

О.В. Никитенко<sup>1,2</sup>, И.Е. Андрианова<sup>1</sup>, Т.М. Бычкова<sup>1,2</sup>, Н.М. Ставракова<sup>1</sup>, И.М. Парфенова<sup>1</sup>,  
Т.А. Караулова<sup>1</sup>, А.В. Гордеев<sup>1</sup>, А.А. Иванов<sup>1,2,3</sup>

## ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОСЛЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup>Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup>Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Россия

Контактное лицо: Никитенко Ольга Васильевна, dorozhkina88@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Обоснование:** Оценка роли различных факторов в формировании радиорезистентности является важным разделом радиобиологии, радиационной медицины, в том числе при лучевой терапии онкогематологических заболеваний. Качество питьевой воды, как оказалось, способно значительно повлиять на радиорезистентность. На фоне исследования противоположных 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: сравнить эффективность воздействия фракционированного тотального рентгеновского облучения в летальных дозах, имитирующих тотальное терапевтическое облучение онкогематологических больных, при потреблении водопроводной и высокоочищенной искусственно-минерализованной водопроводной воды в эксперименте на мышах.

**Материалы и методы:** Самки мышей ICR (CD-1) были облучены в среднелетальных дозах фракционированного (ежедневно  $4 \times 2,2$  Гр и  $4 \times 2,3$  Гр) рентгеновского излучения. 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 фракционированном облучении ( $\chi^2=3,88$ ,  $p<0,05$ , log-rank test  $p=0,049$ ) 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 фракционированном рентгеновском облучении мышей.

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

**Для цитирования:** Никитенко О.В., Андрианова И.Е., Бычкова Т.М., Ставракова Н.М., Парфенова И.М., Караулова Т.А., Гордеев А.В., Иванов А.А. Влияние качества питьевой воды на течение лучевого поражения после фракционированного облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 5–10. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-5-10

## Influence of Drinking Water Quality in the Course of Radiation Damage Following Fractionated Irradiation

O.V. Nikitenko<sup>1,2</sup>, I.E. Andrianova<sup>1</sup>, T.M. Bychkova<sup>1,2</sup>, N.M. Stavrakova<sup>1</sup>, I.M. Parfenova<sup>1</sup>,  
T.A. Karaulova<sup>1</sup>, A.V. Gordeev<sup>1</sup>, A.A. Ivanov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

Contact person: Nikitenko Olga Vasilievna, dorozhkina88@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** Assessment of the role of various factors in the formation of radioresistance is an important section of radiobiology, radiation medicine, including radiation therapy for hematological oncological diseases. The quality of drinking water, as it turned out, can significantly affect the 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 compare the effectiveness of the effect of fractionated total X-ray irradiation in lethal doses, simulating total therapeutic irradiation of oncohematological patients, when consuming tap water and highly purified artificially mineralized tap water in an experiment on mice.

**Materials and Methods:** Female ICR (CD-1) mice were irradiated with moderately lethal doses of fractionated (daily  $4 \times 2.2$  Gy and  $4 \times 2.3$  Gy) X-ray irradiation. After exposure, 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 statistically significantly reduced the survival rate of mice under fractionated irradiation ( $\chi^2 = 3.88$ ,  $p < 0.05$ , log-rank test  $p = 0.049$ ) 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 safety of the group weight of animals during the development of acute radiation injury were noted.

**Conclusion:** Tap water, used as drinking water, increases the damaging effect of radiation with fractionated X-ray irradiation of mice.

**Keywords:** X-ray exposure, tap water, artificially mineralized distilled water, survival, mortality, mouse

**For citation:** Nikitenko OV, Andrianova IE, Bychkova TM, Stavrakova NM, Parfenova IM, Karaulova TA, Gordeev AV, Ivanov AA. Influence of Drinking Water Quality in the Course of Radiation Damage Following Fractionated Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):5-10. (In Russian) DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-5-10

## 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]. Исходя из этого, целью данной работы стало сравнение эффективности воздействия фракционированного тотального рентгеновского облучения в летальных дозах, имитирующих тотальное терапевтическое облучение онкогематологических больных, при потреблении водопроводной и высокоочищенной искусственно-минерализованной водопроводной воды в эксперименте на мышах. Особую актуальность эти исследования имеют для выбора питьевой воды при тотальном терапевтическом облучении онкогематологических больных [5].

## Материалы и методы

### Мыши и их содержание

Эксперименты выполнены на 118 аутбредных ICR (CD-1) мышах, самках, SPF-категории, полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук г. Пушино. Животных содержали в SPF условиях в индивидуально вентилируемых клетках по 5 животных, в помещении с автоматической системой регулирования светового режима по 12 часов день/ночь, при температуре 22–24 °С. Мыши получали стандартный гранулированный корм фирмы «Чара» для SPF-грызунов (ad libitum). Обслуживающий персонал и экспериментаторы использовали защитную одежду: халаты, маски, перчатки, шапочки и сменную обувь. Животные поступали в возрасте 4–5 недель. Период адаптации продолжался не менее 14 дней. В этот период мыши получали дистиллированную воду. Для опытов отбирали только клинически здоровых мышей. 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 на рентгеновской установке, предназначенной для облучения мелких лабораторных животных и клеточных культур. В установке обустроена камера облучения с полкой для размещения облучаемых объектов, на которую сверху направлены коллимированные пучки излучения двух рентгеновских аппаратов РАП-220-5. При облучении на установке лабораторных мышей они располагаются в индивидуальных ячейках специальной клетки из перфорированного оргстекла, которая устанавливается на полку в фиксированном положении. Каждый из аппаратов РАП-220-5 характеризуется следующими параметрами: максимальное анодное напряжение 220 кВ; максимальный анодный ток 5 мА; диапазон регулировки напряжения 50 ÷ 220 кВ; диапазон регулировки анодного тока 0,3 ÷ 5 мА; размер фокусного пятна трубки 2,0×2,0 мм; угол раствора рабочего пучка 40°. В установке пучки излучения аппаратов дополнительно экранированы фильтрами из алюминия толщиной 1,5 мм. Управление работой установки осуществляется с автоматизированного рабочего места (АРМ) на базе компьютера. На АРМ задаются параметры облучения (анодное напряжение, анодный ток и продолжительность генерирования излучения

аппаратом), производится запуск облучения и индикация текущих указанных выше параметров облучения. На установке для двух аппаратов задаются одинаковые параметры облучения и одновременный старт генерирования излучения. Установка также оснащена дозиметром ДРК-1 с плоскопараллельной ионизационной камерой, которая смонтирована в радиационного головке аппарата и используется для контроля стабильности радиационного поля в камере облучения.

Поле облучения в камере установки аттестовано по мощности поглощенной дозы в воде. При аттестации установлены нормированные на единицу анодного тока значения мощности дозы в различных точках камеры и, в частности, на поверхности клетки для мышей при различных значениях анодного напряжения. Аттестация проводилась российским научным центром ВНИИФТРИ, а измерения при аттестации проводились эталонным дозиметром с ионизационной камерой FC65-G. Расширенная неопределенность установленных при аттестации значений мощности дозы составляет 5 % (при коэффициенте расширения  $k=2$ ). Параметры облучения, задаваемые на установке и необходимые для реализации облучения лабораторных мышей в клетке в заданной дозе при определенном анодном напряжении, рассчитываются исходя из аттестованного значения мощности дозы в реперной точке на поверхности клетки. Стабильность реализации облучения в аттестованном поле с заданными параметрами облучения в каждом отдельном сеансе облучения контролируется посредством дозиметра ДРК-1.

В данном исследовании облучение на указанной рентгеновской установке лабораторных мышей проводилось при анодном напряжении 220 кВ с мощностью дозы 0,85 Гр/мин. Неравномерность по мощности дозы облучения мышей в клетке в отдельном сеансе облучения не превышала 10 %. Было проведено облучение двух партий мышей. Первая облучалась фракционно в течение четырех дней за четыре сеанса по 2,2 Гр за сеанс в суммарной дозе 8,8 Гр. Вторая – фракционно в течение четырех дней за четыре сеанса по 2,3 Гр за сеанс в суммарной дозе 9,2 Гр.

С целью достижения максимально равномерного лучевого воздействия животных облучали по 10 особей, размещая их в центре поля, смешивая в равных долях животных из разных групп.

### 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,  $HCO_3^{1-}$  – 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. Контрольные животные получали до облучения, а также в группе биоконтроля (БК)

Указанные образцы мыши получали в качестве питьевой воды из автоматических поилок с 1 по 30 сут 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 сут после окончания облучения.

Кумулятивную выживаемость рассчитывали по Kaplan и Mayer [7]. Кривые выживаемости были проанализированы log-rank тестами для средних продолжительности жизни павших от лучевой болезни животных (СПЖ).

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

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

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  $\chi^2$ , 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 [9].

**Результаты**

При фракционном облучении в дозах 8,8–9,2 Гр отмечено снижение выживаемости в группе мышей, употреблявших ВВ, по сравнению с группой, употреблявшей МДВ, с 94,4 % до 70 %. Различия выживаемости статистически значимы по log-rank тесту ( $p=0,049, \chi^2=3,88$ ) – рис. 1А. Скорость смертности мышей, содержащихся на ВВ, носила двухфазный характер: первая фаза в период – 10 сут, вторая в период 20 сут после фракционного облучения – рис. 1В, тогда как при потреблении МДВ отмечена только отсроченная гибель на 20 сут после окончания облучения.

Динамика средней массы тела животных в пострадиационный период представлена на рис. 2 (А, В). Как видно на рисунке, в латентный период и до 20-х сут лучевой болезни средняя масса мышей, содержащихся на ВВ, меньше, чем у мышей, получавших МДВ.

На рис. 3 (А, В) отчетливо видно, что групповая масса мышей, содержащихся на МДВ, во все периоды лучевого поражения превосходила этот показатель у мышей, потреблявших ВВ при фракционированном облучении.

Показатель потребления воды оказался наиболее информативным в течение первой недели после облучения. Потребление ВВ в этот период было в среднем на уровне

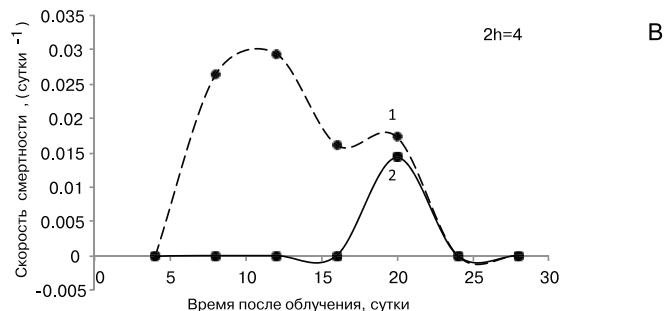
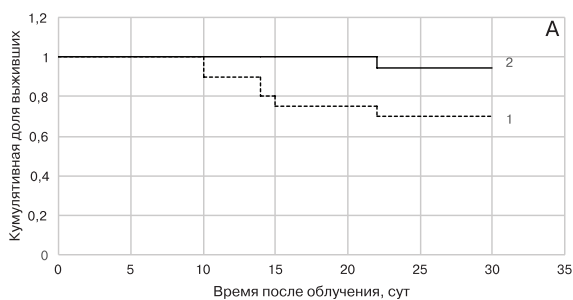


Рис. 1. Динамика выживаемости (А) и скорость смертности (В) мышей ICR (CD-1), облученных фракционно в дозах 8,8 и 9,2 Гр рентгеновского излучения, получавших водопроводную – 1 и минерализованную дистиллированную воду – 2

Fig. 1. Dynamics of survival (A) and mortality rate (B) of ICR mice (CD-1) irradiated fractionally at doses of 8.8 and 9.2 Gy of X-ray irradiation, treated with tap water – 1 and mineralized distilled water – 2

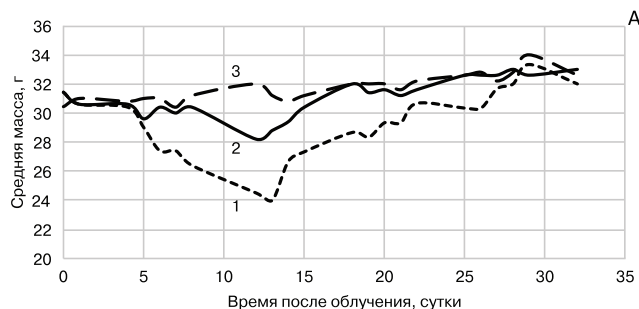


Рис. 2. Динамика средней массы тела мышей ICR (CD-1), облученных фракционно в дозах 8,8 (А) и 9,2 Гр (В) рентгеновского излучения, получавших водопроводную – 1 и минерализованную дистиллированную воду – 2. Биоконтроль – 3

Fig. 2. Dynamics of the average body weight of ICR mice (CD-1) irradiated fractionally at doses of 8.8 (A) and 9.2 Gy (B) of X-ray irradiation, treated with tap water – 1 and mineralized distilled water – 2. Biocontrol – 3

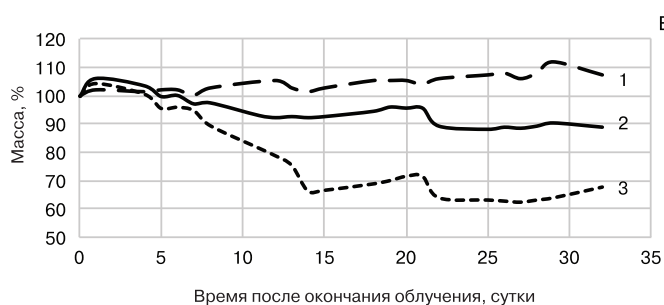
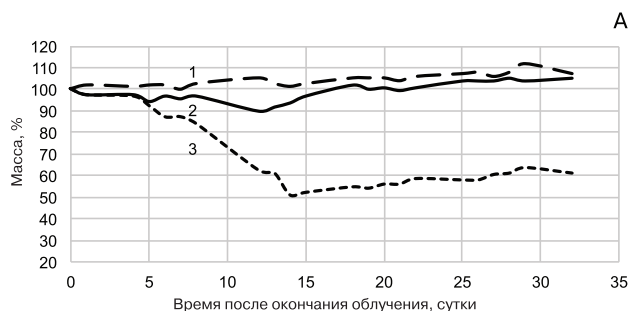


Рис. 3. Динамика групповой массы мышей ICR (CD-1), облученных фракционно в дозах 8,8 (А) и 9,2 Гр (В) рентгеновского излучения, получавших водопроводную – 1 и минерализованную дистиллированную воду – 2. Биоконтроль – 3

Fig. 3. Dynamics of the group weight of mice ICR (CD-1) irradiated fractionally at doses of 8.8 (A) and 9.2 Gy (B) of X-ray irradiation, treated with tap water – 1 and mineralized distilled water – 2. Biocontrol – 3

5,3 мл/сут на одну мышь, а 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.

### 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, 10]. 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 [11]. Состав питьевой воды в различных регионах весьма многообразен как по дефициту отдельных минералов, так и по их избытку. Определенные надежды на достижение лечебного эффекта при различных видах патологии связываются с использованием структурированной воды [12] и воды с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом [13].

Экспериментально доказано радиопротекторное действие воды с повышенным содержанием дейтерия [14] при содержании животных на тяжелой воде до облучения. Легкоизотопная вода с пониженным уровнем содержания дейтерия до 30–90 ppm и тяжелых изотопов кислорода [15] оказала выраженное лечебное действие при лучевом поражении: увеличивала выживаемость животных, ускорила восстановление кроветворения, замедляла развитие помутнений хрусталика у мышей после многократного облучения в малых дозах [16]. При длительном введении до облучения легкоизотопная вода обладала радиосенсибилизирующим эффектом за счет стимуляции пролиферативных процессов в организме [17] и лечебным действием при введении после облучения, за счет ускорения восстановительных процессов. Вода с пониженным окислительно-восстановительным потенциалом не оказала существенного радиомодифицирующего эффекта [13].

Обогащение питьевой воды микроэлементами способствует появлению у неё противолучевых свойств [18]. 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, 19] и мутагенным [20] 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 [13] у мышей, получавших водопроводную и дистиллированную воду, исключая эндогенное колониеобразование, 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 [21]. 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 [21]. 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 отягчать течение лучевого поражения.

### Заключение

Содержание мышей на водопроводной воде после 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, содержащихся 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 по качеству используемой ими питьевой воды.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 12.11.2021. Принята к публикации: 05.12.2021.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 12.11.2021. Accepted for publication: 05.12.2021

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

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. 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, № 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 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> // *Acta Radiol. Oncol*. 1982. V.21, № 5. P. 325-330. doi:10.3109/02841868209134023.
4. Chlorinated Drinking-Water; Chlorination By-Products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds: IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. Lyon, 1991. No. 52. P. 45-399.
5. Мелкова К.Н., Горбунова Н.В., Чернявская Т.З., Баранов А.Е., Пушкарева С.Г., Фролов Г.П. и др. Тотальное облучение организма человека при трансплантации костного мозга // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2012. Т.5, № 2. С. 96-114.
6. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 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, № 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, № 2. P. 250-258. doi: 10.1148/67.2.250.
9. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. Geneva: CIOMS, 1985
10. Guidelines for Drinking Water Quality. 4th Edition. Library Cataloging in Publication Data, WHO. 2011 P. 584.
11. Van Trigt R. Lazer Spectrometry for Stable Isotope Analysis of Water: Biomedical and Paleoclimatological Applications. Groningen: University Library Groningen, 2002. P. 192.
12. 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. 352 с.
13. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Шальнова Г.А., Ставракова Н.М., Булынина Т.М., Дорожкина О.В., Караулдова 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.
14. 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. V.15, № 2. P. 177-180.
15. 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.
16. Абросимова А.Н., Раков Д.В., Синяк Ю.Е. Влияние «легкой воды» на развитие помутнения хрусталика у мышей после многократного  $\gamma$ -облучения в низких дозах // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2009. Т.43, № 2. С. 29-32.
17. 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.
18. 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.
19. 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, № 6. P. 1269-1279.
20. 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, № 8, P. 623-636. doi.org/10.1016/0278-6915(84)90271-0.
21. Eltahawy N.A., Sarhan O.M., Hammad A.S., et al. Effects of Combined Exposure to Aluminum Chloride and  $\gamma$ -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., 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. 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 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. *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. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group. Lyon, 1991;52:45-399.
5. Melkova K.N., Gorbunova N.V., Chernyavskaya T.Z., Baranov A.YE., Pushkareva S.G., Frolov G.P., et al. Total Body Irradiation Conditioning for Bone Marrow Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2012;5;2:96-114 (In Russ.).
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 Russ.).
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. International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. CIOMS. Geneva, 1985.
10. Guidelines for Drinking Water Quality. 4th Edition. WHO Library Cataloging in Publication Data. 2011. P. 584.
11. Van Trigt R. Lazer spectrometry for stable isotope analysis of water // Biomedical and paleoclimatological applications. Groningen, University library groningen, 2002. P. 192
12. Rakhmanin Yu.A. Biophysics of Water: Quantum Nonlocality in Water Treatment Technologies, the Regulatory Role of Associated Water in Cellular Metabolism, Regulation of Bioenergetic Activity of Drinking Water. Ed. Rakhmanin Yu.A., Stekhin A.A., Yakovleva G.V. Moscow, URSS Publ., 2016. 346 p. (In Russ.).
13. Ivanov A.A., Andrianova I.E., Mal'tsev V.N., Shalnova G.A.,

- Stavrakova N.M., Bulynina T.M., et al. The Impact of Drinking Water of Various Quality on Intact and Irradiated Mice. *Gigiyena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2017;96:9:854-860. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-9-854-860 (In Russ.).
14. 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.
15. Ivanov A.A., Ushakov I.B., Kulikova Ye.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. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2013;47;5:40-44 (In Russ.).
16. Abrosimova A.N., Rakov D.V., Sinyak Yu.E. Effect of "Light Water" on the Development of Lens Opacity in Mice after Repeated  $\gamma$ -Irradiation at Low Doses. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2009;3;2:29-32 (In Russ.).
17. Kulikova Ye.I., Kryuchkova D.M., Severyukhin Yu.S., Gayevskiy V.N., Ivanov A.A. Radiomodifying Properties of Deuterium-Depleted Water with Poor Content of Heavier Isotopes of Oxygen. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2012;46;6:45-50 (In Russ.).
18. Kryuchkova D.M., Andrianova I.Ye., Kovalenko M.A., et al. Effect of a Mineral-Organic Complex on Mice Radioresistance. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine*. 2013;47;5:37-40 (In Russ.).
19. 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;6:1269-1279.
20. 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.
21. Eltahawy N.A., Sarhan O.M., Hammad A.S., et al. Effects of Combined Exposure to Aluminum Chloride and  $\gamma$ -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.