DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-3-134-148

УДК 504.055

К вопросу о формировании адаптивного ответа под действием природного и профессионального факторов хронического облучения. Обзор литературы

Когарко И.Н.¹, Аклев В.В.^{2,3}, Петушкова В.В.¹, Нейфах Е.А.¹, Когарко Б.С.¹,
Ктиторова О.В.¹, Ганеев И.И.¹

¹ ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва;

² ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск;

³ ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, Челябинск

В обзоре проводится обобщение исследований населения районов с повышенным естественным радиационным фоном и людей, облучённых в результате профессиональной деятельности: работников атомной промышленности и медицинского персонала. В данной статье показано, что адаптивные ответы, индуцированные хроническим облучением, могут иметь долгосрочный характер, следовательно, их влияние на развитие отдалённых эффектов, включая канцерогенные, может быть более значительным. Исследования *in vitro* указывают на то, что в индукцию адаптивных ответов вовлечены несколько систем, включая эксцизионную репарацию нуклеотидов и нехомологичное соединение концов нитей ДНК, антиоксидантную систему, факторы контроля клеточного цикла. Настоящий обзор подтвердил воздействие малых доз излучений как с низкой, так и с высокой относительной биологической эффективностью. При повреждении лимфоцитов периферической крови человека возможно повышение их радиорезистентности к высоким дозам радиации, что подтверждается как исследованиями, проведёнными на материалах из районов с повышенным естественным радиационным фоном, так и данными о медицинском персонале и сотрудниках атомной промышленности.

Ключевые слова: адаптивный ответ, лимфоциты периферической крови человека, ионизирующее излучение, естественные источники излучения, профессиональное облучение, нарушение структуры ДНК, индукция антиоксидантных ферментов.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о феномене адаптивного ответа при хроническом облучении человека низкими дозами ионизирующей радиации. В данной работе рассматривается формирование адаптивного ответа под воздействием двух факторов облучения: естественного и профессионального. Многочисленные результаты подтверждают возможность формирования адаптивного ответа как у людей, постоянно проживающих в условиях природного повышенного фона ионизирующей радиации, так и у персонала, занятого в сфере радиационной медицины.

По литературным данным у индивидуумов, подвергшихся хроническому облучению малыми дозами вне зависимости от источников излучения, может быть повышена способность к восстановлению повреждений ДНК и антиоксидантная защита, изменено состояние иммунной системы [1]. У облучённых людей отмечается трансформация процесса регуляции экспрессии генов: в сторону увеличения генов выживания клеток, а апоптотических генов – в сторону снижения [2]. На основании опубликованных данных можно предположить, что повышенная способность к восстановлению антиоксидантов и репарации ДНК, а также ингибирование апоптоза играют важную роль в адаптивной реакции, формируемой низкодозовым излучением.

Когарко И.Н. – вед. науч. сотр., д.м.н.; Петушкова В.В.* – вед. спец., к.э.н.; Нейфах Е.А. – ст. науч. сотр., к.б.н.; Когарко Б.С. – ст. науч. сотр., к.ф.-м.н.; Ктиторова О.В. – науч. сотр., к.б.н.; Ганеев И.И. – инж.-исслед. ФИЦ ХФ РАН. Аклев В.В. – директор ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА, д.м.н., проф. ФГБОУ ВО ЧелГУ.

*Контакты: 119991, Москва, ул. Косыгина, 4. Тел.: 8 (495) 939-72-73; e-mail: vladapetushkova@yandex.ru.

Суть адаптивного ответа как биологического феномена заключается в том, что клетки, подвергнутые действию низких доз физических или химических генотоксических агентов, становятся менее чувствительными к повреждениям, вызываемым более высокими дозами тех же или других генотоксических агентов [3]. Явление, при котором предварительно облучённые в малых дозах клетки демонстрируют при воздействии более высоких доз ионизирующей радиации снижение эффекта от облучения, именуется радиационным адаптивным ответом.

Первое сообщение о радиационном адаптивном ответе содержалось в работах Оливьери и соавт. [4], где показано снижение частоты хромосомных aberrаций под воздействием более высокой дозы источников ионизирующего излучения в клетках, предварительно обработанных тимидином, меченным тритием. Для изучения индукции адаптивного ответа у человека использовались разные экспериментальные подходы, которые включали адаптирующее облучение лимфоцитов периферической крови (ЛПК) низкими дозами ионизирующего излучения в условиях *in vitro* или *in vivo* с последующим разрешающим воздействием более высоких доз ионизирующей радиации [5].

Многочисленные эксперименты показали, что адаптивная реакция на низкие дозы требует определённой минимальной дозы прежде, чем она станет активной; происходит только в относительно небольшом диапазоне доз; зависит от дозы и генетической конституции людей или животных, подвергшихся воздействию, причём некоторые из них не дают адаптивной реакции. Кроме того, было показано, что ответ на адаптирующее воздействие низкими дозами не возникает мгновенно и для того, чтобы он стал полностью активным, требуется примерно 4-6 часов. Данный ответ можно предотвратить, если в течение указанного периода синтез белка будет ингибирован [5]. Адаптация, вызванная низкими дозами радиации, связана с индукцией эффективного механизма репарации ДНК, который при активности в момент облучения высокими дозами, приводит к меньшему остаточному повреждению [3].

Основная цель приводимых в настоящем обзоре исследований заключается в том, чтобы дать прямую оценку риска воздействия ионизирующего излучения в низких дозах, включая определение адекватности самих оценок риска, которые служат основой для стандартов радиационной защиты. Биомониторинг человека приобретает всё большее значение в качестве инструмента для определения риска для здоровья как при воздействии окружающей среды, так и в качестве ответа на радиотерапию, в области оценки риска возникновения рака [6-8].

Человек и другие живые организмы постоянно существуют в условиях естественной радиации, поэтому логично предполагать, что для них необходимо достаточное количество радиации, и, если её уровень снизится почти до нуля, могут развиваться различные нарушения. Уже известно, что некоторые живые организмы, включая бактерии и растения, не могут расти без радиации фонового уровня [9]. По данным ЮНЕП [10], около 80% облучения населения Земли происходит под воздействием естественных источников радиации, и только 20% от искусственных источников, созданных человеком в основном для применения в медицине (рис. 1). Важный компонент естественного радиационного облучения населения Земли создают природные радионуклиды, содержащиеся в почве (рис. 2) [10-14]. Далее будут приведены данные по адаптивному ответу жителей районов с повышенным естественным радиационным фоном.

Рис. 1. Общемировое распределение источников радиации для населения Земли.

Рис. 2. Естественные источники радиоактивного излучения для населения Земли.

Изучение адаптивного ответа в зонах с повышенным естественным радиационным фоном

Эпидемиологические и радиобиологические исследования в районах с высоким уровнем естественной радиации (НБРА) дали возможность непосредственного наблюдения за хроническим воздействием ионизирующего излучения на человека. Известно, что в нескольких районах с высоким уровнем радиации в мире, таких стран как Бразилия, Индия, Китай, Иран и Турция, уровень облучения местных жителей аналогичен или выше, чем у сотрудников, занятых в атомной промышленности или радиационной медицине. Эти значения эффективной дозы существенно превышают дозу, разрешённую для персонала, работающего с радиацией (20 мЗв/год) [15].

Индия. В 2016 г. было проведено обследование населения побережья Кералы (Индия), проживающего в районах с повышенным естественным фоном радиации [16]. Для изучения радиационного адаптивного ответа использовался микроядерный тест с цитокинетическим блоком. Образцы периферической крови были получены от 54 взрослых мужчин, разделённых на три группы на основании дозиметрии жилых помещений: 1) нормальный фон – менее 1,5 мГр/год, 2) повышенный фон – от 1,51 до 5,0 мГр/год и 3) повышенный фон – более 5,0 мГр/год. Спонтанная частота лимфоцитов крови с микроядрами в трёх группах была сопоставимой и не имела

статистически значимых отличий ($p=0,64$). Существенное влияние на частоту микроядерных клеток после дополнительного облучения *in vitro* оказывал возраст доноров. Было показано, что повышенный фон в значениях от 5 мГр/год и выше является начальной дозой облучения, приводящей к индукции адаптивного ответа *in vivo* у жителей Кералы старшего возраста.

Богатая монацитами природная зона высокого уровня естественной радиации в штате Керала демонстрирует дозы радиации в значениях от ≤ 1 до ≥ 45 мГр/год и, таким образом, служит модельным ресурсом для понимания механизмов действия низких доз непосредственно на здоровых людей. В работе 2021 г. [17] выполнено количественное изучение протеомики на мононуклеарных клетках периферической крови человека от людей из района с повышенным естественным фоном радиации. Несколько белков, участвующих в различных биологических процессах, таких как репарация ДНК, обработка РНК, модификации хроматина и цитоскелетная организация, показали отчётливую экспрессию у людей из района с повышенным естественным фоном радиации, что может говорить как о восстановлении, так и об адаптации к низким дозам радиации.

Иран. Горячие источники в некоторых районах Рамсара (Иран) содержат ^{226}Ra и ^{222}Rn . Для оценки индукции адаптивной реакции в ответ на низкодозовое ионизирующее излучение у жителей с повышенным радиационным фоном Рамсара использовался комплексный подход, включавший три биологических метода: анализ апоптоза, микроядерный тест и метод ДНК-комет [18]. Частота микроядер, апоптоз и повреждения ДНК в моноядерных клетках периферической крови измерялась после дополнительного гамма-облучения (4 Гр). Количество микроядерных клеток (ЛПК) в облучённой группе было значительно ниже, чем в контрольной группе, в то время как частота апоптоза была выше ($p<0,05$). Тем не менее, показатели индуцированного повреждения и репарации ДНК были статистически значимо выше в облучённой группе ($p<0,05$). Авторы пришли к выводу о том, что меньшее количество микроядерных клеток и более высокий уровень апоптоза в облучённой группе может быть результатом более высокой устойчивости к радиационному стрессу. Результаты микроядерного теста, оценки апоптоза и репарации ДНК свидетельствуют о том, что у людей, проживающих в районах с высоким радиационным фоном, может быть индуцирована адаптивная реакция.

Индонезия. В Индонезии есть регион с высокими дозами естественного излучения, расположенный в пригороде провинции Западный Сулавеси, доза составляет до 2800 нЗв/ч. Целью исследования [19] была оценка радиочувствительности лимфоцитов периферической крови 12 жителей из области с высоким фоном радиации (HBRA) и 10 индивидуумов из района с нормальными значениями фонового излучения (NBRA). Оценка проводилась на основе микроядерного теста с цитокинетическим блоком (CBMN) после дополнительного воздействия источником гамма-излучения в дозе 1,5 Гр. По сообщению авторов после облучения средняя частота микроядерных клеток для индивидуумов из HBRA была ниже, чем у жителей из NBRA (0,121 против 0,189), что могло указывать на адаптивный ответ в группе HBRA, однако статистически значимой разницы между двумя группами выявлено не было.

Китай. Исследования района Янцзян (КНР) показали [2], что смертность от рака в Китае в районах с высоким фоновым излучением была ниже, чем в контрольной зоне, что указывает на возможность адаптивной реакции в районах с высоким фоновым излучением. Цель работы 2018 г. [2] состояла в том, чтобы определить влияние низкодозового излучения на уровень окислительного повреждения ДНК, репарации повреждений ДНК, антиоксидантной способности и апоптоза у людей из зоны с повышенным радиационным фоном и в контрольной группе из провинции Гуандун с помощью молекулярного эпидемиологического исследования для выявления адаптивной реакции. Образцы крови были получены от мужчин в возрасте от 50 до 59 лет в зоне высокого радиационного фона (Янцзян) и контрольной зоне (Эньпин).

Активность антиоксидантных ферментов, относительный уровень экспрессии генов мРНК-зависимой репарации ДНК, антиапоптотические гены, окислительно-стрессовые гены HSPB1 и MT-COX2, а также концентрация антиоксидантного индекса TrxR у жителей из районов с высокой фоновой радиацией были статистически значимо повышены по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Относительный уровень экспрессии мРНК проапоптотических генов и концентрация индекса окислительного повреждения ДНК 8-OHdG были значительно ниже в районе с высокой фоновой радиацией по сравнению с показателями в области контроля ($p < 0,05$). В заключении отмечено, что у людей, постоянно проживающих в условиях естественного высокого фона ионизирующей радиации, может быть повышена способность к восстановлению повреждений ДНК и антиоксидантная способность. Дополнительно выявлено изменение регуляции экспрессии генов: генов выживания клеток в сторону увеличения показателей, а апоптотических генов – в сторону их снижения. Можно предположить, что повышенная способность к регенерации антиоксидантов и репарации ДНК, а также ингибирование апоптоза могут играть важную роль в адаптивной реакции, формируемой низкодозовым излучением в районах с высоким радиационным фоном.

Адаптивный ответ при профессиональном облучении. Под воздействием профессионального облучения находятся, в первую очередь, сотрудники атомной промышленности и медицинский персонал (рентгенологи, радиотерапевты, инвазивные кардиологи). По данным ЮНЕП коллективная эффективная доза, получаемая населением Земли от диагностических радиационных процедур, в 1988 г. составила 74000 человеко-зиверт, а в 2007 г. возросла до 202000, численность вовлечённого медицинского персонала в 2016 г. превысила 7 млн человек [10]. Считается, что инвазивные кардиологи в наибольшей степени подвергаются действию ионизирующего излучения среди медицинских работников, у них отмечается увеличение скорости соматического повреждения ДНК [20, 21]. Как показало недавнее изучение эпигенетических нарушений в группе сотрудников – ветеранов атомной промышленности ПО «Маяк» – с составом, сопоставимым по дозам облучения, доля облучённых лиц с выявленным метилированием промоторов, хотя бы одного из восьми изученных генов, составила 71,4%, что существенно превышало таковой показатель в контрольной группе – 40% ($p = 0,002$, $OR = 3,75$) [22].

Профессиональное воздействие ионизирующего излучения вызывает серьёзную обеспокоенность во всём мире в аспекте безопасности персонала и пациентов. Неблагоприятные биологические последствия профессионального воздействия ионизирующего излучения зависят от продолжительности экспозиции, и, как правило, повышают риск развития рака. Одно из первых исследований адаптивного ответа у медицинских работников было проведено ещё в 1998 г. [23]. Изучались цитогенетические ответы на дополнительное гамма-облучение в дозах 1 и 2 Гр в группе из 24 медицинских работников (рентгенологов и радиотерапевтов) по сравнению с 13 не подвергавшимися воздействию лицами. Микроядерный тест с цитокинетическим блоком показал, что спонтанная частота клеток с микроядрами среди работающих с радиацией выше, чем у лиц, не подвергающихся воздействию. После облучения лимфоцитов *in vitro* в дозах 1 и 2 Гр выявленная частота микроядерных клеток в ЛПК для работников радиационной медицины была признана более низкой. Результаты свидетельствовали о существовании адаптивной реакции *in vivo* у людей, подвергающихся хроническому профессиональному радиационному воздействию. Наблюдаемая радиорезистентность к более высоким дозам радиации в предварительно экспонированных лимфоцитах связывалась авторами с первоначальным повреждением ДНК и индуцированным механизмом репарации ДНК.

В задачу исследования инвазивных кардиологов [21] входила оценка влияния хронического воздействия ионизирующего излучения на состояние окислительно-восстановительного баланса

и апоптотической активации. Обследовались 10 здоровых специалистов, подвергшихся воздействию радиации (интервенционные кардиологи в возрасте 38 ± 5 лет), и группа из 10 необлучённых лиц. Облучённые испытуемые в среднем получали экспозицию 4 мЗв/год (диапазон 1-8 мЗв/год). Облучённые медицинские работники демонстрировали трёхкратное увеличение уровней перекиси водорода и 1,7-кратное повышение глутатиона в эритроцитах. У облучённых испытуемых были выявлены также более высокие значения активности каспазы-3 как на спонтанном уровне, так и после дополнительного облучения (2 Гр). Было выявлено изменение окислительно-восстановительного баланса, зеркальным отражением которого, по мнению авторов, является увеличение содержания перекиси водорода и две адаптивные клеточные реакции: 1) повышение антиоксидантной защиты и 2) повышенная восприимчивость к апоптотической индукции, которая может эффективно удалить генетически повреждённые клетки.

В работе [20] был изучен адаптивный ответ у персонала операционных. В ряде случаев медицинский персонал операционных подвергается воздействию сочетания генотоксических факторов, таких как анестезирующие газы с ионизирующим излучением. Обследовались 20 сотрудников операционных, в качестве контроля были привлечены 20 медсестёр, которые не присутствовали в операционной. Для оценки адаптивной реакции образцы крови были облучены проявляющей дозой гамма-излучения 2 Гр. Кроме того, были проведены экстракция РНК и синтез кДНК. Уровень экспрессии генов был изучен с помощью RT-qPCR и сравнён с контрольной группой. Экспрессия генов репарации ДНК Ligase1 и P53 у персонала операционных была значительно выше, чем у контрольной группы до облучения ($p < 0,001$), не было выявлено статистически значимой разницы в экспрессии Ku80 и P53 у персонала операционных до и после облучения.

В то же время, в очередном исследовании [24] были получены результаты, говорящие об отсутствии радиоадаптивного ответа при профессиональном облучении. Были изучены хромосомные aberrации, микроядра, радиочувствительность и апоптоз в периферической крови молодых радиационных работников (средний возраст $35,8 \pm 9$ лет) при профессиональном воздействии ионизирующего излучения сроком $14,9 \pm 5,2$ лет. Данное исследование показало, что профессиональное облучение низкими дозами ионизирующего излучения не смогло вызвать адаптацию лимфоцитов крови к проявляющей дозе.

Вопросу формирования адаптивного ответа при профессиональном облучении была посвящена одна из наших недавних работ. Важным аспектом анализа адаптивных реакций при профессиональном облучении является оценка последствий работы на производстве, связанной с ионизирующим излучением. В продолжение изучения последствий хронического воздействия ионизирующей радиации на геном человека в 2018 г. было проведено исследование повреждённости генома лимфоцитов периферической крови 23 сотрудников, подвергшихся облучению в связи с работой на производстве плутония (ПО «Маяк», г. Озёрск) [25]. Средняя дозовая нагрузка за счёт внутреннего альфа-излучения на лёгкие оценивалась в $0,12 \pm 0,024$ Гр, тогда как на костный мозг – $0,045 \pm 0,0087$ Гр. Индивидуализированные дозы внешнего гамма-излучения на костный мозг в среднем имели значения $1,6 \pm 0,1$ Гр, на лёгкие в среднем составили $1,8 \pm 0,12$ Гр. Использовался микроядерный тест с цитокинетическим блоком и цитохалазином В. Было проанализировано влияние различных факторов ионизирующего излучения на спонтанную частоту микроядерных клеток и структуру адаптивного ответа. Адаптивный потенциал лимфоцитов находился в корреляции с дозами внешнего и внутреннего облучения. Полученные данные свидетельствовали о том, что спонтанная повреждённость генома лимфоцитов связана с уровнем внутреннего, но не внешнего облучения лёгких индивидуума ($r = 0,51$; $p = 0,015$) и костного мозга ($r = 0,47$; $p = 0,026$), а также с продолжительностью работы на производстве ($r = 0,43$; $p = 0,046$).

Результаты данного исследования говорят о том, что ЛПК работников плутониевого производства, подвергшихся сочетанному хроническому радиационному воздействию, обусловленному внешним гамма-излучением и внутренним альфа-излучением от ^{239}Pu , сохраняют способность к индукции адаптивного ответа даже в отдалённые сроки.

Механизмы индукции адаптивного ответа

Радиационный адаптивный ответ был зарегистрирован *in vitro* и *in vivo* в отличающихся условиях и с использованием различных показателей радиационного повреждения, включая гибель клеток и организмов, хромосомные aberrации, индукцию мутаций и повреждение ДНК [26, 27]. Большинство исследователей принимают наличие адаптивного ответа, однако проявление реакции зависит от клеток, тканей и типов организмов, генетического фона, состояния p53, метода облучения и т.д.

Для объяснения механизма адаптивного ответа были предложены три основные системы клеточной защиты: 1) защита от реактивных видов кислорода антиоксидантами, такими как глутатион и ферменты детоксикации, таких как каталаза и супероксиддисмутаза (SOD); 2) репарация ДНК, особенно при двунитевых разрывах, связанная с индукцией белков репарации; и 3) устранение геномно-повреждённых клеток с помощью механизмов иммунной защиты и апоптоза, а также нетоза [26-28]. Обнаруженные механизмы и явления радиационного адаптивного ответа на молекулярном и клеточном уровнях обобщены в табл. 1 [1].

Таблица 1

Механизмы и проявления адаптивного ответа

Уровень	Явление / Механизм
Молекулярный	- Увеличение антиоксидантной защиты
	- Индукция антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза
	- Увеличение уровня глутатиона и тиоредоксина
	- Увеличение способности к репарации
	- Активация ферментов репарации ДНК
	- Активация поли (ADP-рибоза) полимеразы
	- Индукция синтеза белка
	- Экспрессия гена супрессора опухоли Trp53
	- Индукция белков стресса, таких как HSP 70
	- Интенсификация клеточной мембранной структуры и функции
Клеточный	- Снижение уровней перекиси липидов
	- Увеличение текучести мембраны
	- Увеличение активности Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-азы
	- Индукция адаптивного ответа
	- Увеличение пролиферации клеток
	- Снижение aberrаций хромосом
	- Увеличение иммунологической активности
	- Увеличение бластной трансформации лимфоцитов и выработки цитокинов
	- Устранение повреждённых клеток путём апоптоза
	- Апоптоз лимфоцитов
	- Радиопротекторные эффекты свидетеля
	- Передача сигнальных молекул через gap-соединения
	- Взаимодействие факторов, выделяемых из облучённых клеток
	- Ассоциация протеинкиназы C, фосфолипазы C, оксида азота, реактивных форм кислорода и т.д.
	- Эндокринный ответ
	- Высвобождение глюкокортикоидов

После облучения способность к репарации ДНК возрастает благодаря индукции белков репарации [29]. При низких дозах преимущество повышенной способности к репарации ДНК может превосходить повреждения ДНК, вызванные радиацией. При отсутствии ДНК-атакующего излучения или токсинов живые организмы не нуждаются в ферментах репарации ДНК, но низкодозовая радиация может спровоцировать выработку этих ферментов. Ферменты не только восстанавливают радиационно-индуцированные повреждения ДНК, но и репарируют повреждения ДНК, индуцированные другими токсинами [30].

Многие исследователи сообщали о повышенной антиоксидантной активности таких метаболитов как SOD, глутатион и каталаза после низких доз облучения [31-34]. Они удаляют гидроксильные радикалы и выступают в качестве радиопротекторов. Данный процесс считается одним из механизмов адаптивного ответа. Кроме того, они оказывают антиоксидантное действие против различных окислительных стрессов, поэтому повышение уровня SOD и глутатиона должно давать преимущества для живых организмов.

Кроме того, известно, что при облучении малыми дозами радиации изменяются различные иммунологические параметры, которые активируют системный иммунитет. К ним относятся увеличение экспрессии CD4+ и CD8+ Т-клеток [35], способность активации Т-клеток посредством цитокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-12, и интерферон-гамма) секретируемых дендритными клетками, цитотоксическая активность макрофагов [36], уровень сывороточного белка p53 [37], снижение содержания CD4+CD25+Foxp3+ регуляторных Т-клеток. Другие механизмы индукции адаптивного ответа после низкодозового облучения могут быть сопряжены с биохимическими реакциями в клетках живых организмов.

В исследовании, проведенном в 2020 г. [38], была предпринята попытка соотнести частоты полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК с повреждением, репарацией и уровнем экспрессии мРНК ДНК среди 20 здоровых доноров (12 адаптивных и 8 неадаптивных). Полиморфизмы hOGG1 (Ser326Cys), XRCC1 (Arg399Gln) и LIGASE1(A/C) демонстрировали значительную разницу с повреждением ДНК и профилем экспрессии мРНК в адаптированных клетках среди адаптивных доноров. Высказывалось предположение, что полиморфизмы генов репарации ДНК играют важную роль в идентификации доноров с радиочувствительностью и радиоадаптивного ответа в клетках человека.

Заключение

Несмотря на определённые успехи в понимании адаптивных ответов клеток человека на малые дозы радиации, очевидно, что для оценки риска малых доз необходим системный анализ всех имеющихся данных. В настоящее время для анализа адаптивных ответов человека стали доступны новые результаты исследований по клеточным ответам на малые дозы хронического облучения жителей регионов с повышенным естественным радиационным фоном, сотрудников атомной промышленности, а также работающих в области радиационной медицины. Настоящий обзор обобщает данные, подтверждающие, что хроническое воздействие малых доз излучений не только с низкой, но и с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ) на лимфоциты крови человека способно вызывать в последующем повышение их радиорезистентности к высоким дозам радиации.

Принципиально важной задачей является изучение временной продолжительности индуцированного адаптивного ответа *in vivo* у человека. До настоящего времени имеется недостаточно данных по адаптивным ответам *in vivo*, и потому не ясно влияние относительно непродолжительных модификаций радиочувствительности, вызванных малыми дозами острого облучения, на здоровье человека в отдалённые сроки после облучения. Как показано в обзоре, адаптивные ответы, индуцированные хроническим облучением, могут иметь более долгосрочный характер, и их влияние на развитие отдалённых эффектов, включая канцерогенные, может быть более существенным.

Исследования *in vitro* указывают на то, что в индукцию адаптивных ответов вовлечены несколько систем, включая эксцизионную репарацию нуклеотидов [39], негомологичное соединение концов нитей ДНК [40], антиоксидантную систему [41, 42], факторы контроля клеточного цикла [43]. Анализ экспрессии гена Trp53 позволяет предположить, что p53-опосредованные ответы имеют важное значение для индукции адаптивных ответов [44].

В обзоре представлены данные, позволяющие предположить, что иммунные ответы могут быть активированы после хронического *in vivo* облучения в малых дозах редкоионизирующими излучениями. Однако до настоящего времени не ясно, каким образом пострадиационные изменения иммунитета могут влиять на развитие канцерогенных и сердечно-сосудистых заболеваний у человека в отдалённые сроки после облучения. В настоящее время установлена взаимосвязь между радиационно-индуцированными адаптивными ответами, геномной нестабильностью и «эффектами свидетеля». Получены доказательства, указывающие на одинаковые механизмы их развития после облучения, а также на то, что некоторые адаптивные ответы вызываются «механизмами свидетеля» [45].

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (Тема 0082-2019-0015, № АААА-А20-120031490003-7), за счёт субсидии, выделенной ФИЦ ХФ РАН на выполнение государственного задания, тема 0082-2019-0015 «Изучение принципов структурно-функциональной организации биомолекулярных систем, разработка методов дизайна их физико-химических аналогов и создание на этой основе биологически активных препаратов нового поколения», № АААА-А20-120031490003-7. Часть работы выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФИ 16-04-00963/18. Выражаем благодарность к.м.н. Н.С. Кузьминой и к.б.н. Е.И. Селивановой за участие в подготовке статьи.

Литература

1. **Shibamoto Y., Nakamura H.** Overview of biological, epidemiological, and clinical evidence of radiation hormesis //Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19, N 8. C. 2387. DOI: 10.3390/ijms19082387.
2. **Su S., Zhou S., Wen C., Zou J., Zhang D., Geng J., Yang M., Liu M., Li L., Wen W.** Evidence for adaptive response in a molecular epidemiological study of the inhabitants of a high background-radiation area of Yangjiang, China //Health Phys. 2018. V. 115, N 2. P. 227-234.
3. **Szumiel I.** Adaptive response: stimulated DNA repair or decreased damage fixation? //Int. J. Radiat. Biol. 2005. V. 81, N 5. P. 233-241.
4. **Olivieri G., Bodycote J., Wolff S.** Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine //Science. 1984. V. 223. P. 594-597.
5. **Wolff S.** The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications //Environ. Health Perspect. 1998. V. 106, N 1S. P. 277-283.
6. **Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E., Giovanazzi A., Scozzato L., Saia B.** Increased cancer risk among surgeons in an orthopaedic hospital //Occup. Med. (Lond). 2005. V. 55, N 6. P. 498-500.
7. **Putta S., Andreyev H.J.** Faecal incontinence: a late side-effect of pelvic radiotherapy //Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol). 2005. V. 17, N 6. P. 469-477.
8. **Kase K.R.** Radiation protection principles of NCRP //Health Phys. 2004. V. 87, N 3. P. 251-257.
9. **Castillo H., Schoderbek D., Dulal S., Escobar G., Wood J., Nelson R., Smith G.** Stress induction in the bacteria *Shewanella oneidensis* and *Deinococcus radiodurans* in response to below-background ionizing radiation //Int. J. Radiat. Biol. 2015 V. 91, N 9. P. 749-756.
10. ЮНЕП Радиация. Эффекты и источники. Программа ООН по окружающей среде, 2016 /пер. с англ. Москва, Челябинск: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и УНПЦ РМ ФМБА России, 2016. 56 с.
11. **Orgun Y., Altinsoy N., Gultekin A. H., Karahan G., Celebi N.** Natural radioactivity levels in granitic plutons and groundwaters in Southeast part of Eskisehir, Turkey //Appl. Radiat. Isot. 2005. V. 63, N 2. P. 267-275.
12. **Yang Y.X., Wu X. M., Jiang Z.Y., Wang W.X., Lu J.G., Lin J., Wang L.M., Hsia Y.F.** Radioactivity concentrations in soils of the Xiazhuang granite area, China //Appl. Radiat. Isot. 2005. V. 63, N 2. P. 255-259.
13. **Tzortzis M., Tsertos H.** Determination of thorium, uranium and potassium elemental concentrations in surface soils in Cyprus //J. Environ. Radioact. 2004. V. 77, N 3. P. 325-338.
14. **Karahan G., Bayulken A.** Assessment of gamma dose rates around Istanbul (Turkey) //J. Environ. Radioact. 2000. V. 47, N 2. P. 213-221.
15. **Ghiassi-Nejad M., Beitollahi M.M., Asefi M., Reza-Nejad F.** Exposure to ²²⁶Ra from consumption of vegetables in the high level natural radiation area of Ramsar-Iran //J. Environ. Radioact. 2003 V. 66, N 3. P. 215-225.
16. **Ramachandran E.N., Karuppasamy C.V., Anil Kumar V., Soren D.C., Vivek Kumar P.R., Koya P.K.M., Jaikrishan G., Birajalaxmi Das.** Radio-adaptive response in peripheral blood lymphocytes of individuals residing in high-level natural radiation areas of Kerala in the southwest coast of India //Mutagenesis. 2017. V. 32, N 2. P. 267-273.
17. **Nishad S., Pankaj Kumar Chauhan, Sowdhamini R., Ghosh Anu.** Chronic exposure of humans to high level natural background radiation leads to robust expression of protective stress response proteins //Sci. Rep. 2021. V. 11. P. 1777. DOI: 10.1038/s41598-020-80405-y.
18. **Mohammadi S., Taghavi-Dehaghani M., Gharaati M.R., Masoomi R., Ghiassi-Nejad M.** Adaptive response of blood lymphocytes of inhabitants residing in high background radiation areas of Ramsar-micronuclei, apoptosis and comet assays //J. Radiat. Res. 2006. V. 47, N 3-4. P. 279-285.
19. **Syaifudin M., Defiyandra V.P., Nurhayati S., Purnami S., Pudjadi E.** Micronucleus assay-based evaluation of radiosensitivity of lymphocytes among inhabitants living in high background radiation area of Mamuju, West Sulawesi, Indonesia //Genome Integrity. 2018. V. 9, N 1. P. 2. DOI: 10.4103/genint.genint_2_18.
20. **Rajabi Pour M., Fardid R., Zare T., Kargar Shouroki F., Mosleh-Shirazi M.A., Behzad Behbahani A.** Assessment of adaptive response of gamma radiation in the operating room personnel exposed to anesthetic

- gases by measuring the relative gene expression changes Ku80, Ligase1 and P53 //J. Biomed. Phys. Eng. 2020. V. 10, N 2. P. 225-234.
21. **Russo G.L., Tedesco I., Russo M., Cioppa A., Andreassi M.G., Picano E.** Cellular adaptive response to chronic radiation exposure in interventional cardiologists //Eur. Heart J. 2012. V. 33, N 3. P. 408-414.
 22. **Кузьмина Н.С., Лаптева Н.Ш., Русинова Г.Г., Азизова Т.В., Вязовская Н.С., Рубанович А.В.** Гиперметилирование промоторов генов в лейкоцитах крови человека в отдалённый период после перенесённого радиационного воздействия //Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57, № 4. С. 341-356.
 23. **Gourabi H., Mozdarani H.** A cytokinesis-blocked micronucleus study of the radioadaptive response of lymphocytes of individuals occupationally exposed to chronic doses of radiation //Mutagenesis. 1998. V. 13, N 5. P. 475-480.
 24. **Joksic G., Petrović S.** Lack of adaptive response of human lymphocytes exposed in vivo to low doses of ionizing radiation //J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 2004. V. 23, N 3. P. 195-206.
 25. **Петушкова В.В., Пелевина И.И., Серебряный А.М., Когарко И.Н., Когарко Б.С., Аклев А.В., Азизова Т.В., Нейфах Е.А., Алещенко А.В., Ганеев И.И., Ктиторова О.В.** Некоторые подходы к анализу структуры адаптивного ответа при профессиональном облучении //Радиация и риск. 2020. Т. 29, № 4. С. 97-105.
 26. **Tapio S., Jacob V.** Radioadaptive response revisited //Radiat. Environ. Biophys. 2007. V. 46, N 1. P. 1-12.
 27. **Nenoi M., Wang B., Vares G.** In vivo radioadaptive response: a review of studies relevant to radiation-induced cancer risk //Hum. Exp. Toxicol. 2015. V. 34, N 3. P. 272-283.
 28. **Yamaoka K.** Beneficial effects of low-dose radiation on human health and possibility for application to medicine //Acad. Trends. 2011. V. 11. P. 75-79.
 29. **Vilenchik M.M., Knudson Jr.A.G.** Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates //Proc. Natl. Acad. Sc. USA. 2000. V. 97, N 10. P. 5381-5386.
 30. **Von Hofe E., Kennedy A.R.** X-ray induction of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase protects against some of the biological effects of N-methyl-N0-nitro-N-nitrosoguanidine in C3H 10T1/2 cells //Radiat. Res. 1991. V. 127, N 2. P. 220-225.
 31. **Otsuka K., Koana T., Tauchi H., Sakai K.** Activation of antioxidative enzymes induced by low-dose-rate whole-body irradiation: Adaptive response in terms of initial DNA damage //Radiat. Res. 2006. V. 166, N 3. P. 474-478.
 32. **Yamaoka K., Kojima S., Takahashi M., Nomura T., Iriyama K.** Change of glutathione peroxidase synthesis along with that of superoxide dismutase synthesis in mice spleens after low-dose X-ray irradiation //Biochim. Biophys. Acta. 1998. V. 1381, N 2. P. 265-270.
 33. **Kataoka T.** Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation //J. Radiat. Res. 2013. V. 54, N 4. P. 587-596.
 34. **Large M., Hehlhans S., Reichert S., Gaipi U.S., Fournier C., Rödel C., Weiss C., Rödel F.** Study of the anti-inflammatory effects of low-dose radiation: the contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells //Strahlenther. Onkol. 2015. V. 191, N 9. P. 742-749.
 35. **Ina Y., Sakai K.** Activation of immunological network by chronic low-dose-rate irradiation in wild-type mouse strains: analysis of immune cell populations and surface molecules //Int. J. Radiat. Biol. 2005. V. 81, N 10. P. 721-729.
 36. **Nowosielska E.M., Wrembel-Wargocka J., Cheda A., Lisiak E., Janiak M.K.** Enhanced cytotoxic activity of macrophages and suppressed tumor metastases in mice irradiated with low doses of X-rays //J. Radiat. Res. 2006. V. 47, N 3-4. P. 229-236.
 37. **Yamaoka K., Mitsunobu F., Kojima S., Shibakura M., Kataoka T., Hanamoto K., Tanizaki Y.** The elevation of p53 protein levels and SOD activity in the resident blood of the Misasa radon hot spring district //J. Radiat. Res. 2005. V. 46, N 1. P. 21-24.

38. **Toprani S.M., Das B.** Radio-adaptive response, individual radio-sensitivity and correlation of base excision repair gene polymorphism (hOGG1, APE1, XRCC1, and LIGASE1) in human peripheral blood mononuclear cells exposed to gamma radiation //Environ. Mol. Mutagen. 2020. V. 61, N 5. P. 551-559.
39. **Hafer K., Iwamoto K.S., Iwamoto S.S., Scuric Z., Schiestl R.H.** Adaptive response to gamma radiation in mammalian cells proficient and deficient in components of nucleotide excision repair //Radiat. Res. 2007. V. 168, N 2. P. 168-174.
40. **Klammer H., Kadhim M.A., Iliakis G.** Evidence of an adaptive response targeting DNA nonhomologous end joining and its transmission to bystander cells //Cancer Res. 2010. V. 70, N 21. P. 8498-8506.
41. **Fan M., Ahmed K.M., Coleman M.C., Spitz D.R., Li J.J.** Nuclear factor-kappa B and manganese superoxide dismutase mediate adaptive radioresistance in low-dose irradiated mouse skin epithelial cells //Cancer Res. 2007. V. 67, N 7. P. 3220-3228.
42. **Otsuka K., Koana T., Tauchi H., Sakai K.** Activation of antioxidative enzymes induced by low-dose-rate whole-body gamma irradiation: adaptive response in terms of initial DNA damage //Radiat. Res. 2006. V. 166, N 3. P. 474-478.
43. **Ahmed K.M., Fan M., Nantajit D., Cao N., Li J.J.** Cyclin D1 in low-dose radiation-induced adaptive resistance //Oncogene. 2008. V. 27, N 53. P. 6738-6748.
44. **Okazaki R., Ootsuyama A., Norimura T.** TP53 and TP53-related genes associated with protection from apoptosis in the radioadaptive response //Radiat. Res. 2007. V. 167, N 1. P. 51-57.
45. **Klammer H., Kadhim M.A., Iliakis G.** Evidence of an adaptive response targeting DNA nonhomologous end joining and its transmission to bystander cells //Cancer Res. 2010. V. 70, 21. P. 8498-8506.

Induction of adaptive response to chronic environmental and occupational exposure to radiation

**Kogarko I.N.¹, Akleev A.V.^{2,3}, Petushkova V.V.¹, Neyfakh E.A.¹, Kogarko B.S.¹,
Ktitorova O.V.¹, Ganeev I.I.¹**

¹ N.N. Semyonov Federal Research Center for Chemical Physics, RAS, Moscow;

² Urals Research Center of Radiation Medicine, FMBA RF, Chelyabinsk;

³ Chelyabinsk State University, Chelyabinsk

The paper summarizes results of medical examination of two groups of patients, the public members resided in high natural background radiation areas and occupationally irradiated nuclear and health workers. Adaptive response to chronic exposure to radiation was found to last much time and, thus, its impact on the development of late health effects, including cancer, may be great. In vitro studies demonstrate that induction of adaptive response is the multistep process including the excision repair of nucleotides, nonhomologous DNA ends joining, antioxidative system and cell cycle control factors. The review presents data on effects of low doses radiation of high or low relative radiation effectiveness (RBE). Some damaged peripheral blood lymphocytes demonstrated increased radioresistance to high radiation doses, results of examinations of both the public members and professionals.

Key words: *adaptive response, human peripheral blood lymphocytes, ionizing radiation, natural radiation sources, occupational exposure, radiation-induced changes in DNA structure, induction of antioxidant enzymes.*

Kogarko I.N. – Lead. Researcher, MD; **Petushkova V.V.*** – Lead. Specialist., C. Sc., Econ.; **Neyfakh E.A.** – Sen. Researcher, C. Sc., Biol.; **Kogarko B.S.** – Sen. Researcher, C. Sc., Phys.-Math.; **Ktitorova O.V.** – Researcher, C. Sc., Biol.; **Ganeev I.I.** – Research Engineer. FRCCP RAS. **Akleev A.V.** – Director of URCRM, MD, Prof. CSU.

*Contacts: 4 Kosygin str., Moscow, 119991, Russia. Tel: +7 (495) 939-72-73; e-mail: vladapetushkova@yandex.ru.

References

1. **Shibamoto Y., Nakamura H.** Overview of biological, epidemiological, and clinical evidence of radiation hormesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, vol. 19, no. 8, pp. 2387. DOI: 10.3390/ijms19082387.
2. **Su S., Zhou S., Wen C., Zou J., Zhang D., Geng J., Yang M., Liu M., Li L., Wen W.** Evidence for adaptive response in a molecular epidemiological study of the inhabitants of a high background-radiation area of Yangjiang, China. *Health Phys.*, 2018, vol. 115, no. 2, pp. 227-234.
3. **Szumiel I.** Adaptive response: stimulated DNA repair or decreased damage fixation? *Int. J. Radiat. Biol.*, 2005, vol. 81, no. 3, pp. 233-241.
4. **Olivieri G., Bodycote J., Wolff S.** Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. *Science*, 1984, vol. 223, pp. 594-597.
5. **Wolff S.** The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. *Environ. Health Perspect.*, 1998, vol. 106, no. 1S, pp. 277-283.
6. **Mastrangelo G., Fedeli U., Fadda E., Giovanazzi A., Scozzato L., Saia B.** Increased cancer risk among surgeons in an orthopaedic hospital. *Occup. Med. (Lond.)*, 2005, vol. 55, no. 6, pp. 498-500.
7. **Putta S., Andreyev H.J.** Faecal incontinence: a late side-effect of pelvic radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2005, vol. 17, no. 6, pp. 469-477.
8. **Kase K.R.** Radiation protection principles of NCRP. *Health Phys.*, 2004, vol. 87, no. 3, pp. 251-257.
9. **Castillo H., Schoderbek D., Dulal S., Escobar G., Wood J., Nelson R., Smith G.** Stress induction in the bacteria *Shewanella oneidensis* and *Deinococcus radiodurans* in response to below-background ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2015, vol. 91, no. 9, pp. 749-756.
10. **UNEP Radiation. Effects and sources. UN Environmental Programme**, 2016. Moscow, Chelyabinsk, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency and Urals Research Center for Radiation Medicine, 2016, 56 p. (In Russian).
11. **Orgun Y., Altinsoy N., Gultekin A.H., Karahan G., Celebi N.** Natural radioactivity levels in granitic plutons and groundwaters in Southeast part of Eskisehir, Turkey. *Appl. Radiat. Isot.*, 2005, vol. 63, no. 2, pp. 267-275.
12. **Yang Y.X., Wu X.M., Jiang Z.Y., Wang W.X., Lu J.G., Lin J., Wang L.M., Hsia Y.F.** Radioactivity concentrations in soils of the Xiazhuang granite area, China. *Appl. Radiat. Isot.*, 2005, vol. 63, no. 2, pp. 255-259.
13. **Tzortzis M., Tsertos H.** Determination of thorium, uranium and potassium elemental concentrations in surface soils in Cyprus. *J. Environ. Radioact.*, 2004, vol. 77, no. 3, pp. 325-338.
14. **Karahan G., Bayulken A.** Assessment of gamma dose rates around Istanbul (Turkey). *J. Environ. Radioact.*, 2000, vol. 47, no. 2, pp. 213-221.
15. **Ghiassi-Nejad M., Beitollahi M.M., Asefi M., Reza-Nejad F.** Exposure to ²²⁶Ra from consumption of vegetables in the high level natural radiation area of Ramsar-Iran. *J. Environ. Radioact.*, 2003, vol. 66, no. 3, pp. 215-225.
16. **Ramachandran E.N., Karuppasamy C.V., Anil Kumar V., Soren D.C., Vivek Kumar P.R., Koya P.K.M., Jaikrishan G., Birajalaxmi Das.** Radio-adaptive response in peripheral blood lymphocytes of individuals residing in high-level natural radiation areas of Kerala in the southwest coast of India. *Mutagenesis*, 2017, vol. 32, no. 2, pp. 267-273.
17. **Nishad S., Pankaj Kumar Chauhan, Sowdhamini R., Ghosh Anu.** Chronic exposure of humans to high level natural background radiation leads to robust expression of protective stress response proteins. *Sci. Rep.* 2021, vol. 11, no. 1, pp. 1777. DOI: 10.1038/s41598-020-80405-y.
18. **Mohammadi S., Taghavi-Dehaghani M., Gharaati M. R., Masoomi R., Ghiassi-Nejad M.** Adaptive response of blood lymphocytes of inhabitants residing in high background radiation areas of Ramsar-micronuclei, apoptosis and comet assays. *J. Radiat. Res.*, 2006, vol. 47, no. 3-4, pp. 279-285.
19. **Syaifudin M., Defiyandra V.P., Nurhayati S., Purnami S., Pudjadi E.** Micronucleus assay-based evaluation of radiosensitivity of lymphocytes among inhabitants living in high background radiation area of Mamuju, West Sulawesi, Indonesia. *Genome Integrity*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 2. DOI: 10.4103/genint.genint_2_18.

20. **Rajabi Pour M., Fardid R., Zare T., Kargar Shouroki F, Mosleh-Shirazi M.A., Behzad Behbahani A.** Assessment of adaptive response of gamma radiation in the operating room personnel exposed to anesthetic gases by measuring the relative gene expression changes Ku80, Ligase1 and P53. *J. Biomed. Phys. Eng.*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 225-234.
21. **Russo G.L., Tedesco I., Russo M., Cioppa A., Andreassi M.G., Picano E.** Cellular adaptive response to chronic radiation exposure in interventional cardiologists. *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, no. 3, pp. 408-414.
22. **Kuzmina N.S., Lapteva N. Sh, Rusinova G.G., Azizova T.V., Vyazovskaya N.S., Rubamovich A.V.** Hypermethylation of gene promoters in blood Leukocytes in human in the remote period after radiation exposure. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2017, vol. 57, no. 4, pp. 341-356. (In Russian).
23. **Gourabi H., Mozdarani H.** A cytokinesis-blocked micronucleus study of the radioadaptive response of lymphocytes of individuals occupationally exposed to chronic doses of radiation. *Mutagenesis*, 1998, vol. 13, no. 5, pp. 475-480.
24. **Joksic G., Petrović S.** Lack of adaptive response of human lymphocytes exposed in vivo to low doses of ionizing radiation. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 2004, vol. 23, no. 3, pp.195-206.
25. **Petushkova V.V., Pelevina I.I., Serebryanyi A.M., Kogarko I.N., Kogarko B.S., Akleev A.V., Azizova T.V., Neyfakh E.A., Aleshchenko A.V., Ganeev I.I., Ktitorova O.V.** Components of adaptive response induced by occupational exposure to ionizing radiation. Some approaches to analysis. *Radiatsiya i risk – Radiation and Risk*, 2020, vol. 29, no. 4, pp. 97-105. (In Russian).
26. **Tapio S., Jacob V.** Radioadaptive response revisited. *Radiat. Environ. Biophys.*, 2007, vol. 46, no. 1, pp. 1-12.
27. **Nenoi M., Wang B., Vares G.** In vivo radioadaptive response: a review of studies relevant to radiation-induced cancer risk. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2015, vol. 34, no. 3, pp. 272-283.
28. **Yamaoka K.** Beneficial effects of low-dose radiation on human health and possibility for application to medicine. *Acad. Trends*, 2011, vol. 11, pp. 75-79.
29. **Vilenchik M.M., Knudson Jr. A.G.** Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA*, 2000, vol. 97, no. 10, pp. 5381-5386.
30. **Von Hofe E., Kennedy A.R.** X-ray induction of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase protects against some of the biological effects of N-methyl-N0-nitro-N-nitrosoguanidine in C3H 10T1/2 cells. *Radiat. Res.*, 1991, vol. 127, no. 2, pp. 220-225.
31. **Otsuka K., Koana T., Tauchi H., Sakai K.** Activation of antioxidative enzymes induced by low-dose-rate whole-body irradiation: adaptive response in terms of initial DNA damage. *Radiat. Res.*, 2006, vol. 166, no. 3, pp. 474-478.
32. **Yamaoka K., Kojima S., Takahashi M., Nomura T., Iriyama K.** Change of glutathione peroxidase synthesis along with that of superoxide dismutase synthesis in mice spleens after low-dose X-ray irradiation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998, vol. 1381, no. 2, pp. 265-270.
33. **Kataoka T.** Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation. *J. Radiat. Res.*, 2013, vol. 54, no. 4, pp. 587-596.
34. **Large M., Hehlhans S., Reichert S., Gaipf U.S., Fournier C., Rödel C., Weiss C., Rödel F.** Study of the anti-inflammatory effects of low-dose radiation: the contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells. *Strahlenther. Onkol*, 2015, vol. 191, no. 9, pp. 742-749.
35. **Ina Y., Sakai K.** Activation of immunological network by chronic low-dose-rate irradiation in wild-type mouse strains: Analysis of immune cell populations and surface molecules. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2005, vol. 81, no. 10, pp. 721-729.
36. **Nowosielska E.M., Wrembel-Wargocka J., Cheda A., Lisiak E., Janiak M.K.** Enhanced cytotoxic activity of macrophages and suppressed tumor metastases in mice irradiated with low doses of X-rays. *J. Radiat. Res.*, 2006, vol. 47, no. 3-4, pp. 229-236.

37. **Yamaoka K., Mitsunobu F., Kojima S., Shibakura M., Kataoka T., Hanamoto K., Tanizaki Y.** The elevation of p53 protein levels and SOD activity in the resident blood of the Misasa radon hot spring district. *J. Radiat. Res.*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 21-24.
38. **Toprani S.M., Das B.** Radio-adaptive response, individual radio-sensitivity and correlation of base excision repair gene polymorphism (hOGG1, APE1, XRCC1, and LIGASE1) in human peripheral blood mononuclear cells exposed to gamma radiation. *Environ. Mol. Mutagen.*, 2020, vol. 61, no. 5, pp.551-559.
39. **Hafer K., Iwamoto K.S., Iwamoto S.S., Scuric Z., Schiestl R.H.** Adaptive response to gamma radiation in mammalian cells proficient and deficient in components of nucleotide excision repair. *Radiat. Res.*, 2007, vol. 168, no. 2, pp. 168-174.
40. **Klammer H., Kadhim M.A., Iliakis G.** Evidence of an adaptive response targeting DNA nonhomologous end joining and its transmission to bystander cells. *Cancer Res.*, 2010, vol. 70, no. 21, pp. 8498-8506.
41. **Fan M., Ahmed K.M., Coleman M.C., Spitz D.R., Li J.J.** Nuclear factor-kappa B and manganese superoxide dismutase mediate adaptive radioresistance in low-dose irradiated mouse skin epithelial cells. *Cancer Res.*, 2007, vol. 67, no. 7, pp. 3220-3228.
42. **Otsuka K., Koana T., Tauchi H., Sakai K.** Activation of antioxidative enzymes induced by low-dose-rate whole-body gamma irradiation: adaptive response in terms of initial DNA damage. *Radiat. Res.*, 2006, vol. 166, no. 3, pp. 474-478.
43. **Ahmed K.M., Fan M., Nantajit D., Cao N., Li J.J.** Cyclin D1 in low-dose radiation-induced adaptive resistance. *Oncogene*, 2008, vol. 27, no. 53, pp. 6738-6748.
44. **Okazaki R., Ootsuyama A., Norimura T.** TP53 and TP53-related genes associated with protection from apoptosis in the radioadaptive response. *Radiat. Res.*, 2007, vol. 167, no. 1, pp. 51-57.
45. **Klammer H., Kadhim M.A., Iliakis G.** Evidence of an adaptive response targeting DNA nonhomologous end joining and its transmission to bystander cells. *Cancer Res.*, 2010, vol. 70, no. 21, pp. 8498-8506.