой сравнения в латентном периоде.

периоде ОЛ существенно не отличалась от таковой в группе сравнения (данные не приводятся).

Таким образом, ретроспективный анализ КСПК у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию (средняя доза на ККМ — $0,71 \pm 0,12$ Гр, диапазон индивидуальных значений $0,01 - 1,90$ Гр), у которых впоследствии развился ХМЛ, позволил отметить в период максимального радиационного воздействия более высокие уровни относительного ($p = 0,031$) и абсолютного ($p = 0,027$) числа сегментоядерных нейтрофилов в крови по сравнению с группой облученных в аналогичных дозах лиц, не имевших ХМЛ. Наиболее выраженные особенности клеточного состава периферической крови у облученных лиц, впоследствии заболевших ХМЛ, отмечались в период снижения мощности дозы облучения ККМ (менее 100 мГр/год), когда у большинства облученных лиц без ХМЛ отмечалась нормализация числа лимфоцитов, тромбоцитов и нейтрофилов в крови. Они проявлялись в устойчивом повышении количества лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и суммарно всех нейтрофильных гранулоцитов, тогда как содержание тромбоцитов и эозинофилов было снижено по сравнению с лицами, облученными в аналогичных дозах, но без ХМЛ. В отдаленном периоде, предшествующем развитию ХМЛ, у облученных лиц на фоне снижения числа лимфоцитов и эозинофилов сохранялось умеренное ($p = 0,032$) повышение относительного числа нейтрофилов в крови по сравнению с облученными людьми без ХМЛ. Периферическая кровь у облученных лиц в латентном периоде ХМЛ характеризовалась также повышенным уровнем относительного числа нейтрофилов и снижением относительного числа лимфоцитов ($p = 0,004$).

Особенностью клеточного состава периферической крови у облученных людей в период максимальных мощностей дозы облучения ККМ (до $1,6$ Гр/год), впоследствии заболевших ОЛ, являлось отчетливое «омоложение» нейтрофильных гранулоцитов крови, что проявлялось в более значительном повышении содержания палочкоядерных нейтрофилов и снижении доли зрелых сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с облученными лицами без лейкозов. В период восстановления вследствие значительного снижения мощности дозы на ККМ (до $0,1$ Гр/год) гемопоэз у облученных людей с ОЛ характеризовался повышенной регенерацией гранулоцитарного

кровотворного ростка. У них, по сравнению с людьми, облученными в аналогичных дозах, но не имевшими лейкозов, регистрировалось отчетливое повышение содержания зрелых сегментоядерных нейтрофилов на фоне снижения до нормальных значений числа палочкоядерных гранулоцитов. Другими отличительными признаками КСПК у облученных лиц с ОЛ в период, когда у большинства облученных лиц имело место восстановление клеточного состава крови, были более низкие средние значения относительного и абсолютного количества эозинофилов, относительного количества лимфоцитов. Особенностью клеточного состава периферической крови у облученных людей с ОЛ в период отдаленных последствий являлось сохранение более высоких значений общего количества нейтрофилов в периферической крови. В латентном периоде ОЛ у облученных лиц, как и во время максимального радиационного воздействия, отмечались признаки «омоложения» популяции нейтрофильных гранулоцитов, а также снижение среднего числа тромбоцитов, доли эозинофилов и повышение относительного содержания базофилов.

Таким образом, ретроспективный анализ КСПК у жителей прибрежных сел реки Течи, впоследствии заболевших ХМЛ и ОЛ, для которых был отмечен повышенный радиационный риск, позволил установить некоторые особенности содержания клеток крови и их динамики в течение 60-летнего периода наблюдения. Многолетнее устойчивое повышение числа нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови во время хронического радиационного воздействия, наиболее выраженное в период восстановления гемопоэза, можно рассматривать в качестве биологического маркера предрасположенности облученного человека к развитию ХМЛ и ОЛ в более отдаленные сроки. Особенностью состояния гранулоцитарного ростка кроветворения у лиц с последующим развитием ОЛ являлось его «омоложение», которое проявлялось в значительном повышении доли палочкоядерных нейтрофилов во время максимальных мощностей доз облучения ККМ и в латентном периоде ОЛ.

ГЛАВА 4

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА У РЫБ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

4.1. Современное состояние ихтиофауны водоемов Теченского каскада

Экосистема реки Течи (Челябинская обл., Россия) подверглась радиоактивному загрязнению в результате регламентных и аварийных сбросов жидких радиоактивных отходов в 1949–1956 гг. предприятием атомной промышленности ПО «Маяк» [57–59]. Всего в открытую гидросистему реки Течи было сброшено 76 млн м³ сточных вод общей активностью 114 ПБк [59]. В состав радиоактивных сбросов входили такие долгоживущие радионуклиды, как ⁹⁰Sr и ¹³⁷Cs, которые и сегодня являются источниками облучения гидробионтов.

С 1956 по 1965 г. верховье реки Течи было перекрыто каскадом плотин, которые позволили локализовать большую часть депонированных в верховьях реки радиоактивных веществ и предотвратить дальнейшее поступление радионуклидов в открытую гидрографическую систему Теча — Исеть — Тобол — Иртыш — Обь. В настоящее время эксплуатируется сложная гидрографическая система водоемов (водоемы В-3, В-4, В-10, В-11), плотин (плотины П-3, П-4, П-10 и замыкающая каскад водоемов плотина П-11), Левобережного (ЛБК) и Правобережного (ПБК) обводных каналов, которая получила название Теченский каскад водоемов (ТКВ).

У рыб, обитающих в водоемах ТКВ, жизненный цикл на протяжении нескольких поколений проходит в естественных природных экосистемах в условиях хронического радиационного воздействия со снижающейся мощностью дозы с максимумом, приходящимся на массивированные сбросы радиоактивных отходов в 1951–1952 гг.

В исследованиях 2007–2015 гг. было определено содержание радионуклидов в воде, донных отложениях и гидробионтах в водоемах ТКВ и проведены расчеты мощности дозы для основных экологических групп гидробионтов с использованием программного комплекса ERICA Assessment Tool 1,0 May 2009 [60, 61]. В настоящее время мощность доз облучения рыб в водоемах ТКВ (В-4, В-10, В-11) находится в диапазоне 0,8–19 мГр/сут (табл. 13).

Мощность поглощенной дозы для плотвы исследуемых водоемов, мГр/сут [60, 61]

Водоем	ШВ	В-11	В-10	В-4
Мощность поглощенной дозы	0,00009	0,8	5,1	19,3

Примечание. ШВ — Шершневоеское водохранилище; В-11, В-10, В-4 — водоемы Теченского каскада.

Такая радиоэкологическая ситуация позволяет поставить проблему оценки адаптационных возможностей у рыб при различных уровнях радиационного воздействия.

В 2012 г. в уловах из водоемов В-11, В-10, В-4 ТКВ были обнаружены рыбы аборигенных видов, характерных для Уральского региона: плотва (*Rutilus rutilus*, Linnaeus, 1758), линь (*Tinca tinca*, Linnaeus, 1758), золотой карась (*Carassius Carassius*, Linnaeus, 1758), язь (*Leuciscus idus*, Linnaeus, 1758), окунь (*Perca fluviatilis*, Linnaeus, 1758), щука (*Esox Lucius*, Linnaeus, 1758). В уловах из водоема В-3 были обнаружены только плотва и карась.

С целью выявления биологических эффектов хронического радиационного воздействия были выполнены обследования рыб водоемов ТКВ и водоемов сравнения.

При проведении цитогенетических исследований в периферической крови у плотвы из водоемов В-4, В-10 и В-11 наблюдалось статистически значимое двукратное повышение частоты эритроцитов с микроядрами и эритроцитов с пикнозом ядра [62]. Однако в этом диапазоне доз не было выявлено зависимости частоты эритроцитов с микроядрами от мощности дозы облучения.

Похожие эффекты получены при исследовании гидробионтов в водоемах зоны отчуждения Чернобыльской АЭС: не зарегистрировано четкой линейной зависимости между мощностью поглощенной дозы и уровнем повреждений хромосом в тканях гидробионтов [63]. Однако авторы указывают, что, несмотря на годы, прошедшие после аварии на ЧАЭС, высокий уровень содержания радионуклидов в компонентах водных экосистем зоны отчуждения продолжает оказывать существенное повреждающее воздействие на представителей водных биоценозов, обуславливая повышенный уровень хромосомного мутагенеза и связанную с этим репродуктивную гибель клеток в тканях гидробионтов.

Методом ДНК комет не выявлено существенного изменения состояния ядерной ДНК в клетках крови у плотвы водоема В-11 (мощность дозы 0,8 мГр/сут) по сравнению с плотвой Шершневоеского водохранилища (ШВ). У плотвы из водоемов В-10 (мощность дозы 5,2 Гр/сут) и В-4 (мощность дозы 19,5 мГр/сут) регистрируется повышение исходного уровня повреждения ДНК [64]. Также у плотвы из водоемов В-10 и В-4 было выявлено, что повышение исходного уровня повреждения ДНК сопровождается существенно более высоким уровнем индуцируемых тест-нагрузкой (воздействием γ -излучения *in vitro* в дозе 3 Гр) повреждений ДНК и активизацией процессов репарации ядерной ДНК эритроцитов периферической крови рыб. Повышение репаративных процессов в клетке может рассматриваться как реакция на хроническое радиационное воздействие, которая вносит существенный вклад в адаптационные возможности на клеточном, системном, организменном и популяционном уровнях.

Оценка морфометрических показателей (интегральные показатели, отражающие физиологическое состояние организма) у плотвы в возрасте 4+ из радиоактивно загрязненных водоемов показала, что не наблюдается принципиальных изменений показателей роста плотвы (линейный размер и масса тела, коэффициент упитанности) по сравнению с одновозрастными особями водоема сравнения (ШВ) [65].

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что физиологические и/или генетические адаптации в популяциях рыб позволяют им приспосабливаться к существующим в водоемах ТКВ уровням радиационного воздействия.

4.2. Состояние эритропоэза у рыб, обитающих в реке Тече

Система крови является одной из интегративных систем, позволяющих проследить сдвиги на различных уровнях функционирования организма, к тому же кроветворная система является одной из наиболее радиочувствительных. Поэтому оценка гемопоэза при радиационном воздействии является одним из наиболее информативных и часто используемых показателей в радиобиологических исследованиях.

Дыхательная функция относится к приоритетной в организме при выборе стратегии адаптации. Следовательно, в сложных условиях обитания в кроветворной системе эритропоэз имеет преимущество

перед остальными направлениями гемопоза. У рыб отсутствует костный мозг, и очагами кроветворения являются жаберный аппарат (эндотелий сосудов и ретикулярный синцитий, сосредоточенный у основания жаберных лепестков), кишечник (слизистая), сердце (эпителиальный слой и эндотелий сосудов), почки (ретикулярный синцитий между канальцами), селезенка, периферическая кровь [66]. Это позволяет оценивать состояние эритропоза у рыб по показателям периферической крови.

В 2008–2016 гг. сотрудниками ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России при поддержке Норвежского агентства по радиационной защите (проект М14-11/18) выполнены исследования ихтиофауны реки Течи.

После строительства ТКВ исток реки Течи формируется ниже плотины П-11 за счет стока воды ЛБК и ПБК, через которые осуществляется разгрузка озер Иртышско-Каслинской системы и озера Уелги, а также стока воды с водосборной территории на участке до плотины П-11. Кроме того, некоторый вклад вносит фильтрация воды из водоемов ТКВ в обводные каналы и через плотину П-11.

Содержание радионуклидов в компонентах реки Течи снижается с расстоянием от замыкающей плотины ТКВ (современный исток реки Течи) к устью (впадение в реку Исеть). В 2011–2016 гг. суммарная удельная активность основных дозообразующих радионуклидов (^{90}Sr , ^{137}Cs) в донных отложениях на различных участках реки находилась в пределах от 10^1 до 10^6 Бк/кг сухой массы; объемная активность этих радионуклидов в воде — от 5 до 40 Бк/дм³ [67].

Для оценки современного состояния ихтиофауны реки Течи были организованы 3 станции отбора проб. Станция РТ1 располагалась в верховье, в 5 км ниже плотины П-11 вблизи выселенного ранее населенного пункта С. Асанова (33 км ниже места исторического выпуска жидких радиоактивных отходов (ЖРО) ПО «Маяк») (рис. 11). Станция РТ2 — на среднем участке реки в 81 км ниже плотины П-11 вблизи населенного пункта Бродокалмак (109 км ниже места исторического выпуска ЖРО ПО «Маяк»). Станция РТ3 — в нижней части реки в 184 км ниже плотины П-11, в 30 км выше впадения реки Течи в реку Исеть, вблизи населенного пункта Першинское (212 км ниже места исторического выпуска ЖРО ПО «Маяк»). В качестве водотока сравнения (станция РМ) использовали реку Миасс (Челябинская область), которая также относится к Обь-Иртышской системе

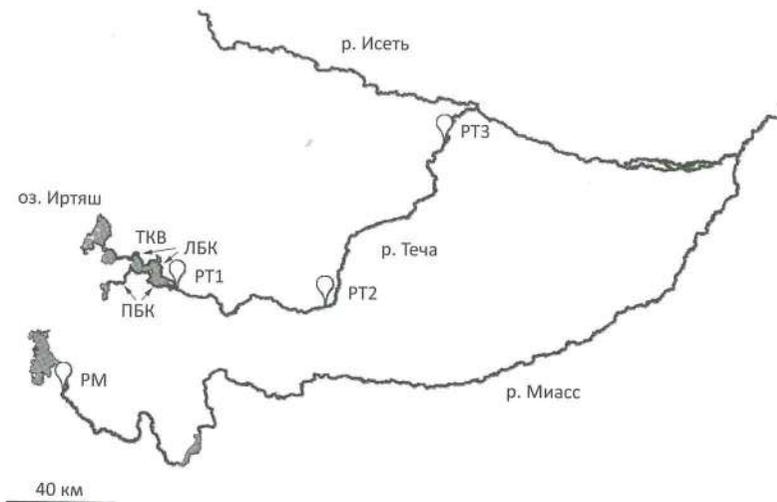


Рис. 11. Расположение станций отбора проб на реках Теча и Миасс

и впадает в реку Исеть. Химический состав воды на исследуемых станциях рек является схожим за исключением более высокого содержания радионуклидов в реке Тече [68]. Отлов рыбы вблизи станций проводили на участках реки длиной 3–5 км.

В качестве биологических объектов в исследованиях использовали представителей популяций плотвы *Rutilus rutilus* (Linnaeus, 1758), окуня *Perca fluviatilis* (Linnaeus, 1758) и щуки *Esox lucius* (Linnaeus, 1758). Лов рыбы проводили электродочкой SAMUS725MP (Польша) весной во время нереста (апрель-май) и летом во время нагула (август). Видовое определение рыб проводили по руководству Л. С. Берга [69], определение пола и возраста рыб проводили согласно руководству И. Ф. Правдина [70].

На основе измерений концентраций радионуклидов в воде, донных отложениях, рыбе были рассчитаны индивидуальные мощности доз облучения и их коэффициенты вариации (табл. 14). Подробная информация о расчете доз облучения рыб представлена в работе [66]. По прошествии двух периодов полураспада ^{90}Sr и ^{137}Cs уровень загрязнения верхней части реки остается высоким. Текущая мощность дозы техногенного облучения, рассчитанная для рыбы, обитающей в реке Тече, зависит от расстояния вдоль реки и снижается от верховья к устью со 150 до 3 мкГр/сут.

Таблица 14

Средние надфоновые мощности доз
и их коэффициенты вариации для рыб реки Течи, мкГр/сут [67]

Вид рыбы	Станции		
	РТ1	РТ2	РТ3
	Мощность дозы (коэффициенты вариации)		
Окунь	124 (1,2); n = 58	11 (0,4); n = 43	4 (0,8); n = 55
Плотва	108 (1,4); n = 55	16 (0,6); n = 64	9 (0,6); n = 56
Щука	150 (1,1); n = 38	9 (0,4); n = 32	3 (0,7); n = 15

Примечание. Здесь и далее n — количество особей в анализе.

В гематологических исследованиях у живой рыбы шприцем отбирали кровь из хвостовой вены; с использованием счетчика форменных элементов крови «Пикоскель ПС-4М» («НПФ Лабовэй», Россия) подсчитывали количество клеток; для определения клеточного состава из цельной крови готовили мазки и анализировали не менее 1000 клеток в каждом препарате. По результатам вычисляли показатели относительного количества эритроцитов, эритроидных клеток различной степени зрелости, а также показатели абсолютного количества этих клеток в крови. Препараты крови были исследованы на наличие трипаносом (внечлеточные паразиты крови).

При проведении статистического анализа использовали программное обеспечение R [71]. Для оценки различий показателей в экспериментальных группах применяли критерий суммы рангов Уилкоксона [72]. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Оценку влияния видовой принадлежности, пола, возраста рыб, сезона отлова (весна/лето), мощности дозы облучения, станции отбора проб (верховье реки, среднее и нижнее течение реки Течи), трипаносомной инвазии на показатели проводили с использованием дисперсионного многофакторного анализа [73].

Известно, что гематологические показатели находятся в тесной связи с возрастом и стадиями зрелости гонад рыб и претерпевают сезонные колебания. Весной у рыб данной климатической зоны происходят серьезные физиологические перестройки, связанные в том числе и с нерестом: наблюдается повышение обмена веществ, гормональной активности, что, в свою очередь, требует увеличения продуктивности гемопоэза [74]. Данное исследование показало, что у плотвы рек Течи и Миасс численность эритроцитов в перифериче-

ской крови весной во время нереста статистически значимо выше, чем летом в период нагула (табл. 15) [68]. Весной у плотвы со станций РТ2 (мощность дозы 16 мкГр/сут) и РТ3 (мощность дозы 9 мкГр/сут) количество эритроцитов в крови статистически значимо не отличалось от показателей в контроле (станция РМ). У плотвы со станции РТ1 (мощность дозы 108 мкГр/сут) выявлено статистически значимое снижение количества эритроцитов в крови на 20 % относительно рыб контрольной популяции (станция РМ).

Летом было выявлено статистически значимое снижение количества эритроцитов в крови у плотвы реки Течи со станций РТ1 и РТ2 на 20 % относительно контроля.

Анализ процентного содержания в крови у плотвы эритроидных клеток различной степени зрелости показал, что весной у рыб реки Течи на всех трех станциях повышено содержание эритробластов и процентное содержание НХЭ находится на уровне или выше, чем у рыб реки Миасс (табл. 16). Летом во время нагула процентный состав эритроидных клеток в крови у плотвы на станциях РТ3 и РТ2 не имел отличий от показателей у рыб реки Миасс, а у плотвы со станции РТ1 процентное содержание пронормоцитов, нормоцитов и НХЭ было статистически значимо ниже контроля.

Анализ абсолютного количества эритроидных клеток различной степени зрелости в крови показал, что летом у плотвы со станций РТ1 и РТ2 выявлено статистически значимое снижение в крови количества делящихся клеток соответственно до 44 и 77 %

Таблица 15

Средние значения количества эритроцитов в периферической крови у плотвы, $(M \pm m) \times 10^{12}$ кл./л [68]

Станции	Количество эритроцитов	
	Весна/нерест	Лето/нагул
РМ	2,05 ± 0,09; n = 11	*1,48 ± 0,06; n = 12
РТ3	2,20 ± 0,12; n = 8	*1,34 ± 0,08; n = 12
РТ2	2,10 ± 0,14; n = 6	*1,16 ± 0,05; n = 12
РТ1	*1,64 ± 0,11; n = 10	*1,17 ± 0,05; n = 10

Примечание. Здесь и далее приведены средние арифметические значения и их ошибки; * — статистически значимые отличия от контроля (станция РМ) при $p < 0,05$; + — статистически значимые отличия от показателей в аналогичной группе в период нереста при $p < 0,05$.

и неделящихся клеток до 80 % от уровня контроля (РМ) (табл. 17). У плотвы со станции РТЗ показатели абсолютного содержания эритроидных клеток в периферической крови не отличались от контроля. Такие показатели в эритропозе реализовались в снижении количества эритроцитов в крови у плотвы со станций РТ2 и РТ1 относительно показателей у плотвы реки Миасс (см. табл. 15).

Весной в период нереста у плотвы со всех станций реки Течи наблюдалось статистически значимое повышение на 100–200 % абсолютного количества эритробластов в крови по отношению к показателю у плотвы из водотока сравнения реки Миасс (см. табл. 17), что обеспечивало количество эритроцитов на уровне контроля при хроническом радиационном воздействии с мощностями доз 0,9 (станция РТЗ) и 16 мкГр/сут (станция РТ2) и было недостаточным при мощности дозы 108 мкГр/сут (станция РТ1) (см. табл. 15).

У рыб, обитающих в радиоактивно загрязненных водных экосистемах, выявлено увеличение частоты эритроцитов с аномалиями, в том числе дозозависимое увеличение частоты апоптоза эритроцитов по сравнению с контролем, что свидетельствует о более высокой гибели эритроцитов, вероятнее всего вызванной радиационным воздействием.

Для выяснения влияния радиационного фактора на эритропоз у рыб был выполнен регрессионный анализ зависимости анализируемых показателей от суммарной мощности дозы внутреннего и внешнего облучения. Регрессионный анализ проводили с использованием линейной модели: $Y = a + bX$, где в качестве аргумента использовали суммарную мощность дозы (мкГр/сут).

Весной выявлена статистически значимая обратная зависимость от мощности дозы облучения абсолютного количества эритроцитов, абсолютного количества ПХЭ и НХЭ, абсолютного количества неделящихся клеток в крови плотвы; прямая зависимость от мощности дозы отмечена для относительного количества эритробластов в крови у плотвы.

Летом была выявлена статистически значимая обратная зависимость от мощности дозы абсолютного количества эритроцитов в крови у плотвы, относительного и абсолютного количества нормоцитов, относительного и абсолютного количества делящихся клеток; прямая зависимость отмечена для относительного количества НХЭ.

Таким образом, результаты регрессионного анализа показывают, что хроническое радиационное воздействие на рыб оказывает статистически значимое влияние на эритропоз у плотвы.

Таблица 16
Относительное количество клеток эритроидного ряда в периферической крови у плотвы (М ± m) %

Станции	Сезон	Эритробласты	Пронормоциты	Нормоциты	ПХЭ	НХЭ	ДелК
РМ	Весна/нерест	0	0,29 ± 0,09	20,3 ± 1,8	23,5 ± 1,7	52 ± 1,3	21,5 ± 2,0
РТЗ		*0,051 ± 0,028	0,17 ± 0,05	15,8 ± 2,0	22,5 ± 1,0	58,6 ± 1,8	16,4 ± 2,0
РТ2		**0,100 ± 0,027	0,35 ± 0,12	**11,7 ± 1,4	18,5 ± 1,1	**63,8 ± 1,1	*12,9 ± 1,4
РТ1		**0,090 ± 0,040	0,30 ± 0,14	20,7 ± 1,4	21,1 ± 1,6	51,9 ± 1,4	22,6 ± 1,7
РМ	Лето/нагул	0,026 ± 0,013	0,38 ± 0,10	21,8 ± 1,9	27,6 ± 1,5	46,7 ± 1,0	23,0 ± 2,0
РТЗ		0,017 ± 0,011	0,31 ± 0,21	22,8 ± 0,8	25,5 ± 0,7	46,6 ± 1,2	24,3 ± 0,9
РТ2		0	0,22 ± 0,08	18,4 ± 1,6	27,5 ± 2,5	47,1 ± 4,2	20,0 ± 1,8
РТ1		0	**0,05 ± 0,03	**13,6 ± 1,7	27,2 ± 1,4	**55,0 ± 2,2	**14,3 ± 1,8

Примечание. Приведены средние значения и их ошибки; ПХЭ — полихроматофильные эритроциты; НХЭ — нормохроматофильные эритроциты; уровень значимости отличий показателей от контроля (станция РМ): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Таблица 17
Абсолютное количество клеток эритроидного ряда в крови у плотвы (М ± m)

Станции	Сезон	ЭБ, $10^9/дм^3$	Пронормоциты, $10^9/дм^3$	Нормоциты, $10^{12}/дм^3$	ПХЭ, $10^{12}/дм^3$	НХЭ, $10^{12}/дм^3$	ДелК, $10^{12}/дм^3$	НеделК, $10^{12}/дм^3$
РМ	Весна/нерест	0	6,2 ± 1,9	0,44 ± 0,04	0,50 ± 0,04	1,15 ± 0,1	0,45 ± 0,04	1,65 ± 0,13
РТЗ		*0,9 ± 0,5	3,5 ± 1,0	0,35 ± 0,06	0,48 ± 0,02	1,26 ± 0,06	0,35 ± 0,06	1,74 ± 0,07
РТ2		**2,0 ± 0,6	7,7 ± 2,6	*0,22 ± 0,02	0,38 ± 0,05	1,28 ± 0,16	*0,23 ± 0,02	1,66 ± 0,21
РТ1		**1,3 ± 0,4	4,5 ± 2,2	*0,34 ± 0,03	*0,36 ± 0,04	*0,88 ± 0,07	*0,36 ± 0,03	*1,24 ± 0,10
РМ	Лето/нагул	0,45 ± 0,24	6,6 ± 1,8	0,35 ± 0,04	0,45 ± 0,03	0,76 ± 0,04	0,36 ± 0,04	1,21 ± 0,07
РТЗ		0,28 ± 0,19	5 ± 4	0,35 ± 0,03	0,39 ± 0,04	0,71 ± 0,05	0,36 ± 0,04	1,10 ± 0,08
РТ2		0	2,8 ± 1,0	*0,24 ± 0,024	*0,36 ± 0,04	*0,61 ± 0,06	*0,24 ± 0,02	*0,97 ± 0,05
РТ1		0	0,6 ± 0,3*	**0,16 ± 0,02	*0,33 ± 0,03	0,65 ± 0,03	**0,16 ± 0,02	*0,97 ± 0,04

Примечание. Приведены средние значения и их ошибки; ЭБ — эритробласты; ПХЭ — полихроматофильные эритроциты; НХЭ — нормохроматофильные эритроциты; ДелК — делящиеся клетки; НеделК — неделящиеся клетки; уровень значимости отличий показателей от контроля (станция РМ): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

В исследованиях ихтиофауны водоемов зоны отчуждения Чернобыльской АЭС также показано, что хроническое радиационное воздействие оказывает модифицирующее влияние на процессы дифференцировки стволовых кроветворных клеток, последствием которых является изменение содержания отдельных типов клеток в периферической крови [76].

При анализе мазков крови у рыб из реки Течи и реки Миасс были обнаружены внеклеточные паразиты крови — трипаносомы (*Trypanosoma*). Трипаносомы — паразиты рода простейших, класса жгутиковых. Размножаются бесполом путем (продольным делением). Развитие происходит со сменой хозяев, которыми являются рыбы и пиявки. Заражение рыб происходит через кровососущих пиявок.

Известно, что паразитарные инвазии у рыб могут приводить к изменению картины крови [66, 74]. Представляется интересным изучение одновременного действия этих двух факторов (хронического радиационного воздействия и паразитарной инвазии) на состояние эритропоэза у рыб.

С целью увеличения объема выборки и, соответственно, статистической силы авторы обосновали в работе [75] возможность объединить в одну выборку данные о состоянии гемопоэза у рыб трех видов (плотва, окунь, щука), выловленных на всех станциях весной и летом в 2012 и 2013 гг. Поскольку исследований по оценке сочетанного действия радиации и паразитарной инвазии на гемопоэз у рыб реки Течи не проводилось, то авторы сочли важным на первом этапе определить, существует ли взаимодействие этих факторов и каков его характер. С этой целью рыбы рек Течи и Миасс были распределены на группы: здоровые рыбы (незараженные трипаносомами) и больные рыбы (зараженные трипаносомами).

Самый высокий уровень заболеваемости регистрировался у окуня (доля зараженных особей составила 45%), затем у щуки (доля зараженных особей составила 23%) и самый низкий у плотвы (доля зараженных особей составила 15%). В целом третья часть всех обследованных рыб была заражена трипаносомами (доля зараженных особей составила 29%). Летом доля зараженных рыб более высокая, чем весной.

В табл. 18 представлены суммарные данные о количестве эритроцитов в крови у рыб трех видов, выловленных на всех станциях рек Течи и Миасс.

У больных рыб из водотока сравнения реки Миасс (РМ), зараженных трипаносомами, количество эритроцитов значимо не отличалось от показателя у здоровых рыб этой же реки. У больных рыб радиоактивно загрязненной реки Течи на станции РТ1 (верхнее течение, мощность дозы 108–150 мкГр/сут) численность эритроцитов значимо не отличалась от показателя у здоровых рыб с этой же станции, но была статистически значимо ниже, чем у здоровых и у больных рыб из реки Миасс. У здоровых и больных рыб реки Течи на станциях РТ2 (среднее течение, мощность дозы 9–16 мкГр/сут), РТ3 (нижнее течение, мощность дозы 3–9 мкГр/сут) показатели количества эритроцитов в крови значимо не отличались от показателя контроля (РМ).

При анализе объединенных для 3 видов рыб данных о содержании эритроидных клеток различной степени зрелости в крови наблюдалась картина, аналогичная результатам, описанным выше для плотвы.

С использованием дисперсионного многофакторного анализа выполнена оценка влияния хронического радиационного воздействия и паразитарной инвазии на состояние эритропоэза у рыб: трипаносомная инвазия оказывает значимое влияние на процентный состав эритроидных клеток различной степени зрелости в периферической крови, а именно на содержание пролиферирующих клеток (эритробласты, нормоциты, в целом все делящиеся клетки), а также

Таблица 18

Средние значения абсолютного количества эритроцитов в периферической крови у здоровых и больных трипаносомозом рыб, суммарные данные за 2012–2013 гг., $(M \pm m) \times 10^{12}$ кл./л

Станция	Количество эритроцитов у здоровых рыб	Количество эритроцитов у рыб с трипаносомной инвазией
РМ	1,66 ± 0,06; n = 65	1,52 ± 0,07; n = 36
РТ3	1,77 ± 0,07; n = 81	†1,38 ± 0,13; n = 14
РТ2	1,64 ± 0,08; n = 55	1,72 ± 0,12; n = 25
РТ1	*1,22 ± 0,06; n = 42	*# 1,29 ± 0,05; n = 51
Все станции	1,62 ± 0,04; n = 243	†1,45 ± 0,04; n = 126

Примечание. Статистически значимое отличие от группы сравнения при $p < 0,05$: * — отличия от показателя в группе сравнения здоровых рыб (РМ); # — отличия от показателя в группе сравнения больных рыб (РМ); † — отличия от показателя в аналогичной группе здоровых рыб.

на абсолютное количество зрелых нормохроматофильных эритроцитов; мощность дозы облучения значимо влияет на процентное содержание эритробластов и пронормоцитов, на абсолютное количество эритроидных клеток в целом, а также на численность клеток в различных компартментах (эритробласты, пронормоциты, ПХЭ, НХЭ) в периферической крови у рыб. Также многофакторный анализ показал, что совместное воздействие трипаносомной инвазии и радиации может приводить к модификации эффектов этих факторов: в основном модифицирующее действие проявляется в изменении содержания делящихся клеток (относительное количество пронормоцитов, абсолютное количество нормоцитов и суммарное количество делящихся клеток).

Для прояснения роли исследуемых факторов (радиация и трипаносомная инвазия) в работе выполнен анализ влияния сочетанного действия радиации и трипаносом на эффективность эритропоэза у рыб из реки Миасс и рыб со станции РТ1 реки Течи. Использовали весь массив гематологических данных (абсолютные значения), полученных в 2012 и 2013 г. для трех видов рыб.

Оценивали продуктивность бластных клеток (эритробласты + пронормоциты) по соотношению нормоциты / бластные клетки; продуктивность нормоцитов по соотношению (ПХЭ + НХЭ) / нормоциты; продуктивность всех делящихся клеток по соотношению (ПХЭ + НХЭ) / (эритробласты + пронормоциты + нормоциты). В качестве физиологической нормы были приняты коэффициенты соотношения этих показателей у здоровых рыб из реки Миасс. Затем рассчитывали соотношение этих коэффициентов для больных рыб со станции РМ, здоровых и больных рыб со станции РТ1 по отношению к соответствующим коэффициентам у здоровых рыб со станции РМ. Эти отношения использовали для оценки эффективности эритропоэза у рыб с учетом воздействия исследуемых факторов: трипаносомы, радиационное воздействие, сочетанное действие этих двух факторов. Также были рассчитаны коэффициенты эффективности эритропоэза при аддитивном взаимодействии радиационного фактора и трипаносом как произведение коэффициентов при раздельном действии факторов.

Сравнение показателей по отношению к здоровым рыбам из реки Миасс оценивает влияние на эритропоэз следующих факторов: РМ больные / РМ здоровые — действие трипаносом; РТ1 здоровые / РМ здоровые — действие радиации; РТ1 больные / РМ здоровые — сочетанное действие радиации и трипаносом.

Как видно из табл. 19, при хроническом радиационном воздействии (показатели РТ1 здоровые / РМ здоровые) на рыб мощностью доз 100–150 мкГр/сут наибольшие потери продукции в эритропоэзе наблюдаются среди клеток с высоким уровнем пролиферации (65 %), потери среди неделящихся клеток составляли не более 10 % по отношению к контролю. Токсины трипаносом (показатели РМ больные / РМ здоровые) вызывали примерно одинаковый по отношению к контролю уровень потерь в различных компартментах эритропоэза (около 20 % в каждом компартменте). Сравнение полученных показателей для сочетанного действия радиации и трипаносом (показатели РТ1 больные / РМ здоровые) с расчетными показателями аддитивного взаимодействия этих факторов показали, что наблюдается антагонистическое действие этих факторов на содержание в крови бластных эритроидных клеток и аддитивное действие на содержание зрелых эритроцитов.

Таблица 19

Расчетные показатели эффективности эритропоэза у рыб реки Течи по отношению к показателям у рыб реки Миасс по суммарным показателям для трех видов рыб за 2012–2013 гг.

Факторы воздействия	Отношение коэффициентов эффективности эритропоэза		
	(эритробласты + пронормобласты) → → нормоциты	нормоциты → → (ПХЭ + НХЭ)	(эритробласты + пронормобласты + нормоциты) → → (ПХЭ + НХЭ)
Трипаносомы (РМ больные / РМ здоровые)	84 % (потери 16 %)	80 % (потери 20 %)	79 % (потери 21 %)
Радиация (РТ1 здоровые / РМ здоровые)	35 % (потери 65 %)	94 % (потери 6 %)	91 % (потери 9 %)
Трипаносомы + Радиация (РТ1 больные / РМ здоровые)	68 % (потери 32 %)	68 % (потери 32 %)	68 % (потери 32 %)
Расчетный аддитивный эффект Трипаносомы + Радиация	30 % (потери 70 %)	75 % (потери 25 %)	72 % (потери 28 %)

Таким образом, трипаносомная инвазия у рыб модифицирует радиационно-индуцированные изменения в эритропоэзе, и при оценке действия радиационного фактора на гемопоэз необходимо учитывать фактор трипаносомной (паразитарной) инвазии.

4.3. Адаптационные реакции эритропоэза на радиационное воздействие у плотвы в экспериментах *in situ*

Для оценки адаптационных возможностей эритропоэза у рыб при хроническом радиационном воздействии летом 2014 г. были проведены пилотные эксперименты *in situ*, где в качестве биологического объекта использовали плотву.

Следует отметить, что эксперимент *in situ* являлся пилотным. Не все изменения гематологических показателей в экспериментальных группах у рыб достигали статистической значимости, однако анализ этих показателей позволяет понять биологический смысл адаптационных реакций в эритропоэзе при радиационном воздействии.

Принцип экспериментальных исследований *in situ* состоял в перемещении рыб из радиоактивно загрязненного водотока в контролируемые условия (содержания радионуклидов, химического состава воды, гидрологических характеристик, условий содержания) «чистого» водотока и, наоборот, из «чистого» водотока в контролируемые условия радиоактивного загрязнения. В качестве радиоактивно загрязненной реки, где рыбы подвергались хроническому радиационному воздействию, использовали реку Течу (станция РТ1). Средняя мощность дозы для плотвы здесь составляет 108 мкГр/сут, при этом доля внешнего облучения составляет около 80 % в суммарной мощности дозы. Плотва из реки Миасс за время содержания в садке, расположенном в реке Тече, подвергалась преимущественно внешнему облучению со средней мощностью около 90 мкГр/сут.

В качестве контрольных «чистых» водотоков использовали реки Миасс и Зюзелгу. В реке Миасс проводили вылов рыбы. Река Зюзелга (правый приток реки Течи) является удобным объектом для размещения садка для содержания рыб в условиях отсутствия радиационного воздействия. Животных содержали в садках размером 2 × 1,5 м в течение 10 сут. Затем животных обследовали в соответствии с протоколом, описанным выше. Кроме того, с использованием биохимического анализатора iSTAT (Канада) определяли гематокрит в крови рыб.

Рыбу, выловленную в реке Тече, распределяли на три группы: одну группу помещали в садок в реке Тече (РТ1 → РТ1), вторую — в садок в реке Зюзелге (РТ1 → Z); рыб третьей группы (РТ1) обследовали после вылова с целью определения исходного состояния гемопоэза у плотвы реки Течи. Рыбу, выловленную в реке Миасс, также распределяли на три группы: первую группу (RM → РТ1) помещали в садок в реке Тече, вторую (RM → Z) — в садок в реке Зюзелге; рыб третьей группы (RM) обследовали сразу после вылова с целью определения исходного состояния гемопоэза у плотвы реки Миасс.

Организация экспериментов позволила оценить влияние на гемопоэз следующих факторов: хронического радиационного облучения; комплекса факторов, связанных с изменением условий обитания рыб (ограничение миграции, изменение плотности популяции, режима питания и др.) при их временном содержании в садке (далее этот фактор обозначен «садок»).

Как видно на рис. 12, исходное содержание клеток в крови у плотвы, обитающей на станции РТ1, не отличалось от показателя у плотвы реки Миасс, то есть при облучении с мощностью дозы 108 мкГр/сут во время нагула у рыб адаптационный потенциал позволяет обеспечивать организм эритроцитами на уровне физиологической нормы.

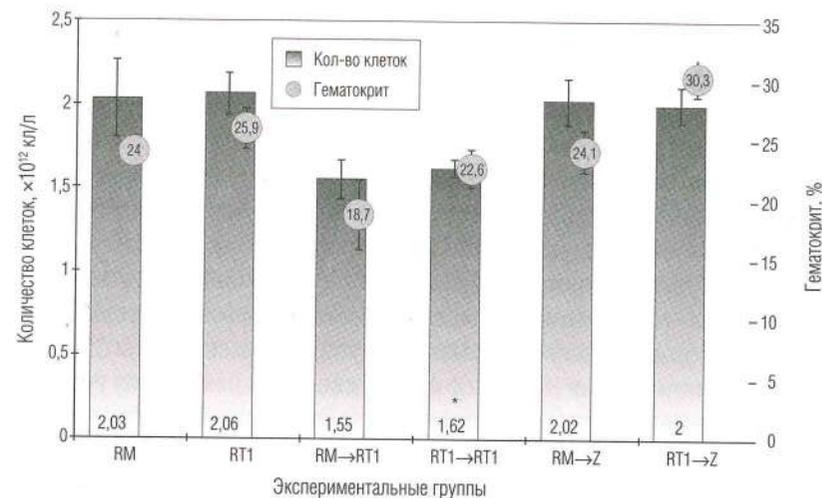


Рис. 12. Результаты гематологических исследований крови плотвы в эксперименте *in situ*, август 2014 г.

Пересадка рыб в садок является для них стресс-фактором. Содержание плотвы из реки Миасс в садке, расположенном в реке Зюзелге (группа RM → Z), не привело к изменению количества клеток в крови у плотвы по сравнению с исходным состоянием рыб (группа RM). В то же время у этих рыб наблюдалась перестройка эритропоэза, проявляющаяся повышением относительного и абсолютного количества делящихся клеток: относительное количество нормоцитов в группе RM → Z по отношению к группе RM увеличилось на 30 %, а относительное количество всех делящихся клеток было достоверно на 30 % больше, чем в группе RM; абсолютное количество нормоцитов и всех делящихся клеток у плотвы этой группы было приблизительно на 55 % больше по сравнению с группой RM. Такая перестройка позволила поддерживать количество клеток и показатель гематокрита у рыб в группе RM → Z на уровне контроля (группа RM).

Оценка влияния двух факторов — радиационное воздействие и «садок» на необлученных рыб со станции RM (группа RM → RT1) — выявила снижение общего количества клеток в крови у плотвы на 24 % по сравнению с группой RM. В эритропоэзе наблюдалось повышение количества бластных клеток (эритробласты + пронормоциты), снижение относительного (на 17 %) и абсолютного (на 24 %) количества нормоцитов, снижение абсолютного количества эритроцитов на 15 % и снижение гематокрита на 22 %. Снижение численности эритроцитов в крови у рыб данной группы, вероятно, может быть объяснено действием радиации, которое может вызывать задержку деления эритроидных клеток или их радиационно-индуцированную репродуктивную гибель.

При оценке влияния фактора «садок» на облученных рыб в группе RT1 → RT1 регистрировалось снижение общего количества клеток в периферической крови на 20 % по сравнению с исходным уровнем (группа RT1); в эритропоэзе наблюдалось увеличение количества делящихся клеток, в основном за счет нормоцитов (относительное количество нормоцитов у плотвы этой группы повысилось на 32 %, абсолютное количество — на 11 % по отношению к исходному уровню). В то же время у рыб этой группы произошло снижение абсолютного количества эритроцитов на 17 %, гематокрита — на 13 %.

При содержании плотвы со станции RT1 в садке, расположенном в реке Зюзелге (группа RT1 → Z), наблюдались другие эффекты по сравнению с группой RT1 → RT1. В этом случае также наблюдалось уве-

личение численности делящихся клеток по сравнению с группой RT1: относительное и абсолютное количество бластных клеток (эритробласты + пронормоциты) увеличено соответственно на 13 и 17 %, нормоцитов — на 27 и 31 %. Но в отличие от плотвы группы RT1 → RT1 у плотвы группы RT1 → Z продукция эритропоэза находится на уровне показателей в группах RT1 и RM, то есть на уровне физиологической нормы. На плотву обеих групп RT1 → Z и RT1 → RT1 действовал фактор «садок». Различия состояли в том, что на рыб группы RT1 → RT1 продолжал действовать фактор облучения и к нему присоединилось действие дополнительного стрессора — «садок». На рыб группы RT1 → Z действовал фактор «садок», однако уровень радиационного воздействия был значительно снижен (на 80 % по сравнению с группами RT1 и RT1 → RT1 за счет исключения внешнего облучения), и это позволило обеспечить адаптационный ответ эритроидного ростка на фактор «садок» на уровне физиологической нормы.

Кроме того, в гематологических исследованиях в эксперименте *in situ* был выполнен анализ частоты эритроцитов с морфологическими аномалиями. У рыб реки Течи, выловленных в летний период на станции RT1, было выявлено повышение частоты эритроцитов с патологией ядер. При пересадке рыб из реки Миасс в садок, установленный на станции RT1 (группа RM—RT1/1), регистрировалось достоверное повышение на 60 % по отношению к показателю в группе RM суммарной патологии эритроцитов.

Полученные в экспериментах *in situ* результаты хорошо согласуются с результатами исследований, выполненных в 2012, 2013 г., где было показано, что во время нагула у рыб реки Течи количество эритроцитов в периферической крови находится на уровне показателя у рыб популяции сравнения, однако имеет место изменение режима эритропоэза: обеспечение организма достаточным количеством функциональных клеток крови достигается путем повышения количества пролиферирующих клеток. Так же было показано, что в условиях хронического облучения дополнительные нагрузки на организм рыб, связанные с нерестом (гормональные перестройки, изменение режима питания, миграция к местам нереста и др.), приводят к тем же эффектам, которые выявлены в экспериментах *in situ* — к неэффективному эритропоэзу, снижению адаптационных возможностей эритропоэза.

Выявленное в исследовании повышенное содержание эритробластов в крови у плотвы реки Течи может быть интерпретировано как

адаптационная реакция эритропоэза на радиационно-индуцированную гибель эритроцитов. Однако данная реакция обеспечивает численность зрелых эритроцитов на уровне контрольных показателей у рыб нижнего (мощность дозы 3–9 мкГр/сут) и среднего течения (мощность дозы 16–20 мкГр/сут) и не обеспечивает у рыб верховья реки (мощность дозы 108–150 мкГр/сут) — здесь регистрируется статистически значимое снижение показателя на 20 % относительно контроля (РМ).

Сочетанное действие двух факторов (радиация и трипаносомная инвазия) на эритропоэз у рыб характеризуется антагонистическим взаимодействием на продуктивность бластных клеток и аддитивным взаимодействием на продукцию зрелых эритроцитов. Увеличение количества бластных клеток в периферической крови у рыб из реки Течи может являться компенсаторной реакцией на радиационно-индуцированную гибель эритроцитов. При инвазии трипаносом также может отмечаться компенсаторная реакция в эритропоэзе, выражающаяся в повышении пролиферативной активности эритроидных клеток. Трипаносомы выделяют в кровь токсичные вещества (гемолизины), которые разрушают эритроциты крови. В ответ на разрушение эритроцитов в гемопоэзе запускается компенсаторная интенсификация эритропоэза. По-видимому, оба фактора (трипаносомы и радиация) действуют однонаправленно — стимулируют пролиферацию бластных клеток, что повышает их количество и объясняет антагонистическое взаимодействие при сочетанном воздействии облучения и трипаносомной инвазии. Потери зрелых эритроцитов при сочетанном действии соответствуют аддитивному взаимодействию исследуемых факторов, что, вероятно, связано с тем, что цитотоксическое действие радиации и трипаносом имеет различные механизмы: основной мишенью для радиации в клетке являются молекулы ДНК, а основной мишенью токсинов трипаносом — мембраны, поэтому эффекты при совместном действии этих факторов суммируются.

Целью экспериментов *in situ* было изучение адаптационных реакций рыб на хроническое радиационное воздействие и на комплекс факторов, связанных с изменением условий обитания (ограничение миграции, изменение плотности популяции, режима питания и др.) при их временном содержании в садке. В этих экспериментах в качестве биологического объекта использовали плотву верхнего течения реки Течи и плотву популяции сравнения из реки Миасс. Принцип экспериментальных исследований предполагал перемещение

рыб из радиоактивно загрязненного водотока в контролируемые условия «чистого» водотока и, наоборот, из «чистого» водотока в контролируемые условия радиоактивного загрязнения. Анализ показателей периферической крови позволяет предположить, что у рыб реки Течи включены адаптационные реакции (увеличение количества пролиферирующих эритроидных клеток) на хроническое радиационное воздействие, которые позволяют обеспечивать продукцию эритропоэза на уровне, близком к физиологической норме. Однако действие дополнительного стресс-фактора нерадиационной природы в условиях хронического облучения приводит к недостаточности продукции эритропоэза. Устранение радиационного воздействия при действии фактора «садок» сопровождалось восстановлением показателей эритропоэза у рыб реки Течи до значений у рыб реки Миасс.

Таким образом, по представленным результатам можно сделать следующие выводы:

– У рыб радиоактивно загрязненной реки Течи эритропоэз функционирует в отличающемся от физиологической нормы режиме: обеспечение крови достаточным количеством функциональных клеток достигается путем повышения количества пролиферирующих клеток, а также, возможно, путем повышения их выживаемости за счет повышения репарации повреждений ДНК; такой режим обеспечивает количество эритроцитов на уровне физиологической нормы при хроническом радиационном воздействии на рыб с мощностями доз 0,9 и 16 мкГр/сут и становится недостаточным при мощностях доз выше 100 мкГр/сут.

– Хроническое облучение рыб снижает адаптационные возможности эритропоэза: дополнительные нагрузки на организм рыб, связанные с нерестом (гормональные перестройки), изменением условий обитания (режим питания, миграция, плотность популяции и др.), приводят к неэффективному эритропоэзу, снижению адаптационных возможностей эритропоэза.

– Изменения эритропоэза, вызванные действием на рыб хронического облучения с мощностью дозы до 108 мкГр/сут, являются обратимыми, и при устранении радиационного фактора позволяют вернуться к режиму нормального функционирования и восстановлению адаптационных возможностей к действию стресс-факторов нерадиационной природы.

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Половые железы являются высоко радиочувствительными органами, изменения функции которых могут быть вызваны даже небольшими дозами облучения. Облучение женской репродуктивной системы и материнского организма в целом, помимо индукции мутаций в яйцеклетках и их предшественниках, может также привести к нарушениям внутриутробного и постнатального развития потомства за счет изменений физиологического состояния самих репродуктивных органов, плаценты, органов нейроэндокринной регуляции, снижения адаптивных возможностей организма.

Экспериментальные работы, проведенные на лабораторных животных, предполагают, что ионизирующая радиация может вызывать повреждения в ДНК зародышевых клеток, приводящие к различным неблагоприятным эффектам у потомства, таким как невынашивание, низкий вес при рождении, врожденные пороки и, возможно, рак. Однако в эпидемиологических исследованиях облученных людей однозначного свидетельства в пользу подобных последствий не обнаруживается [77]. Можно предположить, что либо механизмы адаптации репродуктивной системы человека к радиационному воздействию отличаются от таковых у экспериментальных животных, либо существующие методы исследования не позволяют уловить относительно небольшое повышение частоты неблагоприятных исходов беременности на фоне достаточно высокого спонтанного уровня.

Считается, что от 30 до 70 % человеческих эмбрионов гибнет до или во время имплантации, в течение дальнейшей беременности также происходят потери [78]. Предполагается, что в основном элиминации подвергаются эмбрионы с различными нарушениями. Это является адаптивным механизмом человеческих популяций, так как при длительной одноплодной беременности вынашивание дефектных плодов впустую расходует ресурсы родителей и препятствует поддержанию стабильной численности. В итоге складывается ситуация, когда большинство эмбриональных потерь, возникающих при действии радиации, не могут быть учтены.

Влияние ионизирующего излучения на репродуктивную систему человека, исходы беременностей и родов исследовались при наблюдении за людьми, подвергшимися радиационному воздействию при различных радиационных инцидентах, профессиональном и медицинском облучении [79–83]. В результате аварийных сбросов радиоактивных отходов в реку Течу сформировалась популяция, длительное время проживавшая в условиях действия хронического низкоинтенсивного излучения. Эта группа предоставляет обширный материал по проблеме влияния ионизирующей радиации на репродуктивное здоровье, исходы беременностей и родов и другие показатели, характеризующие воспроизводство населения.

5.1. Исходы беременностей и родов у женщин, подвергшихся действию хронического ионизирующего излучения на реке Тече

Авторами были проанализированы 864 анкеты, включающие данные специального медицинского (гинекологического) обследования. Основную группу обследованных составили женщины 1909–1949 годов рождения, проживавшие в период с 1950 по 1956 г. в различных селах побережья реки Течи в пределах Челябинской и Курганской областей. На долю русских приходилось 505 женщин, татарок и башкирок – 266. Контрольную группу составили 93 женщины 1918–1953 годов рождения, проживавшие на незагрязненных территориях, а также проживавшие в населенных пунктах на реке Тече после формирования основной дозы облучения населения, дозы облучения яичников которых не превышали 1 мГр.

Расчет показателей, характеризующих течение беременностей и родов, проводился на 6976 беременностей и 2379 родов, состоявшихся у женщин исследуемой группы после 1950 г. (время начала облучения). Дозиметрические данные на облученных лиц были получены из базы данных ФГБУН УНПЦ РМ и рассчитаны для когорты реки Течи в биофизической лаборатории на основе дозиметрической системы TRDS-2009. Для анализа зависимости доза – эффект использовались индивидуализированные дозы облучения яичников матери.

Среднее значение доз облучения яичников составило 44 мГр, максимальное значение достигало 462 мГр, при этом у русских женщин

средняя доза облучения яичников составила 33 мГр (максимальная доза достигала 446 мГр), а у женщин тюркских национальностей — 64 мГр (максимальная доза — 462 мГр).

Состояние репродуктивной системы у женщин прибрежных сел реки Течи было исследовано у 864 женщин русской и тюркских национальностей [84]. Средний возраст менархе у русских женщин составил 14,9 года в группе облученных и 15 лет в контроле ($p = 0,513$), у тюркиток — 15,2 года в основной группе и 15,1 года в контроле ($p = 0,858$). У облученных русских женщин средний возраст наступления климакса был достоверно ниже, чем в контроле (47,9 и 49,4 года соответственно, $p = 0,036$). У 5,9 % женщин зарегистрировано раннее наступление климакса (в 40 лет и моложе), в контроле — у 4,8 % женщин ($p = 0,891$). У облученных женщин тюркских национальностей средний возраст наступления климакса составил 47,5 года, в контроле — 48,6 года ($p = 0,093$). У 7,3 % женщин зарегистрировано раннее наступление климакса, в контроле — у 7,7 % женщин ($p = 0,799$).

Исходы беременностей и родов у женщин прибрежных сел реки Течи исследовались в группе из 864 женщин. 72 % женщин к моменту опроса находились в постклимактерическом периоде, более 85 % были старше 40 лет. Это дает основание считать, что на момент проведения анкетирования большинство женщин уже закончили репродукцию, и в исследовании были учтены практически все исходы состоявшихся у них беременностей и родов.

Среднее число беременностей и родов у облученных женщин и в контроле представлено в табл. 20. Среднее число родов в кон-

Таблица 20

Среднее число беременностей и родов среди облученных женщин и в контрольной группе ($M \pm m$)

Национальная группа	Число беременностей		Число родов	
	Облученные	Контроль	Облученные	Контроль
Русские	$7,5 \pm 0,3$	$8,4 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2$
Тюркитки	$8,9 \pm 0,3$	$9,7 \pm 0,9$	$3,8 \pm 0,1$	$4,1 \pm 0,4$
Две национальности	$8,0 \pm 0,2$	$9,0 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,1^*$	$3,2 \pm 0,2$

Примечание. M — среднее, m — ошибка среднего.

* Различия статистически достоверны по сравнению с контролем ($p = 0,01$).

трольной группе (3,2) близко к среднему числу детей на одну женщину в СССР в 1958—1981 гг. 3,3—3,5 [85], а в группе облученных женщин среднее число родов составило только 2,7 ($p = 0,01$). В основе уменьшения числа родов могут лежать различные причины. Известно об увеличении эмбриональных потерь у женщин, подвергшихся хроническому действию ионизирующего излучения [80]. Другим объяснением снижения числа родов может являться возможная реакция женщин на стресс, связанный с действием радиации и вынуждающий женщин сознательно контролировать рождаемость с помощью средств контрацепции и медицинских аборт. Так, М. М. Косенко и соавт. отметили увеличение числа медицинских абортов у облученных женщин на реке Тече по сравнению с контролем [86].

Среднее число беременностей в зависимости от дозы облучения яичников отражено на рис. 13, а родов — на рис. 14.

Не обнаружено зависимости числа беременностей или родов от дозы облучения яичников матери у женщин русской национальности, тюркских национальностей и в объединенной группе. У женщин двух национальностей наблюдается тенденция зависимости числа родов от дозы облучения яичников ($Y = 2,69 + 1,60 \cdot D$, $R^2 = 0,004$, $p = 0,07$, D — доза облучения яичников). При изучении совместно влияния дозы облучения яичников и национальности на число

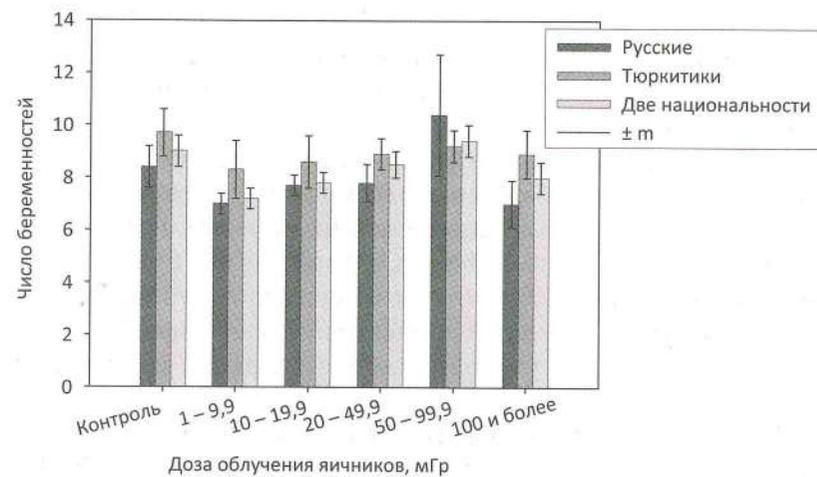


Рис. 13. Среднее число беременностей в зависимости от дозы облучения яичников

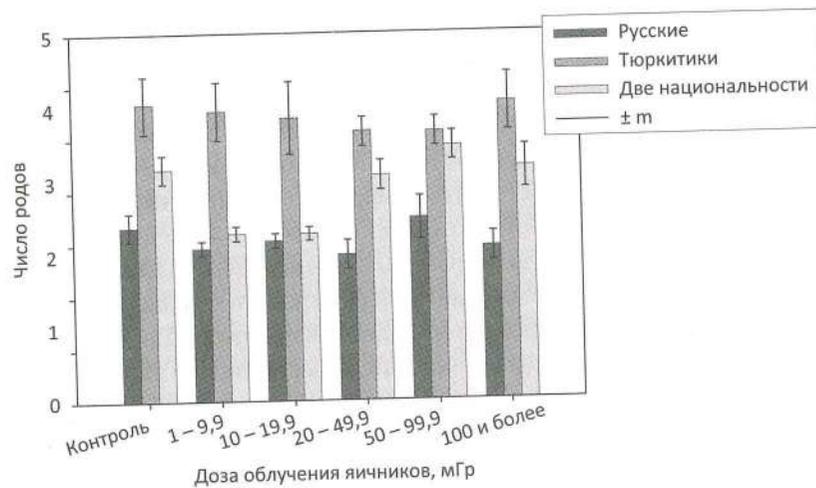


Рис. 14. Среднее число родов в зависимости от дозы облучения яичников

беременностей и число родов у женщин двух национальностей отмечается отрицательная зависимость от дозы и положительная — от национальности:

$$Y = 6,11 - 0,89 \cdot D + 1,48 \cdot Nat,$$

$$R^2 = 0,015,$$

где D — доза на яичники, Nat — национальная принадлежность матери, причем зависимость от национальности статистически достоверна ($p < 0,001$).

Таким образом, национальная принадлежность оказывает большее влияние на число беременностей и родов, чем радиационный фактор. Кажущееся повышение числа беременностей и родов с увеличением дозы облучения яичников, видимо, связано с неравномерным распределением женщин двух национальностей по дозовым группам. В группах с большей дозой преобладают тюркитки, число беременностей и родов у которых достоверно выше, чем у русских женщин.

В целом для женщин тюркских национальностей характерно большее число беременностей и родов, чем для русских ($p < 0,001$), что объясняется различием репродуктивных установок женщин двух этнических групп, меньшим использованием средств контрацепции

и более негативным отношением к медицинским абортam среди татар и башкир [86, 87].

Не отмечено статистически достоверных отличий между группой облученных и контрольной группой по частоте самопроизвольных абортов и внематочных беременностей, преждевременных родов, патологии плаценты, мертворождений, ВПР, неонатальной смертности и неблагоприятных исходов беременности (показатель, объединяющий мертворождения, ВПР и неонатальную смертность).

Зависимости между частотой различных исходов беременностей, родов и дозой облучения яичников в группах женщин русской и тюркских национальностей, а также в объединенной группе представлены в табл. 21.

Отмечена достоверная прямая зависимость частоты преждевременных родов от дозы облучения у тюркиток ($Y = 1,12 + 47,51 \cdot D$, $R^2 = 0,935$, $p = 0,002$) и в объединенной группе ($Y = 3,17 + 17,18 \cdot D$,

Таблица 21

Зависимость частоты различных исходов беременностей и родов от дозы облучения яичников у женщин двух национальностей

Показатель	Национальная группа		
	Русские	Тюркитки	Две национальности
Самопроизвольные аборты	$Y = 2,37 + 9,99 \cdot D$, $R^2 = 0,565$, $p = 0,09$	$Y = 2,54 - 0,42 \cdot D$, $R^2 = 0,002$, $p = 0,93$	$Y = 2,71 + 3,13 \cdot D$, $R^2 = 0,146$, $p = 0,45$
Внематочные беременности	$Y = 0,86 - 3,60 \cdot D$, $R^2 = 0,483$, $p = 0,13$	$Y = 0,44 - 0,30 \cdot D$, $R^2 = 0,003$, $p = 0,92$	$Y = 0,84 - 3,35 \cdot D$, $R^2 = 0,478$, $p = 0,13$
Преждевременные роды	$Y = 5,67 - 8,99 \cdot D$, $R^2 = 0,042$, $p = 0,70$	$Y = 1,12 + 47,51 \cdot D$, $R^2 = 0,935$, $p = 0,002$	$Y = 3,17 + 17,18 \cdot D$, $R^2 = 0,845$, $p = 0,01$
Патология плаценты	$Y = 5,37 + 9,37 \cdot D$, $R^2 = 0,053$, $p = 0,66$	$Y = 1,84 + 0,68 \cdot D$, $R^2 = 0,001$, $p = 0,95$	$Y = 3,64 - 3,24 \cdot D$, $R^2 = 0,058$, $p = 0,65$
Мертворождения	$Y = 1,67 - 1,12 \cdot D$, $R^2 = 0,028$, $p = 0,75$	$Y = 0,63 + 2,12 \cdot D$, $R^2 = 0,035$, $p = 0,72$	$Y = 1,32 - 1,85 \cdot D$, $R^2 = 0,063$, $p = 0,63$
ВПР	$Y = 1,91 + 6,30 \cdot D$, $R^2 = 0,210$, $p = 0,36$	$Y = 0,29 + 5,20 \cdot D$, $R^2 = 0,473$, $p = 0,13$	$Y = 1,36 + 1,12 \cdot D$, $R^2 = 0,026$, $p = 0,76$
Неонатальная смертность	$Y = 1,36 + 0,03 \cdot D$, $R^2 = 0,000$, $p = 0,99$	$Y = 1,78 + 11,04 \cdot D$, $R^2 = 0,471$, $p = 0,13$	$Y = 1,52 + 6,92 \cdot D$, $R^2 = 0,568$, $p = 0,08$
Неблагоприятные исходы беременности	$Y = 3,92 + 9,97 \cdot D$, $R^2 = 0,222$, $p = 0,35$	$Y = 2,52 + 19,86 \cdot D$, $R^2 = 0,496$, $p = 0,12$	$Y = 3,46 + 10,86 \cdot D$, $R^2 = 0,628$, $p = 0,06$

$R^2 = 0,845, p = 0,01$). Такие результаты согласуются с данными литературы — во многих исследованиях отмечено увеличение числа преждевременных родов у облученных женщин [80, 82]. Этиология преждевременных родов по большей части остается неизвестной [83]. Одной из вероятных причин роста частоты преждевременных родов у облученных женщин могут быть физиологические нарушения состояния репродуктивной системы и системы центральной нейроморальной регуляции при хроническом радиационном воздействии.

Обнаружена тенденция к росту числа самопроизвольных абортов с увеличением дозы облучения яичников у русских женщин ($Y = 2,37 + 9,99 \cdot D, R^2 = 0,565, p = 0,09$).

Отмечается также тенденция к росту частоты неонатальной смертности с увеличением дозы воздействия на яичники у женщин тюркских национальностей ($Y = 1,78 + 11,04 \cdot D, R^2 = 0,471, p = 0,13$), и в группе женщин двух национальностей ($Y = 1,52 + 6,92 \cdot D, R^2 = 0,568, p = 0,08$).

Частота неблагоприятных исходов беременности демонстрирует тенденцию к увеличению частоты с ростом дозы облучения яичников у женщин и русской, и тюркских национальностей, и в объединенной группе. Причем в объединенной группе женщин данная зависимость близка к статистически значимой ($Y = 3,46 + 10,86 \cdot D, R^2 = 0,628, p = 0,06$).

Таким образом, у женщин, проживавших в прибрежных селах реки Течи, подвергшихся хроническому действию низкоинтенсивного ионизирующего излучения на яичники в диапазоне доз, достигающих 462 мГр, зарегистрировано снижение числа родов по сравнению с контрольной группой ($p = 0,012$). Обнаружена достоверная положительная зависимость частоты преждевременных родов от дозы облучения яичников в группе женщин тюркских национальностей ($p = 0,002$), а также в объединенной группе женщин русской и тюркских национальностей ($p = 0,010$) [84, 88].

5.2. Соотношение полов среди потомков населения, облученного на реке Тече

Соотношение полов при рождении в среднем является постоянной величиной в популяциях человека, составляя 104–110 мальчиков на 100 рожденных девочек. По данным литературы, вторичное

соотношение полов в различных человеческих популяциях демонстрирует колебания со временем под действием комплекса биологических и социальных факторов [89].

Влияние ионизирующего облучения на вторичное соотношение полов обсуждается в литературе в течение длительного времени. В ряде работ, исследующих потомков одного или двух облученных родителей, вторичное соотношение полов не отличалось от группы контроля [9, 90–92], в других отмечено снижение [93] или увеличение [94–96] данного показателя по сравнению с контролем.

Нами проведено изучение вторичного соотношения полов среди потомков первого поколения облученного на реке Тече населения. Источниками информации стали сведения, содержащиеся в базе данных ФГБУН УНПЦ РМ, актовые записи о рождении и данные центрального статистического управления (ЦСУ) по Челябинской области.

С учетом доз, оцененных с использованием дозиметрической системы когорты реки Течи (TRDS-2009), нами были проанализированы данные на 20 502 потомка первого поколения облученного на реке Тече населения, родившихся с 1950 по 1994 г. Были получены данные о половой, национальной принадлежности, дате рождения каждого потомка и соответствующие данные на его родителей. В исследовании использовались дозы облучения гонад (яичников и семенников), полученные каждым родителем на момент рождения конкретного потомка. Средняя доза облучения гонад матери на момент рождения потомка составила 32 мГр (0–454 мГр), облучения гонад отца — 30 мГр (0–531 мГр), гонад обоих родителей — 63 мГр (0–976 мГр). Также был рассчитан возраст родителей на момент рождения каждого потомка.

Контрольной группой послужили жители, которые сами не облучались, пяти административных районов Челябинской области (Кунашакского, Красноармейского, Аргаяшского, Сосновского и Каслинского), подвергшихся радиационному загрязнению. Нами были проанализированы 86 478 актов о рождении с 1950 по 1981 г. Ограничение 1981 г. связано с тем, что в основной группе после 1981 г. родилось только около 1,5 % потомков. Это дети стареющих родителей, поэтому сравнение соотношения полов у них со средней величиной в популяции может привести к изменению оценок, не связанному с действием радиации.

**Вторичное соотношение полов
в зависимости от фактора облучения**

Вторичное соотношение полов среди потомков первого поколения облученного населения составило 1,03, что достоверно отличается от соотношения полов контрольного населения по данным ЦСУ и актам о рождении — 1,06 ($p = 0,035$).

В табл. 22 представлены показатели вторичного соотношения полов среди потомков облученного населения, потомков от браков с одним облученным родителем и двумя облученными родителями.

Следует отметить, что все значения соотношения полов в группах с облученными родителями лежат ниже нормальных популяционных значений (1,04–1,10). При этом значимых отличий между потомками, у которых облучался только отец (соотношение полов 0,99), и потомками, у которых облучалась только мать (соотношение полов 1,01), обнаружено не было. Возможно, это связано с относительно небольшим размером исследуемых групп (2674 и 3486 человек соответственно).

В табл. 23 отражены значения вторичного соотношения полов потомков в группах родителей с различными дозами облучения гонад. Выявлена обратная зависимость вторичного соотношения полов от суммарной дозы облучения гонад родителей ($Y = 1,05 - (0,30 \cdot D)$, $R^2 = 0,846$, $p = 0,009$). При анализе зависимости соотношения полов отдельно от дозы облучения яичников (табл. 24)

Таблица 22

Вторичное соотношение полов среди потомков облученного населения

Облученные родители	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов
Облучался только отец	2674	1328	1346	0,99
Облучалась только мать	3486	1754	1732	1,01
Облучались оба родителя	13 804	7008	6796	1,03

Примечание. Для 538 потомков доза на гонады обоих родителей на момент рождения составила 0 мГр.

Таблица 23

**Вторичное соотношение полов зависимости
от дозы облучения гонад родителей**

Дозовые группы, мГр	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
< 1	87810	45 255	42 555	1,06 \pm 0,01
1–4,9	2228	1149	1079	1,06 \pm 0,03
5–9,9	3113	1582	1531	1,03 \pm 0,03
10–49	7132	3614	3518	1,03 \pm 0,02
50–99	3475	1768	1707	1,04 \pm 0,02
100 и более	3222	1590	1632	0,97 \pm 0,03
Всего	20 502	10 386	10 116	1,03 \pm 0,01

Примечание. $Y = 1,05 - (0,30 \cdot D)$, $R^2 = 0,846$, $p = 0,009$.

Таблица 24

**Вторичное соотношение полов в зависимости
от дозы облучения гонад матери**

Дозовые группы, мГр	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
< 1	91722	47 226	44 496	1,06 \pm 0,01
1–4,9	2751	1410	1341	1,05 \pm 0,03
5–9,9	3154	1628	1526	1,07 \pm 0,02
10–49	5551	2761	2790	0,99 \pm 0,02
50–99	2034	1046	988	1,06 \pm 0,03
100 и более	1768	887	881	1,01 \pm 0,03
Всего	20 502	10 386	10 116	1,03 \pm 0,01

Примечание. $Y = 1,05 - (0,19 \cdot D)$, $R^2 = 0,217$, $p = 0,351$.

и семенников (табл. 25) были получены сходные тенденции к обратной корреляции как в объединенной группе, однако статистически не достоверные.

Наиболее вероятным объяснением снижения значения вторичного соотношения полов в потомстве облученных родителей может быть большая подверженность эмбрионов и плодов мужского пола

Таблица 25

Вторичное соотношение полов в зависимости от дозы облучения гонад отца

Дозовые группы, мГр	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
< 1	92165	47463	44702	1,06 \pm 0,01
1–4,9	3935	2027	1908	1,06 \pm 0,02
5–9,9	3182	1615	1567	1,03 \pm 0,02
10–49	5073	2554	2519	1,01 \pm 0,02
50–99	911	426	485	0,87 \pm 0,05
100 и более	1714	873	841	1,04 \pm 0,03
Всего	20 502	10 386	10 116	1,03 \pm 0,01

Примечание. $Y = 1,02 - (0,09 \cdot D)$, $R^2 = 0,011$, $p = 0,844$.

элиминации при возникновении генетических нарушений в половых клетках родителей или патологических изменений в организме матери.

Влияние факторов нерадиационной природы на соотношение полов

Одним из основных нерадиационных факторов, влияющих на изменения вторичного соотношения полов, по нашим данным, был возраст родителей на момент рождения (зачатия) ребенка, что не противоречит литературным данным [97].

В нашем исследовании отмечена значимая отрицательная корреляция соотношения полов и возраста матери на момент рождения ребенка (табл. 26). Эффект возраста отца был гораздо менее выражен и статистически не значим (табл. 27).

Предполагаемое биологическое объяснение уменьшения соотношения полов с возрастом матери связано с увеличением концентрации гонадотропина с возрастом, который, по предположению James, ассоциирован с рождением девочек [98].

Мы попытались выяснить, влияет ли факт облучения на характер зависимости соотношения полов от возраста матери (табл. 28). Были получены данные о возрасте матери на момент рождения

Таблица 26

Вторичное соотношение полов в зависимости от возраста матери (группа облученных)

Возраст матери на момент рождения	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
< 20 (16–19)	684	364	320	1,14 \pm 0,05
20–24	5055	2590	2465	1,05 \pm 0,02
25–29	5380	2801	2579	1,09 \pm 0,02
30–34	3724	1839	1885	0,98 \pm 0,02
> 35	3327	1630	1697	0,96 \pm 0,02
Всего	18 170*	9224	8946	1,03 \pm 0,01

Примечание. $Y = 1,28 - (0,009 \cdot Age_m)$, $R^2 = 0,804$, $p = 0,039$, Age_m – возраст матери.

* Для 2332 случаев возраст матери на момент рождения потомка неизвестен.

Таблица 27

Вторичное соотношение полов в зависимости от возраста отца

Возраст отца на момент рождения	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
< 25 (16–24)	2986	1535	1451	1,06 \pm 0,03
25–29	5911	2995	2916	1,03 \pm 0,02
30–34	3880	1981	1899	1,04 \pm 0,02
35–39	2318	1136	1182	0,96 \pm 0,03
> 40	2421	1234	1187	1,05 \pm 0,03
Всего	17 516*	8881	8635	1,03 \pm 0,01

Примечание. $Y = 1,07 - (0,001 \cdot Age_f)$, $R^2 = 0,064$, $p = 0,680$, Age_f – возраст отца.

* Для 2986 случаев возраст отца на момент рождения потомка неизвестен.

ребенка для рожденных в Каслинском и Кунашакском районах Челябинской области с 1950 по 1959 г. В группе, сопоставимой по размеру с группой потомков облученных, пол ребенка не зависит от возраста матери. Однако полученные различия, скорее всего, объясняются влиянием социальных или случайных факторов.

Таблица 28

Вторичное соотношение полов в зависимости от возраста матери (контрольная группа, рожденные в период с 1950 по 1959 г.)

Возраст матери на момент рождения	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
< 20 (16–19)	686	336	350	0,96 \pm 0,05
20–24	4228	2193	2035	1,08 \pm 0,02
25–29	4596	2388	2208	1,08 \pm 0,02
30–34	2672	1352	1320	1,02 \pm 0,03
> 35	2885	1489	1396	1,07 \pm 0,03
Всего	15 067	7758	7309	1,06 \pm 0,01

Примечание. $Y = 0,96 + (0,003 \cdot \text{Age}_m)$, $R^2 = 0,198$, $p = 0,453$.

В табл. 29 отражены национальные различия в показателях вторичного соотношения полов. Различие в соотношении полов потомков облученного на реке Тече русского и тюркского населения статистически достоверно ($p = 0,013$). В доступных данных литературы нами не было найдено свидетельства о значительных отличиях вторичного соотношения полов у представителей различных национальностей. Следует отметить, что выраженные национальные различия в соотношении полов характерны только для группы облученных.

Таблица 29

Вторичное соотношение полов среди потомков населения, облучившегося на реке Тече, в зависимости от национальности

Национальность	Число потомков	Число потомков мужского пола	Число потомков женского пола	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
Тюркиты	7781	3852	3929	0,98 \pm 0,02*
Славяне	12 245	6284	5961	1,05 \pm 0,01
Иные	175	90	85	1,06 \pm 0,10
Смешанные браки	301	160	141	1,13 \pm 0,08
Всего	20 502	10 386	10 116	1,03 \pm 0,01

* Различия во вторичном соотношении полов между тюркитами и славянами статистически достоверны ($p = 0,013$).

В контрольной группе для 31 861 ребенка, рожденных в семьях необлученных татар и башкир Кунашакского района, соотношение полов составило 1,05, что не отличается от общего показателя соотношения полов в контрольной группе 1,06 ($p = 0,395$).

Вторичное соотношение полов среди мертворожденных потомков облученного населения было выше, чем среди рожденных живыми (1,28 против 1,03 соответственно, $p = 0,195$, табл. 30), что не исключает возможности повышенной внутриутробной гибели мужских плодов по сравнению с женскими.

Таблица 30

Вторичное соотношение полов среди мертворожденных потомков

Потомки облученного населения	Число потомков	Число мужчин	Число женщин	Соотношение полов ($\pm 2\sigma$)
Мертворожденные потомки	153	86	67	1,28 \pm 0,11
Живорожденные потомки	20 417	10 336	10 081	1,03 \pm 0,01

Таким образом, на величину вторичного соотношения полов в потомстве лиц, облученных в прибрежных селах реки Течи, влияли как радиационный, так и нерадиационные факторы, в частности возраст матери и национальная принадлежность [84, 99].

5.3. Частота многоплодия у населения прибрежных сел реки Течи

Рождение близнецов в среднем случается в 1 из 80 родов [100], хотя этот показатель подвержен колебаниям. Отмечено, однако, что частота рождения монозиготных близнецов остается практически неизменной, а дизиготных близнецов подвержена влиянию самых разных факторов [101, 102].

В ряде исследований было показано увеличение частоты рождения близнецов после облучения. В опытах на животных отмечено увеличение частоты полиовуляции после облучения [103, 104]. Также отмечено, что радиация в небольших дозах (0,6 Гр за период 2 нед.) способна увеличивать плодовитость у женщин [105]. Повышение частоты многоплодных родов было отмечено в ряде исследований облученных лиц [106–108].

Источником информации в настоящем исследовании явился архив копий сертификатов о рождении на 106 тыс. лиц, родившихся в период с 1950 по 1998 г. на территории пяти административных районов Челябинской области: Кунашакского, Красноармейского, Аргаяшского, Сосновского и Каслинского. Территория этих районов частично подверглась радиационному загрязнению в результате деятельности ПО «Маяк».

Была сформирована выборка из 10 802 актов о рождении детей, родившихся от родителей, облучившихся в прибрежных селах реки Течи (состоявшихся родов 10638). Из них 161 роды закончились рождением более одного ребенка. Роды состоялись в 1950–1977 гг.

Контрольной группой послужили 77 589 человек, родившихся с 1950 по 1977 г. от необлученных лиц, проживающих на «чистых» территориях вышеуказанных административных районов Челябинской области. Дозиметрические сведения на облученных были получены из базы данных, разработанной для когорты реки Течи в физической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ в 2009 г. (TRDS-2009). Использовались индивидуализированные дозы на гонады матери на год зачатия каждого потомка. Средняя доза на гонады матери на момент рождения потомка составила 39 мГр (максимальная — 537 мГр), в группе непереселенных матерей — 33 мГр и в группе переселенных матерей — 56 мГр.

Анализ частоты многоплодия в зависимости от факта облучения родителей

Как можно видеть из табл. 31, в потомстве облученных родителей многоплодные роды встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе (1,51 % против 0,95 % соответственно, $p < 0,001$). Показатели многоплодия у облученного населения превышают таковые у контрольного населения в Кунашакском, Красноармейском, Аргаяшском и Сосновском районах Челябинской области, причем для Кунашакского и Аргаяшского районов отличия статистически значимы ($p < 0,001$). Более низкие показатели в Сосновском районе связаны с тем фактом, что для данного района отсутствуют сведения о близнецах, родившихся в период с 1950 по 1954 г., то есть за тот период, когда во всех районах и, вероятно, в Сосновском уровень близнецовости был максимальным.

Частота многоплодия среди облученного населения по районам Челябинской области

Наименование района	Облученное население			Контрольное население		
	Всего родов	Двойни (тройни)	Частота многоплодия, %	Всего родов	Двойни (тройни)	Частота многоплодия, %
Кунашакский	4668	86	1,84*	31 985	303	0,95 ± 0,11
Красноармейский	4050	49	1,21	31 008	296	0,95 ± 0,11
Аргаяшский	694	17	2,45*	10 599	107	1,01 ± 0,19
Сосновский	899	6	0,67	3010	18	0,60 ± 0,28
Каслинский	327	3	0,92	248	3	1,21 ± 1,36
Всего	10638	161	1,51**	76850	727	0,95 ± 0,07

Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении с контролем соответствующего района; ** $p < 0,001$ при сравнении с контролем по всем районам.

В табл. 32 представлены данные о частоте многоплодия в зависимости от факта облучения одного или обоих родителей. Максимальная частота рождения двоен (2,08 %) отмечена в группе с двумя облученными родителями. В потомстве облученных матерей (отец не облучался) случаи многоплодия встречались достоверно чаще ($p < 0,01$), чем в потомстве облученных отцов (1,09 и 0,37 % соответственно).

Частота многоплодия в зависимости от факта облучения одного из родителей

Категория родителей	Всего родов	Двойни (тройни)	Частота многоплодия, %
Облучались оба	6092	127	2,08 ± 0,36 ¹
Только мать	2388	26	1,09 ± 0,42 ²
Только отец	2158	8	0,37 ± 0,26 ^{2,3}
Все облученные	10 638	161	1,51 ± 0,23 ¹
Контроль	76 850	727	0,95 ± 0,07

Примечание. ¹ $p < 0,001$ при сравнении с контролем; ² $p < 0,005$ при сравнении с группой с двумя облученными родителями; ³ $p < 0,01$ при сравнении с группой с облученной матерью.

Чем больше времени проходило от момента начала облучения, тем выше была вероятность заключения браков и рождения детей в супружеских парах с одним облученным и вторым интактным родителем. При этом средний возраст родителей при рождении детей в таких супружеских парах был ниже, чем в супружеских парах с двумя облученными родителями, которые вступили в брак раньше. Кроме того, в группе с двумя облученными родителями большая часть рождений приходится на период с 1950 по 1956 г., когда отмечалась наиболее высокая популяционная частота многоплодия, связанная с высокой рождаемостью. В дальнейшем по мере снижения рождаемости закономерно снижается уровень многоплодия. Для группы с одним облученным родителем пик рождаемости приходился на конец 1960 — начало 1970-х гг., когда отмечался закономерный спад частоты рождения двоен на всей изучаемой территории.

Была проанализирована зависимость частоты многоплодия у облученных женщин от дозы облучения яичников на момент зачатия потомка (табл. 33). В данном случае группа контроля представлена как необлученными женщинами, так и женщинами с нулевыми дозами на гонады, имеющими облученного супруга, а также женщинами, дозы облучения яичников которых на момент зачатия не превышали 1 мГр. Во все другие группы вошли облученные в том или ином диапазоне гонадных доз женщины вне зависимости от факта облучения и величины гонадной дозы супруга.

Таблица 33

Частота многоплодия в зависимости от дозы облучения яичников матери на момент рождения потомка

Дозовые группы, мГр	Число родов	Число случаев многоплодия	Частота многоплодия, %
< 1	81 205	747	0,92 ± 0,07
1–4,9	1143	16	1,40 ± 0,68
5–9,9	1309	19	1,45 ± 0,65
10–49	2273	65	2,86 ± 0,69
50–99	827	28	3,39 ± 1,23
100 и более	731	13	1,79 ± 0,96

Примечание. $Y = 1,83 + (2,80 \cdot D)$, $R^2 = 0,046$, $p = 0,684$.

Как можно видеть из табл. 33, в интервале доз до 100 мГр отмечен последовательный рост показателя многоплодия ($Y = 1,20 + (39,68 \cdot D)$, $R^2 = 0,923$, $p = 0,009$). У женщин с максимальной дозой облучения яичников (100 мГр и выше) показатель частоты многоплодия составил 1,79 %, что ниже, чем в двух предыдущих дозовых группах, однако отличия не достоверны ($p > 0,05$). Таким образом, для совокупной выборки облученных женщин можно отметить лишь тенденцию к возрастанию частоты многоплодия в зависимости от величины дозы облучения яичников ($Y = 1,83 + (2,80 \cdot D)$, $R^2 = 0,046$, $p = 0,684$). Снижение частоты многоплодия в группе с дозой облучения яичников более 0,1 Гр может быть обусловлено влиянием переселения и связанного с ним стресса, так как среди женщин с наибольшими дозами облучения яичников максимально высокой является доля женщин, подвергшихся вынужденному переселению. Либо при определенной пороговой дозе стимулирующее полиовуляцию действие ионизирующего излучения сменяется угнетением системы гипоталамус — гипофиз — гонады и накоплением неблагоприятных эффектов в организме матери, препятствующих возникновению и течению многоплодной беременности.

Анализ частоты многоплодия среди лиц, подвергшихся переселению

Согласно имеющимся данным, в конце 1950-х гг. к моменту завершения формирования радиоактивно неблагоприятной ситуации переселение населения с побережья реки Течи носило массовый характер. В пределах Челябинской области в законодательном порядке был ликвидирован 21 населенный пункт с общей численностью населения около 7000 человек [9]. Также выраженный характер носило спонтанное добровольное переселение из сел, которые сохранились (в том числе и по сей день) на побережье реки Течи.

Согласно данным литературы, любой стресс (а вынужденное переселение населения, безусловно, явилось сильным стрессом) приводит к снижению вероятности полиовуляции и уменьшению вероятности рождения двоен [109].

Из табл. 34 видно, что среди родившихся в селах, расположенных на побережье реки Течи, показатель многоплодия 1,72 % был достоверно выше, чем в потомстве женщин, переселенных на новое место жительства 1,18 % ($p = 0,031$). Следует отметить, что дозы облучения

Сравнительная частота многоплодия
в группах отселенного и не отселенного населения

Роды в населенных пунктах на реке Тече			Роды после переселения		
Всего родов	Двойни (тройни)	Частота многоплодия, %	Всего родов	Двойни (тройни)	Частота многоплодия, %
6492 (61 %)	112	1,72 ± 0,32	4146 (39 %)	49	1,18 ± 0,33*

Примечание. * $p = 0,031$ по сравнению с группой из стационарных пунктов.

яичников в группе переселенных женщин в среднем выше таковых в группе не отселенных. Таким образом, на происхождение многоплодия у женщин, подвергшихся переселению, действуют два фактора противоположной направленности: ионизирующее облучение, стимулирующее полиовуляцию, и стресс, подавляющий ее.

Согласно имеющимся в распоряжении сертификатам о рождении, у отселенных с побережья реки Течи женщин в первый год после отселения зафиксировано 475 родов. Рождения близнецов не отмечено, хотя для родившихся в этот период времени эмпирически можно было ожидать 7 случаев многоплодия.

Таким образом, у облученного населения прибрежных сел реки Течи частота многоплодных родов была достоверно выше частоты многоплодия среди контрольного населения ($p < 0,001$). Отмечена достоверная положительная корреляция частоты многоплодия при увеличении дозы облучения на яичники матери на момент рождения ребенка от 0 до 99 мГр. Среди облученного населения, подвергшегося переселению, частота многоплодных родов была достоверно ниже таковой среди непереселенного населения ($p = 0,031$) [84, 110].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований свидетельствуют о том, что адаптация к низкоинтенсивному радиационному воздействию представляет собой эволюционно выработанный фундаментальный механизм защиты клеток, тканей и организма в целом. Наиболее хорошо исследованы механизмы адаптации кроветворной системы к хроническому действию редко ионизирующих излучений. Кроветворные стволовые клетки и клетки-предшественники являются основной мишенью при хроническом облучении в низких дозах и низких мощностях доз. Радиационно-индуцированное истощение субпопуляций стволовых клеток и клеток-предшественников приводит к повышению пролиферативной активности этих клеток, повышенной скорости репарации сублетальных повреждений в клетках-предшественниках костного мозга, ускоренному прохождению клеточного цикла костномозговыми предшественниками и стимуляции гемопоэза. Снижение жизнеспособности зрелых клеток крови является результатом неэффективного гемопоэза, что приводит к сокращению резерва клеток крови.

Пострадиационное восстановление характеризуется постепенным восстановлением структур периферической крови и костного мозга. Частичное восстановление гемопоэтических и лимфопоэтических предшественников костномозгового происхождения может быть фактором, ограничивающим восстановление функции иммунной системы. Длительно сохраняющееся воспалительное состояние, индуцированное ионизирующей радиацией, связано с нарушением иммунной системы и отдаленными эффектами (рак и нераковые заболевания). Данные, полученные в экспериментах на животных с применением облучения в низких дозах, подтверждают некоторые клинические результаты, такие как постепенное восстановление структуры периферической крови и костного мозга при частичном дефиците гемопоэтических и лимфопоэтических предшественников.

Таким образом, складывается впечатление, что малые дозы низкоинтенсивного радиационного воздействия поддерживают физиологические механизмы тканевого гомеостаза и могут рассматриваться в качестве модулирующего фактора. При низких концентрациях АФК в результате облучения в малых дозах сигнальные эффекты

проявляются в защите клеточной выживаемости и превалируют над повреждением и, наоборот, повреждающий эффект преобладает при высоких концентрациях.

Однако, как показали наши наблюдения, длительное многолетнее облучение даже в условиях воздействия низкой мощности дозы облучения может приводить к снижению компенсаторно-приспособительных механизмов и срыву адаптации. В условиях преобладания процессов альтерации при хроническом облучении наступает истощение адаптационных возможностей и кумуляция радиационных повреждений в клетках.

В нормальных условиях функционирования организма регулярно осуществляется физиологическая потеря зрелых клеток, которая при хроническом облучении может быть недостаточно компенсирована их продукцией вследствие сокращения потенциала высоко радиочувствительных стволовых клеток и клеток-предшественников. Таким образом, даже в отдаленные сроки хронического облучения особенно на фоне инволюционных изменений в организме возможны нарушения функции системы или органа (ткани), в основе которых лежат не только органические изменения (например, гипоплазия костного мозга, сосудистые изменения), но и ограниченные возможности физиологической регенерации тканей, вследствие истощения пула стволовых клеток.

Ретроспективный анализ клеточного состава периферической крови у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому аварийному облучению, у которых впоследствии были диагностированы хронический миелоидный лейкоз и острые лейкозы, позволил выявить выраженные изменения по сравнению с облученными лицами, которые не заболели лейкозами, особенности количества нейтрофильных гранулоцитов и их субпопуляций.

В периферической крови у облученных лиц на протяжении многих лет до развития ХМЛ отмечалось повышение числа нейтрофильных гранулоцитов. Наиболее выраженное повышение числа нейтрофилов имело место после снижения мощности дозы облучения ККМ до 100 мГр и ниже (период восстановления гемопоэза) и было характерно как для ХМЛ, так и для ОЛ. В латентном периоде ХМЛ сохранялось повышение относительного числа нейтрофилов на фоне относительной лимфоцитопении. Особенностью клеточного состава периферической крови у лиц, у которых впоследствии развился ОЛ,

являлось «омоложение» гранулоцитарных нейтрофилов в период максимального облучения (1950—1956 гг.) и в латентном периоде лейкоза. В период восстановления гемопоэза у большинства облученных лиц с ОЛ выявлялись высокие средние значения числа зрелых нейтрофилов на фоне снижения числа лимфоцитов и эозинофилов. В отдаленные сроки у них сохранялись более высокие средние значения количества нейтрофилов.

Вопрос о значении адаптации для развития канцерогенных эффектов радиации остается открытым. Предполагается, что адаптивный ответ способен повысить защиту клетки от ИИ и может приводить к снижению риска рака. Тогда как гиперчувствительность способна защитить индивида от мутационных и иницирующих событий путем элиминации клеток с повреждениями.

1. *Fliedner T. M.* Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure // *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. — 2002. — Vol. 17. — P. 405–426.
2. *Гуськова А. К., Байсоголов Г. Д.* Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971. — 384 с.
3. *Конопляников А. Г.* Радиобиология стволовых клеток. — М.: Энергоатомиздат, 1984. — 120 с.
4. *Seed T. M., Cullen S. M., Kaspar L. V., Tolle T. V., Fritz T. E.* Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation: alterations in granulocyte reserves and granulocyte mobilization // *Blood*. — 1980. — Vol. 56. — № 1. — P. 42–51.
5. *Seed T. M., Fritz T. E., Tolle D. V.* [et al.]. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation // *Adv. Space Res.* — 2002. — Vol. 30. — № 4. — P. 945–955.
6. *Шведов В. Л., Аклеев А. В.* Радиобиология стронция-90. — Челябинск: Мегас, 2001. — 299 с.
7. *Муксинова К. Н., Мушкаева Г. С.* Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. — М.: Энергоатомиздат, 1990. — 161 с.
8. *Пестерникова В. С., Окладникова Н. Д.* Оценка костно-мозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью через 40 лет наблюдения // *Вопросы радиационной безопасности*. — 2004. — № 4. — С. 41–45.
9. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / под ред. А. В. Аклеева, М. Ф. Киселева. — М.: Медбиоэкстрем, 2000. — 531 с.
10. *Krestinina L. Y., Davis F. G., Schonfeld S.* [et al.]. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007 // *Br. J. Cancer*. — 2013. — Vol. 109. — P. 2886–2893.
11. Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения / под ред. Л. А. Ильина. — М., 1985. — 29 с.
12. *Соколов В. В., Грибова И. А.* Гематологические показатели здорового человека. — М., 1972. — С. 87–88.
13. *Алексеев Г. И.* Показатели митотической активности костного мозга у здоровых людей // *Проблемы гематологии и переливания крови*. — 1965. — № 4. — С. 34–36.
14. *Akleyev A. V., Aleschenko A. V., Gotlib V. J.* [et al.]. Adaptive Capacities of Lymphocytes in Techa Riverside Residents Chronically Exposed to Radiation. // *Jpn. J. Health Phys.* — 2004. — Т. 39. — № 4 — P. 375–381.

15. *Pelevina I. I., Afanasyev G. G., Gotlib V. Ya.* [et al.]. The Disturbances of the Adaptive Response Ability after Low Dose Irradiation as a Result of Chernobyl Accident ; in E. B. Burlakova (Ed.). — *Consequences of the Chernobyl Catastrophe on Human Health*. — Nova Sci. Publ. Inc. — New York, 1999. — P. 177–188.
16. *Пелевина И. И., Николаев В. А., Готлиб В. Я.* [и др.]. Адаптивная реакция лимфоцитов крови людей, подвергшихся хроническому воздействию радиации в малых дозах // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 1994. — Т. 34. — № 6. — С. 805–817.
17. ICRP Publication 118. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP*. — Elsevier, 2012. — 322 p.
18. *Kyoizumi S., Umeki S., Akiyama M.* [et al.]. Frequency of mutant T-lymphocytes defective in the expression of the T-cell antigen receptor gene among radiation-exposed people // *Mutat. Res.* — 1992. — 265(2) : 173–180.
19. *Саенко А. С., Замулаева И. А., Смирнова С. Г.* [и др.]. Определение частоты мутаций по локусам гликофорина А- и Т-клеточного рецептора: информативность для биологической дозиметрии острого и пролонгированного облучения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 1998. — 38(2) : 171–180.
20. *Смирнова С. Г., Орлова Н. В., Замулаева И. А., Саенко А. С.* Мутации по локусу Т-клеточного рецептора у людей в отдаленные сроки после острого и пролонгированного облучения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 2002. — 42(6) : 624–627.
21. *Аклеев А. В., Веремеева Г. А., Киоизуми С.* Влияние хронического радиационного воздействия на уровень соматических мутаций в клетках периферической крови людей в отдаленные сроки // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 1998. — 38(4) : 573–586.
22. *Блинова Е. А., Веремеева Г. А., Маркина Т. Н., Аклеев А. В.* Апоптоз лимфоцитов периферической крови и мутации в гене Т-клеточного рецептора у лиц, перенесших хроническое радиационное воздействие // *Вопросы радиационной безопасности*. — 2011. — 4 : 38–44.
23. *Blinova E. A., Veremyeva G. A., Akleyev A. V.* Apoptosis of peripheral blood lymphocytes and mutations in the gene of the T-cell receptor in survivors of chronic radiation exposure // *Health Physics*. — 2012. — Vol. 3. — № 1. — P. 58–60.
24. *Блинова Е. А., Аклеев А. В.* Апоптоз лимфоцитов периферической крови у жителей прибрежной территории реки Теча, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 2016. — Т. 56. — № 1. — С. 26–34.
25. *Peter M. E., Budd R. C., Desbarats J.* [et al.]. The CD95 Receptor: Apoptosis Revisited // *Cell*. — 2007. — Vol. 4. — № 129. — P. 129.
26. *Visscher P. M., Brown M. A., McCarthy M. I., Yang J.* Five years of GWAS discovery // *Am. J. Hum. Genet.* — 2012. — № 13. — 90 (1). — P. 7–24.

27. Льюин Б. Гены : пер. с англ. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. — 896 с.
28. Venables J. P. Abberant and alternative splicing in cancer // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 7647–7654.
29. Подколотный Н. Л., Афонников Д. А., Васькин Ю. Ю. [и др.]. Программный комплекс SNP-MED для анализа влияния однонуклеотидных полиморфизмов на функцию генов, связанных с развитием социально значимых заболеваний // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* — 2013. — Т. 17. — № 4/1. — С. 577–588.
30. Truner D. M., Williams D. M., Sankarin D., Lazarus M., Sinnott P. J., Hutchinson I. V. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter // *Eur. J. Immunogenet.* — 1997. — 24 (1) : 1–8.
31. Khaitov R. M. Physiology of the immune system. — Moscow : VINITI RAN, 2005. — 376 p. Russian.
32. Zamorina S. A., Shirshov S. V., Gorbunova O. L. Regulation of Phenotypic Maturation of Intact and Interleukin-2-Activated NK and NKT Cells by Chorionic Gonadotropin // *Reports of the academy of sciences.* — 2010. — 435(3) : 411–413.
33. Teague T. K., Marrack P., Kappler J. W., Vella A. T. IL-6 rescues resting mouse T-cells from apoptosis // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — № 12. — P. 5791–5796.
34. Нестерова И. В., Швыдзко И. Н., Роменская В. А., Фомизева Е. В., Быковская Е. Ю. Нейтрофильные гранулоциты — ключевые клетки иммунной системы // *Аллергол. и иммунол.* — 2008. — Т. 9. — № 4. — С. 432–435.
35. Ding L. H. [et al.]. Gene expression profiles of normal human fibroblasts after exposure to ionizing radiation: a comparative study of low and high doses // *Radiat. Res.* — 2005. — 164 : 17–26.
36. Sally A., Khanh T., Sonrab S. [et al.]. Identification of potential mRNA in peripheral blood lymphocytes for human exposure to ionizing radiation // *Radiation Research.* — 2000. — Vol. 154. — № 3. — P. 342–346.
37. Coleman M. A., Yin E., Peterson L. E., Nelson D., Sorensen K. [et al.]. Lowdose irradiation alters the transcript profiles of human lymphoblastoid cells including genes associated with cytogenetic radioadaptive response // *Radiat. Res.* — 2005. — 164 : 369–382.
38. Lowe X. R., Bhattacharya S., Marchetti F., Wyrobek A. J. Early brain response to low-dose radiation exposure involves molecular networks and pathways associated with cognitive functions, advanced aging and Alzheimer's disease // *Radiat. Res.* — 2009. — 171 : 53–65.
39. Wyrobek A. J., Manohar C. F., Krishnan V. V., Nelson D. O., Furtado M. R. [et al.]. Low dose radiation response curves, networks and pathways in human lymphoblastoid cells exposed from 1 to 10 cGy of acute gamma radiation // *Mutat. Res.* — 2011. — 722 : 119–130.
40. Bazyka D., Iliencko I., Sushko V. Biological markers of external and internal exposure in shelter construction workers: A 13-year experience // *Radiat. Prot. Dosimetry.* — 2018. — Aug 31. — doi: 10.1093/rpd/ncy128.
41. Morandi E., Severini C., Quercioli D. [et al.]. Gene expression changes in medical workers exposed to radiation // *Radiat. Res.* — 2009. — 172 (4) : 500–508. — doi: 10.1667/RR1545.1.
42. Миль Е. М., Мышлякова О. В., Бурлакова Е. Б. P53 при низкоинтенсивных воздействиях физической и химической природы (ионизирующее излучение и антиоксидант) // *Биофизика.* — 2005. — Т. 50. — Вып. 1.1. — С. 75–79.
43. Enns L. Low-Dose Radiation hypersensitivity is associated with p53-dependent apoptosis // *Molecular Cancer Research.* — 2004. — № 2 (10). — P. 557–566.
44. Takahashi A. Preirradiation at a low dose-rate blunted p53 response // *J. Radiation Research.* — 2002. — V. 43. — P. 1–9.
45. Iliencko I., Bazyka D. Overexpression of TP53, TP53I3 and BIRC5, alterations of gene regulation of apoptosis and aging of human immune cells in a remote period after radiation exposure // *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* — 2016. — Dec. 21 : 238–246.
46. Nikkila A., Erme S., Arvela H. [et al.]. Background radiation and childhood leukemia: A nationwide register-based case-control study // *Int. J. Cancer.* — 2016. — Vol. 139. — № 9. — P. 1975–1982.
47. Spycher B. D., Lupatsch J. E., Zwahlen M. [et al.]. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study // *Environ Health Perspect.* — 2015. — Vol. 123. — № 6. — P. 622–628.
48. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / под ред. А. В. Аклеева. — Челябинск : Книга, 2016. — 390 с.
49. Akleyev A., Krestinina L., Degteva M. [et al.]. Radiation medicine in research and practice. — Wurzburg, 2016. — P. 24–28.
50. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям / под ред. Л. Г. Смирновой и Е. А. Кост. — М. : Медгиз, 1960. — С. 15–18.
51. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.
52. Аклеев А. В., Варфоломеева Т. А. Состояние гемопоэза в условиях многолетнего облучения костного мозга у жителей прибрежных сел реки Теча // *Радиационная биология. Радиоэкология.* — 2007. — Т. 47. — № 3. — С. 307–321.
53. Егоров А. П., Богкарев В. В. Кроветворение и ионизирующая радиация. — М. : Медгиз, 1954. — С. 157–158.
54. Stewart F. A., Akleyev A. V., Hauer-Jensen M. [et al.]. Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // *ICRP Publication 118* ; ed. C. H. Clement. — Oxford : Elsevier, 2012. — P. 322.
55. Seed T. M. Hematopoietic cell crisis: an early stage of evolving myeloid leukemia following radiation exposure // *J. Radiat. Res.* — 1991. — Suppl. 2. — P. 118–131.

56. Алексеев И. В., Кузьмиз А. И., Плешкан В. В. [и др.]. Причина раковых мутаций: поправимая плохая жизнь или неизбежные стохастические ошибки репликации? // Молекулярная биология. — 2016. — Т. 50. — № 6. — С. 906–921.

57. Глаголенко Ю. В., Дрожко Е. Г., Мокров Ю. Г. Особенности формирования радиоактивного загрязнения р. Теча // Вопросы радиационной безопасности. — 2007. — № 2. — С. 27–36.

58. Pryakhin E. A., Mokrov Y. G., Tryapitsina G. A. [et al.]. Characterization of biocenoses in the storage reservoirs of liquid radioactive wastes of Mayak PA, Initial descriptive report // J. Environ Radioact. — 2016. — Vol. 151. — Part 2. — P. 449–460.

59. Degteva M. O., Shagina N. B., Vorobiova M. I., Anspaugh L. R., Napier B. A. Re-evaluation of waterborne releases of radioactive materials from the «Mayak» Production Association into the Techa River in 1949–1951 // J. Health Physics. — 2012. — Vol. 102. — Is. 1. — P. 25–38.

60. Тряпицына Г. А. Реакции биocenозов водных экосистем на хроническое радиационное воздействие : автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 2011. — 50 с.

61. Тряпицына Г. А., Андреев С. С., Осипов Д. И. [и др.]. Оценка уровня радиационного воздействия на гидробионтов некоторых специальных промышленных водоемов ПО «МАЯК» // Радиационная биология. Радиозология. — 2012. — Т. 52. — № 2. — С. 207–214.

62. Пряхин Е. А., Тряпицына Г. А., Стяжкина Е. В. [и др.]. Оценка уровня патологии эритроцитов в периферической крови у плотвы (*Rutilus rutilus* L.) из водоемов с разным уровнем радиоактивного загрязнения // Радиационная биология. Радиозология. — 2012. — Т. 52. — № 6. — С. 616–624.

63. Гудков Д. И., Назаров А. Б., Мардаревич М. Г., Сивак Е. В. Гидробионты зоны отчуждения Чернобыльской АЭС: дозовые нагрузки и цитогенетические эффекты // Проблемы безопасности атомных электростанций и Чернобиля. — 2005. — Вып. 3. — Ч. 2. — С. 97–101.

64. Стяжкина Е. В., Обвинцева Н. А., Шапошникова И. А., Тряпицына Г. А., Стукалов П. М., Пряхин Е. А. Оценка уровня повреждения и репарации ядерной ДНК у плотвы (*Rutilus rutilus* L.) из водоемов с разным уровнем радиоактивного загрязнения // Радиационная биология. Радиозология. — 2012. — Т. 52. — № 2. — С. 198–206.

65. Тряпицына Г. А. Сравнительный анализ показателей роста плотвы водоема В-10 ПО «Маяк» и водоемов Южного Урала: Шершневого водохранилища, озер Иртыш, Б. Касли, Кожаккуль // Вопросы радиационной безопасности. — 2011. — № 2. — С. 60–66.

66. Житенева Л. Д., Полтавцева Т. Г., Рудницкая О. А. Атлас нормальных и патологически измененных клеток крови рыб. — Ростов н/Д : Кн. изд-во, 1989. — 112 с.

67. Shishkina E. A., Pryakhin E. A., Popova I. Ya. [et al.]. Evaluation of distribution coefficients and concentration ratios of ^{90}Sr and ^{137}Cs in the Techa

river and the Miass river // J. Environ. radioact. — 2016. — V. 158–159. — P. 148–163.

68. Тряпицына Г. А., Осипов Д. И., Егорейченков Е. А. [и др.]. Оценка состояния эритропоэза у плотвы (*Rutilus rutilus*) радиоактивно загрязненной реки Теча // Радиационная биология. Радиозология. — 2017. — Т. 57. — № 1. — С. 98–107.

69. Берг Л. С. Рыбы пресных вод СССР и сопредельных стран. — Ч. 2. — М.; Л. : Изд-во АН СССР, 1949. — С. 467–925.

70. Правдин И. Ф. Руководство по изучению рыб (преимущественно пресноводных) / под ред. П. А. Дрягина, В. В. Покровского. — М. : Пищевая промышленность, 1966. — 376 с.

71. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. — Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2015. — URL: <https://www.R-project.org/>

72. Hollander M., Wolfe D. A., Chicken E. Nonparametric Statistical Methods. Hoboken, New Jersey, United States of America : John Wiley & Sons, 2014. — P. 115–133.

73. Statistical Models in S / Eds. J. M. Chambers, T. J. Hastie. — London, Great Britain : Chapman & Hall, 1997. — P. 95–144.

74. Житенева Л. Д., Макаров Э. В., Рудницкая О. А. Эволюция крови. — Ростов н/Д : АзНИИРХ, 2001. — 104 с.

75. Микряков В. Р., Гудков Д. И., Микряков Д. В. [и др.]. Сравнительная характеристика состава лейкоцитов золотого карася *Carassius carassius* (*Cyprinidae*) из водоемов Чернобыльской зоны отчуждения и Рыбинского водохранилища // Вопросы ихтиологии. — 2013. — Т. 53. — № 6. — С. 741–745.

76. Тряпицына Г. А., Пряхин Е. А., Осипов Д. И. [и др.]. Реакция эритропоэза на трипаносомную инвазию у рыб, обитающих в радиоактивно загрязненной реке Тече // Радиационная биология. Радиозология. — 2019 (в печати).

77. Jacquet P. Sensitivity of germ cells and embryos to ionizing radiation // Journal of Biological Regulation and Homeostasis Agents. — 2004. — Vol. 18. — № 2. — P. 106–114.

78. Jarvis G. E. Early embryo mortality in natural human reproduction: What the data say / F1000Res. — 2016. — Vol. 5. — P. 2765.

79. Schull W. J., Otake M., Neel J. V. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal // Science. — 1981. — Vol. 213. — P. 1220–1227.

80. Little J. The Chernobyl accident, congenital anomalies and other reproductive outcomes // Paediatric and Perinatal Epidemiology. — 1993. — Vol. 7. — P. 121–151.

81. Ижевский П. В., Аветисов Г. М., Курбатов А. В. Состояние репродуктивной функции в семьях персонала предприятия по производству ядерных расщепляющих материалов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 1998. — № 2. — С. 23–27.

82. Doyle P., Maconochie N., Roman E. [et al.]. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 1293–1299.
83. Signorello L. B., Cohen S. S., Bosetti C. [et al.]. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children // *Journal of National Cancer Institute*. — 2006. — Vol. 98. — P. 1453–1461.
84. Пастухова Е. И. Влияние хронического низкоинтенсивного излучения на исходы беременностей и родов у женщин прибрежных сел реки Теча : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М. : Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 2012.
85. Население СССР : справочник / под общ. ред. Л. М. Володарского. — М. : Политиздат, 1983. — 191 с.
86. Косенко М. М., Ижевский П. В., Дегтева М. О. [и др.]. Состояние потомства населения, подвергнутого облучению вследствие сбросов радиоактивных отходов в реку Теча на Южном Урале // *Медицинская радиология*. — 1992. — № 1. — С. 51–53.
87. Шалагинов С. А., Аклеев А. В., Пастухова Е. И., Буртовая Е. Ю. Динамика показателя исчерпанной кумулятивной рождаемости у женского населения прибрежных сел реки Течи // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. — 2011. — Т. 56. — № 4. — С. 47–53.
88. Пастухова Е. И., Шалагинов С. А., Аклеев А. В. Число беременностей и родов у женщин, подвергшихся действию хронического ионизирующего излучения // *Вестник Челябинского государственного университета : Биология*. — 2013. — № 7. — С. 82–84.
89. Stevenson A. C., Bobrow M. Determinants of Sex Proportions in Man, with Consideration of the Evidence Concerning a Contribution from X-linked Mutations to Intrauterine Death // *Journal of Medical Genetics*. — 1967. — Vol. 4. — № 3. — P. 190–221.
90. Maconochie N. [et al.]. Sex ratio of nuclear industry employees' children // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 1589–1591.
91. Reulen R. C. [et al.]. Offspring sex ratio and gonadal irradiation in the British Childhood Cancer Survivor Study // *British Journal of Cancer*. — 2007. — Vol. 96. — P. 1439–1441.
92. Косенко М. М. Рождаемость среди населения, подвергнутого радиационному воздействию в селах по берегам Течи // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. — 1995. — Т. 40. — № 6. — С. 25–29.
93. Green D. M. [et al.]. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Journal of Clinical Oncology*. — 2003. — Vol. 21. — P. 716–721.
94. Schull W. J., Neel J. V. Radiation and the sex ratio in man // *Science*. — 1958. — Vol. 128. — P. 343–348.
95. Dickinson H. O. [et al.]. The sex ratio of children in relation to paternal preconceptional radiation dose: a study in Cumbria, northern England // *Journal of Epidemiology and Community Health*. — 1996. — Vol. 50. — P. 645–652.
96. Scherb H., Voigt K. The human sex odds at birth after the atmospheric atomic bomb tests, after Chernobyl, and in the vicinity of nuclear facilities // *Environmental Science and Pollution Research International*. — 2011. — Vol. 18. — № 5. — P. 697–707.
97. Jacobsen R., Moller H., Mouritsen A. Natural variation in the human sex ratio // *Human Reproduction*. — 1997. — Vol. 14. — № 12. — P. 3120–3125.
98. James W. H., Rostron J. Parental age, parity and sex ratio in births in England and Wales 1968–1977 // *Journal of Biosocial Science*. — 1985. — Vol. 17. — P. 47–56.
99. Пастухова Е. И., Шалагинов С. А., Аклеев А. В. Вторичное соотношение полов у населения радиоактивно загрязнённых районов Челябинской области // *Вопросы радиационной безопасности*. — 2011. — № 4. — С. 28–37.
100. Hall J. G. Twinning // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 735–736.
101. Kiely J. L., Kiely B. Epidemiological trends in multiple births in the United States, 1971–1998 // *Twin Research*. — 2001. — Vol. 4. — P. 131–133.
102. Murphy M., Hey K. Twinning rates // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 1398–1399.
103. Mandl A. M. Superovulation following ovarian X-irradiation // *Journal of Reproduction and Fertility*. — 1964. — Vol. 8. — P. 375–396.
104. Нефёдов И. Ю., Палыга Г. Ф. Лучевые эффекты в онтогенезе потомства одного или обоих облученных родителей // *Радиационная биология. Радиозоология*. — 1995. — Т. 35. — № 3. — С. 375–380.
105. Kaplan I. I. The treatment of female sterility with X-ray therapy directed to the pituitary and ovaries // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 1958. — Vol. 76. — P. 447–453.
106. Шалагинов С. А., Аклеев А. В. Частота многоплодных родов у женщин, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в населенных пунктах на реке Тече // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. — 2010. — Т. 55. — № 3. — С. 29–36.
107. Fosså S. D. [et al.]. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report // *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. — 2005. — Vol. 34. — P. 77–82.
108. Mudie N. Y. [et al.]. Twinning in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan // *Radiation Research*. — 2010. — Vol. 173. — P. 829–836.
109. Фукс М. А., Маркин Л. Б. Многоплодная беременность. — Киев : Урожай, 1990. — 128 с.
110. Пастухова Е. И., Шалагинов С. А., Аклеев А. В. Частота многоплодия у населения радиоактивно загрязненных районов Челябинской области // *Вопросы радиационной безопасности*. — 2011. — № 4. — С. 45–53.

Учебное пособие

**ВОЗМОЖНОСТИ АДАПТАЦИИ
К МАЛЫМ ДОЗАМ РАДИАЦИИ**

Редактор *Пугаева Н. Г.*
Корректор *Полушкина В. В.*
Верстка *Пугаевой О. В.*

Подписано в печать 25.02.2019. Формат 60 × 88¹/₁₆.
Печ. л. 7,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 285

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15.
Тел./факс: (812)495-36-09, 495-36-12
<http://www.speclit.spb.ru>

Отпечатано в типографии ООО «Литография Принт».
191119, Санкт-Петербург, ул. Днепропетровская, 8

ISBN 978-5-299-01004-6



9 785299 010046