

УДК 617.741-004.1:57.084.1:539.1.047

## КАТАРАКТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ С НИЗКОЙ ЛПЭ: СКОРЕЕ НЕТ, ЧЕМ ЕСТЬ. СООБЩЕНИЕ 1. ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ И ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА ЖИВОТНЫХ<sup>#</sup>

© 2023 г. А. Н. Котеров<sup>1</sup>, Л. Н. Ушенкова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

\*E-mail: govovilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 23.01.2023 г.

После доработки 20.03.2023 г.

Принята к публикации 21.06.2023 г.

Лучевые нарушения в хрусталике рассматриваются как третьи по значимости эффекты облучения, вслед за смертностью от рака и болезней системы кровообращения (МКРЗ-118). В аспекте проблемы эффектов малых доз излучения с низкой ЛПЭ (до 100 мГр) интерес к дозовой зависимости для индукции нарушений в хрусталике после облучения нарастает в линейной прогрессии, о чем свидетельствует в том числе показанная здесь хроно-динамика увеличения числа тематических обзоров по годам (с 2007 г.;  $r = 0.650$ ;  $p = 0.006$ ). Однако прояснение вопроса о доказанности эффекта малых доз на хрусталик пока отсутствует. В настоящем исследовании из двух сообщений сделана попытка заполнить указанный пробел. Поскольку эпидемиологические зависимости для подтверждения причинной связи должны, по возможности, соответствовать критерию биологического правдоподобия, в настоящем Сообщении 1 был выполнен обзор рассматриваемых в тематических публикациях работ по катарактогенным эффектам наименьших доз радиации с низкой ЛПЭ в экспериментах *in vitro* и на животных. Чрезвычайная радиочувствительность клеток хрусталика, превышающая по показателю индукции двунитевых разрывов ДНК даже параметры лимфоцитов, подтверждается в ряде работ (увеличение уровня разрывов показано даже для дозы 20 мГр). Но при перенесении дозовых закономерностей на облучение мышей и крыс *in vivo* выводы об эффектах малых доз не подтверждаются. Выборка работ за более чем 70 лет таковых эффектов не выявила. Имеющиеся три исключения (не вошедшая в PubMed статья, цитируемая в единственном источнике, презентация на рабочем совещании и произвольное упоминание в учебном пособии без ссылки) не служат весомыми научными источниками. Единичность этих данных не подпадает под критерий “Постоянство ассоциации”. Самые малые пороговые дозы радиации для индукции катарактогенных последствий для мышей составляют, согласно исследованиям еще 1950-х годах, ~114 и ~140 мГр для рентгеновского излучения. Называется и величина 150 мГр (Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г., 2009). Тем не менее следует придерживаться результатов более поздних исследований, согласно которым при воздействии излучения на мышей тенденция к помутнению в хрусталике может наблюдаться для дозы 0.2 Гр, со статистически значимой фиксацией эффекта для дозы только в 0.4 Гр. В большинстве источников в опытах на грызунах сообщается о пороговых дозах в единицы грей, минимум – в 0.5 Гр. Таким образом, в эксперименте эффекты малых доз для нарушений в хрусталике не обнаружены.

**Ключевые слова:** нарушения в хрусталике, катаракты, ионизирующее излучение с низкой ЛПЭ, малые дозы, эксперимент, мыши, крысы

DOI: 10.31857/S0869803123040045, EDN: WSLXJY

### ВВЕДЕНИЕ: ИДЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ, АКТУАЛЬНОСТЬ И ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушения в хрусталике расцениваются как третий по значимости эффект, вслед за злокачественными новообразованиями и болезнями системы кровообращения, у практически всех облученных групп, как радиационных работников

(“Radiation workers”; суммарный термин для медицинских рентгенологов и радиологов, стоматологов, промышленных радиографистов и работников ядерной индустрии [1, 2]), так и пациентов при диагностическом и терапевтическом облучении, пострадавших от атомных бомбардировок, пилотов и космонавтов (астронавтов), ликвидаторов радиационных аварий, резидентов регионов с повышенным радиационным фоном и др. [3–6]. На рис. 1 отображен список международ-

<sup>#</sup> Публикуется в авторской редакции.

### Organizations: problems of low doses and dose limits in lens irradiation

- 01\_UNSCLEAR
- 02\_ICRP
- 03\_IAEA
- 04\_Europe\_Union
- 05\_European\_Society\_Radiology\_ESR\_EURATOM
- 06\_Internat\_Radiation\_Protection\_Association\_IRPA
- 07\_BEIR\_NAS\_USA
- 08\_NCRP\_USA
- 09\_Nuclear\_Radiation\_Studies\_Board\_NAS\_USA
- 10\_Health\_Phys\_Society\_USA
- 11\_Electric\_Power\_Research\_Institute\_EPRI\_USA
- 12\_Canadian\_Nuclear\_Safety\_Commission\_CNCS
- 13\_Health\_Protection\_Agency\_UK
- 14\_Society\_Radiological\_Protection\_SRP\_UK
- 15\_Radiation\_Safety\_Standards\_СанПин\_Russia

**Рис. 1.** Международные и обладающие международным авторитетом организации, имеющие дело с лучевым фактором, в документах и решениях которых затрагивались и дискутировались проблемы наименьших доз при облучении хрусталика, а также лимиты допустимых экспозиций на этот орган. Представлен список каталогов с документами и публикациями организаций на тему. Нумерация по значимости: от международных к национальным организациям.

**Fig. 1.** International and internationally reputable organizations dealing with radiation factors, whose documents and decisions touched upon and discussed the problems of the lowest doses during irradiation of the lens, as well as the limits of permissible exposures to this organ. A list of directories with documents and publications of organizations on the theme is presented. Numbering by importance: from international to national organizations.

ных и обладающих международным авторитетом организаций, имеющих дело с лучевым фактором, в документах и решениях которых рассматривалась проблема облучения хрусталика в наименьших дозах и дискутировались (порой весьма живо [7]), особенно начиная с 2012 г. (с МКРЗ-118 [3]), пределы допустимых экспозиций на этот орган.

Однако равновеликое отношение к имеющим риск смерти лучевым патологиям и к помутнениям в хрусталике, часто не кардинально отражающимся на остроте зрения, или, как катаракты, подвергающимся коррекции хирургическим путем, не представляется оправданным. Так, в тематическом документе Electric Power Research Institute (США) [7] приводится следующий вопрос специалистов из International Radiation Protection

Association (IRPA) без ответа: “Почему фатальные и нефатальные последствия рассматриваются равным образом?” (“Why fatal and non-fatal effects are being considered in similar fashion?”).

Этот интерес к лучевым нарушениям в хрусталике в областях радиационной безопасности и радиационной эпидемиологии приходится принимать как данность. Для радиационных работников необходимо учитывать также, что важную роль играет, по всей видимости, снижение профессиональной пригодности, поскольку искусственный хрусталик — это не натуральный, и он, как правило, слабо способен к аккомодации [8].

Несмотря на то что история лучевых катаракт насчитывает почти столько же лет, сколько известно ионизирующее излучение (радиационные катаракты у животных были обнаружены уже в 1897 г. [9–11], а в 1906 г. катаракта была зарегистрирована у рентгенолога [12, 13]), до настоящего времени нет окончательного вывода о наличии/величине возможного порога доз для нарушений в хрусталике [3–7]. Несколько ажиотажным представляется интерес к вопросу о том, могут ли малые дозы радиации (для редкоионизирующего излучения — до 100 мГр [14]) индуцировать указанные нарушения. Попытка “обосновать” эффекты малых доз, как продемонстрировал наш систематический обзор обзоров (overview) зарубежных авторов из 11 стран (54 источника для смертности от болезней системы кровообращения и для нарушений в хрусталике после облучения), приводит к тому, что к “малым” дозам, как и два десятка лет назад, западные исследователи нередко относят дозы и в 0.5, и в 1 и даже в 5 Гр. Либо (чаще) вообще не называют величину малых доз, обильно оперируя данным понятием и соответствующим “эффектом” [15]. Эти наивные хитрости выглядят странно даже с конъюнктурных позиций, учитывая весомость источников и соответствующих зарубежных авторов.

Интерес к проблеме малых доз при индукции помутнений в хрусталике отражается также на перманентном увеличении числа обзоров, посвященных данной проблеме, весьма спорной, как сказано, по ее значимости (рис. 2 и 3).

Подборка источников, представленная на рис. 2, является достаточно полной, во всяком случае для основных обзоров. Видно, что их число, начиная от 2007 г., неуклонно возрастает в статистически значимой линейной прогрессии (рис. 3). И всюду, практически по всех источниках (с 2007 г.) — “проблемы эффекта малых доз” и, нередко, возможность отсутствия порога дозы для радиогенных нарушений в хрусталике. Последнее приводит к предположениям о том, что данные эффекты имеют стохастическую, а не детерминированную природу [3, 16–18]. Этому находят четыре следующих как бы подтверждения:

Reviews and documents on 'Lens and Radiation' 1969–2022. <i>n</i> = 49		
📄 Ainsbury_Barnard_2021	📄 Hamada_Fujimichi_2014	📄 Poon_Badawy_2019
📄 Ainsbury_et_al_2009	📄 Hamada_Sato_2016	📄 Rehani_et_al_2011
📄 Ainsbury_et_al_2016	📄 Hammer_et_al_2013	📄 Seals_et_al_2016
📄 Ainsbury_et_al_2021	📄 Health_Physics_Society_2011	📄 Shore_2014
📄 Ainsbury_et_al_2022	📄 IAEA_2013	📄 Shore_2016
📄 Alhasan_Aalam_2022	📄 ICRP_103_2007	📄 Shore_et_al_2010
📄 Averbek_et_al_2018	📄 ICRP_118_2012	📄 Tang_Loganovsky_2018
📄 Barnard_et_al_2022	📄 IRPA_2015	📄 Thariat_et_al_2022
📄 Blakely_et_al_2010	📄 Jacob_et_al_2011	📄 Thome_et_al_2018
📄 Bouffler_et_al_2012	📄 Kleiman_2012	📄 Trzcinska-Dabrowska_1969
📄 Dauer_et_al_2014	📄 Laskowski_et_al_2020	📄 Uwineza_et_al_2019
📄 Della-Vecchia_et_al_2020	📄 Lierova_et_al_2022	
📄 Elmarazy_et_al_2017	📄 Lipman_et_al_1988	
📄 EPRI_2014	📄 Little_et_al_2021	
📄 Fujimichi_et_al_2013	📄 Loganovsky_et_al_2021	
📄 Hamada_2017	📄 NAS_2022	
📄 Hamada_Azizova_et_al_2019	📄 Osteras_et_al_2016	
📄 Hamada_Azizova_et_al_2020	📄 Peled_et_al_2018	
📄 Hamada_et_al_2014	📄 Picano_et_al_2012	

**Рис. 2.** База обзоров, посвященных радиогенным нарушениям в хрусталике. Большинство рассматривают только эту проблему; в некоторых имеются соответствующие подробные разделы. В 19 источниках из 47 (с 2007 г.) термин “low dose” находится в названии и/или в резюме (40%); почти во всех остальных – широко представлен в тексте. Обращает на себя внимание воспроизведение некоторыми авторами из года в год не слишком изменяющегося материала.

**Fig. 2.** Reviews database on radiogenic disorders in the lens. Most consider only this problem; some have relevant detailed sections. In 19 out of 47 sources (since 2007) the term “low dose” is in the title and/or summary (40%); in almost all the rest, it is widely represented in the text. Attention is drawn to the reproduction by some authors of little-changing material that does not change much from year to year.

- Отсутствие эффекта мощности дозы на радиационный катарактогенез [9, 18] (хотя это может свидетельствовать только об отсутствии репарации, например, ДНК [14]).

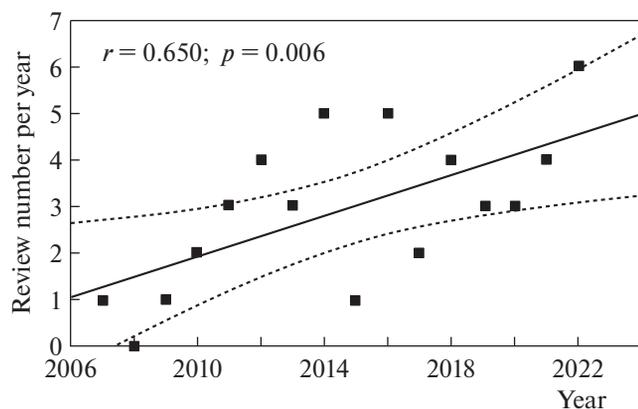
- При расчетной модельной оценке пороговой дозы для радиогенных катаракт в когорте пострадавших от атомной бомбардировки величина нижнего 90% доверительного интервала (CI) меньше 1.0 [19, 20].

- В отдельных эпидемиологических исследованиях описаны нарушения в хрусталике для малых (до 100 мГр [21–24]) и даже, возможно, для очень малых (до 10 мГр [14]) [25] доз излучения с низкой ЛПЭ (подробнее такие данные запланировано представить в Сообщении 2).

- Есть молекулярные механизмы, которые, по аналогии со стохастическими причинами канцерогенеза, могут индуцировать катарактогенные изменения. Так, эксперименты показывают активацию в клетках хрусталика ряда молекуляр-

ных процессов, связанных с системой трансдукции сигнала, с немишенными эффектами, с аномальной пролиферацией и т.д. [26]. Это наиболее спекулятивные подтверждения, которые при оценке рисков на уровне организма человека и популяции могут приниматься только в случае отсутствия адекватных эпидемиологических данных [27–29]. Поскольку “биологически правдоподобный механизм легко найти для “объяснения” любой ассоциации” (“...easy to find a biologically plausible mechanism to “explain” each association”) [30].

*Целью* представленного исследования из двух сообщений является анализ экспериментальных и эпидемиологических источников на предмет наличия катарактогенных эффектов малых доз радиации с низкой ЛПЭ. Сообщение 1 посвящено изложенной выше постановке проблемы, опытам *in vitro* и на животных.



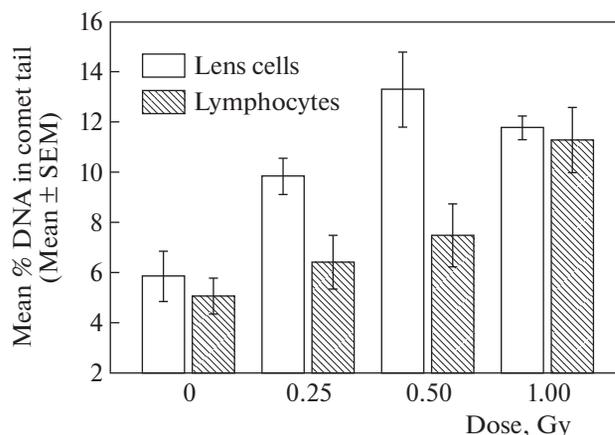
**Рис. 3.** Хроно-динамика изменений числа обзоров, посвященных радиогенным нарушениям хрусталика, по годам. Почти во всех работах имеются акценты на “эффект малых доз”. Здесь и далее – построение графиков и определение коэффициентов корреляции Пирсона – программа Statistica, ver. 10.

**Fig. 3.** Chrono-dynamics of changes in the number of reviews devoted to radiogenic disorders of the lens, by years. Almost in all works there are accents on the “effect of low doses”. Hereinafter – plotting and determination of the Pearson correlation coefficients – program Statistica, ver. 10.

### КЛЕТКИ ХРУСТАЛИКА – ОДНИ ИЗ САМЫХ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ В ОРГАНИЗМЕ: ОПЫТЫ *IN VITRO*

Клетки хрусталика чрезвычайно радиочувствительны, каковое положение МКРЗ (ICRP) имеет место уже более 60 лет [3, 10, 31]. Показатели лучевой поражаемости клеток хрусталика мышей *in vitro* превышают таковые даже для лимфоцитов, что показано в часто цитируемых работах [32, 33] для уровня двунитевых разрывов ДНК (DSB) методом ДНК-комет и оценкой числа фокусов гистона  $\gamma$ H2AX соответственно (рис. 4 и 5).

Можно видеть (рис. 5), что, в отличие от лимфоцитов, для клеток периферии хрусталика уровень DSB повышается после воздействия излучения даже в дозе 20 мГр, не говоря уже о границе малых доз в 100 мГр [33]. Имеется ряд исследований, демонстрирующих увеличение числа DSB по числу фокусов различных белков и изменение длины теломер в клетках хрусталика после облучения в малых дозах (см. в обзорах [11, 17, 26]). Таким образом, применительно к задаче настоящего исследования достигается два уровня биологического правдоподобия при доказательстве причинности из трех, предложенных D.L. Weed: разумный механизм + факты из области молекулярной биологии, включая “суррогатные EndPoints”, т.е. биомаркеры (DSB) [27, 28]. Но этого, как и в случае индукции канцерогенных изменений *in vivo* после облучения в малых дозах [34], недостаточно для



**Рис. 4.** Зависимость радиочувствительности клеток хрусталика (светлые колонки) и лимфоцитов (заштрихованные колонки) мышей линии C57BL/6 методом ДНК-комет. По оси абсцисс – доза  $\gamma$ -излучения после воздействия *in vitro*, Гр; по оси ординат – процент ДНК в хвосте кометы. График построен нами после оцифровки (здесь и далее – GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) оригинальных кривых с Fig. 3 из Bannik K. et al., 2013 [32]. В оригинале [32] приведены данные еще и для дозы 2 Гр; здесь элиминировано. Представлены (согласно оригиналу [32]) *Mean*  $\pm$  *SEM* (стандартная ошибка среднего).

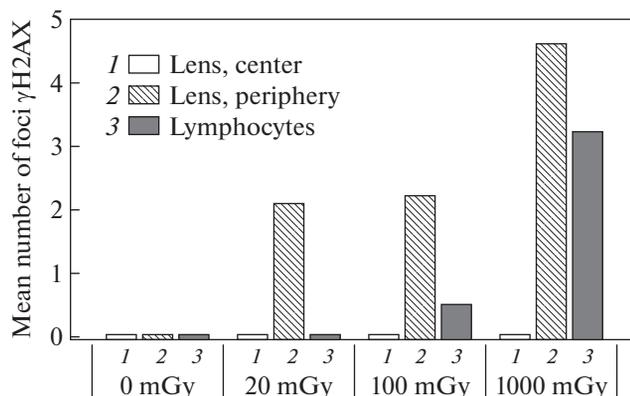
**Fig. 4.** Dependence of the radiosensitivity of lens cells (light columns) and lymphocytes (hatched columns) of C57BL/6 mice by the DNA comet method. The abscissa shows the  $\gamma$ -radiation dose after *in vitro* exposure, Gy; the ordinate shows the percentage of DNA in the comet's tail. The graph was made by us after digitizing (hereinafter – GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) the original curves from Fig. 3 from Bannik K. et al., 2013 [32]. In the original [32] also data for a dose of 2 Gy are presented; eliminated here. Represented are (according to the original [32]) *Mean*  $\pm$  *SEM* (standard error of the mean).

доказательства причинности нарушений в хрусталике на уровне организма [27, 28].

### МИНИМАЛЬНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ РАДИОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ХРУСТАЛИКА У ЖИВОТНЫХ

Для катарактогенных изменений в хрусталике лабораторных животных после облучения *in vivo* эффекты малых доз для редкоизионизирующей радиации нам, за единичными сомнительными исключениями, рассмотренными ниже, не известны, включая последнее сообщение МКРЗ по тканевым (детерминированным) эффектам радиации (ICRP-118 [3]). Подобные данные не выявляются и через поиск в PubMed (конструкции: [lens&mGy&mice/rat], [cataract&mGy&mice/rat]).

Следует отметить, что столь важная проблема, как экспериментально индуцируемые лучевые



**Рис. 5.** Зависимость радиочувствительности клеток центра (1) и периферии (2) хрусталика сравнительно с лимфоцитами (3) после воздействия рентгеновского излучения на мышей линии C57BL/6J *in vivo*. По оси абсцисс — доза  $\gamma$ -излучения на хрусталик, мГр; по оси ординат — количество DSB (по числу фокусов гистона  $\gamma$ H2AX) через 3 ч после воздействия. График построен нами после оцифровки оригинальных данных с Fig. 6 из Markiewicz E. et al., 2015 [33]. В оригинале [33] приведены данные еще и для срока 1 ч; здесь элиминировано. Представлены только средние величины (*Mean*).

**Fig. 5.** Dependence of the radiosensitivity of the cells on the center (1) and the periphery (2) of the lens compared with lymphocytes (3) after exposure to X-rays in C57BL/6J mice *in vivo*. The abscissa shows the dose of  $\gamma$ -radiation to the lens, mGy; the ordinate shows the amount of DSB (according to the number of histone  $\gamma$ H2AX foci) 3 h after exposure. The graph was made by us after digitizing the original data from Fig. 6 from Markiewicz E. et al., 2015 [33]. The original [33] also provides data for a period of 1 h; eliminated here. Only Mean are represented.

нарушения в хрусталике, рассмотрена в приведенных на рис. 2 обзорах, включая документы МКРЗ, весьма дискретно, порой изложена как некий “поток сознания”; отсутствует единая сводка или документ по пороговым эффектам у животных, за исключением обзора Ainsbury E.A. et al., 2016 [26] (табл. 1 на 7 исследований) и столь старых работ, как, к примеру, цитируемая в обзорах [4, 26] публикация Upton A.C. et al., 1956 [35]. Еще одним исключением является монография Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г., 2009 [36], в которой имеется объемный раздел по индукции излучениями различной природы катаракт у животных, но и в нем не сделан акцент на возможность эффектов малых доз радиации с низкой ЛПЭ. Правда, в приведенных в монографии [36] многочисленных отечественных и зарубежных работах сведения о таковых эффектах — отсутствуют (указанная минимальная доза рентгеновского излу-

чения, вызывающая помутнения хрусталика у мышей, составляет 150 мГр).

Сходная картина наблюдается для монографии Москалев Ю.И., 1991 (довольно объемный раздел на тему) [37], пособий Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А., 2004 [38] и Гребенюк А.Н. и др., 2012 [39]. Наименьшие дозы составляют единицы грей, минимум — 0.5 Гр (а в остальных отечественных пособиях по радиобиологии и радиационной медицине необходимых данных и вовсе почти нет; ссылки не приводятся).

В тематической главе 8-го издания (2019) “Radiobiology for the Radiologists” на 1162 страницах (США) [40] указано, что “Доза в несколько десятков миллигрей (мГр) рентгеновских лучей или 1 мГр быстрых нейтронов производит легко различимые изменения в хрусталике [мышей; по контексту]”. Ссылки, однако, отсутствуют.

Обнаруженные минимальные дозы индукции катарактогенных последствий у мышей в обзоре Ainsbury E.A. et al., 2016 [26] (первый автор — из основных специалистов по радиационным катарактам; см. рис. 2) составили 0.3 Гр со ссылкой на упомянутое старое исследование Upton A.C. et al., 1956 [35] (причем неправильно, надо — 0.15–0.3 Р [35]; см. ниже), в то время как основная часть подобных работ оперировала дозами в единицы грей [26]. В публикации Dalke C. et al., 2018 [41], цитированной в обзоре [17], изучены соответствующие эффекты у мышей для доз в 63 мГр, 125 и 500 мГр; однако таковые были обнаружены только для последней дозовой группы (Table 3 в [41]). И так практически во всех проанализированных экспериментальных источниках. В таблице ниже представлена сводка данных подобных работ, собранных по двум критериям: а) предусматривающих наименьшие дозы облучения или указывающие на порог дозы; б) наиболее часто цитируемые или даже просто цитируемые в приведенных выше обзорах. Иными словами, самые популярные источники по теме, представленные авторитетами по направлению. Поскольку собирать все данные по облучению хрусталика для животных, которых (данных) за более чем 70 лет экспериментов (с достоверной дозиметрией) накоплено много, смысла нет: все “малые дозы” уже были выбраны “до нас”<sup>1</sup>.

Видно, что экспериментальные исследования, для которых есть необходимые данные, предусмат-

<sup>1</sup> Поиск в PubMed на самые общие ключевые сочетания выдал следующее число источников: [lens&radiation&mice] — 405; [lens&radiation&rat] — 512; [lens&radiation&rabbit] — 427; [lens&radiation&dog] — 56. В выборке вошло, впрочем, много данных по эффектам солнечного и УФ-излучения. Но уточнение в конструкциях “ionizing radiation” приводило к потере части уместных работ.

**Таблица 1.** Сводка данных по наименьшим дозам радиации с низкой ЛПЭ, индуцирующим нарушения в хрусталике в эксперименте на грызунах. Наиболее цитируемые работы в обзорах, рассматривающих в том числе эффекты малых доз облучения

**Table 1.** Summary of data on the lowest doses of low-LET radiation inducing lens damage in rodents. The most cited works in reviews which consider, among other things, the effects of low doses of radiation

Source and reference	Animal species, type of radiation and regime exposure	Minimum dose or threshold*	Notes
Christenberry K.W., Furth J., 1951 [42]	Mice (Rf strain); X-rays; acute	Threshold: 32 r (~0.28 Gy)**	Исследован эффект доз 16, 32, 128 и 512 Р. Для наименьшей дозы (~0.14 Гр) эффекта не было The effect of doses of 16, 32, 128 and 512 r has been studied. For the lowest dose (~0.14 Gy) there was no effect
Storer J.B., Harris P.S., 1952 (USAEC, Report LA-1455; Los Alamos Scientific Laboratory [43])	Mice (Swiss strain); X-rays; acute	Minimum: 12.5 r (~0.12 Gy)**	В table II из Upton A.C. et al., 1956 [35] для работы [43] ошибочно указан порог в 4 Р In table II from Upton A.C. et al., 1956 [35] for work [43] the threshold of 4 R was erroneously indicated
Upton A.C. et al., 1956 [35]	Rabbit, mice (RF strain); X-rays; acute	Threshold: Rabbit: 600 r (~0.53 Gy); mice: 32 rep (~0.3 Gy); 15–30 r (~0.13–0.26 Gy)**	32 rep для мышей – со ссылкой на Christenberry K.W., Furth J., 1951 [42]. В тексте [35]: “...to doses as low as 15 to 30 r of x-rays” 32 rep for mice – with reference to Christenberry K.W., Furth J., 1951 [42]. In the text [35]: “...to doses as low as 15 to 30 r of x-rays”...
Di Paola M. et al., 1978 [44]	Mice (C54B1×C3H); X-rays; 0.46 Gy/h	Minimum dose studied: 0.2 Gy	Линейные дозовые зависимости для 0.2–1.6 Гр (3–8 мес) Linear dose dependencies for 0.2–1.6 Gy (3–8 months)
Герасимов В.И. и др., 1986 (Gerashimov V.I. et al., 1986) [45]	Mice (outbred white); X-rays; no data; probably acute	Estimated threshold: 0.5 Gy	Линейная дозовая зависимость для 0.05; 0.5–10 Гр. При 0.05 Гр эффект отсутствовал, однако в [45] сделано предположение об отсутствии порога Linear dose dependence for 0.05; 0.5–10 Gy. At 0.05 Gy the effect was absent; however, it was suggested in [45] that there is no threshold
Worgul B.V. et al., 1996 [46]	Mice (strain not specified); X-rays; no data	Minimum dose studied: 0.5 Gy	Дозовая зависимость для 0.5–10.0 Гр Dose dependence for 0.5–10.0 Gy
Worgul B.V. et al., 2002 [47]	Mice ( <i>Atm</i> knockout mice); X-rays; acute	Minimum dose studied: 0.5 Gy	–
Worgul B.V. et al., 2005a [48]. Only abstract and cited in [49], including graph. The work is not in PubMed; placed only on the journal's website	Rats (no data); X-rays; no data	<b>10 mGy; 50 mGy</b>	“There was a clear dose response in that changes appeared in the irradiated lenses earlier in the 50 mGy rats than in the 10 mGy” [48]. “The observation that 0.1-Gy x rays are cataractogenic within one-third of the lifespan of the rat is relevant in that it suggests lower doses may also be cataractogenic given sufficient time for observation” [49]

Таблица 1. Окончание

Source and reference	Animal species, type of radiation and regime exposure	Minimum dose or threshold*	Notes
Worgul B.V. et al., 2005b [50]	Mice ( <i>Atm</i> knockout mice); X-rays; acute	Minimum dose studied: 1.0 Gy	Дозовая зависимость: 1.0–8.0 Gy В документе ICRP-2012 [49] работе [50] ошибочно приписан эффект доз 10 мГр и 50 мГр (вкупе с [48]) Dose dependence: 1.0–8.0 Gy The ICRP-2012 document [49] erroneously attributed the effect of doses of 10 mGy and 50 mGy to [50] (together with [48])
Kleiman N.J. et al., 2007 [51]	Mice ( <i>Atm</i> and <i>Mrad9</i> heterozygous and wild-type mice); X-rays; acute	0.5 Gy	–
Kleiman N.J. et al., 2008 [52]. Presentation on Workshop; cited in Ainsbury E.A. et al., 2009 [16], but not in Ainsbury E.A. et al., 2016–2021 [17, 26] (see Fig. 1). And but not in Kleiman N.J., 2012 [49]	Rodent; X-rays; no data	<b>100 mGy</b>	“Kleiman et al. reported that as well as 325 mGy <sup>56</sup> Fe ions, exposures as low as 100 mGy X rays led to a statistically significant increase in cataract development in rodents” [16]
Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г., 2009 (монография). Shafirkin A.V., Grigoryev Y.G., 2009 (monograph) [36]	Mice (no data); X-rays; no data	150 mGy	Ссылки на конкретное исследование нет There is no reference to a specific study
Dalke C. et al., 2018 [41]; Kunze S. et al., 2021 [53]	Mice (B6C3F1); $\gamma$ -rays; acute	Threshold: 0.5 Gy	Исследован эффект доз 63 мГр, 125 мГр и 500 мГр The effect of doses of 63 mGy, 125 mGy and 500 mGy was studied
Hall E.J., Giaccia A.J., 2019 [40]. USA Textbook “Radiobiology for the Radiologists”	Mice (no data); X-rays; no data	“ <b>Few tens of milligray</b> ” – effect	“A dose of a few tens of milligray (mGy) of x-rays... produces readily discernible changes in the lens”. Ссылки нет There is no reference

\* Bold type – low dose effect declaration.

\*\* 1 rep (roentgen equivalent-physical) = 0.93 ergs/g = 0.93 rad. 1 r = 0.88 rad [38].

ривали острое облучение, в то время как воздействие на радиационных работников, ликвидаторов радиационных аварий, пилотов и космонавтов (астронавтов), а также резидентов территорий с повышенным радиационным фоном, предусматривает пролонгированный и хронический характер. Таким образом, данная модель на животных (с наименьшими дозами экспозиции) не слишком пригодна для перенесения в область изученных эпидемиологических групп.

В таблицу не вошли данные по действию излучений с высокой ЛПЭ; такие эффекты в обзоре не рассматриваются. Но надо отметить, что хрусталик грызунов является “чрезвычайно чувствительным” к нейтронам и другим типам излучения с высокой ЛПЭ [4]. Элементы помутнения наблюдаются при дозах нейтронов уже в 1–2 мЗв [4, 40, 46], хотя в большинстве исследований фигурируют дозы минимум на порядок больше [4, 35, 42, 44]. Однако понятие “малые дозы” не распро-

страняется на радиацию с высокой ЛПЭ в практическом плане [14].

Наибольший интерес, понятно, представляют “эффекты малых доз”. Из таблицы видны три источника, в которых таковые якобы продемонстрированы. Весомость этих источников, исходя из совокупности фактов для них, невелика.

1. В обзоре МКРЗ [49] цитируется в плане катарактогенных эффектов для крыс после облучения в дозах 10 и 50 мГр недоступная нам в полном виде статья Worgul V.V. et al., 2005a [48], которая не представлена в PubMed, не имеет индекса DOI, и при поиске через Google выявляется только на сайте самого журнала, а также, со ссылкой на него, на поисковом ресурсе “OA.mg”. Но – не где-либо еще. В.V. Worgul – известный специалист на интересующую тему, имеется его статья (с соавторами) еще от 1977 г. по радиационным эффектам на хрусталик у кроликов [54]. В исследовании катаракт у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, проведенном В.V. Worgul с сотрудниками в 2007 г. [55], декларируются одни из наименьших доз для индукции нарушений хрусталика в радиационной эпидемиологии. Эта статья цитируется в источниках, отраженных на рис. 2, как типа “концептуальная” в плане минимальной дозы [4, 9, 13, 16–18, 49, 56, 57] или даже отсутствия порога [10] катарактогенных эффектов, наряду с когортой пострадавших от атомных бомбардировок. Но ссылки на названную экспериментальную статью от 2005 г. [48] с “эффектами малых доз”, кроме источника [49], более не обнаружены нами нигде; во всех предыдущих публикациях В.V. Worgul с соавторами в опытах на животных данные для доз менее 100 мГр не представлены [46, 47, 50, 54].

2. Второй источник – презентация на рабочем совещании Kleiman N.J. et al., 2008 [52], в которой, судя по обзору Ainsbury E.A. et al., 2009 [16], сообщалось о выявлении для грызунов нарушений в хрусталике при дозе 100 мГр (граница малых доз). Эти данные далее не упоминались нигде: ни в более поздних обзорах E.A. Ainsbury и соавт. [17, 26] (и др.), ни в публикации в анналах МКРЗ от 2012 г. под авторством самого N.J. Kleiman [49]. Вряд ли единичная презентация может считаться весомым источником при наличии множества настоящих работ за многие годы, в которых катарактогенных эффектов в опытах на мышах и крысах для доз  $\leq 100$  мГр не обнаружено.

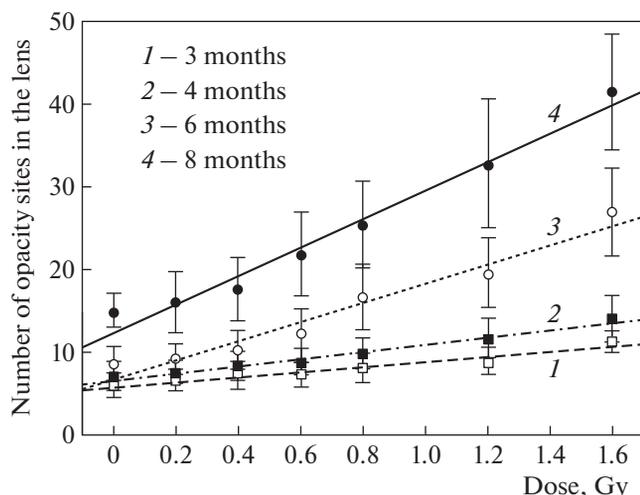
3. Уже рассмотренное объемное пособие из США “Radiobiology for the Radiologists” от 2019 г. под авторством E.J. Hall и A.J. Giaccia [40] с утверждением о пороге катарактогенных эффектов для мышей, равным “нескольким десяткам миллигрей” рентгеновского излучения. Без ссылки. Не во всех пособиях есть ссылки, однако на такое положение их следовало бы привести, ибо, как

видим из таблицы, утверждение не отвечает реальности большинства работ. E.J. Hall, судя по всему, не зря является автором издававшегося уже восемь раз пособия: это действующий исследователь, соавтор публикаций с упомянутыми В.V. Worgul [47, 50] и N.J. Kleiman [52]. Первый, как отмечалось, один из ведущих исследователей лучевых катарактогенных эффектов в эксперименте и эпидемиологии [46–48, 50, 54, 55], а второй, достаточно сказать, автор документа в анналах МКРЗ по радиационному катарактогенезу от 2012 г. [49]. Все же неподкрепленное ничем приблизительное утверждение, некое “свободное художество” в пособии [40], не может служить надежным источником; более того, оно скорее приносит вред вследствие широкого использования данного учебного пособия.

Следует добавить также, что в оригинале популярного старого обзора Upton A.C. et al., 1956 [35], в сводной таблице, имеются неверные данные для пороговой дозы индукции катарактогенных изменений у кроликов со ссылкой на работу McDonald J.E. et al., 1955 [58]. В [35] для  $\beta$ -излучения указана доза в 60 гер (т.е. в границах малых доз), в то время как в самой публикации [58] имели дело с экспозициями в тысячи гер, так что минимальная доза составила 500 гер. В [35] имеются и иные неверные дозы для ранних исследований, что заставляет с осторожностью относиться к “эффектам малых доз” из старых публикаций, которые большинство современных авторов вряд ли будут анализировать по оригиналам.

В результате можно сделать вывод, что даже для подборки работ, в которых декларируются эффекты на хрусталик наименьших доз радиации, данные о действии малых доз с доказательной позицией – отсутствуют. Имеющиеся отдельные “исключения” могут служить только для ненаучного, конъюнктурного подкрепления неких тенденциозных позиций, но не как весомые источники. Отсутствие настоящих подтверждений заставляет поверить в добросовестность большинства авторов экспериментальных работ, в отсутствие субъективных уклонов. Ибо, как указано в обзоре Ainsbury E.A. et al., 2009 [16], “предполагаемые минимальные дозы облучения, необходимые для индукции катаракты, зависят от дизайна и методологии исследования”. (“The estimated minimum doses of radiation that are required to cause cataracts vary with study design and methodology”). То есть – “кто ищет, тот найдет”, однако – не нашли.

Минимальные дозы индукции повреждений хрусталика в эксперименте, как следует из данных в таблице, составляют 12.5 гер ( $\sim 0.12$  Гр) [43] и 15 R ( $\sim 132$  мГр) [35]. Таким образом, наиболее близкой представляется оценка порога в монографии Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г., 2009



**Рис. 6.** Зависимость числа помутнений в хрусталике от дозы радиации в разные сроки после воздействия на мышей линии C54B1 × C3H рентгеновского излучения. График построен нами по данным из Table I работы Di Paola M. et al., 1978 [44]. Представлены, согласно оригиналу [44],  $Mean \pm \sigma$  (стандартное отклонение от среднего значения). Коэффициенты корреляции Пирсона:  $r = 0.976-0.992$  для разных сроков после облучения;  $p < 0.001$  для всех сроков.

**Fig. 6.** Dependence of the opacity number in the lens on the dose of radiation at different times after exposure of C54B1 × C3H mice to X-rays. The graph was made by us according to the data from Table I of Di Paola M. et al., 1978 [44].  $Mean \pm \sigma$  (standard deviation from the mean) are presented according to the original [44]. Pearson correlation coefficients:  $r = 0.976-0.992$  for different periods after exposure;  $p < 0.001$  for all periods.

[36] – 150 мГр, хотя в работе 1951 г. [42] доза в 16 R (~0.14 Гр) эффекта не имела. Следует учитывать, что публикации [35, 42, 43] увидели свет до 1957 г., когда была разработана первая современная стандартизация степени помутнения хрусталика [18, 49, 56].

Адекватной иллюстрацией дозовой зависимости для помутнений хрусталика после воздействия рентгеновского излучения на мышей является, исходя из изложенного выше, работа Di Paola M. et al., 1978 [44], результаты которой отображены на рис. 6.

Зависимости, видимые на рис. 6, в оригинале [44] статистической обработке не подвергались, однако представленные там  $Mean$ ,  $\sigma$  и величины выборки ( $n$ ) позволили провести таковую с помощью программы Statistica, ver 10. Сравнительно с контролем (0 Гр) ни на один срок после воздействия для дозы 0.2 Гр значимых отличий не имелось, только для срока 8 мес.  $p = 0.052$ , т.е. близко к значимости. Зато уже для дозы 0.4 Гр отличия для всех периодов времени были статистически убедительными:  $p = 0.001-0.02$ . Таким образом, в

противовес указанному выше порогу в 0.15 Гр, можно говорить только о возможной тенденции к эффекту для дозы 0.2 Гр на поздние сроки, с уверенной фиксацией эффекта начиная от 0.4 Гр.

Возникает вопрос о дозовой зависимости не для рентгеновского, а для  $\gamma$ -излучения, каковых данных явно меньше (см. в таблице). Но оценка относительной биологической эффективности применительно к эталонным рентгеновскому (250 кэВ) и  $\gamma$ -излучению обычно демонстрирует большую жесткость первого. Так, для индукции aberrаций хромосом нейтронами в лимфоцитах соответствующий показатель при использовании в качестве эталона  $^{60}\text{Co}$  выше приблизительно в четыре раза сравнительно с показателем для эталонного рентгеновского излучения [59].

И вывод из Сообщения 1 – только один: несмотря на более чем 70-летнее углубленное исследование катарактогенного действия радиации в опытах на животных, доказанные эффекты малых доз излучения с низкой ЛПЭ в эксперименте не обнаружены. То есть *не имеется* экспериментальной базы (биологического правдоподобия этого типа) для эпидемиологических предположений о соответствующих эффектах на уровне популяций человека.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем разделе ссылки, которые можно найти выше, за некоторыми исключениями не приводятся.

Согласно имеющейся реальности в области радиационной безопасности, лучевые нарушения в хрусталике и радиационные катаракты рассматриваются как третьи по значимости эффекты облучения популяций человека, вслед за смертностью от рака и болезней системы кровообращения. И хотя сопоставление потенциально фатальных последствий с нефатальными (причем подвергающимися хирургической коррекции) не представляется оправданным, тем не менее в течение более 70 лет радиогенные повреждения хрусталика привлекали внимание в областях радиационной эпидемиологии и радиационной медицины. В аспекте проблемы эффектов малых доз излучения с низкой ЛПЭ (до 100 мГр), ставшей особенно актуальной в последние порядка четверти века [34], интерес к дозовой зависимости для индукции нарушений в хрусталике и формированию катаракт после облучения нарастает в линейной прогрессии, о чем свидетельствует в том числе хроно-динамика увеличения числа соответствующих обзорных исследований по годам (с 2007 г.;  $r = 0.650$ ;  $p = 0.006$ ; см. рис. 3).

Дискуссия о том, что нарушения в хрусталике могут индуцироваться “даже малыми дозами ра-

диации”, вплоть до предположения о полном отсутствии порога и стохастичности указанных последствий, всегда считавшихся тканевыми (детерминированными) реакциями, продолжается уже более 10 лет (с МКРЗ-118 [3]). Причем, как показывает материал массы обзоров на тему (нам известны 47 начиная с 2007 г.), обсуждение с течением времени в рамках указанного десятилетия вряд ли дает нечто новое в концептуальном и доказательном плане, ибо новые экспериментальные и эпидемиологические данные по эффектам малых доз практически не прибавляются. Декларации о возможности таких эффектов встречаются в большинстве публикаций, но ознакомление с проблемой показывает, что реально подобных сведений немного или же они сомнительны. Прояснение данного вопроса пока отсутствует даже в документах международных организаций, таких как МКРЗ [3], НКДАР ООН [60], МАГАТЭ [61] и пр. В настоящем исследовании из двух сообщений была сделана попытка заполнить указанный пробел.

Поскольку эпидемиологические зависимости и ассоциации для подтверждения причинной связи должны, по возможности, соответствовать критерию биологического правдоподобия [27, 28], в настоящем Сообщении 1 был выполнен обзор наиболее “популярных” (т.е. рассматриваемых в тематических публикациях) работ по катарактогенным эффектам наименьших доз радиации с низкой ЛПЭ в экспериментах *in vitro* и на животных.

Чрезвычайная радиочувствительность клеток хрусталика, превышающая по показателю индукции DSB даже параметры лимфоцитов, подтверждается в ряде работ; увеличение уровня DSB продемонстрировано даже для дозы 20 мГр. Однако при перенесении дозовых закономерностей на эксперименты *in vivo*, на облучение мышей и крыс, выводы об эффектах малых доз не подтверждаются. Выборка работ за более чем 70 лет, которыми оперируют в соответствующих разделах обзорных и иных публикаций по радиогенным нарушениям в хрусталике, таковых эффектов не выявила. Имеющиеся три исключения (не вошедшая в PubMed статья, цитируемая в единственном источнике [48], презентация на рабочем совещании [52] и произвольное упоминание в учебном пособии без ссылки [40]) не служат весомыми научными источниками, хотя и могут использоваться с конъюнктурными целями при тенденциозном изложении темы малых доз. Кроме того, единичность этих данных не подпадает под критерий эпидемиологического подтверждения “Постоянство ассоциации” (т.е. воспроизводимости эффекта) [62].

Самые малые пороговые дозы радиации для индукции катарактогенных последствий для мышей составляют, согласно исследованиям еще 1950-х годов, 12.5 гер (~0.12 Гр) [43] и 15 Р (~0.13 Гр) [35] для рентгеновского излучения. К данным величинам наиболее близкой представляется оценка порога в монографии Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г., 2009 [36] – 150 мГр, хотя в работе 1951 г. [42] доза в 16 Р (~0.14 Гр) эффекта не имела. Следует учитывать, однако, что публикации [35, 43] увидели свет до 1957 г., когда была разработана первая стандартизация степени помутнения хрусталика и формирования катаракт. Поэтому, вероятно, следует придерживаться результатов более поздних исследований. Как было показано здесь для работы [44] (1978), при воздействии рентгеновского излучения на мышью некоторая тенденция к помутнению в хрусталике может наблюдаться на поздние сроки (8 мес.) для дозы 0.2 Гр, с уверенной, статистически значимой фиксацией эффекта через 3–8 мес. для дозы в 0.4 Гр.

Собственно говоря, в большинстве источников для указанного эффекта в опытах на грызунах и сообщается о пороговых дозах в единицы грей, минимум – в 0.5 Гр [3] (и др.). Таким образом, в эксперименте эффекты малых доз для нарушений в хрусталике не обнаружены.

В Сообщении 2 планируется рассмотреть эпидемиологическую составляющую проблемы: дозовые зависимости для различных облученных когорт/групп с профессиональными и иными типами облучения в аспекте действия малых доз. Вкупе с историей эволюции пороговых доз согласно МКРЗ.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ashmore J.P., Krewski D., Zielinski J.M. et al. First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada // Am. J. Epidemiol. 1998. V. 148. № 6. P. 564–574. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009682>
2. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. V. I. “Level”. Annex C. Doses from occupational exposure. United Nations. New York, 1972. P. 173–186.
3. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Annals of the ICRP.

- Ed. by C. H. Clement. Amsterdam—New York: Elsevier, 2012. 325 p.
4. Hamada N., Sato T. Cataractogenesis following high-LET radiation exposure // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016; 770 (Pt B): 262–291. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.005>
  5. Little M.P., Azizova T.V., Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology // *Int. J. Radiat. Biol.* 2021. V. 97. № 6. P. 782–803. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876955>
  6. Leveraging Advances in Modern Science to Revitalize Low-Dose Radiation Research in the United States. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division on Earth and Life Studies; Nuclear and Radiation Studies Board; Committee on Developing a Long-Term Strategy for Low-Dose Radiation Research in the United States. Washington (DC): National Academies Press (US). 2022. 342 p. <https://doi.org/10.17226/26434>
  7. Dauer L., Blakely E., Brooks A., Hoel D. Epidemiology and mechanistic effects of radiation on the lens of the eye: review and scientific appraisal of the literature. Electric Power Research Institute (EPRI). Technical Report. 3002003162. Final Report. Newburgh: NY, 2014. 142 p.
  8. Ong H.S., Evans J.R., Allan B.D.S. Accommodative intraocular lens versus standard monofocal intraocular lens implantation in cataract surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. V. 5. Art. CD009667. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009667.pub2>
  9. Hamada N. Ionizing radiation sensitivity of the ocular lens and its dose rate dependence // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 10. P. 1024–1034. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1266407>
  10. Hamada N., Azizova T.V., Little M.P. An update on effects of ionizing radiation exposure on the eye // *Br. J. Radiol.* 2020. V. 93. № 1115. Art. 20190829. 26 p. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190829>
  11. Averbek D., Salomaa S., Bouffler S. et al. Progress in low dose health risk research: Novel effects and new concepts in low dose radiobiology // *Mutat. Res.* 2018. V. 776. P. 46–69. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.001>
  12. Rehani M.M., Vano E., Ciraj-Bjelac O., Kleiman N.J. Radiation and cataract // *Radiat. Prot. Dosimet.* 2011. V. 147. № 1–2. P. 300–304. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncr299>
  13. Shore R.E., Neriishi K., Nakashima E. Epidemiological studies of cataract risk at low to moderate radiation doses: (not) seeing is believing // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. № 6. P. 889–894. <https://doi.org/10.1667/RR1884.1>
  14. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21. [Kotero A.N. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing // *Medit. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow).* 2013. V. 58. № 2. P. 5–21.] (In Russ. Engl. abstract.)
  15. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Конъюнктурный подход к понятию о диапазоне малых доз радиации с низкой ЛПЭ в зарубежных обзорных источниках: нет изменений за 18 лет // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2022. Т. 67. № 5. С. 33–40. [Kotero A.N., Wainson A.A. Conjunctural approach to the concept of low dose radiation range with low LET in foreign review sources: no changes for 18 years // *Medit. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow).* 2022. V. 67. № 5. P. 33–40. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-5-33-40>
  16. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dorr W., Graw J., Muirhead C.R., Edwards A.A., Cooper J. Radiation cataractogenesis: a review of recent studies // *Radiat. Res.* 2009. V. 172. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1667/RR1688.1>
  17. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjaoud M.A., Chumak V., Ginjaume M. et al. Radiation-induced lens opacities: epidemiological, clinical and experimental evidence, methodological issues, research gaps and strategy // *Environ. Int.* 2021. V. 146. Art. 106213. 14 p. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106213>
  18. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T., Fujii N., Furuhashi M., Kubo E. et al. Emerging issues in radiogenic cataracts and cardiovascular disease // *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55. № 5. P. 831–846. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru036>
  19. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis // *Health Phys.* 2006. V. 90. № 2. P. 154–160. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000175442.03596.63>
  20. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H.K. et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold // *Radiat. Res.* 2007. V. 168. № 4. P. 404–408. <https://doi.org/10.1667/RR0928.1>
  21. Rajabi A.B., Noohi F., Hashemi H. et al. Ionizing radiation-induced cataract in interventional cardiology staff // *Res. Cardiovasc. Med.* 2015. V. 4. № 1. Art. e25148. 6 p. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.25148>
  22. Andreassi M.G., Piccaluga E., Guagliumi G., Del Greco M., Gaita F., Picano E. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers // *Circ. Cardiovasc. Int.* 2016. V. 9. Art. e003273. 9 p. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.115.003273>
  23. Klein B.E., Klein R.E., Moss S.E. Exposure to diagnostic x-rays and incident age-related eye disease // *Ophthalmic Epidemiol.* 2000. V. 7. № 1. P. 61–65.

- [https://doi.org/10.1076/0928-6586\(200003\)711-2FT061](https://doi.org/10.1076/0928-6586(200003)711-2FT061)
24. Yuan M.-K., Tsai D.-C., Chang S.-C., Yuan M.-C., Chang S.-J., Chen H.-W., Leu H.-B. The risk of cataract associated with repeated head and neck CT studies: a nationwide population-based study // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2013. V. 201. № 3. P. 626–630. <https://doi.org/10.2214/AJR.12.9652>
  25. Weinstein O., Sade M.Y., Shelef I. et al. The association between exposure to radiation and the incidence of cataract // *Int. Ophthalmol.* 2021. V. 41. № 1. P. 237–242. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01572-5>
  26. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S. et al. Ionizing radiation induced cataracts: Recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016. V. 770. Pt. B. P. 238–261. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.010>
  27. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла “Биологическое правдоподобие”. Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2020. Т. 60. № 5. С. 453–480. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill’s criteria “Biological plausibility”. The data integration from different disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology // *Radiats. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2020. V. 60. № 5. P. 453–480.] (In Russ. Engl. abstract.) <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>
  28. Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill’s “Biological Plausibility” criterion: integration of data from various disciplines for epidemiology and radiation epidemiology // *Biol. Bull.* 2021. V. 48. № 11. P. 1991–2014. <https://doi.org/10.1134/S1062359021110054>
  29. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Радиационный гормезис и эпидемиология канцерогенеза: “вместе им не сойтись” // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2021. Т. 66. № 2. С. 36–52. [Kotero A.N., Wainson A.A. Radiation hormesis and epidemiology of carcinogenesis: “Never the twain shall meet” // *Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2021. V. 66. № 2. P. 36–52.] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-2-36-52>
  30. Davey Smith G. Data dredging, bias, or confounding. They can all get you into the BMJ and the Friday papers // *Brit. Med. J.* 2002. V. 325. № 7378. P. 1437–1438. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1437>
  31. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP.* Ed. by J. Valentin. Amsterdam—New York: Elsevier, 2007. 329 p.
  32. Bannik K., Rossler U., Faus-Kessler T. et al. Are mouse lens epithelial cells more sensitive to  $\gamma$ -irradiation than lymphocytes? // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. V. 52. № 2. P. 279–286. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0451-8>
  33. Markiewicz E., Barnard S., Haines J. et al. Nonlinear ionizing radiation-induced changes in eye lens cell proliferation, cyclin D1 expression and lens shape // *Open Biol.* 2015. V. 5. № 4. Art. 150011. 14 p. <https://doi.org/10.1098/rsob.150011>
  34. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С. Вопрос о наступлении “Новой эры” в эпидемиологии малых доз радиации (обзор) // *Саратовский науч.-мед. журн.* 2016. Т. 12. № 4. С. 654–662. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S. The question of a “New Era in the low Dose Radiation Epidemiology” approach (review) // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* (Saratov Journal of Medical Scientific Research). 2016. V. 12. № 4. P. 654–662.] (In Russ. Engl. abstract.)
  35. Upton A.C., Christenberry K.W., Furth J., Hurst G.S., Melville G.S. The relative biological effectiveness of neutrons, X-rays, and gamma rays for the production of lens opacities: observations on mice, rats, guinea-pigs, and rabbits // *Radiology.* 1956. V. 67. № 5. P. 686–696. <https://doi.org/10.1148/67.5.686>
  36. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для астронавтов. Радиобиологическое обоснование. М.: ЗАО “Изд-во “Экономика”, 2009. 640 с. [Shafirkin A.V., Grigoryev Y.G. Interplanetary and Orbital Space Flights: the Radiation Risk to Astronauts (Radiobiological Basis). Moscow: Publishing house “Economica”, 2009. 639 p.] (In Russ. Engl. abstract.)
  37. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с. [Moskalev Yu.I. Long-term effects of exposure to ionizing radiation. Moscow: Medicine, 1991. 464 p.] (In Russ.)
  38. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 2004. 549 с. [Yarmonenko S.P., Wainson A.A. Radiobiology of Humans and Animals. Moscow: Visshaya Shkola, 2004. 549 p.] (In Russ.)
  39. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Леgezа В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины: Учебное пособие. СПб.: ООО “Изд-во ФОЛИАНТ”, 2012. 232 с. [Grebennyuk A.N., Strelowa O.Yu., Legezа V.I., Stepanova E.N. Fundamentals of Radiobiology and Radiation Medicine: Textbook. St. Petersburg: “FOLIANT Publishing House” LLC, 2012. 232 p.] (In Russ.)
  40. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologists. 8th Ed. Philadelphia etc.: Wolter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2019. 1161 p.
  41. Dalke C., Ne F., Bains S.K., Bright S. et al. Lifetime study in mice after acute low-dose ionizing radiation: a multifactorial study with special focus on cataract risk // *Radiat. Environ. Biophys.* 2018. V. 57. № 2. P. 99–113. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0728-z>

42. *Christenberry K.W., Furth J.* Induction of cataracts in mice by slow neutrons and X-rays // *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 1951. V. 77. № 3. P. 559–560. <https://doi.org/10.3181/00379727-77-18849>
43. *Storer J.B., Harris P.S.* Incidence of lens opacities in mice exposed to X-rays and thermal neutrons // U.S. Atomic Energy Commission (USAEC). Unclassified Report LA-1455. Los Alamos Scientific Laboratory of the University of California, 1952. 27 p. <https://www.osti.gov/servlets/purl/4377516> (address data 07.01.2023; only for non-Russia IP.)
44. *Di Paola M., Bianchi M., Baarli J.* Lens opacification in mice exposed to 14-MeV neutrons // *Radiat. Res.* 1978. V. 73. № 2. P. 340–350. <https://doi.org/10.2307/3574825>
45. *Герасимов В.И., Ермолаева-Маковская А.П., Рамзаев П.В.* Зависимость доза–эффект, основанная на частоте возникновения радиационных катаракт // *Мед. радиология.* 1986. Т. 31. № 4. С. 52–55. [*Gerasimov V.I., Ermolaeva-Makovskaia A.P., Ramzaev P.V.* Dose-effect relationship based on frequency of occurrence of radiation cataracts // *Medical Radiology; Moscow.* 1986. V. 31. № 4. P. 52–55.] (In Russ. Engl. Abstr.)
46. *Worgul B.V., Medvedovsky C., Huang Y. et al.* Quantitative assessment of the cataractogenic potential of very low doses of neutrons // *Radiat. Res.* 1996. V. 145. № 3. P. 343–349. <https://doi.org/10.2307/3578991>
47. *Worgul B.V., Smilenov L., Brenner D.J. et al.* Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 15. P. 9836–9839. <https://doi.org/10.1073/pnas.162349699>
48. *Worgul B.V., Kleiman N.J., David J.D.* A positive and a negative bystander effect influences cataract outcome in the irradiated lens // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005a. V. 46. № 13. Suppl. P. 832.
49. *Kleiman N.J.* Radiation cataract // *Ann. ICRP.* 2012. V. 41. № 3–4. P. 80–97. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.06.018>
50. *Worgul B.V., Smilenov L., Brenner D.J. et al.* Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wildtypes // *Adv. Space Res.* 2005b. V. 35. № 2. P. 254–259. <https://doi.org/10.1016/j.asr.2005.01.030>
51. *Kleiman N.J., David J., Elliston C.D. et al.* Mrad9 and atm haploinsufficiency enhance spontaneous and X-ray-induced cataractogenesis in mice // *Radiat. Res.* 2007. V. 168. № 5. P. 567–573. <https://doi.org/10.1667/rr1122.1>
52. *Kleiman N.J., Smilenov L.B., Brenner D.J., Hall E.J.* Low dose radiation cataract // Presented at the DOE/BER Low Dose Radiation Research Investigators Workshop VII, Washington, DC, January 21, 2008.
53. *Kunze S., Cecil A., Prehn C. et al.* Posterior subcapsular cataracts are a late effect after acute exposure to 0.5 Gy ionizing radiation in mice // *Int. J. Radiat. Biol.* 2021. V. 97. № 4. P. 529–540. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876951>
54. *Worgul B.V., Bito L.Z., Merriam G.R. Jr.* Intraocular inflammation produced by X-irradiation of the rabbit eye. *Exp. Eye. Res.* 1977. V. 25. № 1. P. 53–61. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(77\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0014-4835(77)90246-9)
55. *Worgul B.V., Kundiyevev Y.I., Sergiyenko N.M. et al.* Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposure // *Radiat. Res.* 2007. V. 167. № 2. P. 233–243. <https://doi.org/10.1667/rr0298.1>
56. *Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F. et al.* Occupational exposure to low doses of ionizing radiation and cataract development: a systematic literature review and perspectives on future studies // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. V. 52. № 3. P. 303–319. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0477-6>
57. *Shore R.E.* Radiation and cataract risk: impact of recent epidemiologic studies on ICRP judgments // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016. V. 770. Pt. B. P. 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.06.006>
58. *McDonald J.E., Hughes W.F., Jr., Peiffer V.G.* Beta radiation cataracts // *Arch. Ophthalmol.* 1955. V. 53. № 2. P. 248–259. <https://doi.org/10.1001/archophth.1955.00930010250012>
59. *Schmid E., Schlegel D., Guldbakke S., Kapsch R.-P., Regulla D.* RBE of nearly monoenergetic neutrons at energies of 36 keV–14.6 MeV for induction of dicentric chromosomes in human lymphocytes // *Radiat. Environ. Biophys.* 2003. V. 42. № 2. P. 87–94. <https://doi.org/10.1007/s00411-003-0200-0>
60. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B. Epidemiological studies of cancer risk due to low-dose-rate radiation from environmental sources. United Nations. New York, 2018. P. 65–176.
61. International Atomic Energy Agency. Radiation protection and safety of radiation sources: International basic safety standards; Safety Standards. Series No GSR Part 3. Vienna: IAEA, 2014. 437 p.
62. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: Первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2021. Т. 61. № 3. С. 300–332. [*Koterov A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 1: first five Hill's criteria: use and limitations // *Radiat. Biol. Radioecol.* (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2021. V. 61. № 3. P. 300–332.] <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>

## Cataractogenic Effects of Low-Dose Radiation with Low LET: More not Than There. Report 1. Statement of the Problem and Experiments on Animals

A. N. Koterov<sup>a,#</sup> and L. N. Ushenkova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

\*E-mail: govovilga@inbox.ru

Radiation disturbances in the lens are considered as the third most important effects of radiation, after mortality from cancer and diseases of the circulatory system (ICRP-118). In terms of the problem of the effects of low doses radiation with low LET (up to 100 mGy), interest in the dose relationship for the induction of disturbances in the lens after irradiation increases in a linear progression, as evidenced, among other things, by the chrono-dynamics of the increase in the number of relevant reviews by years shown here (since 2007;  $r = 0.650$ ;  $p = 0.006$ ). However, there is still no clarification of the question of the evidence of the effect of low doses on the lens. This study, consisting of two reports, attempts to fill this gap. Since epidemiological associations to confirm causality should, if possible, meet the criterion of “Biological plausibility”, this Report 1 reviewed the work considered in thematic publications on the cataractogenic effects of the lowest doses of radiation with low LET in experiments *in vitro* and in animals. The extreme radiosensitivity of the lens cells, exceeding even the parameters of lymphocytes in terms of induction of DNA double-strand breaks, is confirmed in a number of works (an increase in the level of breaks is shown even for a dose of 20 mGy). However, when the dose regularities are transferred to the irradiation of mice and rats *in vivo*, the conclusions about the effects of low doses are not confirmed. A sample of works over more than 70 years did not reveal such effects. The three exceptions (not included in PubMed paper cited in a single source, a workshop presentation, and an arbitrary textbook mention without citation) do not serve as valid scientific sources. The singularity of these data does not fall under the criterion “Consistency of association”. The smallest threshold doses of radiation for the induction of cataractogenic effects in mice are, according to studies as early as the 1950s, ~114 mGy and ~140 mGy for X-rays. The value of 150 mGy is also called (Shafirkin A.V., Grigoriev Yu.G., 2009). However, one should adhere to the results of more recent studies, according to which, when exposed to radiation in mice, a tendency to opacity in the lens can be observed for a dose of 0.2 Gy, with a statistically significant fixation of the effect for a dose of only 0.4 Gy. Most sources in experiments on rodents report threshold doses in units of gray, with a minimum of 0.5 Gy. Thus, the effects of low doses on the lens opacity were not found in the experiment.

**Key words:** lens disorders, cataracts, low LET ionizing radiation, low doses, experiment, mice, rats