

Т.М. Бычкова^{1,2}, И.Е. Андрианова¹, О.В. Никитенко^{1,2}, Н.М. Ставракова¹, И.М. Парфенова¹,
Т.А. Караулова¹, А.В. Гордеев¹, А.А. Иванов^{1,2,3}

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ У МЫШЕЙ

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

³ Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

Контактное лицо: Таисия Михайловна Бычкова: taisiabichkova@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка роли различных факторов в формировании радиорезистентности является важным разделом радиобиологии. Качество питьевой воды, как оказалось, способно значительно повлиять на радиорезистентность. На фоне исследования противолучевых свойств различных видов воды, различающихся по минеральному и изотопному составу, недооцененной оставалась проблема влияния водопроводной воды на течение лучевого поражения. Данное обстоятельство определило цель работы – оценить модифицирующее действие водопроводной воды на течение острой лучевой болезни после рентгеновского облучения мышей в среднететальной дозе.

Материал и методы: Самки мышей ICR (CD-1) были облучены в среднететальной дозе однократно – 6,5 Гр рентгеновского облучения. После облучения половина мышей получала в качестве питьевой воды водопроводную воду, а вторая – искусственно минерализованную питьевую воду.

Результаты: Содержание животных на водопроводной воде статистически значимо снижало выживаемость мышей при облучении (log-rank test $p=0,02$, $\chi^2=5,38$) по сравнению с животными, получавшими искусственно минерализованную дистиллированную воду. Кроме того, в группе мышей, получавших водопроводную воду, отмечено увеличение скорости гибели мышей и меньшая сохранность групповой массы животных в ходе развития острого лучевого поражения.

Заключение: Водопроводная вода, используемая в качестве питьевой, увеличивает поражающее действие радиации при рентгеновском облучении мышей.

Ключевые слова: водопроводная вода, искусственно минерализованная дистиллированная вода, рентгеновское облучение, выживаемость, смертность, мыши

Для цитирования: Бычкова Т.М., Андрианова И.Е., Никитенко О.В., Ставракова Н.М., Парфенова И.М., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Иванов А.А. Влияние качества питьевой воды на течение острой лучевой болезни у мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 6. С.34–38.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-34-38

ВВЕДЕНИЕ

Исследование комбинированного воздействия ионизирующего излучения и химических факторов было предметом значительного числа работ [1–3]. В зависимости от класса использованных химических веществ наблюдали эффекты аддитивности, синергизма и антагонизма [1], обусловленные особенностями химических свойств, доз и сроков применения веществ. По-видимому, в силу обыденности ситуации внимание исследователей не привлекала необходимость изучения возможности достижения комбинированных эффектов при совместном действии радиации и водопроводной воды, содержащей на уровне предельно допустимых концентраций целый ряд токсических веществ, включая хлор и его производные, пестициды, поверхностно активные вещества, тяжелые металлы и др. [4, 5]. Исходя из этого, целью данной работы стало оценить модифицирующее действие водопроводной воды на течение острой лучевой болезни после рентгеновского облучения мышей в среднететальной дозе.

Материал и методы

Мыши и их содержание

Эксперименты выполнены на 182 аутбредных ICR (CD-1) мышах, самках в возрасте 6–7 недель SPF-категории, полученных из питомника лабораторных животных РАН г. Пущино. Животных содержали в SPF условиях в индивидуально вентилируемых клетках по 5 животных. Мыши получали стандартный гранулированный корм фирмы «Чара» для SPF-грызунов (ad libitum). Группы формировали из равнозначных по массе животных. Учет гибели животных проводили ежедневно. Гибель животных в группе биоконтроля в период эксперимента не отмечена.

Облучение

Облучение проводилось в дозе 6,5 Гр на рентгеновской установке (РУСТ-М1) с мощностью дозы 0,85 Гр/мин, предназначенной для облучения мелких лабораторных животных и клеточных культур.

Водные режимы

№ 1 – водопроводная вода из муниципального Московского водопровода, соответствующая СанПин [6] – далее ВВ;

№ 2 – минерализованная дистиллированная вода с повышенным содержанием ионов магния. Вода содержала Mg^{2+} 30–40 мг/л, Ca^{2+} 10–16 мг/л, HCO_3^{-} 210–310 мг/л, SO_4^{2-} 60–90 мг/л – далее МДВ;

№ 3 – дистиллированная вода с электропроводностью при 20 °С менее 5 Ом/м – далее ДВ, ДВ мыши получали до облучения и в группе биоконтроля (БК).

Указанные образцы мыши получали в качестве питьевой воды из автоматических поилок с 1 по 30 сутки после окончания облучения. Замену воды (поилок) и учет количества выпитой воды проводили ежедневно, кроме субботы и воскресенья.

Оценка радиобиологического эффекта

За животными осуществляли ежедневное наблюдение, включающее внешний осмотр, оценку состояния шерстного покрова и подвижности.

Выживаемость оценивали за 30 суток после облучения. Кумулятивную выживаемость рассчитывали по Kaplan и Maier [7]. Кривые выживаемости были проанализированы log-rank тестами для средних продолжительностей жизни. Рассчитывали среднюю продолжительность жизни павших от лучевой болезни животных (СПЖ).

Скорость смертности (ω_1) по Гомпертцу [8] в течение тридцати пострадиационных суток с временным интервалом 2 суток рассчитывали по формуле:

$$\omega_i = \frac{1}{2h} \log_e \frac{N(t-h)}{N(t+h)},$$

где $2h$ – временной интервал, $N(t)$ – число выживших животных во время t

Массу тела животных (индивидуальную и групповую) определяли на электронных весах Zelmer с ценой деления 1 г.

Статистическую значимость различий по 30 суточной выживаемости оценивали по критерию χ^2 , а среднеарифметических показателей – по t-критерию Стьюдента.

Биоэтика

Эксперименты проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977) и «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS), Женева, 1985 г.

Результаты

Рентгеновское облучение мышей в дозе 6.5 Гр привело к развитию, судя по динамике выживаемости (рис. 1А), костномозговой формы острой лучевой болезни (ОЛБ). В группе, получавшей МДВ, за 30 суток выжило 48,6 % животных (из 37 выжило 18), тогда как в группе, получавшей ВВ, выжило только 29,3 % (из 75 мышей выжило 22) – различия между группами статистически значимы по log-rank тесту, $p=0,02$, $\chi^2= 5,38$.

Средняя продолжительность жизни животных после облучения составила $17,4 \pm 0,9$ сут в группе, получавшей МДВ, и $15,6 \pm 0,7$ сут в группе, получавшей ВВ. Различия статистически незначимы по t-критерию Стьюдента. Изменение скорости гибели животных в ходе острой лучевой болезни (рис. 1В) при содержании на МДВ носило выраженный двухфазный характер: ранняя смертность в период 10 суток после облучения и отдаленная в период

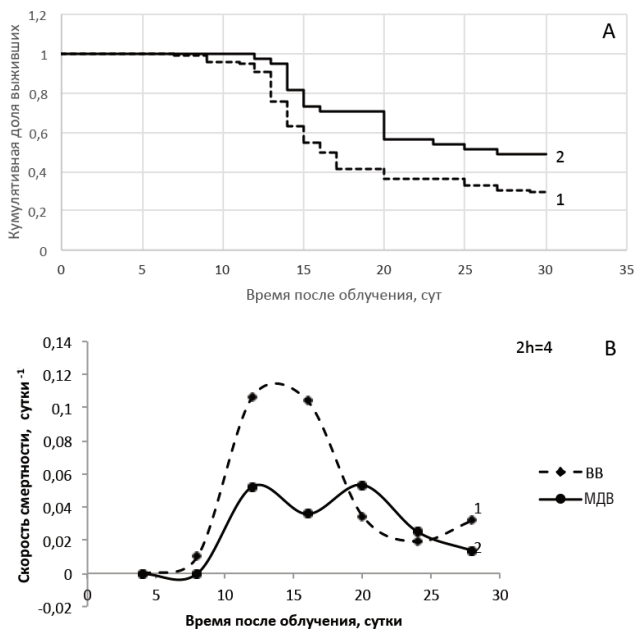


Рис. 1 Динамика выживаемости (А) и скорость смертности (В) мышей ICR (CD-1), облученных в дозе 6,5 Гр рентгеновского излучения, получавших водопроводную (1) и минерализованную дистиллированную воду (2)
 Fig. 1 Dynamics of survival (A) and mortality rate (B) of ICR (CD-1) mice irradiated at a dose of 6.5 Gy of X-ray irradiation, treated with tap (1) and mineralized distilled water (2)

20 суток. При содержании животных на ВВ отмечается практически одна фаза повышенной скорости гибели мышей в период 10–17-х суток.

Динамика средней массы тела животных в пострадиационный период представлена на рис. 2 А. Как видно на рисунке, в латентный период и до 20-х суток лучевой болезни средняя масса мышей, содержащихся на ВВ, незначительно меньше, чем у мышей, получавших МДВ, а затем значительно отстает.

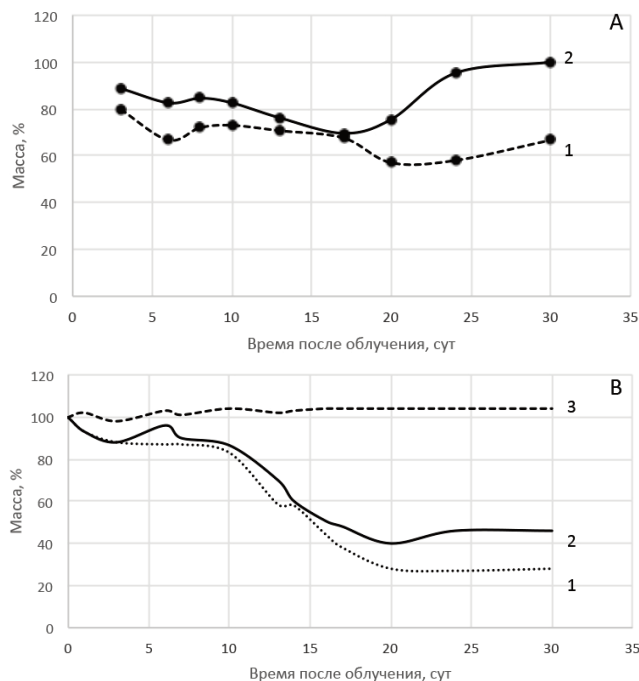


Рис. 2 Динамика средней массы (А) и групповой (В) тела мышей ICR (CD-1), облученных в дозе 6,5 Гр рентгеновского облучения, получавших водопроводную (1) и минерализованную дистиллированную воду (2). Биоконтроль – (3)
 Fig. 2 Dynamics of the average mass (A) and group (B) body of ICR mice (CD-1), irradiated at a dose of 6.5 Gy of X-ray irradiation, receiving tap (1) and mineralized distilled water (2). Biocontrol – (3)

На рис. 2В отчетливо видно, что групповая масса мышей, содержащихся на МДВ, во все периоды лучевого поражения превосходила этот показатель у мышей, потреблявших ВВ как при однократном, так и фракционированном облучении.

Показатель потребления воды оказался наиболее информативным в течение первой недели после облучения. Потребление ВВ в этот период было в среднем на уровне 5,3 мл/сут на одну мышь, а потребление МДВ сохранялась на уровне биоконтроля – около 6,8 мл/сут. В дальнейшем, в результате гибели части мышей, менялись условия потребления воды и эти данные оказались нерепрезентативными. Следует также отметить, что при облучении в дозе 6,5 Гр отмечен практически полный отказ мышей от потребления воды в течение первых 24 часов.

Обсуждение

Питьевая вода является сложным многокомпонентным веществом. Минерало-органическая составляющая питьевой водопроводной и бутилированной воды частично регламентируется государственными стандартами различных стран и рекомендациями ВОЗ [6, 9]. Однако в мире ежегодно синтезируются и производятся сотни новых химических веществ, которые являются потенциально токсичными и канцерогенными. Многие из этих веществ оказываются в питьевой воде, и их содержание в ряде случаев не регламентируется.

Не регламентируется изотопный состав питьевой воды. Известно, что уровень изотопов водорода (дейтерия) и тяжелых изотопов кислорода в воде подвержен значительным колебаниям. Состав питьевой воды в различных регионах весьма многообразен как по дефициту отдельных минералов, так и по их избытку – природные минеральные воды разделяют на столовые (неограниченного потребления) и лечебные (специального назначения). Определенные надежды на достижение лечебного эффекта при различных видах патологии связываются с использованием структурированной воды [10] и воды с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом [11].

Экспериментально доказано радиопротекторное действие воды с повышенным содержанием дейтерия [12] при содержании животных на тяжелой воде до облучения. Легкоизотопная вода с пониженным уровнем содержания дейтерия до 30–90 ppm и тяжелых изотопов кислорода [13] оказала выраженное лечебное действие при лучевом поражении: увеличивала выживаемость животных, ускоряла восстановление кроветворения, замедляла развитие помутнений хрусталика у мышей после многократного облучения в малых дозах [14]. При длительном введении до облучения легкоизотопная вода обладала радиосенсибилизирующим эффектом за счет стимуляции пролиферативных процессов в организме [15] и лечебным действием при введении после облучения за счет ускорения восстановительных процессов. Вода с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом не оказала существенного радиомодифицирующего эффекта [11].

Обогащение питьевой воды микроэлементами способствует появлению у неё противолучевых свойств [16]. Таким образом, многочисленные литературные источники указывают на значение качества питьевой воды для формирования радиорезистентности. Однако в доступной литературе мы не встретили сообщений о возможном влиянии на радиорезистентность качества водопроводной воды, прошедшей современную водоподготовку, включая хлорирование. Это, на наш взгляд, актуально, поскольку известно, что хлор и его производные обладают онкогенным [4, 17] и мутагенным [18] действием, а водопроводную хлорированную воду потребляет подавляющее количество населения, особенно в городах. При постановке таких экспериментов встает вопрос о выборе вида воды для опытной и контрольной группы животных. В эксперименте при сублетальном облучении не было получено статистически значимых различий в состоянии кроветворения [11] у мышей, получавших водопроводную и дистиллированную воду, исключая эндогенное колониобразование, которое оказалось сниженным в группе животных, получавших водопроводную воду. Таким образом, есть много данных, демонстрирующих возможность регуляции радиорезистентности путем модификации изотопного и минерального состава питьевой

воды. Однако никто не ставил вопрос о возможности негативного влияния химических веществ, образующихся в водопроводной воде в процессе водоподготовки и содержащихся на уровне предельно допустимых концентраций и даже ниже этого порога, на состояние радиорезистентности. Известно, что воздействие некоторых классических токсических веществ, таких как свинец и кадмий в дозах, десятикратно превышающих предельно допустимую, и хронического облучения с малой мощностью дозы 2,4 мГр/с в суммарной дозе 4,0 Гр по отдельным показателям, характеризующим костномозговое кроветворение, отмечен аддитивный поражающий эффект, а по другим – антагонистический [1]. Алюминия хлорид, широко используемый в процессе водоподготовки, оказывает повреждающее действие на клетки тонкой кишки экспериментальных животных [19]. При комбинированном воздействии алюминия хлорида в дозе, четырехкратно превышающей предельно допустимую, и фракционированного гамма-облучения по 2 Гр/неделя в суммарной дозе 8 Гр отмечено потенцирование повреждающего эффекта токсиканта и облучения в отношении гистологических и ультраструктурных повреждений клеток Панета в тонкой кишке [19]. Таким образом, по крайней мере два вещества: хлор и его производные, а также алюминия хлорид, постоянно присутствующие в водопроводной воде, могут быть ответственны за её способность отягощать течение лучевого поражения.

Заключение

Содержание мышей на водопроводной воде как после однократного, так и фракционированного рентгеновского облучения, снижает тридцатисуточную выживаемость животных по сравнению с мышами, получавшими дистиллированную искусственно минерализованную воду, ускоряет скорость смертности мышей и меняет динамику этого показателя. У облученных мышей, содержавшихся на искусственно минерализованной воде, отмечается лучшая сохранность массы группы животных в сравнении с показателем у мышей, потреблявших водопроводную воду. Есть основания предполагать, что негативный эффект водопроводной воды в радиобиологическом эксперименте является результатом аддитивности и синергизма повреждающего эффекта радиации и суммы следовых количеств токсических веществ, содержащихся в ней. На роль таких веществ могут претендовать хлор и его производные, а также соли алюминия, используемые в процессе водоподготовки. Полученные данные призваны обратить внимание исследователей на осторожность при выборе питьевой воды для экспериментальных животных, а медицинский персонал радиологических клиник – при выдаче рекомендаций для пациентов, подвергшихся воздействию радиации, по качеству используемой ими питьевой воды.

Influence of Drinking Water Quality on the Current of Acute Radiation Disease in Mice

Bychkova T.M.^{1,2}, Andrianova I.E.¹, Nikitenko O.V.^{1,2}, Stavrakova N.M.¹, Parfenova I.M.¹,
Karaulova T.A.¹, Gordeev A.V.¹, Ivanov A.A.^{1,2,3}

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

²RFSSC Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

³Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

Contact person: Taisia Mikhailovna Bychkova: taisiabichkova@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Assessing the role of various factors in the formation of radioresistance is an important branch of radiobiology. The quality of drinking water, as it turned out, can significantly affect radioresistance. Against the background of studying the antiradiation properties of various types of water, differing in mineral and isotopic composition, the problem of the influence of tap water on the course of radiation injury remained underestimated. This circumstance determined the purpose of the work: to evaluate the modifying effect of tap water on the course of acute radiation sickness after X-ray irradiation of mice at an average lethal dose.

Material and methods: Female ICR (CD-1) mice were irradiated with an average lethal dose once – 6.5 Gy of X-ray irradiation. After irradiation, half of the mice received tap water as drinking water, and the other half received artificially mineralized drinking water.

Results: Keeping animals on tap water significantly reduced the survival rate of mice both with a single dose (log-rank test $p=0.02$, $\chi^2=5.38$) compared with animals receiving artificially mineralized distilled water. In addition, in the group of mice that received tap water, an increase in the rate of death of mice and a lower preservation of the group mass of animals during the development of acute radiation injury was noted.

Conclusion: Tap water, used as drinking water, increases the damaging effect of radiation when X-rays are irradiated in mice.

Key words: tap water; artificially mineralized distilled water; X-ray irradiation; survival rate; mortality rate; mice; model

For citation: Bychkova TM, Andrianova IE, Nikitenko OV, Stavrakova NM, Parfenova IM, Karaulova TA, Gordeev AV, Ivanov AA. Influence of Drinking Water Quality on the Current of Acute Radiation Disease in Mice. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(6):34–38.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-34-38

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Yagunov A.S., Reeves G.I., Tokalov S.V., Chukhlovina A.B., Afanassiev B.V. Animal Studies of Residual Hematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Low Dose Rate Radiation and Heavy Metals. Bethesda: MD: Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1998. (AFFRI). DOI:10.13140/2.1.3584.0007.
2. Carpenter D.O., Bushkin-Bedient S. Exposure to Chemicals and Radiation During Childhood and Risk for Cancer Later in Life // J. Adolesc Health. 2013. V.52, No. 5. P. 21-29. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.01.027.
3. Vacek A., Sikulová J., Bartonicková A. Radiation Resistance in Mice Increased Following Chronic Application of Li₂CO₃ // Acta Radiol Oncol. 1982. V. 21. No. 5. P. 325-330. DOI:10.3109/02841868209134023.
4. Chlorinated Drinking-Water; Chlorination by-Products; Some other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group, Lyon, 12-19 June 1990 // IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1991. No. 52. P. 45-399.
5. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chlorinated Water (CAS Nos. 7782-50-5 and 7681-52-9) and Chloraminated Water (CAS No. 10599-90-3) (Deionized and Charcoal-Filtered) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies) // Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1992. No. 392. P. 1-466.
6. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы Сан-Пин 2.1.4.1074-01 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения.
7. Kaplan E.L., Meier P. Non-Parametric Estimation from Incomplete Observations // J. Am. Stat. Assoc. 1958. V. 53, No. 282. P. 457–481.
8. Sacher G.A. On the Statistical Nature of Mortality, with Especial Reference to Chronic Radiation Mortality // Radiology. 1956. V.67, No. 2. P. 250-258. doi: 10.1148/67.2.250.
9. WHO Library Cataloging in publication data Guidelines for drinking water quality. WHO, 2011. P. 584.
10. Рахманин Ю.А. Биофизика воды: квантовая нелокальность в технологиях водоподготовки, регуляторная роль ассоциированной воды в клеточном метаболизме, нормирование биоэнергетической активности питьевой воды / Под ред. Рахманина Ю.А., Стехина А.А., Яковлевой Г.В. М.: URSS, 2016. 346 с.
11. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Шальнова Г.А., Ставракова Н.М., Булынина Т.М., Дорожкина О.В., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Бушманов А.Ю. Влияние питьевой воды различного качества на интактных и облучённых мышей // Гигиена и санитария. 2017. № 9. С. 854-860. DOI:10.18821/0016-9900-2017-96-9-854-860.
12. Laissac J.A., Altermatt H.J., Bally E., Gebbers J.O. Protection of Mice from Whole Body Gamma Irradiation by Deuteration of Drinking Water: Hematologic Findings // Exp. Hematol. 1987. V.15, No. 2. P.177-180.
13. Иванов А.А., Ушаков И.Б., Куликова Е.И., Крючкова Д.М., Северюхин Ю.С., Ворожцова С.В., Абросимова А.Н., Гаевский В.А., Синяк Ю.Е., Григорьев А.И. Легкоизотопная вода – средство лечения острой лучевой болезни // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47, № 5. С. 40–44.
14. Абросимова А.Н., Раков Д.В., Синяк Ю.Е. Влияние «легкой воды» на развитие помутнения хрусталика у мышей после многократного γ -облучения в низких дозах // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009. Т. 43, № 2. С. 29–32.
15. Куликова Е.И., Крючкова Д.М., Северюхин Ю.С., Гаевский В.Н., Иванов А.А. Радиомодифицирующие свойства воды с пониженным содержанием дейтерия и тяжелых изотопов кислорода // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. Т. 46. № 6. С. 45-50.
16. Крючкова Д.М., Андрианова И.Е., Коваленко М.А. и др. Влияние минералоорганического комплекса на радиорезистентность мышей // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47. № 5. С. 37-40.
17. Cantor K.P., Hoover R., Hartge P., et al. Bladder Cancer, Drinking Water Source, and Tap Water Consumption: a Case-Control Study // J. Natl. Cancer Inst. 1987. V. 79. No. 6. P.1269-1279.
18. Ishidate M.Jr., Sofuni T., Yoshikawa K., Hayashi M., et al. Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan // Food and Chemical Toxicology 1984. V.22, No. 8. P. 623-636. doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0.
19. Eltahawy N.A., Sarhan O.M., Hammad A.S., et al. Effects of Combined Exposure to Aluminum Chloride and γ -Radiation on Histological and Ultrastructure of Intestinal Paneth Cells // Radiat. Res. Appl. Sci. 2016. No. 9. P. 400-408. doi.org/10.1016/j.jrras.2016.05.007.

REFERENCES

1. Yagunov A.S., Reeves G.I., Tokalov S.V., Chukhlovin A.B., Afanassiev B.V. Animal Studies of Residual Hematopoietic and Immune System Injury from Low Dose/Low Dose Rate Radiation and Heavy Metals. Bethesda, MD, Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1998. (AFFRI). DOI:10.13140/2.1.3584.0007.
2. Carpenter D.O., Bushkin-Bedient S. Exposure to Chemicals and Radiation During Childhood and Risk for Cancer Later in Life. *J. Adolesc. Health.* 2013;52;5:21-29. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.01.027.
3. Vacek A., Sikulová J., Bartonicková A. Radiation Resistance in Mice Increased Following Chronic Application of Li₂CO₃. *Acta Radiol Oncol.* 1982;21;5:325-330. doi:10.3109/02841868209134023.
4. Chlorinated Drinking-Water; Chlorination by-Products; Some other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group, Lyon, 12-19 June 1990. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1991;52:45-399.
5. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chlorinated Water (CAS Nos. 7782-50-5 and 7681-52-9) and Chloraminated Water (CAS No. 10599-90-3) (Deionized and Charcoal-Filtered) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1992;392:1-466.
6. Sanitary and Epidemiological Rules and Regulations SanPiN 2.1.4.1074-01 Drinking Water. Hygienic Requirements for Water Quality of Centralized Drinking Water Supply Systems. Quality Control. Hygienic Requirements for Ensuring the Safety of Hot Water Supply Systems (In Russian).
7. Kaplan E.L., Meier P. Non-Parametric Estimation from Incomplete Observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958;53;282:457-481.
8. Sacher G.A. On the Statistical Nature of Mortality, with Especial Reference to Chronic Radiation Mortality. *Radiology.* 1956;67;2:250-258. doi: 10.1148/67.2.250.
9. WHO Library Cataloging in publication data Guidelines for drinking water quality. WHO, 2011. P. 584.
10. Rakhmanin Yu.A. Biophysics of Water: Quantum Nonlocality in Water Treatment Technologies, the Regulatory Role of Associated Water in Cellular Metabolism, Regulation of the Bioenergetic Activity of Drinking Water. Eds. Rakhmanin Yu.A., Stekhin A.A., Yakovleva G.V. Moscow, URSS Publ., 2016. 346 p. (In Russian).
11. Ivanov A.A., Andrianova I.Ye., Mal'tsev V.N., Shalnova G.A., Stavrakova N.M., Bulynina T.M., Dorozhkina O.V., Karaulova T.A., Gordeev A.V., Bushmanov A.Yu. The Impact of Drinking Water of Various Quality on Intact and Irradiated Mice. *Gigiena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2017;9:854-860. DOI:10.18821/0016-9900-2017-96-9-854-860 (In Russian).
12. Laissue J.A., Altermatt H.J., Bally E., Gebbers J.O. Protection of Mice from Whole Body Gamma Irradiation by Deuteration of Drinking Water: Hematologic Findings. *Exp. Hematol.* 1987;15;2:177-180.
13. Ivanov A.A., Ushakov I.B., Kulikova E.I., Kryuchkova D.M., Severyukhin Yu.S., Vorozhtsova S.V., Abrosimova A.N., Gayevskiy V.A., Sinyak Yu.Ye., Grigoryev A.I. Light-Isotope Water as a Therapeutic Agent for Acute Radiation Disease. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2013;47;5:40-44 (In Russian).
14. Abrosimova A.N., Rakov D.V., Sinyak Yu.E. The "Light" Water Effect on Lenticular Opacity Development in Mice after Repeated Low Dose Gamma-Irradiation. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2009;43;2:29-32 (In Russian).
15. Kulikova E.I., Kryuchkova D.M., Severyukhin Yu.S., Gaevsky V.N., Ivanov A.A. Radiomodifying Properties of Deuterium-Depleted Water with Poor Content of Heavier Isotopes of Oxygen. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2012;46;6:45-50 (In Russian).
16. Kryuchkova D.M., Andrianova I.E., Kovalenko M.A., Vorozhtsova S.V., Gaevsky V.N., Ivanov A.A. Effect of A Mineral Organic Complex on Mice Radioresistance. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2013;47;5:37-40 (In Russian).
17. Cantor K.P., Hoover R., Hartge P., et al. Bladder Cancer, Drinking Water Source, and Tap Water Consumption: a Case-Control Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987;79;6:269-1279.
18. Ishidate M.Jr., Sofuni T., Yoshikawa K., Hayashi M., et al. Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan. *Food and Chemical Toxicology* 1984;22;8:623-636. doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0.
19. Eltahawy N.A., Sarhan O.M., Hammad A.S., et al. Effects of Combined Exposure to Aluminum Chloride and γ -Radiation on Histological and Ultrastructure of Intestinal Paneth Cells. *Radiat. Res. Appl. Sci.* 2016;9:400-408. doi.org/10.1016/j.jrras.2016.05.007.