

РИСКИ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИЙ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

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

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

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

*E-mail: zasukhina@vigg.ru

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.

После доработки 20.03.2023 г.

Принята к публикации 05.04.2023 г.

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

Ключевые слова: депрессия, радиация, аварии на АЭС

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

Risk of Depressions after Radiation

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

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

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

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

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

Keywords: depression, radiation, accidents at nuclear power plants