ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2023

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2023 68 2

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST



Дорогие читатели журнала, уважаемые коллеги!

15 марта 2023 года исполняется 95 лет академику РАН Ильину Леониду Андреевичу, Герою Социалистического Труда, лауреату Государственных премий СССР и РФ, дважды лауреату премии Правительства РФ, Почетному президенту ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, д.м.н., профессору.

Леонид Андреевич – блестящий врач, ученый, педагог. Человек, стоящий у истоков радиационной медицины, основатель российской научной школы радиационной гигиены. Сегодня Леонид Андреевич продолжает активно работать, много времени уделяет задачам обеспечения безопасности населения и проблемам ядерного терроризма, а также воспитанию нового поколения ученых медицинских и технических специальностей.

Труды академика Ильина, а это более 450 статей, 20 книг, учебников, удостоены множества наград и государственных премий. И являются фундаментом образования специалистов, работающих в области радиобиологической безопасности, экологии и защиты. Благодаря таланту академика Ильина как руководителя и ученого сегодня ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России может по праву гордиться выдающимися коллегами и высококвалифицированными специалистами, внесшими неоценимый вклад в развитие биофизики, радиационной и ядерной медицины, радиационной безопасности, аварийного реагирования, радиобиологии, современных методов диагностики заболеваний и инновационных биомедицинских технологий. За долгие годы работы коллектив Центра проделал огромный путь, внеся существенный вклад в развитие отечественной медицинской науки, успешно сочетая традиции и инновации в научно-исследовательской, образовательной и практической деятельностях.

Леонид Андреевич Ильин – один из столпов, стоявших у истоков зарождения удостоенного Нобелевской премии мира движения «Врачи против ядерной войны». А его книга, написанная в соавторстве с выдающими учеными-медиками Е.И.Чазовым и А.К. Гуськовой «Ядерная война: медико-биологические последствия» переведена на 5 иностранных языков и стала настольной книгой многих глав ведущих держав мира.

Дорогой Леонид Андреевич!
От имени читателей, редакционной коллегии
и от себя лично поздравляю Вас со значительным юбилеем!
Желаю здоровья и с надеждой
на продолжительную совместную работу!

Главный редактор журнала
«Медицинская радиология
и радиационная безопасность»
член-корреспондент РАН *А.С. Самойлов*

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2023. Том 68. № 2

Периодичность издания: шесть выпусков в год
Учредители:
Российская академия наук
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России)

Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.
Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины¸ радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.

Главный редактор: ***Самойлов А.С.*** – д.м.н., проф., член-корр. РАН;
Заместитель главного редактора: ***Бушманов А.Ю.*** – д.м.н., проф.;
Научный редактор: ***Наркевич Б.Я.*** – д.т.н., к.ф.-м.н., проф.

Редакционная коллегия https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

Аветисов Г.М., д.б.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Бирюков А.П., д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Бойко А.В., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва;
Вайнсон А.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва;
Коренков И.П., д.б.н., к.т.н, проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Котеров А.Н., д.б.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Marko S. Markov, Ph.D, проф., Международный исследовательский центр в Уильямсвилле, Нью-Йорк США;
Нурлыбаев К.Н., к.т.н., ООО НПП «Доза», г. Зеленоград;
Романов В.В., ФМБА России, Москва;
Сневе М.К., PhD, Норвежское Управление по радиационной защите Департамента ядерной безопасности, Норвегия, Осло;
Ткачев С.И., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;
Тюрин И.Е., д.м.н., проф., РМАПО, Москва;
Уингтон П., PhD, проф., Управление охраны здоровья и безопасности, в Управлении охраны окружающей среды, здоровья и безопасности США;
Фаунтес Б.Н., PhD, проф., Министерство энергетики США, Управление внутренних и международных исследований в области здравоохранения, США;
Шандала Н.К., д.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Шафиркин А.В., д.б.н., проф, ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва;
Шинкарев С.М., д.т.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Редакционный совет https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru

Алексанин С.С. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Балонов М.И. – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;
Гонзалес А.Х. – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; Забелин М.В. – д.м.н., проф.;
Иванов В.К. – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Ильин Л.А. – д.м.н., проф., академик РАН;
Казымбет П.К. – д.м.н., проф., Казахстан; Оганесян Н.М. – д.м.н., проф., Армения;
Пинак М. – член МАГАТЭ; Рожко А.В. – д.м.н., доцент, Белоруссия; Саенко В.А. – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Журнал входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов ВАК, индексируется в базе данных РИНЦ, RSCI, SCOPUS.
Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования.
Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru
Правила рецензирования: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru
Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.
Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru
Сайт журнала: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 10.03.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 13,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2023
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

SCIENTIFIC AND INFORMATION-ANALYTICAL JOURNAL FOUNDED IN 1956

ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)

MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2023. Vol. 68. No 2

Frequency of publication: six issues per year
Founders:
Russian Academy of Sciences
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Mission of the journal is to publish original scientific articles on radiobiology, radiation medicine, radiation safety, radiotherapy, nuclear medicine, and scientific reviews.
Purpose of the journal is to highlight the advanced achievements of radiation medicine, radiation biology, epidemiology, medical physics and technology.

Editor-in-Chief: ***Samoylov A.S.*** – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;
Deputy Eitor-in-Chief: ***Bushmanov A.Yu.*** – Dr. Sci. Med., Prof.;
Deputy Eitor-in-Chief for Science: ***Narkevich B.Ya.*** – Dr. Sci. Tech., PhD Phys-Math., Prof.

Editorial Board https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en

Avetisov G.M., Dr. Sci. Biol., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Biryukov A.P., Dr. Sci. Med., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Boiko A.V., Dr. Sci. Med., Prof., FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;
Vaynson A.A., Dr. Sci. Biol., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;
Korenkov I.P., Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Prof., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Koterov A.N., Dr. Sci. Biol., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Markov M.S., Prof., Research International, Williamsville, NY, USA;
Nurlybaev K.N., PhD. Tech, Scientific and Producing Company "Doza", Zelenograd, Russia;
Romanov V.V., Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;
Sneve M.K., PhD, NRPA Department of Nuclear Safety, Emergency Preparedness and Environmental radioactivity, Oslo, Norway;
Tkachev S.I., Dr. Sci. Med., Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;
Tiurin I.E., Dr. Sci. Med., Prof., FSBEI FPE RMACPE MOH Russia), Moscow, Russia;
Worthington P.R., PhD, Prof., Office of Environment, Health, Safety and Security (AU), USA;
Shandala N.K., Dr. Sci. Med., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Shafirkin A.V., Dr. Sci.Biol., Prof., Institute of Biomedical Problems (IBMP), Moscow, Russia;
Shinkarev S.M., Dr. Sci. Tech., A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia

Editorial Council https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en

Aleksanin S.S. – Dr. Sci. Med., Prof.; Balonov M.I. – Dr. Sci. Biol., Prof.; Gonzalez A.J. – Academician, UNSCEAR Representative Member of the IAEA, Argentina; Zabelin M.V. – Dr. Sci. Med., Prof.; Ivanov V.K. – Dr. Sci. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection, Corresponding Member of RAS; Il'yin L.A. – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; Kazymbet P.K. – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; Oganesyan N.M. – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia; Pinak M. – Member of the IAEA; Rozhko A.V. – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus; Saenko V.A. – Dr. Sci. Biol., Associate Prof., Japan

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI and Scopus.
Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.
All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

Electronic version of the journal: https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru
Reviews of articles are presented on the NDL website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru
Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.
Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru
The journal website: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814
Signed to print 10.03.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 13,00 printed sheets. 1000 copies. Order 2023
Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2023. ТОМ 68. № 2

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

5 **Радиационно-индуцированное преждевременное старение опухолевых клеток**
Алхаддад Л., Осипов А.Н., Леонов С.В.

11 **Влияние препарата гумино-фульвовых кислот на количественный выход остаточных фокусов γH2AX и пролиферативную активность в облученных мезенхимальных стромальных клетках человека**
Воробьева Н.Ю., Астрелина Т.А., Яшкина Е.И., Чигасова А.К., Осипов А.А., Усупжанова Д.Ю., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Федотов Ю.А., Самойлов А.С., Осипов А.Н.

16 **Влияние лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотика широкого спектра действия на течение тяжелых местных лучевых поражений у крыс**
Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лебедев В.Г., Астрелина Т.А., Самойлов А.С.

21 **Характеристика повреждения мозга после *γ, n*-облучения головы мышей и модификация уровня нейровоспаления при введении лактоферрина**
Родина А.В., Высоцкая О.В., Жирник А.С., Смирнова О.Д., Парфёнова А.А., Стрепетов А.Н., Семочкина Ю.П., Нестеренко М.В., Москалева Е.Ю.

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

29 **Системные критерии дифференциальной экспресс – диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников объектов использования атомной энергии**
Бобров А.Ф., Новикова Т.М., Седин В.И., Фортунатова Л.И.

35 **К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 3. Обзор опыта изучения и перспектив применения противолучевых средств**
Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю.

53 **Первые радиопротекторы: для опытов *in vivo* официальная историческая веха отодвигается на шесть лет**
Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бирюков А.П.

60 **Особенности клинического течения острой лучевой болезни средней степени тяжести от кратковременного внешнего крайненеравномерного гамма-нейтронного облучения и местных лучевых поражений нижних конечностей и правой руки III и IV степени тяжести**
Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Щербатых О.В., Кончаловский М.В., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В., Юнанов Д.С.

67 **Состояние генома при внутриутробном облучении**
Синельщикова О.А.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

75 **Факторы риска заболеваемости раком пищевода в когорте работников предприятия атомной промышленности**
Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В., Григорьева Е.С.

80 **Состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций**
Петоян И.М., Шандала Н.К., Лягинская А.М., Метляев Е.Г.

85 **Дозиметрическая характеристика когорты персонала Сибирского химического комбината в период 1950–2010 гг.**
Тахауов Р.М., Калинкин Д.Е., Блинов А.П., Горина Г.В., Литвинова О.В., Мильто И.В.

ДИСКУССИИ

92 **Рекомендации по внесению изменений в НРБ-99/2009 и в ОСПОРБ-99/2010**
Серебряков Б.Е.

95 **К дискуссии о внесении изменений в нрб-99/2009 и в оспорб-99/2010**
Клочков В.Н., Шинкарев С.М., Кочетков О.А., Барчуков В.Г., Симаков А.В.

ЮБИЛЕИ

99 **Леонид Андреевич Ильин (К 95-летию со дня рождения)**
Ефимова И. Л.

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2023. VOL 68. № 2

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY

5 **Radiation-Induced Premature Senescence of Tumor Cells**
Alhaddad L., Osipov A.N., Leonov S.

11 **Effect of a Humic-Fulvic Acid Preparation on the Quantitative Yield of Residual γH2AX Foci and Proliferative Activity in Irradiated Human Mesenchymal Stromal Cells**
Vorobyeva N.Yu., Astrelina T.A., Yashkina E.I., Chigasova A.K., Osipov A.A., Usupzhanova D.Yu., Kobzeva I.V., Suchkova Yu.B., Brunchukov V.A., Rastorgueva A.A., Fedotov Yu.A., Samoilov A.S., Osipov A.N.

16 **The Effect of Drugs for Normalize Blood Supply and Trophism of Irradiated Tissues, as well as a Broad-Spectrum Antibiotic on the Course of Severe Local Radiation Injuries in Rats**
Deshevoi Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lebedev V.G., Astrelina T.A., Samoylov A.S.

21 **Features of Brain Damage after Gamma-Neutron Irradiation of the Head and Modification of the Damage by Lactoferrin**
Rodina A.V., Vysotskaya O.V., Zhirnik A.S., Smirnova O.D., Parfenova A.A., Strepetov A.N., Semochkina Yu.P., Nesterenko M.V., Moskaleva E.Yu.

RADIATION MEDICINE

29 **System Criteria for Differential Express Diagnostics of Prenosological Disorders of Occupational Health of Employees at Nuclear Power Facilities**
Bobrov A.F., Novikova T.M., Sedin V.I., Fortunatova L.I.

35 **To the Question about Pharmacological Protection during Irradiation in Non-Infecting Doses: Maybe, Necessary? Communication 3. Review of the Experience of Studying and Prospects for the Use of Anti-Radiation Medicines**
Ivanchenko A.V., Basharin V.A., Drachev I.S., Seleznev A.B., Bushmanov A.Y.

53 **The First Radioprotectors: For *in vivo* Experiments, the Official Historical Milestone is Postponed by Six Years**
Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiev I.G., Kalinina M.V., Biryukov A.P.

60 **Features of the Clinical Course of Acute Radiation Sickness of Middle Gravity Due to Short-Term External Extremely Ununiform Gamma-Neutron Exposure and Local Radiation Injuries of the Lower Limb and the Right Arm of III and IV Severity**
Metlyaeva N.A., Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A., Shcherbatykh O.V., Konchalovsky M.V., Torubarov F.S., Korenykov V.V., Yunanov D.S.

67 **The State of the Genome during Intrauterine Irradiation**
Sinelshchikova O.A.

RADIATION EPIDEMIOLOGY

75 **Risk Factors for Esophageal Cancer in the Cohort of Nuclear Facility Workers**
Zhuntova G.V., Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S.

80 **Newborn Children Health Status in Families of Male Nuclear Power Plants Personnel**
Petoyan I.M., Shandala N.K., Lyaginskaya A.M., Metlyaev E.G.

85 **Dosimetric Characteristics of the Cohort of the Siberian Chemical Plant Personnel in the Period 1950–2010**
Takhauov R.M., Kalinkin D.E., Blinov A.P., Gorina G.V., Litvinova O.V., Milto I.V.

DISCUSSIONS

92 **Recommendations for Amendments to the NRB-99/2009 and to the OSPORB-99/2010**
Serebryakov B.E.

95 **To the Discussion on Amendments to NRB-99/2009 and to OSPORB-99/2010**
Klochkov V.N., Shinkarev S.M., Kochetkov O.A., Barchukov VG, Simakov A.V.

ANNIVERSARIES

99 **Leonid Andreevich Ilyin (on the Occasion of His 95th Birthday)**
Efimova I.L.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-5-10

Л. Алхаддад[1,2], А.Н. Осипов[1,3], С.В. Леонов[1,4]

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

[1]Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), Московская область, Долгопрудный

[2]Университет Дамаска, Дамаск, Сирия

[3]Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

[4]Институт биофизики клетки РАН, Московская область, Пущино

Контактное лицо: Андреян Николаевич Осипов, e-mail: andreyan.osipov@gmail.com

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Факторы и механизмы секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением
Морфологические и транскрипционные сигнатуры секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением
Радиационно-индуцированные сигнальные пути, ассоциированные с преждевременным старением
Заключение

Ключевые слова: *ионизирующее излучение, преждевременное старение, стресс, опухолевые клетки*

Для цитирования: Алхаддад Л., Осипов А.Н., Леонов С.В. Радиационно-индуцированное преждевременное старение опухолевых клеток // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 5–10. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-5-10

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-5-10

Lina Alhaddad[1,2], Andreyan N. Osipov[1,3], Sergey Leonov[1,4]

Radiation-Induced Premature Senescence of Tumor Cells

[1]School of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

[2]Department of Environmental Sciences, Faculty of Science, Damascus University, Damascus, Syria

[3]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

[4] Institute of Cell Biophysics, Pushchino, Russia

Contact person: Andreyan N. Osipov, e-mail: andreyan.osipov@gmail.com

CONTENTS

Introduction
Factors and mechanisms of Stress-Associated Secretory Phenotype (SASP)
Morphological and transcriptional signatures of SASP
Radiation-induced signaling pathways associated with premature senescence
Conclusion

Keywords: *ionizing radiation, premature senescence, stress, tumor cells*

For citation: Alhaddad L, Osipov AN, Leonov S. Radiation-Induced Premature Senescence of Tumor Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):5–10. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-5-10

Введение

Клеточное старение – это состояние остановки клеточного цикла, при котором пролиферирующие клетки становятся устойчивыми к факторам, стимулирующим рост. Однако «стареющие клетки» остаются долгое время метаболически активными [1]. Важный этап исследования клеточного старения датируется началом 1970-х гг., когда Алексей Матвеевич Оловников описал проблему концевой недорепликации ДНК [2]. Согласно этой гипотезе, при каждом клеточном делении происходит укорочение 5′-концевой дочерней цепи ДНК, что в конечном итоге приводит к достижению лимита Хейфлика. Как следствие, была сформулирована теломерная теория, согласно которой именно укорочение теломер опосредует репликативное старение клеток [2]. Примерно в это же время стали появляться работы, свидетельствующие о существовании другого типа старения, независимого от длины теломер. Этот тип старения носит название стресс-индуцированного преждевременного старения (англ. – Stress-Induced Premature Senescence, SIPS), так как признаки старения проявляются в клетках на ранних пассажах задолго до наступления репликативного старения клеток под воздействием разнообразных стрессорных факторов, а также сверхэкспрессии онкогенов [3, 4].

Интересно, что репликативное старение клеток и SIPS являются схожими по морфологическим признакам и молекулярно-клеточным биомаркерам старения. Однако

разница между репликативным старением клеток и SIPS, по-видимому, связана со временем проявления этих признаков. При этом репликативное старение клеток программируется в определенное время, когда обнажаются концы теломерной ДНК, в то время как SIPS не программируется, а является реакцией на данный стресс [5, 6].

Факторы и механизмы секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением

Как облученные, так и стареющие клетки теряют способность удваивать ДНК и блокируются в G1/S фазе клеточного цикла [7]. Несмотря на снижение пролиферативного потенциала, стареющие клетки проявляют высокую метаболическую активность. Было показано, что в стареющих клетках превалирует гликолиз даже в присутствии высоких уровней кислорода [8].

Стареющие клетки приобретают ассоциированный со старением секреторный фенотип (от англ. – Senescence Associated Secretary Phenotype, SASP) [9]. Термин SASP впервые использовали в 2008 г. для обозначения факторов, секретируемых стареющими клетками, включая цитокины, хемокины и факторы роста, вызывающие изменения в микроокружение клеток (например, изменения в составе внеклеточного матрикса и иммунного микроокружения. По молекулярным механизмам факторы SASP можно разделить на следующие группы [10]:

Факторы рецептор-опосредованного действия

В состав данной группы входят растворимые сигнальные молекулы, к которым относятся цитокины, хемокины и ростовые факторы. Эти факторы могут влиять на клетки микроокружения опухоли, взаимодействуя с соответствующими поверхностными рецепторами на их мембранах, тем самым запуская разные внутриклеточные сигнальные каскады. Наиболее известными представителями этой группы являются интерлейкины IL-6, IL-8, IL-1a, хемокины GROα, GROβ, CCL-2, CCL-5, CCL-16, CCL-26, CCL-20 и факторы роста FGF, HGF, TGFβ, GM-CSF [11, 12].

Факторы прямого действия

Эта группа включает матриксные металлопротеиназы MMP-1, MMP-10, MMP-3 и сериновые протеазы: тканевый активатор плазминогена (tPA) и урокиназный активатор плазминогена (uPA). В эту группу можно отнести и низкомолекулярные небелковые компоненты, к которым относятся активные формы кислорода (АФК) и азота, повреждающие соседние клетки [13].

Регуляторные факторы

В эту группу входят тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP), ингибитор активатора плазминогена (PAI) и белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBP). Эти факторы не имеют собственной ферментативной активности, однако, связываясь с факторами, входящими в первую и вторую группы, регулируют их функционирование [14].

Стареющие клетки, как известно, участвуют в различных стадиях развития опухоли [15]. Считается, что первая фаза секреции начинается сразу после повреждения ДНК и продолжается в течение первых 36 ч. SIPS индуцирует клеточный ответ на повреждения ДНК (англ. – DNA Damage Response, DDR) [16], что приводит к выходу клеток из клеточного цикла [17]. Показано, что эти факторы SASP тесно связаны с микроокружением клеток и прогрессированием опухоли. SASP вызывает ангиогенез [18], эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), а также хронический окислительный стресс и воспаление, стимулирующие пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток [19]. Например, известно, что IL6 и IL8, секретируемые стареющими клетками, могут стимулировать инвазию предопухолевых клеток, что приводит к вторичной опухоли [9]. Более того, было показано, что CCL2, также известный как MCP1, важен для привлечения моноцитов, которые способствуют метастазированию рака молочной железы и коррелируют с неблагоприятным прогнозом [20]. GRO1 способствует миграции клеток рака [20]. Показано, что нокдауны таких участников DDR, как ATM, Chk2, NBS1, H2AX, снижают экспрессию и соответственно секрецию ряда факторов SASP, включая IL-6 и IL-8 [21, 22]. В то же время было показано участие транскрипционного фактора GATA4 в DDR-зависимом механизме регуляции SASP [23]. Накопление GATA4 в стареющих клетках способствует инициации и поддержанию активности NF-kB [23]. Было показано, что mTOR может контролировать трансляцию IL-1α и таким образом регулировать SASP [24]. mTOR также контролирует трансляцию киназы MK-2, которая фосфорилирует специфический РНК-связывающий белок ZFP36L1, препятствуя деградации транскриптов различных компонентов факторов SASP [25]. Еще один возможный вариант участия mTOR в регуляции SASP связывают с присутствием в аппарате Гольджи особого компартмента (TOR-autophagy spatial coupling compartment, TASCC), в котором накапливаются аутолизосомы и mTOR во время старения [26].

Морфологические и транскрипционные сигнатуры секреторного фенотипа опухолевых клеток, ассоциированного со старением

Фенотип клеточного старения несёт выраженные морфологические изменения, а также характерные изменения экспрессии генов. Так, показано, что стареющие клетки имеют увеличенную, уплощенную и неправильную форму (например, при гиперэкспрессии Виментина) с повышенной зернистостью и цитоплазмой, богатой вакуолями [27]. Кроме того, эти клетки имеют морфологически измененные митохондрии [28]. Одним из механизмов, лежащих в основе увеличения цитоплазмы клеток, связанного со старением, является клеточная гипертрофия за счёт накопления белков [29]. В связи с этим также было предположено, что накопление белков в стареющих клетках может быть связано со снижением активности протеасомных пептидаз в сочетании с повышенным уровнем окисленных или убиквитинированных белков [30].

Общей характеристикой старения является накопление ингибиторов циклин-зависимых киназ p21 и p16 [31]. P21, являясь геном-мишенью p53, часто считается критически важным для запуска программы старения, тогда как p16 может быть более вовлечен в поддержание его фенотипа [32] – эффект, также достигаемый увеличением внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) [33]. Известно также, что перекись водорода (H_2O_2), одна из АФК, индуцирует p21 и активирует путь PI-3K/TOR/S6K, способствуя увеличению клеточного объема и старению клеток [34, 35].

Стареющие клетки теряют целостность монослоя за счёт подавления межклеточных контактов [36]. Более того, в стареющих клетках наблюдается накопление различных специфических аномалий, включая продукты окисления азотистых оснований ДНК (например, 8-оксо-2′-дезоксигуанозин) [37] и ассоциированные со старением гетерохроматиновые фокусы (SAHF) [27]. Изменения ДНК, связанные со старением, также происходят и на эпигенетическом уровне [38].

Стареющие клетки имеют повышенную цитоплазматическую активность лизосомальной β-галактозидазы

(SA-β-Gal), биохимического маркера старения [27]. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время список маркеров старения выходит далеко за рамки SA-β-Gal, включая высокий уровень экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы (CDK), p16Ink4a и p21Cip1 [39], секреторный фенотип SASP [40], липофусцин[41], фокусы гистона γ-H2A.X и SAHF [17]. Белки-супрессоры опухолей, такие как гомологи фосфатазы и тензина (PTEN), p53 или гипо-фосфорилированный Rb, могут быть также использованы для обнаружения клеточного старения. Более того, можно использовать отсутствие некоторых маркеров для обнаружения клеточного старения, включая отсутствие белка-маркера пролиферации (Ki-67) или отсутствие включения бромдезоксиуридина (BrdU) [42].

Радиационно-индуцированные сигнальные пути, ассоциированные с преждевременным старением

При возникновении радиационно-индуцированных двунитевых разрывов ДНК киназа ATM фосфорилирует киназу ChK2, которая в свою очередь активирует функцию транскрипционного фактора P53, BRCA1 или представителей семейства CDC25 фосфатаз [43]. Облучение вызывает фосфорилирование p38MAPK, которая опосредует сигналинг, ведущий к SIPS клеток [44].

Является ли SIPS обратимым или необратимым явлением, это зависит от наличия белков p53 и p16 [45, 46]. Причем p16 может быть репрессирован p53-зависимым образом. Leong et al продемонстрировали, что p53 подавляет p16 посредством Id1-независимых механизмов [47]. Было высказано предположение того, что после облучения остановка клеточного цикла и SIPS зависят от p53/p21 каскада в клетках рака толстой кишки человека HCT116 [48]. Кроме того известно, что p53 активирует белок-регулятор транскрипции Id1, который является репрессором p16INK4A [49].

В течении двух последних десятилетий появилось все больше доказательств того, что стареющие клетки вовлечены в прогрессирование опухоли. Эксперименты на животных показали, что стареющие клетки стимулируют образование опухолей молочной железы [50], колоректального рака [51], рака поджелудочной железы [52] и яичников [53] намного эффективнее по сравнению со своими молодыми аналогами. Их вклад включает формирование иммунодепрессивного тканевого микроокружения, например, посредством IL-6-зависимой стимуляции супрессивных миелоидных клетки и их способности ограничивать противоопухолевые Т-клеточные реакции [54]. Необходимо отметить, что SASP регулируется как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях. Ключевая роль в регуляции экспрессии компонентов SASP, включая IL-6, IL-8, CXCL1, CXCR2, отводится транскрипционному фактору NF-kB [27, 55].

Было показано что, воздействие генотоксических агентов в умеренных дозах (например, ИИ, UV, химиотерапевтические препараты, окислители) вызывает не только гибель клеток, но и SIPS [56]. Эффекты ИИ в некоторой степени аналогичны процессам, наблюдаемым при наследственных прогероидных синдромах [6]. Гипотетический цикл модуляции опухоли за счет взаимодействия нормальных стромальных клеток с опухолевыми клетками, подвергшихся радиационно-индуцированному старению, представлен на рис. 1.

Следует подчеркнуть, что облученные клетки в ответ на образование повреждений ДНК активируют точки контроля клеточного цикла по ATM/ATR-сигнальному пути, обусловливая задержку или остановку клеточного цикла в определенных фазах клеточного цикла. Активированные формы ATM/ATR регулируют активацию контрольных точек клеточного цикла, ассоциированных со старением, главным образом через p53, ChK1 и ChK2 с участием p21, p16 и Rb [57]. Однако стоит отметить, что за повреждением ДНК и замедлением (остановкой) клеточного цикла не обязательно следует клеточное старение [57], так как

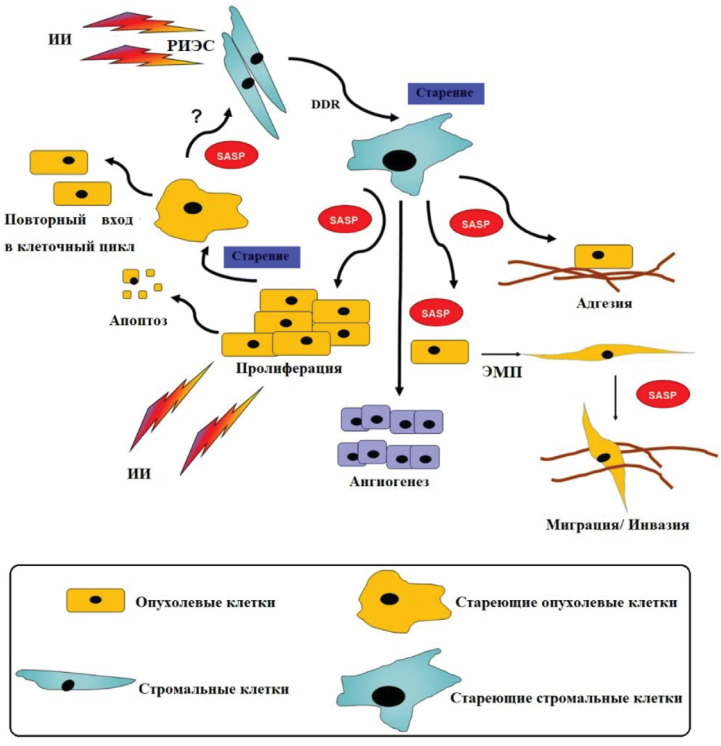


Рис. 1. Гипотетический цикл модуляции опухоли за счет взаимодействия нормальных стромальных клеток с опухолевыми клетками, подвергшихся радиационно-индуцированному старению

Fig. 1. Hypothetical tumor modulation cycle due to the interaction of normal stromal cells with tumor cellssubjected to radiation-induced premature senescence

не исключаются полная репарация или апоптоз [58]. Реакции клеток на воздействие ИИ, особенно при низких дозах, включают также так называемые bystander эффекты, такие как радиационно-индуцированный эффект свидетеля, РИЭС и абскопальный (abscopal effect) эффект *in vivo* [59].

Показано, что ИИ вызывает временную остановку роста клеток немелкоклеточного рака легкого, характеризующуюся старением, с последующим восстановлением пролиферативной активности этих клеток. В 2013 г. Luo et al показали, что доза 6 Гр не вызывает значительного апоптоза в клетках A549 и H460, а, наоборот, радиационно-индуцированное старение [60]. Кроме того, накоплено множество данных, показывающих, что радиационно-индуцированное старение проявляется в опухолевых клетках различных типов в зависимости от дозы ИИ. Таким образом, было обнаружено, что облучение клеток немелкоклеточного рака легкого A549 в дозе 2 Гр вызывает радиационно-индуцированное старение (~ 20 % SA-β– Gal+ клеток), в то время как доза 10 Гр вызывает радиационно-индуцированное старение в более выраженной степени (80 % SA-β-Gal + клеток). Однако, радиационно-индуцированное старение также зависит от типа опухоли, например, облучение клеток немелкоклеточного рака легкого H460 в тех же дозах (2–10 Гр) приводило к более высокой степени радиационно-индуцированного старения по сравнению с клетками A549 [61]. Кроме того, было подтверждено, что радиационно-индуцированное старение возникает в других клетках, имеющих *p53* дикого типа (*p53wt*), включая клетки колоректального рака HCT116, клетки глиобластомы A172 и нейробластомы SKNSH [62]. Показано, что некоторые линии клеток карциномы легких, лишенные p53 (*p53null)*, также демонстрируют высокий уровень радиационно-индуцированного старения, который, по-видимому, опосредуется p16INK4A [63] и miR-34a [64]. Продемонстрировано, что радиационно-индуцированное старение в клетках НМРЛ H460 (*p53wt*) индуцируется в более высокой степени по сравнению с клетками H460 (*p53null*) [65]. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие p53 играет важную роль в индукции радиационно-индуцированного старения в опухоли в ответ на повреждения, связанные с радиацией [65]. Недавно было обнаружено, что регуляция выбора между апоптозом и радиационно-индуцированным стареним, может быть, определяется статусом секурина, многофункционального белка, участвующего в репликации, репарации ДНК [66] и онкогенезе [67]. Было показано, что экспрессия генов CCL2, GRO1, IL6, IL8, IL1α и IL1β значительно увеличивается в облученных клетках глиобластомы [68]. Более того, было подтверждено, что облучение индуцирует экспрессию мРНК SASP секреторного фенотипа и транскрипционную активность NFκB в клетках глиобластомы [68], и, таким образом, проводит к пролиферации, инвазии, ангиогенезу и воспалительной реакции этих клеток. Следует отметить, что SIPS может способствовать прогрессированию и инвазии опухолей в условиях *in vivo* и *in vitro* [68]. Было обнаружено, что ИИ приводит к старению клеток глиобластомы *in vitro*, а облученные клетки глиобластомы способствуют прогрессированию необлученных клеток глиобластомы при опухолевом ксенотрансплантате *in vivo* [68]. Апоптоз и старение в клетках глиобластомы определяются *PTEN*. Так, дефицит *PTEN* способствует радиационно-индуцированному старению в клетках глиобластомы, в то время как *PTENwt* направляет клетки глиобластомы на путь апоптоза [69]. Однако до сих пор неизвестно, могут ли стареющие опухолевые клетки способствовать индукции старения в нормальных клетках, например, через SASP [17].

Заключение

С точки зрения сравнительного анализа естественно проходящего (спонтанного) процесса старения и индуцированного радиотерапией его аналога, существует острая необходимость экспериментально идентифицировать молекулярную природу этих преждевременно стареющих опухолевых клеток как способа уклонения этих клеток от ДНК-повреждающего воздействия ИИ и возможные результаты взаимодействия таких клеток с пролиферирующими, не стареющими аналогами и стромальными клетками.

Один из наиболее важных вопросов, которые необходимо решить, заключается в том, является ли относительно небольшая доля спонтанно стареющих клеток биологически активной, и если да, то напоминает ли эта активность клеток, которые постарели в ответ на радиацию. Альтернативно, может ли присутствие и активность спонтанно стареющих клеток повлиять на реакцию опухолевых клеток на радиотерапию. Кроме того, следует также уточнить, являются ли синергетическими биологические эффекты спонтанно стареющих клеток и клеток, вынужденных стареть под воздействием радиотерапии, или, возможно, они разнонаправлены (из-за разной динамики, величины эффекта и, возможно, также механизмов?). И последнее, но не менее важное: следует провести дальнейшие исследования с использованием клеточных и *in vivo* моделей, чтобы определить, увеличивается ли доля спонтанно стареющих опухолевых клеток с течением времени в плане понимания их потенциальной активности.

В предполагаемых или гипотетических механизмах устойчивости опухолевых клеток к радиотерапии необходимо учитывать высокую потенциальную роль сенесцентных (стареющих) опухолевых клеток к воспроизведению опухолевого процесса. Изучение свойств сенесцентных опухолевых клеток в сочетании с их микроокружением позволит получить новые данные о лекарственной резистентности и сформировать основу модификации эффективных схем лекарственной терапии, направленных на элиминацию основной опухолевой популяции у каждого конкретного больного. Только при использовании адекватных препаратов, подавляющих преждевременное старение (например, сенолитиков), корригирующих микроокружение сенесцентных опухолевых клеток и изменяющих их свойства, появится возможность предотвращения рецидивов заболевания или хотя бы сохранение чувствительности к проводимой лекарственной и лучевой терапии у различных категорий онкологических пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Roninson I.B. Tumor Cell Senescence in Cancer Treatment. Cancer Research. 2003;63;11:2705-2715.
2. Olovnikov A.M. [Principle of Marginotomy in Template Synthesis of Polynucleotides]. Doklady Akademii Nauk SSSR. 1971;201;6:1496-1499.
3. Serrano M., Lin A.W., McCurrach M.E., Beach D., Lowe S.W. Oncogenic Ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16INK4a. Cell. 1997;88;5:593-602. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81902-9.
4. Fridlyanskaya I., Alekseenko L., Nikolsky N. Senescence as a General Cellular Response to Stress: A Mini-Review. Experimental Gerontology. 2015;72:124-128. doi: 10.1016/j.exger.2015.09.021.
5. Suzuki M., Boothman D.A. Stress-Induced Premature Senescence (SIPS)--Influence of SIPS on Radiotherapy. Journal of Radiation Research. 2008;49;2:105-112. doi: 10.1269/jrr.07081.
6. Aliper A.M., Bozdaganyan M.E., Orekhov P.S., Zhavoronkov A., Osipov A.N. Replicative and Radiation-Induced Aging: a Comparison of Gene Expression Profiles. Aging (Albany NY). 2019;11;8:2378-2387. doi: 10.18632/aging.101921.
7. Crompton N.E. Telomeres, Senescence and Cellular Radiation Response. Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS. 1997;53;7:568-575. doi: 10.1007/s000180050073.
8. Sabbatinelli J., Prattichizzo F., Olivieri F., Procopio A.D., Rippo M.R., Giuliani A. Where Metabolism Meets Senescence: Focus on Endothelial Cells. Frontiers in Physiology. 2019;10:1523. doi: 10.3389/fphys.2019.01523.
9. Coppe J.P., Patil C.K., Rodier F., Sun Y., Munoz D.P., Goldstein J., et al. Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor. PLoS Biology. 2008;6;12:2853-2868. doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
10. Byun H.O., Lee Y.K., Kim J.M., Yoon G. From Cell Senescence to Age-Related Diseases: Differential Mechanisms of Action of Senescence-Associated Secretory Phenotypes. BMB Reports. 2015;48;10:549-558. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.10.122.
11. Kuilman T., Michaloglou C., Vredeveld L.C., Douma S., van Doorn R., Desmet C.J., et al. Oncogene-Induced Senescence Relayed by an Interleukin-Dependent Inflammatory Network. Cell. 2008;133;6:1019-31. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.039.
12. Acosta J.C., O'Loghlen A., Banito A., Guijarro M.V., Augert A., Raguz S., et al. Chemokine Signaling Via the CXCR2 Receptor Reinforces Senescence. Cell. 2008;133;6:1006-1018. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.038.
13. Hornebeck W., Maquart F.X. Proteolyzed Matrix as a Template for the Regulation of Tumor Progression. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2003;57;5-6:223-230. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00049-0.
14. Brew K., Dinakarpandian D., Nagase H. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Evolution, Structure and Function. Biochimica et Biophysica Acta. 2000;1477;1-2:267-283. doi: 10.1016/s0167-4838(99)00279-4.
15. Coppe J.P., Desprez P.Y., Krtolica A., Campisi J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: the Dark Side of Tumor Suppression. Annual Review of Pathology. 2010;5:99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
16. d'Adda di Fagagna F., Reaper P.M., Clay-Farrace L., Fiegler H., Carr P., Von Zglinicki T., et al. A DNA Damage Checkpoint Response in Telomere-Initiated Senescence. Nature. 2003;426;6963:194-198. doi: 10.1038/nature02118.
17. Mikula-Pietrasik J., Niklas A., Uruski P., Tykarski A., Ksiazek K. Mechanisms and Significance of Therapy-Induced and Spontaneous Senescence of Cancer Cells. Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS. 2020;77;2:213-229. doi: 10.1007/s00018-019-03261-8.
18. Coppe J.P., Kauser K., Campisi J., Beausejour C.M. Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor by Primary Human Fibroblasts at Senescence. The Journal of Biological Chemistry. 2006;281;40:29568-2956874. doi: 10.1074/jbc.M603307200.
19. Taddei M.L., Cavallini L., Comito G., Giannoni E., Folini M., Marini A., et al. Senescent Stroma Promotes Prostate Cancer Progression: the Role of miR-210. Molecular Oncology. 2014;8;8:1729-1746. doi: 10.1016/j.molonc.2014.07.009.
20. Kuo P.L., Shen K.H., Hung S.H., Hsu Y.L. CXCL1/GROalpha Increases Cell Migration and Invasion of Prostate Cancer by Decreasing Fibulin-1 Expression Through NF-kappaB/HDAC1 Epigenetic Regulation. Carcinogenesis. 2012;33;12:2477-87. doi: 10.1093/carcin/bgs299.
21. Rodier F., Coppe J.P., Patil C.K., Hoeijmakers W.A., Munoz D.P., Raza S.R., et al. Persistent DNA damage Signalling Triggers Senescence-Associated Inflammatory Cytokine Secretion. Nature Cell Biology. 2009;11;8:973-979. doi: 10.1038/ncb1909.
22. Pazolli E., Alspach E., Milczarek A., Prior J., Piwnica-Worms D., Stewart S.A. Chromatin Remodeling Underlies the Senescence-Associated Secretory Phenotype of Tumor Stromal Fibroblasts that Supports Cancer Progression. Cancer Research. 2012;72;9:2251-2261. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3386.
23. Castillo V., Valenzuela R., Huidobro C., Contreras H.R., Castellon E.A. Functional Characteristics of Cancer Stem Cells and Their Role in Drug Resistance of Prostate Cancer. International Journal of Oncology. 2014;45;3:985-994. doi: 10.3892/ijo.2014.2529.
24. Laberge R.M., Sun Y., Orjalo A.V., Patil C.K., Freund A., Zhou L., et al. MTOR Regulates the Pro-Tumorigenic Senescence-Associated Secretory Phenotype by Promoting IL1A Translation. Nature Cell Biology. 2015;17;8:1049-1061. doi: 10.1038/ncb3195.
25. Herranz N., Gallage S., Mellone M., Wuestefeld T., Klotz S., Hanley C.J., et al. mTOR Regulates MAPKAPK2 Translation to Control the Senescence-Associated Secretory Phenotype. Nature Cell Biology. 2015;17;9:1205-1217. doi: 10.1038/ncb3225.
26. Narita M., Young A.R., Arakawa S., Samarajiwa S.A., Nakashima T., Yoshida S., et al. Spatial Coupling of mTOR and Autophagy Augments Secretory Phenotypes. Science. 2011;332;6032:966-970. doi: 10.1126/science.1205407.
27. Chien Y., Scuoppo C., Wang X., Fang X., Balgley B., Bolden J.E., et al. Control of the Senescence-Associated Secretory Phenotype by NF-kappaB Promotes Senescence and Enhances Chemosensitivity. Genes & Development. 2011;25;20:2125-2136. doi: 10.1101/gad.17276711.
28. Wiley C.D., Velarde M.C., Lecot P., Liu S., Sarnoski E.A., Freund A., et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. Cell Metabolism. 2016;23;2:303-314. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.011.
29. Ksiazek K., Korybalska K., Jorres A., Witowski J. Accelerated Senescence of Human Peritoneal Mesothelial Cells Exposed to High Glucose: the Role of TGF-beta1. Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology. 2007;87;4:345-356. doi: 10.1038/labinvest.3700519.
30. Chondrogianni N., Stratford F.L., Trougakos I.P., Friguet B., Rivett A.J., Gonos E.S. Central Role of the Proteasome in Senescence and Survival of Human Fibroblasts: Induction of a Senescence-Like Phenotype Upon Its Inhibition and Resistance to Stress Upon Its Activation. The Journal of Biological Chemistry. 2003;278;30:28026-28037. doi: 10.1074/jbc.M301048200.
31. Keyes W.M., Wu Y., Vogel H., Guo X., Lowe S.W., Mills A.A. p63 Deficiency Activates a Program of Cellular Senescence and Leads to Accelerated Aging. Genes & Development. 2005;19;17:1986-1999. doi: 10.1101/gad.342305.
32. Stein G.H., Drullinger L.F., Soulard A., Dulic V. Differential Roles for Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors p21 and p16 in the Mechanisms of Senescence and Differentiation in Human Fibroblasts. Mol. Cell. Biol. 1999;19;3:2109-2117. doi: 10.1128/MCB.19.3.2109.
33. Macip S., Igarashi M., Fang L., Chen A., Pan Z.Q., Lee S.W., et al. Inhibition of p21-Mediated ROS Accumulation Can Rescue p21-Induced Senescence. EMBO J. 2002;21;9:2180-2188. doi: 10.1093/emboj/21.9.2180.
34. Bae G.U., Seo D.W., Kwon H.K., Lee H.Y., Hong S., Lee Z.W., et al. Hydrogen Peroxide Activates p70(S6k) Signaling Pathway. The Journal of Biological Chemistry. 1999;274;46:32596-32602. doi: 10.1074/jbc.274.46.32596.
35. Radisavljevic Z.M., Gonzalez-Flecha B. TOR Kinase and Ran Are Downstream from PI3K/Akt in H2O2-Induced Mitosis. Journal of Cellular Biochemistry. 2004;91;6:1293-1300. doi: 10.1002/jcb.20037.
36. Krouwer V.J., Hekking L.H., Langelaar-Makkinje M., Regan-Klapisz E., Post J.A. Endothelial Cell Senescence is Associated with Disrupted Cell-Cell Junctions and Increased Monolayer Permeability. Vascular Cell. 2012;4;1:12. doi: 10.1186/2045-824X-4-12.
37. Ksiazek K., Piatek K., Witowski J. Impaired Response to Oxidative Stress in Senescent Cells May Lead to Accumulation of DNA Damage in Mesothelial Cells from Aged Donors. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2008;373;2:335-339. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.06.026.

38. Sidler C., Kovalchuk O., Kovalchuk I. Epigenetic Regulation of Cellular Senescence and Aging. Frontiers in Genetics. 2017;8:138. doi: 10.3389/fgene.2017.00138.
39. Calio A., Zamo A., Ponzoni M., Zanolin M.E., Ferreri A.J., Pedron S., et al. Cellular Senescence Markers p16INK4a and p21CIP1/WAF Are Predictors of Hodgkin Lymphoma Outcome. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21;22:5164-5172. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0508.
40. Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A., Bennett D.C., Bischof O., Bishop C., et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. Cell. 2019;179;4:813-827. doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005.
41. Evangelou K., Lougiakis N., Rizou S.V., Kotsinas A., Kletsas D., Munoz-Espin D., et al. Robust, Universal Biomarker Assay to Detect Senescent Cells in Biological Specimens. Aging Cell. 2017;16;1:192-197. doi: 10.1111/acel.12545.
42. Hansel C., Jendrossek V., Klein D. Cellular Senescence in the Lung: The Central Role of Senescent Epithelial Cells. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21;9. doi: 10.3390/ijms21093279.
43. Gire V., Roux P., Wynford-Thomas D., Brondello J.M., Dulic V. DNA Damage Checkpoint Kinase Chk2 Triggers Replicative Senescence. The EMBO Journal. 2004;23;13:2554-2563. doi: 10.1038/sj.emboj.7600259.
44. Naka K., Tachibana A., Ikeda K., Motoyama N. Stress-Induced Premature Senescence in hTERT-Expressing Ataxia Telangiectasia Fibroblasts. The Journal of Biological Chemistry. 2004;279;3:2030-2037. doi: 10.1074/jbc.M309457200.
45. Sikora E., Czarnecka-Herok J., Bojko A., Sunderland P. Therapy-Induced Polyploidization and Senescence: Coincidence or Interconnection? Seminars in Cancer Biology. 2022;81:83-95. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.015.
46. Wang Q., Wu P.C., Dong D.Z., Ivanova I., Chu E., Zeliadt S., et al. Polyploidy Road to Therapy-Induced Cellular Senescence and Escape. International Journal of Cancer. 2013;132;7:1505-1515. doi: 10.1002/ijc.27810.
47. Leong W.F., Chau J.F., Li B. p53 Deficiency Leads to Compensatory Up-Regulation of p16INK4a. Molecular Cancer Research: MCR. 2009;7;3:354-360. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0373.
48. Han Z., Wei W., Dunaway S., Darnowski J.W., Calabresi P., Sedivy J., et al. Role of p21 in Apoptosis and Senescence of Human Colon Cancer Cells Treated with Camptothecin. The Journal of Biological Chemistry. 2002;277;19:17154-17160. doi: 10.1074/jbc.M112401200.
49. Alani R.M., Young A.Z., Shifflett C.B. Id1 Regulation of Cellular Senescence Through Transcriptional Repression of p16/Ink4a. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98;14:7812-7816. doi: 10.1073/pnas.141235398.
50. Liu D., Hornsby P.J. Senescent Human Fibroblasts Increase the Early Growth of Xenograft Tumors Via Matrix Metalloproteinase Secretion. Cancer Research. 2007;67;7:3117-3126. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3452.
51. Mikula-Pietrasik J., Sosinska P., Maksin K., Kucinska M.G., Piotrowska H., Murias M., et al. Colorectal Cancer-Promoting Activity of the Senescent Peritoneal Mesothelium. Oncotarget. 2015;6;30:29178-29195. doi: 10.18632/oncotarget.4932.
52. Wang T., Notta F., Navab R., Joseph J., Ibrahimov E., Xu J., et al. Senescent Carcinoma-Associated Fibroblasts Upregulate IL8 to Enhance Prometastatic Phenotypes. Molecular Cancer Research: MCR. 2017;15;1:3-14. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0192.
53. Mikula-Pietrasik J., Sosinska P., Naumowicz E., Maksin K., Piotrowska H., Wozniak A., et al. Senescent Peritoneal Mesothelium Induces a Pro-Angiogenic Phenotype in Ovarian Cancer Cells in Vitro and in a Mouse Xenograft Model in Vivo. Clinical & Experimental Metastasis. 2016;33;1:15-27. doi: 10.1007/s10585-015-9753-y.
54. Ruhland M.K., Loza A.J., Capietto A.H., Luo X., Knolhoff B.L., Flanagan K.C., et al. Stromal Senescence Establishes an Immunosuppressive Microenvironment that Drives Tumorigenesis. Nature Communications. 2016;7:11762. doi: 10.1038/ncomms11762.
55. Rovillain E., Mansfield L., Caetano C., Alvarez-Fernandez M., Caballero O.L., Medema R.H., et al. Activation of Nuclear Factor-Kappa B Signalling Promotes Cellular Senescence. Oncogene. 2011;30;20:2356-2366. doi: 10.1038/onc.2010.611.
56. Mirzayans R., Andrais B., Kumar P., Murray D. Significance of Wild-Type p53 Signaling in Suppressing Apoptosis in Response to Chemical Genotoxic Agents: Impact on Chemotherapy Outcome. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18;5. doi: 10.3390/ijms18050928.
57. Schmitt C.A. Cellular Senescence and Cancer Treatment. Biochimica et Biophysica Acta. 2007;1775;1:5-20. doi: 10.1016/j.bbcan.2006.08.005.
58. Бородкина А., Дерябин П., Грюкова А., Никольский Н. "Социальная жизнь" стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? // Acta Naturae. 2018. Т.10, № 1. С. 4-15. [Borodkina A., Deryabin P., Gryukova A., Nikolskiy N.»Social Life» of Senescent Cells: what Is SASP and why Study It? Acta Naturae. 2018;10;1:4-15 (In Russ.)].
59. Yahyapour R., Salajegheh A., Safari A., Amini P., Rezaeyan A.., Amraee A, et al. Radiation-Induced Non-Targeted Effect and Carcinogenesis; Implications in Clinical Radiotherapy. Journal of Biomedical Physics & Engineering. 2018;8;4:435-446.
60. Luo H., Yount C., Lang H., Yang A., Riemer E.C., Lyons K., et al. Activation of p53 with Nutlin-3a Radiosensitizes Lung Cancer Cells Via Enhancing Radiation-Induced Premature Senescence. Lung Cancer. 2013;81;2:167-173. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.04.017.
61. He X., Yang A., McDonald D.G., Riemer E.C., Vanek K.N., Schulte B.A., et al. MiR-34a Modulates Ionizing Radiation-Induced Senescence In Lung Cancer Cells. Oncotarget. 2017;8;41:69797-69807. doi: 10.18632/oncotarget.19267.
62. Mirzayans R., Scott A., Cameron M., Murray D. Induction of Accelerated Senescence by Gamma Radiation In Human Solid Tumor-Derived Cell Lines Expressing Wild-Type TP53. Radiation Research. 2005;163;1:53-62. doi: 10.1667/rr3280.
63. Mirzayans R., Andrais B., Scott A., Wang Y.W., Kumar P., Murray D. Multinucleated Giant Cancer Cells Produced in Response to Ionizing Radiation Retain Viability and Replicate Their Genome. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18;2. doi: 10.3390/ijms18020360.
64. Liao E.C., Hsu Y.T., Chuah Q.Y., Lee Y.J., Hu J.Y., Huang T.C., et al. Radiation Induces Senescence and a Bystander Effect Through Metabolic Alterations. Cell Death & Disease. 2014;5:e1255. doi: 10.1038/cddis.2014.220.
65. Xu J., Patel N.H., Saleh T., Cudjoe E.K., Jr., Alotaibi M., Wu Y., et al. Differential Radiation Sensitivity in p53 Wild-Type and p53-Deficient Tumor Cells Associated with Senescence but not Apoptosis or (Nonprotective) Autophagy. Radiation Research. 2018;190;5:538-557. doi: 10.1667/RR15099.1.
66. Jallepalli P.V., Waizenegger I.C., Bunz F., Langer S., Speicher M.R., Peters J.M., et al. Securin is Required for Chromosomal Stability in Human Cells. Cell. 2001;105;4:445-457. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00340-3.
67. Tfelt-Hansen J., Kanuparthi D., Chattopadhyay N. The Emerging Role of Pituitary Tumor Transforming Gene in Tumorigenesis. Clinical Medicine & Research. 2006;4;2:130-137. doi: 10.3121/cmr.4.2.130.
68. Jeon H.Y., Kim J.K., Ham S.W., Oh S.Y., Kim J., Park J.B., et al. Irradiation Induces Glioblastoma Cell Senescence and Senescence-Associated Secretory Phenotype. Tumour Biology : the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2016;37;5:5857-5867. doi: 10.1007/s13277-015-4439-2.
69. Lee J.J., Kim B.C., Park M.J., Lee Y.S., Kim Y.N., Lee B.L., et al. PTEN Status Switches Cell Fate between Premature Senescence and Apoptosis in Glioma Exposed to Ionizing Radiation. Cell Death and Differentiation. 2011;18;4:666-677. doi: 10.1038/cdd.2010.139.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №. 20-34-90035.

Участие авторов. Л. Алхаддад – сбор и анализ литературного материала, написание текста. А.Н. Осипов и С.В. Леонов – разработка концепции и научное редактирование.

Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of RFBR grant No. 20-34-90035.

Contribution. L. Alkhaddad – collection and analysis of literary material, writing the text. A.N. Osipov and S.V. Leonov – concept development and scientific editing.

Article received: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-11-15

Н.Ю. Воробьева[1,2], Т.А. Астрелина[1], Е.И. Яшкина[1,2], А.К. Чигасова[3], А.А. Осипов[2], Д.Ю. Усупжанова[1], И.В. Кобзева[1], Ю.Б. Сучкова[1], В.А. Брунчуков[1], А.А. Расторгуева[1], Ю.А. Федотов[1,2], А.С. Самойлов[1], А.Н. Осипов[1,2]

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ГУМИНО-ФУЛЬВОВЫХ КИСЛОТ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ВЫХОД ОСТАТОЧНЫХ ФОКУСОВ γH2AX И ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ В ОБЛУЧЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

[1] Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
[2] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва
[3] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Контактное лицо: Наталья Юрьевна Воробьева, e-mail: nuv.rad@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка влияния препарата гумино-фульвовых кислот на количественный выход остаточных фокусов белка-маркера репарации двунитевых разрывов (ДР) ДНК – фосфорилированного гистона H2AX (γH2AX) и пролиферативную активность в культуре мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека, через 24, 48 и 72 ч после воздействия рентгеновского излучения в дозах 2, 4 и 10 Гр.
Материал и методы: Через 24 ч после инкубации МСК с препаратом гумино-фульвовых кислот («Гуминовый комплекс», ООО «Система-БиоТехнологии», Россия) в разведении 1/1000 проводили облучение клеток на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (напряжение 200 кВ, ток пучка 2×5 мА, фильтр алюминиевый 1,5 мм, мощность дозы 0,85 Гр/мин). Для количественной оценки остаточных фокусов γH2AX и доли пролиферирующих клеток использовали иммуноцитохимическое окрашивание с использованием антител к γH2AX и Ki67 (белок-маркер клеточной пролиферации), соответственно. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали t-критерий Стьюдента.
Результаты: Проведенные исследования показали, что на используемой клеточной модели и в вышеописанных условиях эксперимента препарат гумино-фульвовых кислот не влияет на эффективность репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК, однако существенно снижает пролиферативную активность как облученных, так и не облученных МСК. Целесообразно провести детальные исследования молекулярно-клеточных механизмов антипролиферативного эффекта гуминовых и фульвовых кислот.

Ключевые слова: *мезенхимальные стромальные клетки, рентгеновское излучение, γH2AX, остаточные фокусы, двунитевые разрывы ДНК, пролиферация клеток, гуминовые кислоты, фульвовые кислоты*

Для цитирования: Воробьева Н.Ю., Астрелина Т.А., Яшкина Е.И., Чигасова А.К., Осипов А.А., Усупжанова Д.Ю., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Федотов Ю.А., Самойлов А.С., Осипов А.Н. Влияние препарата гумино-фульвовых кислот на количественный выход остаточных фокусов γH2AX и пролиферативную активность в облученных мезенхимальных стромальных клетках человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 11–15. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-11-15

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-11-15

N.Yu. Vorobyeva[1,2], T.A. Astrelina[1], E.I. Yashkina[1,2], A.K. Chigasova[3], A.A. Osipov[2], D.Yu. Usupzhanova[1], I.V. Kobzeva[1], Yu.B. Suchkova[1], V.A. Brunchukov[1], A.A. Rastorgueva[1], Yu.A. Fedotov[1,2], A.S. Samoilov[1], A.N. Osipov[1,2]

Effect of a Humic-Fulvic Acid Preparation on the Quantitative Yield of Residual γH2AX Foci and Proliferative Activity in Irradiated Human Mesenchymal Stromal Cells

[1] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[2] N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia
[3] Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

Contact person: N.Yu. Vorobyeva, e-mail: nuv.rad@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the influence of a humic-fulvic acid substance on the quantitative yield of residual foci of the DNA double-strand break (DSB) repair protein-marker - phosphorylated histone H2AX (γH2AX) and proliferation activity in a culture of human mesenchymal stromal cells (MSCs) 24, 48, and 72 h after exposure to X-ray radiation at doses of 2, 4 and 10 Gy.
Material and methods: Through 24 hours after incubation of MSCs with a substance of humic-fulvic acids (Humic Complex, OOO Sistema-BioTechnologies, Russia) at a dilution of 1/1000. Cells were irradiated on an X-ray biological device RUB RUST-M1 at a voltage of 200 kV, beam current 2×5 mA, aluminum filter 1.5 mm, absorbed dose rate 0.85 Gy/min. Immunocytochemical staining was used to quantify the residual γH2AX foci and the percentage of proliferating cells using antibodies to γH2AX and Ki-67 (a marker protein for cell proliferation), respectively. Statistical analysis of the obtained data was carried out using the statistical software package Statistica 8.0 (StatSoft). To assess the significance of differences between samples, Student's t-test was used.
Results and conclusion: The conducted studies showed that on the cell model used and under the above experimental conditions, the humic-fulvic acid substance does not affect the efficiency of repair of radiation-induced DNA DSBs, however, it significantly reduces the prolifera-

tion activity of both irradiated and non-irradiated MSCs. It is advisable to conduct detailed studies of the molecular and cellular mechanisms of the antiproliferative effect of humic and fulvic acids.

Keywords*: mesenchymal stromal cells, X-ray radiation, γH2AX, residual foci, DNA double-strand breaks, cell proliferation, humic acids, fulvic acids*

For citation: Vorobyeva NYu, Astrelina TA, Yashkina EI, Chigasova AK, Osipov AA, Usupzhanova DYu, Kobzeva IV, Suchkova YuB, Brunchukov VA, Rastorgueva AA, Fedotov YuA, Samoilov AS, Osipov AN. Effect of a Humic-Fulvic Acid Preparation on the Quantitative Yield of Residual γH2AX Foci and Proliferative Activity in Irradiated Human Mesenchymal Stromal Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):11–15. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-11-15

Введение

Природные гуминовые кислоты являются высокомолекулярными соединениями, содержащими ароматические фрагменты. При этом преобладающими заместителями, определяющими их химическое поведение, являются кислородсодержащие, прежде всего, карбоксильные и фенолгидроксильные функциональные группы с присутствием карбонильных, метоксильных, аминогрупп и др. [1]. Фульвовая кислота, также относящаяся к гуминовым веществам, отличается от гуминовых кислот более светлой окраской, меньшим содержанием углерода, большим содержанием кислородсодержащих функциональных групп, большей степенью окисленности и гидрофильности [2, 3]. Показано, что гуминовые кислоты и фульвовые кислоты обладают антивирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью, проявляют противовоспалительный, противоаллергический, обменно-трофический эффекты, обладают детоксикационными, антипролиферативными и противоопухолевыми свойствами [3–5]. В настоящее время, во многих странах мира, в том числе и Российской Федерации, производят биологически активные добавки (БАД), содержащие комплексы гуминовых и фульвовых кислот [3]. Применение БАД практически не контролируется, при этом принимающие их люди могут подвергаться воздействию ионизирующего излучения в малых (диагностические процедуры) и даже больших дозах (лучевая терапия). Однако на сегодняшний день влияние гуминовых и фульвовых кислот на радиобиологические эффекты мало изучены, поэтому такие исследования являются актуальными.

Цель исследования – оценка влияния препарата гумино-фульвовых кислот на количественный выход остаточных фокусов белка-маркера репарации двунитевых разрывов (ДР) ДНК – фосфорилированного гистона H2AX (γH2AX) и пролиферативную активность в культуре мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека через 24, 48 и 72 ч после воздействия рентгеновского излучения в дозах 2, 4 и 10 Гр.

Выбор МСК в качестве объекта исследований был обусловлен их довольно хорошей изученностью и широким использованием для радиобиологических экспериментов [6–8].

Материал и методы

Культура клеток и условия культивирования

МСК кожи человека были получены из криобанка Центра биомедицинских и аддитивных технологий ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России. Клетки высевали на покровные стекла 18×18 мм в чашках Петри (d=35 мм) по 3×10^4 клеток/стекло, культивировали на полной среде MesenCult с суплементом (StemCell, США) с добавлением L-глютамина (Stem Cell, Канада) и через 24 ч вносили препарат гумино-фульвовых кислот (“Гуминовый комплекс”, ООО “Система-БиоТехнологии”, Россия) в конечном разведении 1/1000 в культуральной среде. Предварительные эксперименты показали, что при этом разведении жизнеспособность клеток сохраняется. Группой контроля были МСК, культивируемые в полной культуральной среде MesenCult с суплементом (StemCell, США) с добавлением L-глютамина (Stem Cell, Канада) без добавления препарата. Исследование было одобрено на секции Ученого совета (Выписка № 114Д от 12.05.2022) и на заседании локального биоэтического комитета (Выписка №28-2022 от 11.05.2022) ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Облучение

Через 24 ч после инкубации клеток с препаратом гумино-фульвовых кислот проводили облучение на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (напряжение 200 кВ, ток пучка 2×5 мА, фильтр алюминиевый 1,5 мм, мощность дозы 0,85 Гр/мин). Поглощенные дозы составляли 2, 4 и 10 Гр. Погрешность отпускаемой дозы не превышала 15 %.

Иммуноцитохимический анализ

Через 24, 48 и 72 ч после облучения клетки фиксировали параформальдегидом (4%-ный раствор в фосфатно-солевом буфере, pH 7,4) в течение 15 мин при комнатной температуре, затем дважды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7.4) и пермеабилизировали 0,3 % тритон-X100 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 2 % бычьего сывороточного альбумина для блокирования неспецифического связывания. При проведении иммуноцитохимического окрашивания слайды инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре с первичными антителами к белкам γH2AX (разведение 1:500, клон S139 [EP854(2) Y], Abcam, Великобритания), и Ki-67 (разведение 1:200, клон Ki - S5, Millipore, США) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина). Затем дважды промывали фосфатно-солевым буфером (pH 7,4) и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч с вторичными антителами, IgG (H+L), конъюгированными с флуорохромами (антитела козы к белкам мыши, конъюгированные с Alexa Fluor 488 (Abcam, Великобритания), в разведении 1:1200 и антитела козы к белкам кролика, конъюгированные с Alexa Fluor 555 (Abcam, Великобритания) в разведении 1:1200 в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина. Для окраски ДНК и предотвращения фотовыцветания использовали содержащую DAPI заключающую среду ProLong Gold (Thermo Fisher Scientific, США). Визуализацию, документирование и обработку иммунноцитохимических микроизображений осуществляли на люминесцентном микроскопе Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония), оснащенном видеокамерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия) с использованием наборов светофильтров UV-2E/C (340–380 нм возбуждение и 435–485 нм эмиссия) B-2E/C (465–495 нм возбуждение и 515–555 нм эмиссия) и Y-2E/C (540–580 нм возбуждение и 600–660 нм эмиссия). Анализировали не менее 200 клеток на точку. Для подсчета количества фокусов γH2AX использовали про-

грамму DARFI (http://github.com/varnivey/darfi). Долю Ki67+ клеток подсчитывали вручную.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали t-критерий Стьюдента. Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов ± стандартная ошибка среднего (*M*±*m*).

Результаты и обсуждение

При оценке радиобиологических эффектов особое внимание уделяется анализу репарации критических повреждений ДНК, таких как ДР. Количественный выход ДР на единицу дозы невелик (~20–40 ДР/клетка/Гр), однако именно ДР является одним их основных триггеров, запускающим процессы отклика клеток на облучение. Репарация ДНК от этих повреждений происходит преимущественно (до 80 %) путем негомологичного воссоединения концов с нередким образованием микроделеций и цитогенетических нарушений, что, в конечном счете, может привести к онкотранформации, инициировать гибель клетки по различным механизмам (апоптоз, аутофагия и т.д.) [9] или вызвать потерю способности клеток к делению (сенесценция) [10]. Одним из наиболее чувствительных и информативных методов оценки ДР является иммуноцитохимический анализ фокусов белков репарации ДНК [11]. Под фокусами белков репарации ДНК подразумевают динамические микроструктуры, состоящие из сотен и тысяч копий белков, участвующих (или ассоциированных) в процессах репарации ДНК. Наиболее часто исследуются фокусы белка-маркера ДР ДНК – фосфорилированного гистона H2AX (γH2AX) [12–14]. Для оценки эффективности репарации ДР ДНК в настоящей работе анализировали количественный выход остаточных (регистрируемых не менее чем через 24 ч после облучения) фокусов белка-маркера репарации ДР ДНК – фосфорилированного гистона H2AX (γH2AX). Полагают, что остаточные фокусы γH2AX представляют из себя сайты репарации сложных, потенциально летальных ДР ДНК [15–17].

Было показано, что воздействие рентгеновского излучения приводит к дозозависимому образованию остаточных фокусов γH2AX через 24 ч после облучения (рис. 1). С увеличением времени пострадиационной

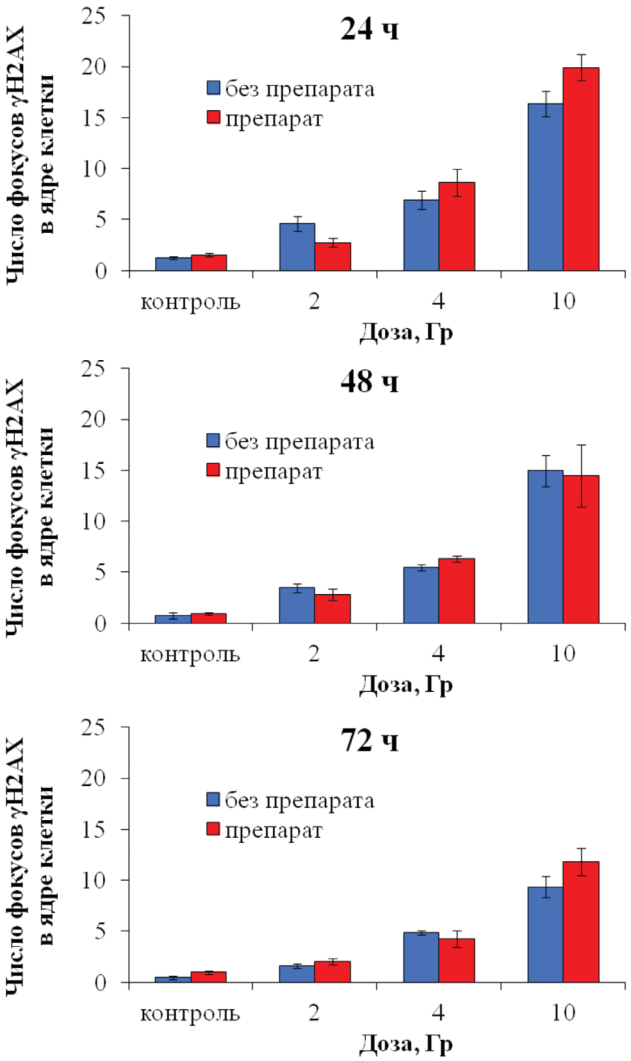


Рис. 1. Изменение количества фокусов γH2AX в МСК, инкубированных с препаратом гумино-фульвовых кислот и без него, через 24, 48 и 72 ч после облучения. Результаты представлены как *M*±*m*

Fig. 1. Change in the number of γH2AX foci in MSCs incubated with and without humic-fulvic acids, 24, 48, and 72 h after irradiation. Results are presented as *M*±*m*

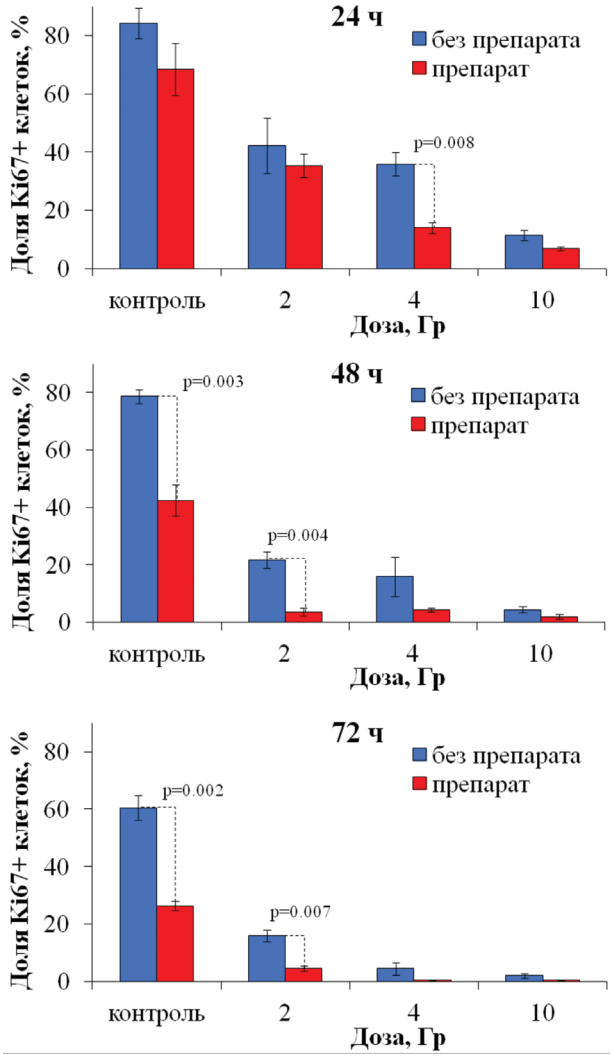


Рис. 2. Изменение доли пролиферирующих (Ki67+) МСК, инкубированных с препаратом гумино-фульвовых кислот и без, через 24, 48 и 72 ч после облучения. Результаты представлены как *M*±*m*

Fig. 2. Change in the proportion of proliferating (Ki67+) MSCs incubated with and without humic-fulvic acids, 24, 48, and 72 h after irradiation. Results are presented as *M*±*m*

инкубации до 48 и 72 ч количественный выход фокусов γH2AX несколько снижается (рис. 1), что является следствием двух параллельно происходящих процессов: 1) гибель поврежденных клеток; 2) завершение репарации ДНК. Регрессионный анализ полученных результатов показал, что количественный выход остаточных фокусов γH2AX в пересчете на поглощенную дозу соответствовал ~ 1,5; 1,4 и 0,9 фокуса/Гр/клетка, через 24, 48 и 72 ч соответственно. Инкубация клеток с препаратом гумино-фульвовых кислот не приводило к статистически значимому изменению количества остаточных радиационно-индуцированных фокусов γH2AX в ядрах МСК по сравнению с клетками, инкубированными без препарата (рис. 1). То есть, при использованных экспериментальных условиях гумино-фульвовые кислоты не влияют на эффективность репарации ДР ДНК в облученных МСК.

Анализ изменений доли Ki-67 позитивных клеток (Ki-67+) в контроле показал, что с увеличением времени инкубации происходит уменьшение их количества вследствие роста клеточной популяции и контактного ингибирования пролиферации (рис. 2). Облучение клеток вызывает дозозависимое снижение пролиферативной активности (рис. 2) вследствие ареста клеточного цикла и потери способности к делению. Инкубация с препаратом гумино-фульвовых кислот приводила к снижению пролиферативной активности как необлученных (контроль) так и облученных клеток. Наиболее выраженные изменения были обнаружены через 48 и 72 ч после облучения (рис. 2).

Ранее было показано, что гуминовые и фульвовые кислоты приводят к G0/G1 аресту клеточного цикла в клетках гладкой мускулатуры крыс A7r5 [18] и меланомы человека A375 [19]. С другой стороны, было обнаружено, что воздействие гуминовых кислот на макрофаги мыши линии RAW264.7 вызывает G2/M арест клеточного цикла, ассоциированный со снижением уровней циклина A/B1, Cdc2 и Cdc25C [20].

Заключение

Проведенные исследования показали, что на используемой клеточной модели и в вышеописанных условиях эксперимента препарат гумино-фульвовых кислот не влияет на эффективность репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК, однако существенно снижает пролиферативную активность как облученных, так и не облученных МСК. Целесообразно провести детальные исследования молекулярно-клеточных механизмов антипролиферативного эффекта гуминовых и фульвовых кислот.

Благодарности

Авторы выражают свою благодарность ООО «Система-БиоТехнологии» (Россия), любезно предоставившей препарат гумино-фульвовых кислот «Гуминовый комплекс» для проведения исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Nardi S., Schiavon M., Francioso O. Chemical Structure and Biological Activity of Humic Substances Define Their Role as Plant Growth Promoters. Molecules. 2021;26;8. doi: 10.3390/molecules26082256.
2. Klucakova M. Size and Charge Evaluation of Standard Humic and Fulvic Acids as Crucial Factors to Determine Their Environmental Behavior and Impact. Front Chem. 2018;6:235. doi: 10.3389/fchem.2018.00235.
3. Benderskii N.S., Kudelina O.M., Gantsgorn E.V., Safronenko A.V. Fulvic Acid: an Active Food Additive or Medication? Kuban Scientific Medical Bulletin. 2020;27;3:78-91. doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-3-78-91.
4. Buzlama A.V., Chernov Iu N. [Humic Substances: Pharmacological Properties, Mechanisms of Action, and Prospects for Use in Medicine]. Eksp Klin Farmakol. 2010;73;9:43-48.
5. van Rensburg C.E. The Antiinflammatory Properties of Humic Substances: A Mini Review. Phytother Res. 2015;29;6:791-795. doi: 10.1002/ptr.5319.
6. Pustovalova M., Astrelina T.A., Grekhova A., Vorobyeva N., Tsvetkova A., Blokhina T., et al. Residual γH2AX Foci Induced by Low Dose X-Ray Radiation in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Do Not Cause Accelerated Senescence in the Progeny of Irradiated Cells. Aging. 2017;9;11:2397-2410. doi: 10.18632/aging.101327.
7. Tsvetkova A., Ozerov I.V., Pustovalova M., Grekhova A., Eremin P., Vorobyeva N., et al. γH2AX, 53BP1 and Rad51 Protein Foci Changes in Mesenchymal Stem Cells During Prolonged X-ray irradiation. Oncotarget. 2017;8;38:64317-64329. doi: 10.18632/oncotarget.19203.
8. Ulyanenko S., Pustovalova M., Koryakin S., Beketov E., Lychagin A., Ulyanenko L., et al. Formation of γH2AX and pATM Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Exposed to Low Dose-Rate Gamma-Radiation. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20;11:2645. doi: 10.3390/ijms20112645.
9. Krenning L., van den Berg J., Medema R.H. Life or Death after a Break: What Determines the Choice? Molecular cell. 2019;76;2:346-358. doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.023.
10. Aliper A.M., Bozdaganyan M.E., Orekhov P.S., Zhavoronkov A., Osipov A.N. Replicative and Radiation-Induced Aging: a Comparison of Gene Expression Profiles. Aging. 2019;11;8:2378-2387. doi: 10.18632/aging.101921.
11. Ulyanenko S., Pustovalova M., Koryakin S., Beketov E., Lychagin A., Ulyanenko L., et al. Formation of GammaH2AX and pATM Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Exposed to Low Dose-Rate Gamma-Radiation. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20;11:2645. doi: 10.3390/ijms20112645.
12. Vorob'eva N.Y., Kochetkov O.A., Pustovalova M.V., Grekhova A.K., Blokhina T.M., Yashkina E.I., et al. Comparative Analysis of the Formation of gammaH2AX Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Exposed to (3)H-Thymidine, Tritium Oxide, and X-Rays Irradiation. Bull. Exp. Biol. Med. 2018;166;1:178-181. doi: 10.1007/s10517-018-4309-1.
13. Grekhova A.K., Pustovalova M.V., Eremin P.S., Ozerov I.V., Maksimova O.A., Gordeev A.V., et al. Evaluation of the Contribution of Homologous Recombination in DNA Double-Strand Break Repair in Human Fibroblasts after Exposure to Low and Intermediate Doses of X-ray Radiation. Biology Bulletin. 2020;46;11:1496-1502. doi: 10.1134/s1062359019110037.
14. Bushmanov A., Vorobyeva N., Molodtsova D., Osipov A.N. Utilization of DNA Double-Strand Breaks for Biodosimetry of Ionizing Radiation Exposure. Environmental Advances. 2022;8. doi: 10.1016/j.envadv.2022.100207.
15. Banath J.P., Klokov D., MacPhail S.H., Banuelos C.A., Olive P.L. Residual GammaH2AX Foci as an Indication of Lethal DNA Lesions. BMC Cancer. 2010;10:4. doi: 10.1186/1471-2407-10-4.
16. Vorobyeva N.Y., Babayan N.S., Grigoryan B.A., Sargsyan A.A., Khondkaryan L.G., Apresyan L.S., et al. Increased Yield of Residual γH2AX Foci in p53-Deficient Human Lung Carcinoma Cells Exposed to Subpicosecond Beams of Accelerated Electrons. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022;172;6:756-759. doi: 10.1007/s10517-022-05472-9.
17. Babayan N.S., Guryev D.V., Vorobyeva N.Y., Grigoryan B.A., Tadevosyan G.L., Apresyan L.S., et al. Colony-Forming Ability and Residual Foci of DNA Repair Proteins in Human Lung Fibroblasts Irradiated with Subpicosecond Beams of Accelerated Electrons. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021;172;1:22-25. doi: 10.1007/s10517-021-05323-z.

18. Hseu Y.C., Lin E., Chen J.Y., Liua Y.R., Huang C.Y., Lu F.J., et al. Humic Acid Induces G1 Phase Arrest and Apoptosis in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells. Environ Toxicol. 2009;24;3:243-258. doi: 10.1002/tox.20426.
19. Salehi M., Piri H., Farasat A., Pakbin B., Gheibi N. Activation of Apoptosis and G0/G1 Cell Cycle Arrest Along with Inhibition of Melanogenesis by Humic Acid and Fulvic Acid: BAX/BCL-2 and Tyr Genes Expression and Evaluation of Nanomechanical Properties in A375 Human Melanoma Cell Line. Iran J. Basic Med. Sci. 2022;25;4:489-496. doi: 10.22038/IJBMS.2022.60651.13444.
20. Yang H.L., Huang P.J., Chen S.C., Cho H.J., Kumar K.J., Lu F.J., et al. Induction of Macrophage Cell-Cycle Arrest and Apoptosis by Humic Acid. Environ Mol. Mutagen. 2014;55;9:741-750. doi: 10.1002/em.21897.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование.Анализ остаточных фокусов выполнен при поддержке РНФ (проект № 22-2400490).
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The analysis of residual foci was carried out with the support of the RNF (project No. 22-2400490).
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-16-20

Ю.Б. Дешевой, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина, В.Г. Лебедев, Т.А. Астрелина, А.С. Самойлов

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НОРМАЛИЗУЮЩИХ КРОВОСНАБЖЕНИЕ И ТРОФИКУ ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЕЙ, А ТАКЖЕ АНТИБИОТИКА ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ У КРЫС

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

Контактное лицо: Юрий Борисович Дешевой, e-mail: iury.deshevoi@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить в эксперименте лечебную эффективность лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также комплексного антибиотика широкого спектра действия, на течение тяжелых местных лучевых поражений для обоснования клинического использования этих препаратов при данной патологии.
Материал и методы: Крыс инбредной линии Wistar-Kyoto подвергали локальному воздействию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр Al толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 20,1 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,5 см^2. Радиационное воздействие вызывало образование длительно (до 3,5–4 мес) не заживающих лучевых язв кожи без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани. Для лечения лучевых поражений применяли антибиотик левотетрасульфин форте, а также препараты, влияющие на кровоснабжение и трофику облученных тканей, – пентоксифиллин и детралекс. Препараты вводили ежедневно как изолированно друг от друга, так и совместно в период (с 21-х по 42-е или с 28-х по 48-е сут после облучения), когда лучевая язва сформировалась и начиналась её постепенное заживление. Тяжесть лучевого поражения кожи и эффекты терапии оценивали в динамике по клиническим проявлениям и с помощью планиметрии.
Результаты: Раздельное применение препаратов при лечении тяжелых местных лучевых поражений оказалось мало эффективным. Однако при сочетанном введении лекарственных средств выявлено заметное увеличение скорости заживления лучевых язв. Так, показано, что при совместном введении пентоксифиллина (в/бр, 50,0 мг/кг), детралекса (75,0 мг/кг, per os) и левотетрасульфин форте (в/бр в дозе 0,1 мл/кг) площадь лучевых язв у леченных животных в период с 98-е по 126-е сут после облучения была на 26–80 % меньше по сравнению облученным контролем.
Заключение: В эксперименте показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

Ключевые слова: *локальное облучение, лучевая язва кожи, лекарственная терапия, антибиотик, пентоксифиллин, детралекс, крысы*

Для цитирования: Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лебедев В.Г., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Влияние лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотика широкого спектра действия на течение тяжелых местных лучевых поражений у крыс // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 16–20. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-16-20

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-16-20

Yu.B. Deshevoi, T.A. Nasonova, O.A. Dobrynina, V.G. Lebedev, T.A. Astrelina, A.S. Samoylov

The Effect of Drugs for Normalize Blood Supply and Trophism of Irradiated Tissues, as well as a Broad-Spectrum Antibiotic on the Course of Severe Local Radiation Injuries in Rats

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Yu.B. Deshevoi, e-mail:iury.deshevoi@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To study in the experiment the therapeutic efficacy of drugs that normalize blood supply and trophism of irradiated tissues, as well as a complex broad-spectrum antibiotic, for the course of severe local radiation lesions to justify the clinical use of these drugs in this pathology.
Material and methods: Wistar-Kyoto inbred rats were exposed to local X-rays in the ilio-lumbar region of the back at a dose of 110 Gy (tube voltage 30 kV, current 6.1 mA, Al filter 0.1 mm thick), at a dose rate of 20.1 Gy / min. Irradiation field area was 8.5 cm^2. Radiation exposure caused the formation of long-term (up to 3.5–4 months) non-healing radiation ulcers of the skin without a critical radiation load on the underlying tissues. For the treatment of radiation lesions, an antibiotic was used – levotetrasulfin forte, as well as drugs that affect the blood supply and trophism of irradiated tissues – pentoxifylline and detralex. The drugs were administered daily both in isolation from each other and together during the period (from the 21st to the 42nd or from the 28th to the 48th day after irradiation), when the radiation ulcer formed and its gradual healing began. The everity of radiation skin lesions and the effects of therapy were assessed in dynamics by clinical manifestations and using planimetry.
Results: It was found that the separate use of drugs in the treatment of severe local radiation lesions was not very effective. However, with the combined administration of drugs, a noticeable increase in the rate of healing of radiation ulcers was revealed. Thus, it was shown that with the joint administration of pentoxifylline (intraperitoneal, 50.0 mg / kg), detralex (75.0 mg / kg, per os) and levotetrasulfin forte (intraperitoneal, 0.1 ml / kg), the area of radiation ulcers in treated animals in the period from 98 to 126 days after irradiation was 26–80 % less compared to irradiated controls.

Conclusion: The experiments show the possibility of successful use of a complex antibiotic in combination with drugs that improve blood supply and trophism of irradiated tissues, in the treatment of severe local radiation lesions.

Keywords: *local irradiation, radiation ulcer of the skin, drug therapy, antibiotic, pentoxifylline, detralex, rats*

For citation: Deshevoi YuB, Nasonova TA, Dobrynina OA, Lebedev VG, Astrelina TA, Samoylov AS. The Effect of Drugs for Normalize Blood Supply and Trophism of Irradiated Tissues, as well as a Broad-Spectrum Antibiotic on the Course of Severe Local Radiation Injuries in Rats. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):16–20. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-16-20

Введение

Радиационные поражения кожных покровов и подлежащих тканей являются частым осложнением лечебных процедур и манипуляций, связанных с применением в клинической практике источников ионизирующего излучения. Тяжелые местные лучевые поражения сопровождаются развитием длительно незаживающих язв [1, 2].

Основное значение в патогенезе развития лучевой язвы кожи, наряду с гибелью эпидермиса отводится патологическим изменениям в стенке сосудов и нарушениям микроциркуляции, что приводит к значительному ухудшению трофики облученных тканей [1–5]. Поэтому применение лекарственных препаратов, улучшающих кровоснабжение и трофику облученных тканей, может оптимизировать состояние тканевого микроокружения и способствовать тем самым заживлению лучевых язв. С этой целью в наших опытах использовали пентоксифиллин, который оказывает сосудорасширяющее действие, способствует усилению снабжения тканей кислородом, ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает накопление в тканях циклического АМФ, тормозит агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови. В клинике он используется при нарушениях периферического кровоснабжения и цереброваскулярной патологии [6, 7]. В сочетании с пентоксифиллином применяли детралекс. Это средство обладает венотонизирующими и ангиопротектоными свойствами. Он уменьшает растяжимость вен, венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. Показаниями для применения детралекса в клинических условиях являются трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, а также венозные трофические язвы [8, 9].

Местные радиационные поражения часто сопровождаются развитием в ранах инфекционного процесса, который отягощает клиническую картину лучевой язвы и замедляет ее заживление. Для борьбы с инфицированием облученных тканей в наших экспериментах использовали комплексный антибиотик широкого спектра действия левотетрасульфин форте, который используется в ветеринарии [10].

Следует отметить, что пентоксифиллин и детралекс включены в схему лечения местных лучевых поражений у человека. Причем они могут применяться как в острый период [2], так и в отдаленные сроки для терапии поздних фиброзов мягких тканей [11, 12]. Однако в литературе мы не встретили четких данных, полученных в эксперименте, о лечебной эффективности пентоксифиллина и детралекса при тяжелых местных лучевых поражениях. Имеются лишь единичные исследования, в которых показана возможность применения пентоксифиллина и детралекса для коррекции последствий от воздействия ионизирующего излучения на различные органы и ткани, в том числе и на кожу [13–17]. По-видимому, использование этих препаратов в клинике радиационных поражений опиралось, в большей степени, на опыт успешного использования пентоксифиллина и детралекса у людей при лечении термических, химических ожогов и трофических язв.

Целью исследования являлось изучение в эксперименте совместного применения лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотиков широкого спектра действия, на течение тяжелых местных лучевых поражений для обоснования клинического использования этих препаратов при данной патологии.

Материал и методы

Опыты были проведены на крысах-самцах инбредной линии Wistar-Kyoto массой тела 250–280 г, приобретенных в питомнике ФИБХ РАН (г. Пущино). Процедуры и манипуляции с животными проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации». Предварительно фиксированных крыс локально облучали в подвздошно-поясничной области спины на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al), при мощности дозы 20,1 Гр/мин. Поверхность кожи животных облучалась на площади 8,5 см^2. Радиационное воздействие приводило к развитию тяжелых поражений кожи с длительно (до 3,5–4 мес.) незаживающими лучевыми язвами, причем без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани [18].

Для лечения тяжелых местных лучевых поражений применяли комплексный антибиотик широкого спектра действия – левотетрасульфин форте, а также препараты, влияющие на микроциркуляцию и трофику тканей – пентоксифиллин и детралекс.

Комплексный антибиотик левотетрасульфин форте в виде раствора для инъекций вводился крысам внутрибрюшинно (в/бр). В его состав входят левомицетин, стрептоцид и метронидазол. Он применяется в ветеринарии и выпускается ЗАО НПП «Агрофарм» (Россия). Пентоксифиллин (2,0 % раствор для инъекций – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Белоруссия) также вводили в/бр. Детралекс (комплекс флавоноидов – диосмина и гесперидина в виде суспензии для приема внутрь, фирма Servier, Франция) вводили внутрижелудочно (per os) при помощи зонда-иглы для выпаивания грызунов. Препараты применяли в нетоксичных дозах. Острая токсичность левотерасульфина форте (LD50) при в/бр введении для мышей составляла 5,04 и для крыс 5,90 мл/кг. Многократное в/м введение крысам левотетрасульфина форте в дозах 0,1; 0,3 и 0,6 мл/кг (1/10 – 1/50 от LD50 для острой токсичности) не вызывало существенных изменений в клиническом состоянии животных [10]. Острая токсичность пентоксифиллина (LD50) при введении крысам per os была 1772,0 мг/кг и при в/бр инъекциях для крыс составляла 288,0 мг/кг. В экспериментах для получения лечебного эффекта пентоксифиллин обычно вводят в/бр в дозах 20,0–100,0 мг/кг [6, 7]. Острая токсичность (LD50) комплексных препаратов, содержащих биофлавоноиды диосмин и гесперидин (детралекс или его аналог – дафлон-50) при введении крысам per os была более 3000,0 мг/кг. В экспериментальных работах для полу-

чения лечебного эффекта детралекс применялся per os в дозах 25,0–100,0 мг/кг [19, 20].

Лечебная эффективность препаратов исследовалась в двух различных опытах. В каждой экспериментальной группе было по 8–10 животных.

Следует отметить, что при инъекциях препараты не смешивались друг с другом и вводились в разных шприцах. При сочетанном их применении каждое лекарственное средство использовалось последовательно один за другим. В качестве питья пентоксифиллин и детралекс давались (только в выходные дни) животным в разных флаконах. Дозы и схемы применения препаратов будут описаны ниже для каждого отдельного опыта.

Проведены патоморфологические исследования кожной раны в области локального облучения. Для этого язвенный дефект по площади и глубине иссекали с захватом здоровых тканей, фиксировали 10 %-формалином и заливали в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Тяжесть течения лучевого поражения и эффективность терапии оценивали еженедельно в динамике по изменению клинической картины и скорости заживления лучевых язв. Площади лучевых язв вычисляли по их цифровым фотографиям при помощи компьютерной программы AutoCad 14.

Полученный цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина течения лучевого поражения кожи крыс, облученных локально в дозе 110 Гр, развивалась по стандартному сценарию, описанному ранее в работе [18]. Латентный период длился 7–9 сут. Затем появлялась небольшая гиперемия и нарушался нормальный тонус кожи. На 10–13-е сут после облучения у крыс регистрировали проявления сухого дерматита. К 14–16-м сут появлялась экссудация, и сухой дерматит переходил во влажный. Спустя 3–3,5 нед после облучения в коже крыс (в центре зоны облучения) образовывался язвенный дефект, покрытый струпом. Затем происходило медленное, постепенное заживление язв с образованием атрофического рубца к 110–130-м сут после облучения или процесс переходил в хроническое течение.

Морфологические исследования показали, что зона некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) полностью формируется к 23–27-м сут после локального облучения. Картина поражения соответствовала язвенно-некротическим реакциям и характеризовалась наличием выраженных патологических изменений во всех слоях кожи. В период с 28-х по 42-е сут в периферийных зонах поражения (ближе к границам нормальных тканей) появлялись признаки активизации регенерации пораженных тканей: постепенно восстанавливалась митотическая активность клеток базального слоя эпидермиса, начинала увеличиваться численность функционирующих мелких сосудов и уменьшались воспалительные явления в дерме. Именно в этот период (когда лучевая язва сформирована и начинается ее постепенное заживление) мы и начинали проводить медикаментозное лечение тяжелых местных лучевых поражений, направленное на улучшение условий для регенерации облученных тканей.

В первом эксперименте применяли только два препарата: пентоксифиллин и левотетрасульфин форте, которые использовали как изолированно друг от друга, так и совместно. Они вводились в период с 21-х по 42-е сут после облучения. Схема применения препаратов: левотетрасульфин форте (изолированно) вводили один раз в день внутрибрюшинно в дозе 0,2 мл/кг (ежедневно кроме выходных дней) и пентоксифиллин (изолированно) один раз в день внутрибрюшинно в дозе 100,0 мг/кг в будние дни и в виде питья (в той же дозе) в выходные дни. При сочетанном применении лекарственных средств обе схемы раздельного их введения совмещались.

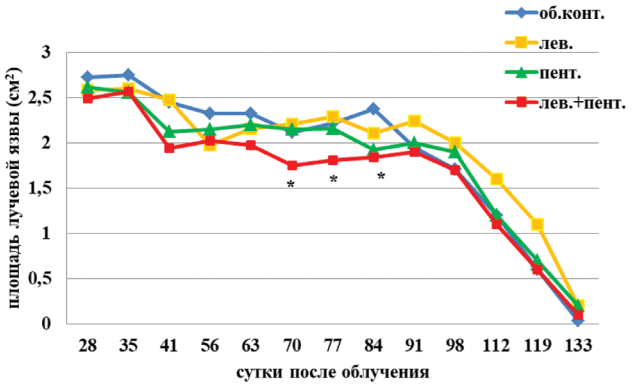
На рис. 1(а и б) представлены данные о течении тяжелого местного лучевого поражения у облученных животных. В контрольных группах (в двух опытах) крыс к 3–4-ой нед после облучения образовались обширные лучевые язвы, площадь которых в период с 28-х по 84-е сут колебалась от 2,9 до 2,2 см^2. В дальнейшем наблюдалось постепенное, вяло текущее заживление.

Показано, что изолированное введение лекарственных средств существенно не влияло на изменение площади лучевого поражения. Совместное применение препаратов достоверно (p<0,05) ускоряло скорость заживление лучевых язв кожи в период с 56-х по 84-е сут после облучения. Так, в этот период площадь язв у леченных животных была на 15–23 % меньше, чем у облученного контроля. В последующие сроки темп заживления лучевых язв у этих двух групп животных был примерно одинаковым.

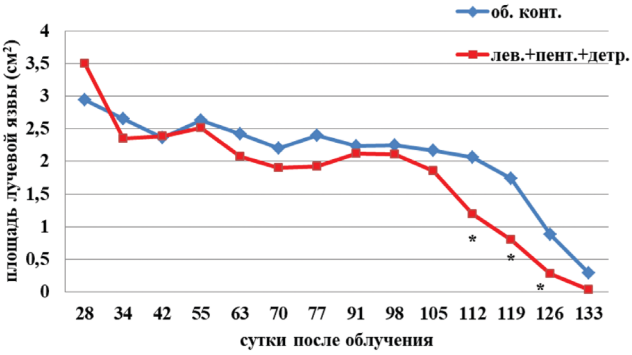
Таким образом, было установлено, что пентоксифиллин и левотетрасульфин форте при лечении тяжелых местных лучевых препараты должны использоваться только в сочетании друг с другом, так как их изолированное применение было неэффективным.

Следует подчеркнуть, что во втором эксперименте препараты начинали вводить на 1 нед позже, чем в первом опыте, а именно с 28-х по 48-е сут после облучения (то есть в период, когда регенераторные процессы в облученных тканях более активны). В этих условиях мы использовали только схему сочетанного применения препаратов, в которую был добавлен детралекс. Кроме того, изменили дозировку комплексного антибиотика и пентоксифиллина. Это было связано с тем, что в первом опыте при применении одного левотетрасульфина форте в дозе 0,2 мл/кг была обнаружена тенденция к замедлению (с 91 по 119-е сут после облучения) заживления лучевых язв (рис. 1 а). Также сочетанное введение лекарств приводило к временному (только в период применения препаратов) снижению массы тела леченных крыс по сравнению с контрольными. Поэтому во втором эксперименте мы уменьшили дозу комплексного антибиотика с 0,2 до 0,1 мл/кг, а дозу пентоксифиллина – со 100,0 до 50,0 мг/кг (все дозы фармакологически активны). Схема сочетанного применения препаратов: левотетрасульфин форте вводили один раз в день внутрибрюшинно в дозе 0,1 мл/кг (ежедневно кроме выходных дней), пентоксифиллин один раз в день внутрибрюшинно в дозе 50,0 мг/кг в будние дни и в виде питья (в той же дозе) в выходные дни. Детралекс применяли per os один раз в день в дозе 75,0 мг/кг в будние дни и в виде питья (в той же дозе) в выходные дни. Следует отметить, что в этом опыте не было отмечено негативного влияния препаратов на массу тела леченных животных.

Необходимо подчеркнуть, что во втором эксперименте выявлена более четкая лечебная эффективность сочетанного введения препаратов при лечении тяжелых местных лучевых по сравнению с первым опытом. Данные, представленные на рис. 1, показывают, что в период с 63 по 77-е сут после облучения во втором опыте, так же как и первом эксперименте, была отмечена кратковременная тенденция улучшения состояния лучевых язв. Но в последующие сроки (в отличие от первого опыта) во втором эксперименте выявлялся четкий лечебный эффект. Так, в период с 98 по 126-е сут после облучения



а



б

Рис. 1. Динамика заживления лучевых язв у крыс, локально облученных в дозе 110 Гр, при применении левотетрасульфина форте, пентоксифиллина и детралекса в условиях их раздельного или сочетанного использования в первом (а) и во втором опыте (б); обозначения: об. конт. – облученный контроль, лев. – левотетрасульфин форте, пент. – пентоксифиллин, лев.+пент. или лев.+пент. +детр. - сочетанное введение различных препаратов; * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с облученным контролем

Fig. 1. Dynamics of healing of radiation ulcers in rats locally irradiated at a dose of 110 Gy, with the use of levotetrasulfine forte, pentoxifylline and detralex under conditions of their separate or combined use in the first (a) and in the second experiment (b); Designations: ir. cont. – Irradiated Control, lev. – levotetrasulfin forte, pent. – pentoxifylline, lev.+pent. or lev.+pent. +detr. - combined administration of different drugs; * – statistically significant ($p < 0.05$) differences compared to irradiated controls

площадь лучевых язв у этих животных была на 26–80 % меньше по сравнению облученным контролем, причем на 112, 119 и 126-е сут эта разница была достоверной.

Таким образом, в этих экспериментах показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

Назначение тех или иных лекарственных средств четко зависит от остроты течения и стадии развития патологического процесса. При этом эффективность любой терапии зависит от выбора препаратов, дозировки и схемы их применения. Более того, надо учитывать возможность сочетанного использования различных препаратов.

В двух экспериментах мы отрабатывали тактику применения лечебных препаратов при тяжелых местных лучевых поражениях. По-видимому, успешность лечения во втором опыте (по сравнению с первым) связана с изменениями доз лекарственных средств и включением в схему детралекса – препарата, влияющего на венозное русло. Следует подчеркнуть, что во втором эксперименте препараты начинали вводить на 1 нед позже, чем в первом опыте, а именно с 28-х по 48-е сут после облучения. Такой временной сдвиг начала лечения также оказался полезным. Видимо, это связано с тем, что изменения в сосудистом русле после воздействия радиации на кожу происходят постепенно. В ранний период после локального облучения возникают функциональные изменения сосудов (дилятация, повышенная проницаемость, атония). Предполагается, что эти эффекты являются следствием воздействия гуморальных факторов – продуктов клеточного распада, ферментов, вазоактивных веществ. В более поздние сроки в патогенезе сосудистых нарушений главную роль играет гибель эндотелия и морфологические изменения сосудистой стенки. В этот период наблюдаются сужение просвета сосудов, деформация стенок, запустение и их гибель. Считается, что если в фазу деструкции облученной ткани нарушения кровоснабжения не играют определяющей патогенетической роли, то в стадию восстановления при развитии регенеративных процессов в зоне облучения они приобретают большое значение. Установлено, что факторы, влияющие на кровоснабжение кожи, существенным образом меняют характер формирования грануляционной ткани в облученной ране. Так, обнаружено, что образование и созревание очага соединительной ткани с последующим развитием волокнистых структур возможны лишь в условиях хорошей васкуляризации, обеспечивающей поступление в пораженную зону мигрирующих клеток, регуляторных молекул и питательных факторов [1–5]. Поэтому и терапия препаратами, влияющими на сосудистое русло и улучшающими кровоснабжение облученных тканей, должна начинаться именно в восстановительный период.

Полученные данные позволяют говорить о возможности применения изученных лекарственных средств для усиления эффективности клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений. В этих условиях препараты могут использоваться для подготовки облученных тканей к приживлению и дальнейшему функционированию трансплантированных стволовых клеток.

Заключение

В экспериментах на крысах показана возможность успешного применения комплексного антибиотика и препаратов, улучшающих кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. Т.2. 432 с.
2. Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений / Под ред. проф. Котенко К.В., проф. Бушманова А.Ю. М.: ФГБУ ГНЦ-ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013. 99 с.
3. Африканова Л.А. Острая лучевая травма кожи. М.: Медицина, 1975. 192 с.
4. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат. 1985. 296 с.
5. Satyamitra M.M., DiCarlo A.L. Understanding the Pathophysiology and Challenges of Development o of Medical Countermeasures for Radiation-Induced Vascular/Endothelial Cell Injuries: Report of NIAID Workshop, August 20, 2015 // Radiation Research. 2016. V.186, No 2. P. 99-111.

6. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline // Exp. Med. Morhpol. 1990. V.29, No. 4. P. 57-61.
7. Product Monograph. PrTRENTAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc, 2011. 21 p.
8. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Сравнительная эффективность различных методов лечения хронического венозного отека в реальной клинической практике // Ангиология и сосудистая хирургия. 2021. Т.21, № 3. С. 77-83.
9. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions // Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019. V.2019, No. 2676307. 19 p. URL: https://doi.org/10.1155/2019/2676307.
10. Гуник А.В., Паршин П.А., Востроилова Г.А. Параметры токсичности комплексного антимикробного препарата Левотерасульфин форте // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: Материалы международной научно-практической конференции, Воронеж, 23-25 сентября 2002 г. Воронеж, 2002. С. 11.
11. Nieder C., Zimmermann F.B., Adam M., Molls M. The Role of Pentoxifylline as a Modifier of Radiation Therapy // Cancer Treatment Reviews. 2005. V.31, P. 448-455.
12. Delanian S., Lefaix J. Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis // Semin. Radiat. Oncol. 2007. No. 17. P. 99-107.
13. Boerma M., Roberto K.A., Hauer-Jensen M. Prevention and Treatment of Functional and Structural Radiation Injury in the Rat Heart by Pentoxifylline and Alpha-Tocopherol // Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 2008. V.72, No. 1. P. 170-177.
14. Sezer A., Ustra U., Kosak Z., Yagci M.A. The Effect of Flavonoid Fractions Diosmin + Hesperidin on Radiation-Induced Acute Proctitis in Rat Model // J. Can. Res. Ther. 2011. V.7, No. 2. P. 152-156.
15. Jagetia G.C., Rao K.V.N.M. Topical Application of Hesperidin, a Citrus Bioflavonone Accelerates Healing of Full Thickness Dermal Excision Wounds of Mice Exposed to 6 Gy of Whole Body γ-Radiation // SM J. Nutr. Metab. 2017. V.3, No. 2. P. 1021.
16. Dion M.W., Hussey D.H., Osborne J.W. The Effect of Pentoxifylline on Early and Late Radiation Injury Following Fractionated Irradiation in C3H Mice // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. V.17, No. 1. P. 101-107.
17. Olascoaga A., Vilar-Compte D., Poitevin-Chacon A., Contreras-Ruis J. Wound Healing in Radiation Skin Pathophysiology and Treatments Options // Int. Wound J. 2008. V.2008, No. 2. P. 246-257.
18. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А. и др. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. № 4. С. 121–123.
19. Li Y., Kandhare A.D., Mukherjee A.A., Bodhankar S.L. Acute and Sub-Chronic Oral Toxicity Studies of Hesperidin Isolated from Orange Peel Extract in Sprague Dawley Rats // Regulary Toxicology and Pharmacology. 2019. No. 105. P. 77-85.
20. Meyer O.C. Safety and Security Daflon 500 mg in Venus Insufficiency and Hemorrhoidal Diseases // Angiology.1994. V.45, No. 6. Suppl. 2. P. 579-584.

REFERENCES

1. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers. Ed. Ilin L.A. Moscow, Izdat Publ., 2001. V.2. 432 p. (In Russ.).
2. Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy* = Treatment of Local Radiation Lesions. Ed. Kotenko R.V., Bushmanov A.,Yu. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
3. Afrikanova L.A. *Ostraya Luchevaya Travma Kozhi* = Acute Radiation Trauma of the Skin. Moscow, Meditsina Publ.,1975. 192 p. (In Russ.).
4. Vorobyev Ye.I., Stepanov R.P. *Ioniziruyushcheye Izlucheniye i Krovenosnyye Sosudy* = Ionizing Radiation and Blood Vessels. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985. 296 p. (In Russ.).
5. Satyamitra M.M., DiCarlo A.L. Understanding the Pathophysiology and Challenges of Development o of Medical Countermeasures for Radiation-Induced Vascular/Endothelial Cell Injuries: Report of NIAID Workshop, August 20, 2015. Radiation Research. 2016;186;2:99-111.
6. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline. Exp. Med. Morhpol. 1990;29;4:57-61.
7. Product Monograph. PrTRENTAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc, 2011. 21 p.
8. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Comparative Effectiveness of Various Methods of Treatment of Chronic Venous Edema in Real Clinical Practice. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya* = Angiology and Vascular Surgery. 2021;21;3:77-83 (In Russ.).
9. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019;2019;2676307:19. URL: https://doi.org/10.1155/2019/2676307.
10. Gunik A.V., Parshin P.A., Vostroilova G.A. Parameters of Toxicity of the Complex Antimicrobial Drug Levoterasulfine Forte. *Aktualnyye Problemy Bolezney Molodnyaka v Sovremennykh Usloviyakh* = Actual Problems of Diseases of Young Animals in Modern Conditions. The Materials of the International Scientific and Practical Conference. Voronezh, September 23-25, 2002. Voronezh Publ., 2002. P. 11 (In Russ.).
11. Nieder C., Zimmermann F.B., Adam M., Molls M. The Role of Pentoxifylline as a Modifier of Radiation Therapy. Cancer Treatment Reviews. 2005;31:448-455.
12. Delanian S., Lefaix J. Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis. Semin. Radiat. Oncol. 2007;17:99-107.
13. Boerma M., Roberto K.A., Hauer-Jensen M. Prevention and Treatment of Functional and Structural Radiation Injury in the Rat Heart by Pentoxifylline and Alpha-Tocopherol. Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 2008;72;1:170-177.
14. Sezer A., Ustra U., Kosak Z., Yagci M.A. The Effect of Flavonoid Fractions Diosmin + Hesperidin on Radiation-Induced Acute Proctitis in Rat Model. J. Can. Res. Ther. 2011;7;2:152-156.
15. Jagetia G.C., Rao K.V.N.M. Topical Application of Hesperidin, a Citrus Bioflavonone Accelerates Healing of Full Thickness Dermal Excision Wounds of Mice Exposed to 6 Gy of Whole Body γ-Radiation. SM J. Nutr. Metab. 2017;3;2:1021.
16. Dion M.W., Hussey D.H., Osborne J.W. The Effect of Pentoxifylline on Early and Late Radiation Injury Following Fractionated Irradiation in C3H Mice. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989;17;1:101-107.
17. Olascoaga A., Vilar-Compte D., Poitevin-Chacon A., Contreras-Ruis J. Wound Healing in Radiation Skin Pathophysiology and Treatments Options. Int. Wound J. 2008;2008:2:246-257.
18. Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A., et al. Experimental model of severe local radiation injuries of the skin after x-rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya* = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2013;57;4:121-123 (In Russ.).
19. Li Y., Kandhare A.D., Mukherjee A.A., Bodhankar S.L. Acute and Sub-Chronic Oral Toxicity Studies of Hesperidin Isolated from Orange Peel Extract in Sprague Dawley Rats. Regulary Toxicology and Pharmacology. 2019;105:77-85.
20. Meyer O.C. Safety and Security Daflon 500 mg in Venus Insufficiency and Hemorrhoidal Diseases. Angiology.1994;45;6(Suppl. 2):579-584.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-21-28

А.В. Родина[1], О.В. Высоцкая[1], А.С. Жирник[1], О.Д. Смирнова[1], А.А. Парфёнова[1], А.Н. Стрепетов[1], Ю.П. Семочкина[1], М.В. Нестеренко[2], Е.Ю. Москалева[1]

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА ПОСЛЕ *γ, n*-ОБЛУЧЕНИЯ ГОЛОВЫ МЫШЕЙ И МОДИФИКАЦИЯ УРОВНЯ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛАКТОФЕРРИНА

[1]НИЦ «Курчатовский институт», Москва

[2]ООО «Лактобио», Москва

Контактное лицо: Елизавета Юрьевна Москалева, e-mail: moskalevaey@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование влияния *γ, n*-облучения головы мышей на повреждение клеток мозга, поведение и когнитивные функции и изучение возможности снижения пострадиационных нарушений в мозге при введении лактоферрина (ЛФ).
Материал и методы: Облучение головы мышей проводили в пучке нейтронов и гамма-квантов ядерного реактора ИР-8. Клетки головного мозга контрольных и облученных мышей выделяли с использованием перколла. Нейроны и клетки покоящейся и активированной микроглии анализировали с использованием флуоресцентно меченных антител при проточной цитометрии. Уровень двунитевых разрывов (ДР) ДНК в нейронах определяли по содержанию гистона γH2AX. Уровень экспрессии генов цитокинов в гиппокампе исследовали с помощью ОТ/ПЦР. Для анализа поведения и когнитивных функций использовали тесты «открытое поле», «водный лабиринт Морриса» и «распознавание нового объекта». ЛФ выделяли из женского молозива методом препаративной ионообменной хроматографии с последующей доочисткой на аффинном сорбенте гепарин-сефарозе.
Результаты: *γ, n*-Облучение головы мышей в дозе 1,5 Гр приводило к повышению уровня ДР ДНК в нейронах. Через 24 ч снижалось общее количество клеток и количество нейронов в выделенной фракции, но не клеток микроглии. Количество клеток покоящейся и активированной микроглии через 3–72 ч после *γ, n*-облучения не изменялось. Уровень экспрессии генов TNFα, IL-1β и IL-6 через 2 мес после *γ, n*-облучения головы мышей в дозе 1,5 Гр повышался, что свидетельствует о развитии нейровоспаления. В этот период у облученных мышей показано повышение тревожности и нарушение пространственной и эпизодической памяти. Однократное в/б введение мышам ЛФ человека сразу после *γ, n*-облучения головы не влияло на изученные пострадиационные нарушения, но приводило к снижению уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов TNFα, IL-1β и IL-6 и повышению экспрессии гена противовоспалительного цитокина TGFβ в гиппокампе через 2 мес после воздействия. Полученные результаты свидетельствуют о частичном снижении уровня нейровоспаления в гиппокампе облученных животных, получавших ЛФ.
Заключение: *γ, n*-Облучение головы мышей в дозе 1,5 Гр приводит к повреждению нейронов и снижению их количества. Клетки микроглии более устойчивы к облучению. В отдаленный период после *γ, n*-облучения головы у мышей развивается нейровоспаление, регистрируемое по повышению экспрессии генов провоспалительных цитокинов в гиппокампе, повышение тревожности и нарушение когнитивных функций. Однократное введение ЛФ приводит к частичному снижению уровня нейровоспаления, но не влияет на остальные исследованные показатели. Необходима оптимизация схемы использования ЛФ для сохранения когнитивных функций после *γ, n*-облучения мозга.

Ключевые слова: *головной мозг, нейроны, микроглия, активированная микроглия, двунитевые разрывы, ДНК, нейтроны, гамма-кванты, локальное облучение, мыши, лактоферрин*

Для цитирования: Родина А.В., Высоцкая О.В., Жирник А.С., Смирнова О.Д., Парфёнова А.А., Стрепетов А.Н., Семочкина Ю.П., Нестеренко М.В., Москалева Е.Ю. Характеристика повреждения мозга после *γ, n*-облучения головы мышей и модификация уровня нейровоспаления при введении лактоферрина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 21–28. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-21-28

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-21-28

A.V. Rodina[1], O.V. Vysotskaya[1], A.S. Zhirnik[1], O.D. Smirnova[1], A.A. Parfenova[1], A.N. Strepetov[1], Yu.P. Semochkina[1], M.V. Nesterenko[2], E.Yu. Moskaleva[1]

Features of Brain Damage after Gamma-Neutron Irradiation of the Head and Modification of the Damage by Lactoferrin

National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia
LLC “Laktobio” , Moscow, Russia

Contact person: E.Yu. Moskaleva, e-mail: moskalevaey@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effect of *γ, n*-irradiation of the mice head on the brain cells damage, behavior and cognition, and to examine the possibility of using lactoferrin (LF) to alleviate radiation-induced impairments.
Material and methods: Mice heads were irradiated in a beam of neutrons and gamma rays from the IR-8 nuclear reactor. The brain cells of control and irradiated mice were isolated using Percoll. Neurons and resting and activated microglia cells were analyzed using the fluorescently labeled antibodies and flow cytometry. The level of DNA double-strand breaks in neurons was determined by γH2AX histone content. Cytokine gene expression in the hippocampus was studied by RT-PCR. Behavior and cognitive functions were studied using the open field, Morris water maze and novel object recognition tests. LF was isolated from female colostrum by preparative ion-exchange chromatography and purified by affinity chromatography on heparin-sepharose.

Results: *γ, n*-Irradiation of the mice head at a dose of 1.5 Gy led to an increase in the level of DNA double-strand breaks in neurons. Twenty-four hours after irradiation the total number of cells and the number of neurons in the isolated fraction of brain cells decreased, but the number of microglial cells remained unchanged. The number of resting and activated microglia did not change within 3–72 h after *γ, n*-irradiation. The expression level of the TNF*α*, IL-1*β*, and IL-6 genes increased 2 months after *γ, n*-irradiation of the mice head at a dose of 1.5 Gy, indicating the development of neuroinflammation. At this time, irradiated mice demonstrated the anxiety-like behavior and impaired spatial and recognition memory. A single i.p. administration of human LF to mice immediately after *γ, n*-irradiation of the head did not affect the observed radiation-induced disturbances, but decreased the gene expression levels of TNF*α*, IL-1*β* and IL-6 pro-inflammatory cytokines and increased the gene expression level of TGFβ anti-inflammatory cytokine in the hippocampus 2 months after radiation exposure. The obtained results indicate a partial decrease in the level of hippocampal neuroinflammation of irradiated animals treated with LF.
Conclusion: *γ, n*-Irradiation of the mice head at a dose of 1.5 Gy leads to DNA damage of neurons and the decrease in the number of neurons. Microglia cells are more resistant to such radiation exposure. Late after head-only *γ, n*-irradiation, mice develop neuroinflammation, which is detected by an increase in the pro-inflammatory cytokine gene expression in the hippocampus and also by anxiety-like behavior and impaired cognitive functions. A single LF administration leads to a partial decrease in the neuroinflammation level, but does not affect the other studied parameters. The optimal dosing regimen of LF remains to be determined to preserve cognitive functions after *γ, n*-irradiation of the brain.

Keywords: *brain, neurons, microglia, activated microglia, double-strand breaks, DNA, neutrons, photons, local irradiation, mice, lactoferrin*

For citation: Rodina AV, Vysotskaya OV, Zhirnik AS, Smirnova OD, Parfenova AA, Strepetov AN, Semochkina YuP, Nesterenko MV, Moskaleva EYu. Features of Brain Damage after Gamma-Neutron Irradiation of the Head and Modification of the Damage by Lactoferrin. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):21–28. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-21-28

Введение

Нейтронная лучевая терапия в России имеет 35-летний успешный опыт лечения радиорезистентных опухолей [1–3]. Её преимущество в терапии резистентных опухолей головы и шеи, щитовидной железы и рецидивов рака молочной железы в сравнении с фотонной терапией показано как при комбинированном использовании, так и в виде самостоятельного метода лечения по критериям достигаемой резорбции опухоли, продолжительности безрецидивного периода и 5-летней выживаемости пациентов. Разовая очаговая доза смешанного *γ, n*-излучения при нейтронной терапии составляла от 1,2 до 2,4 Гр, суммарная доза – до 16–60 изоГр [4].

Эффективность действия нейтронов определяется высоким коэффициентом ОБЭ и, в отличие от *γ*-излучения, не зависит от присутствия кислорода и поэтому одинакова для гипоксических и оксигенированных клеток, и одинакова для разных стадий клеточного цикла [1, 5]. Кроме того, к преимуществам терапии с использованием нейтронов относится высокая чувствительность опухолевых стволовых клеток к этому типу излучения, в отличие от *γ*-излучения, что было показано на примере клеток меланомы [6] и аденокарциномы молочной железы [7].

В то же время из-за высокой ОБЭ нейтронов возможно более тяжелое повреждение нормальных тканей, в частности, повреждение мозга при облучении опухолей в области головы и шеи, что может приводить к развитию когнитивных нарушений в отдаленный период после воздействия. В основе этих нарушений лежит повреждение клеток мозга как в результате радиационного воздействия, так и под действием факторов развивающегося в отдаленный период нейровоспаления, обусловленного активацией клеток микроглии, затем астроцитов и секрецией этими клетками провоспалительных цитокинов [8].

Клетки микроглии выполняют защитные функции, распознавая и фагоцитируя различные патогены, погибающие клетки и фрагменты миелина. Кроме того, эти клетки участвуют в процессах ремоделирования и устранения ненужных синапсов, в регуляции нейрогенеза, в ремоделировании сосудистой сети и секретируют нейротрофины, оказывая нейропротективное действие [9]. Клетки покоящейся микроглии имеют большое количество разветвленных отростков, и их идентифицируют как клетки с фенотипом $CD11b^{+}/CD45^{low}$. При активации они приобретают амебоидную или округлую форму и фенотип $CD11b^{+}/CD45^{high}$ и начинают секретировать активные метаболиты кислорода, провоспалительные цитокины и хемокины, инициируя развитие нейровоспаления [8]. Клетки активированной микроглии могут непосредственно повреждать нейроны с участием системы комплемента [10, 11]. Одним из показателей развития нейровоспаления, который коррелирует с появлением когнитивных нарушений у мышей, является повышение экспрессии генов провоспалительных цитокинов в гиппокампе – области активного нейрогенеза в мозге [12]. Поэтому анализ состояния микроглии и уровня экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов может быть использован для характеристики признаков нейровоспаления в отдаленный период после облучения.

Актуальным является также поиск препаратов, которые позволили бы предотвратить или снизить развитие нейровоспаления и когнитивных нарушений после облучения мозга при действии излучений разных типов. Перспективным препаратом для этих целей представляется лактоферрин (ЛФ) – полифункциональный глобулярный гликопротеин из семейства трансферринов с молекулярной массой около 80 кДа, который обладает антибактериальной и антивирусной активностью, противовоспалительным, иммунорегулирующим и радиозащитным действием [13–15]. Повышение выживаемости животных и более быстрое восстановление кроветворения было показано даже при однократном внутрибрюшинном введении ЛФ мышам сразу после *γ*-облучения в сублетальной дозе [14].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния реакторного *γ, n*-излучения на степень повреждения клеток мозга, на поведение и когнитивные функции мышей после облучения головы и изучение возможности снижения пострадиационных нарушений в мозге с помощью ЛФ.

Для этого проводили исследование степени повреждения ДНК и количества нейронов, анализировали состояние микроглии, экспрессию генов про- и противовоспалительных цитокинов в наиболее радиочувствительной области мозга – гиппокампе, оценивали поведение и когнитивные функции мышей после облучения головы и изучали возможность снижения пострадиационных нарушений в мозге в отдаленный период при введении мышам сразу после облучения ЛФ человека.

Материал и методы

Лабораторные животные

В экспериментах использовали 60 мышей самцов линии C57Bl/6 в возрасте 7–8 нед, массой 18–21 г, полученных из питомника «Столбовая». Животных содержали в

стандартных условиях вивария, со свободным доступом к воде и пище. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с требованиями этического комитета НИЦ «Курчатовский институт» (протокол № НГ-1/109ПР от 13.02.2020). При исследовании поведения и когнитивных функций в каждой экспериментальной группе было по 12–15 животных, при остальных исследованиях – по 6–8 животных.

Облучение и расчёт доз облучения

Облучение головы мышей в дозе 1,5 Гр проводили в коллимированном пучке нейтронов и гамма-квантов ядерного реактора ИР-8. Условия облучения и расчёт поглощённых доз подробно изложены в работе [16]. Плотность нейтронного потока, приведённая к 1 МВт мощности реактора, равнялась $(4{,}4\pm0{,}4)\times10^7$ см$^{-2}$с$^{-1}$, энергетический диапазон нейтронов – от 0,5 эВ до 10 МэВ. Энергетический диапазон гамма-квантов составлял от 0,1 до 4,0 МэВ. В разных сериях облучения мощность реактора менялась от 4,5 до 6,5 МВт. В этом диапазоне плотности нейтронного и гамма-потоков пропорциональны мощности реактора. Расчётная (с использованием программного пакета Geant4) мощность поглощённой в образце дозы, приведённая к 1 МВт мощности реактора, равнялась 0,6±0,1 Гр/ч. Из них 0,2 Гр/ч обусловлено облучением нейтронами, а 0,4 Гр/ч – гамма-квантами.

Режим введения ЛФ мышам

В работе использовали лактоферрин (ООО «Лактобио», Россия), выделенный из женского молозива методом препаративной ионообменной хроматографии с последующей доочисткой на аффинном сорбенте гепарин-сефарозе. По результатам ВЭЖХ гомогенность полученного белкового препарата составляла 97 %. Препарат вводили животным внутрибрюшинно в 0,4 мл физиологического раствора с концентрацией ЛФ 10 мг/мл (4 мг/мышь) однократно сразу после облучения. Контрольным мышам вводили 0,4 мл физиологического раствора, не содержащего препарат.

Выделение клеток из головного мозга мышей и их фенотипирование

Выделение клеток из головного мозга контрольных и облученных мышей проводили, как описано ранее [17]. Для каждого срока исследования одновременно анализировали мозг контрольных и облученных животных. Для идентификации клеток микроглии клетки головного мозга окрашивали антителами к CD11b, конъюгированными с фикоэритрином (BioLegend, США), и к CD45, конъюгированными с Alexa Fluor 488 (BioLegend, США). Клетки покоящейся и активированной микроглии идентифицировали как субпопуляции $CD11b^+/CD45^{low}$ и $CD11b^+/CD45^{high}$ соответственно после двойного окрашивания антителами к CD11b и к CD45. Кроме того, для определения активированной микроглии анализировали количество $TSPO^+$ клеток. Их фиксировали в растворе 2 % формальдегида в фосфатно-солевым буфере (ФСБ) в течение 20 мин при комнатной температуре, отмывали ФСБ и пермеабилизировали в ФСБ, содержащем 0,1 % Triton X-100 и 1 % бычьего сывороточного альбумина в течение 30 мин. Далее образцы окрашивали антителами к TSPO 18 кДа, конъюгированными с флуоресцентной меткой Alexa Fluor 488 (Abcam, США) при комнатной температуре в течение 45 мин, после чего дважды отмывали в ФСБ. Долю клеток активированной микроглии рассчитывали в процентах от общего количества микроглии. Флуоресценцию клеток анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (BD Biosciences, США), оснащённом аргоновым лазером с длиной волны 488 нм и диодным красным лазером с длиной волны 635 нм (Ресурсный центр молекулярной и клеточной биологии).

Анализ уровня двунитевых разрывов ДНК в нейронах

Уровень двунитевых разрывов (ДР) ДНК в нейронах определяли по увеличению содержания в клетках маркера ДР ДНК гистона γH2AX, зрелые нейроны идентифицировали по присутствию белка NeuN. Для окрашивания клеток антителами к внутриклеточным антигенам NeuN и γH2AX клетки фиксировали в растворе 2 % параформальдегида в ФСБ при комнатной температуре, отмывали ФСБ и пермеабилизировали в ФСБ, содержащем 0,1 % Triton X-100 и 1 % бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, США), в течение 30 мин. Иммуноцитохимическое окрашивание белков γH2AX и NeuN в суспензии клеток проводили в блокирующем буфере (ФСБ, содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина) с использованием прямых моноклональных антител к γH2AX, конъюгированных с Alexa Fluor 488 (BD Pharmingen, США), в разведении 1:200 и мышиных моноклональных антител к мышиному белку NeuN (Merck, Германия) в разведении 1:200 в течение 1 ч при комнатной температуре. Далее образцы трижды отмывали в ФСБ и окрашивали вторичными козьими антителами против мышиного иммуноглобулина, мечеными Alexa Fluor 647 (Biolegend, США), в разведении 1:1000 в течение 1 ч при комнатной температуре, затем образцы трижды отмывали в ФСБ. Для измерения использовали не менее 300 тыс. клеток на пробу в виде суспензии в ФСБ. В каждом образце анализировали 10000 клеток. Флуоресценцию клеток анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSAria Fusion (BD Biosciences, США), оснащенном диодными лазерами с длинами волн 355 нм, 405 нм, 488 нм, 561 нм, 640 нм (Ресурсный центр молекулярной и клеточной биологии).

Анализ экспрессии мРНК генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в гиппокампе мышей

Анализ экспрессии мРНК исследуемых генов в гиппокампе мышей проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, как описано ранее [18]. Уровень экспрессии мРНК генов исследуемых цитокинов в гиппокампе измеряли относительно экспрессии конститутивного гена *mGAPDH,* которая в образцах контрольной и облучённой группы мышей была одинакова. Анализ результатов проводили с использованием программы Bio-Rad CFX Manager 2.0.

Анализ поведения и когнитивных функций мышей

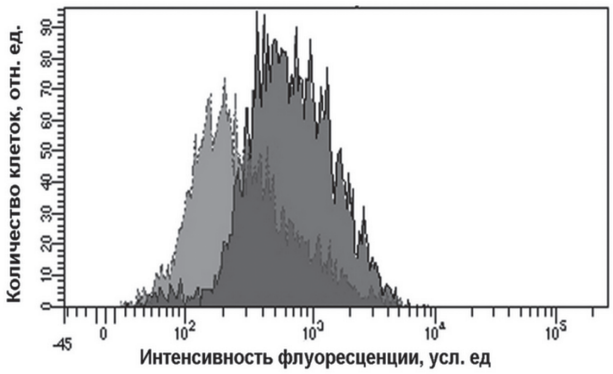
Для анализа поведения, пространственной памяти и эпизодической памяти контрольных и облученных животных использовали тесты «открытое поле», «водный лабиринт Морриса» и «распознавание нового объекта» соответственно, которые проводили, как описано ранее в [18]. Индекс распознавания, характеризующий степень предпочтения нового объекта в тесте «распознавание нового объекта», рассчитывали по формуле: индекс распознавания = (время исследования нового объекта – время исследования знакомого объекта) / (время исследования нового объекта + время исследования знакомого объекта).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы OriginPro 9.1. При оценке статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки повреждения нейронов мозга при облучении головы мышей в дозе 1,5 Гр анализировали уровень образования ДР ДНК в этих клетках после выделения суспензии клеток мозга с использованием градиента перколла. В качестве маркера ДР ДНК анализировали уровень гистона γH2AX. Полученные результаты представлены на рис. 1.



а

б

Рис. 1. Содержание гистона γH2AX в нейронах мозга мышей после *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр. а – гистограмма аутофлуоресценции и флуоресценции γH2AX$^+$ клеток (левый и правый пик соответственно); б – средняя интенсивность флуоресценции (MFI) γH2AX в контрольных и облученных клетках через 3 и 24 ч после воздействия; * – изменения статистически значимы по сравнению с контролем, $p<0,05$

Fig. 1. Histone γH2AX in mouse brain neurons after *γ, n*-irradiation of the head at a dose of 1.5 Gy. a – histogram of autofluorescence and fluorescence of γH2AX$^+$ cells (left and right peaks, respectively); б – mean fluorescence intensity (MFI) of γH2AX in control and irradiated cells 3 and 24 h after exposure; * – differences are significant compared to control, $p<0.05$

Показано, что через 3 ч после воздействия MFI нейронов возрастает в 2,5 раза по сравнению с контролем (рис. 1б), а через 24 ч этот показатель возвращается к уровню контроля, что свидетельствует о достаточно высокой активности процессов репарации ДР ДНК в нейронах. Близкий уровень увеличения и восстановления MFI обнаружен и при γ-облучении культивируемых нейральных [19] и мезенхимальных [20] стволовых клеток мыши. В то же время необходимо отметить, что полное восстановление ДР ДНК, регистрируемое по восстановлению MFI нейронов через 24 ч после облучения, нельзя рассматривать как свидетельство полной репарации ДР ДНК, поскольку чувствительность проточной цитометрии недостаточна для регистрации остаточных повреждений ДНК, идентифицировать которые можно только при определении количества фокусов γH2AX при использовании флуоресцентной микроскопии, как показано в цитированных выше и ряде других работ. Поэтому вопрос о длительности сохранения остаточных повреждений ДНК в нейронах мозга при этих условиях *γ, n*-облучения нуждается в дальнейшем исследовании.

γ, n-Облучение головы мышей приводило к снижению общего количества клеток и количества нейронов, выделяемых из мозга мышей через 24 ч после облучения животных (табл. 1).

Таблица 1

Количество клеток мозга и количество нейронов, выделенных через 24 ч после *γ, n*-облучения головы мышей в дозе 1,5 Гр

The number of brain cells and the number of neurons isolated 24 hours after *γ, n*-irradiation of the head of mice at a dose of 1.5 Gy

Группа	Количество клеток, млн	Количество нейронов, млн
Контроль	4,3±0,2	3,4±0,2
Облучение	3,2±0,1*	2,3±0,1*

Примечание: * – отличия статистически значимы в сравнении с контролем, $p<0,05$

При анализе состояния микроглии в динамике после облучения головы в дозе 1,5 Гр показано (рис. 2), что клетки микроглии устойчивы к этой дозе, и количество клеток покоящейся и активированной микроглии значимо не ме-

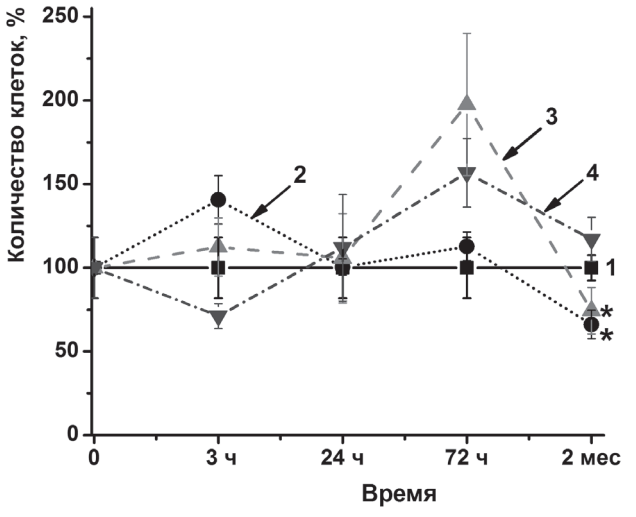


Рис. 2. Динамика изменения содержания клеток покоящейся CD11b$^+$/CD45^{low} (2) и активированной CD11b$^+$/CD45^{high} (3) микроглии и доли активированной микроглии (4) в препаратах клеток мозга после *γ, n*-облучения головы мышей в дозе 1,5 Гр по сравнению с контрольными препаратами (1), полученными из мозга необлученных мышей. * – изменения статистически значимы по сравнению с контролем, $p<0,05$

Fig. 2. Changes in the content of resting CD11b$^+$/CD45^{low} (2) and activated CD11b$^+$/CD^{45high} (3) microglia and in the proportion of activated microglia (4) in brain samples obtained from mice after head *γ, n*-irradiation at a dose of 1.5 Gy compared with control samples (1) obtained from the brains of non-irradiated mice. * – differences are significant compared to control, $p<0.05$

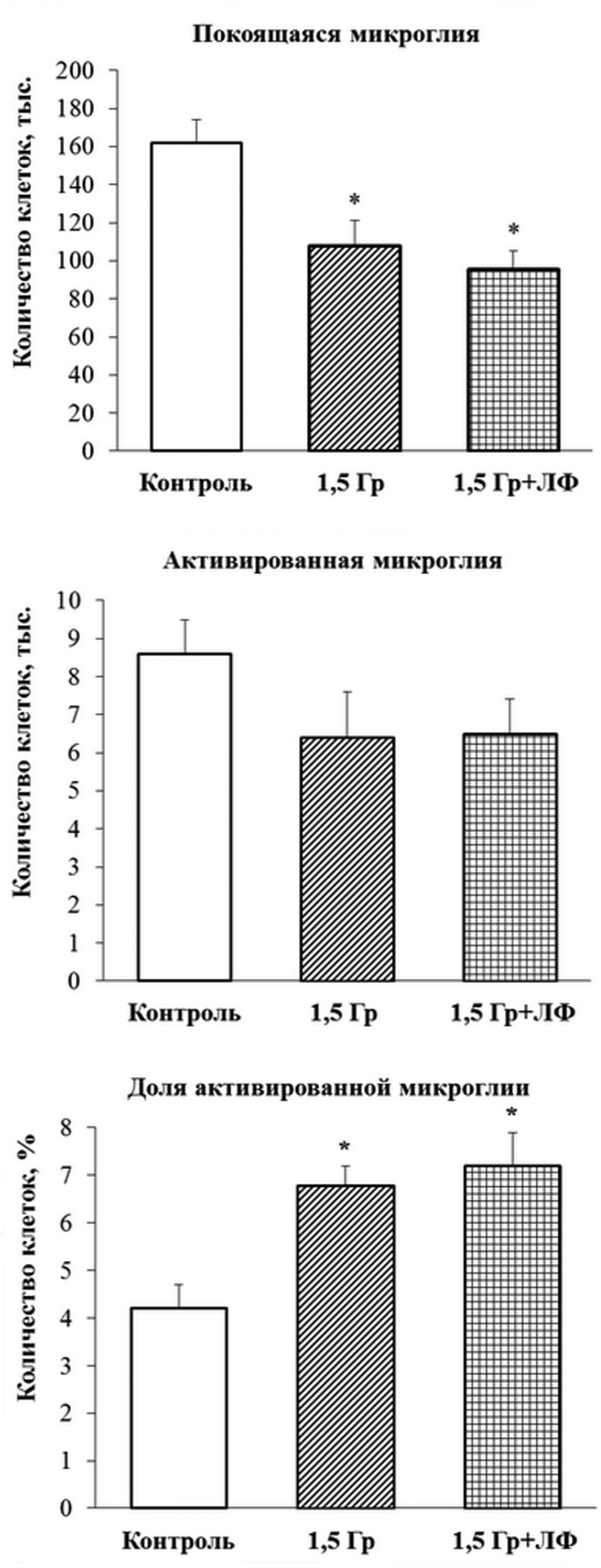


Рис. 3. Содержание клеток покоящейся $CD11b^{+}/CD45^{low}$ и активированной $CD11b^{+}/TSPO^{+}$ микроглии и доля активированной микроглии в препаратах клеток мозга контрольных и облученных мышей через 2 мес после облучения головы в дозе 1,5 Гр или облучения головы и в/б введения ЛФ сразу после воздействия. * – изменения статистически значимы по сравнению с контролем, $p<0,05$

Fig. 3. The content of resting $CD11b^{+}/CD45^{low}$ and activated $CD11b^{+/}TSPO^{+}$ microglia and the proportion of activated microglia in brain samples of control and irradiated mice 2 months after irradiation of the head at a dose of 1.5 Gy or irradiation of the head and the intraperitoneal administration of LF immediately after exposure. * – differences are significant compared to control, $p<0.05$

няется в период 3–72 ч после *γ, n*-облучения, что свидетельствует о более высокой устойчивости клеток микроглии к *γ, n*-облучению по сравнению с нейронами, количество которых в выделенной фракции клеток снижалось на 25,6 % уже через 24 ч после такого воздействия.

В то же время в отдаленный период – через 2 мес после облучения – обнаружено статистически значимое снижение количества клеток и покоящейся, и активированной микроглии (рис. 2, кривые 2 и 3). Повышение доли активированной микроглии при её анализе как клеток с фенотипом $CD11b^{+}/CD45^{high}$ не было статистически значимым (рис. 2, кривая 4), но было достоверным при определении клеток активированной микроглии как клеток с фенотипом $CD11b^{+}/TSPO^{+}$. Изменения состояния микроглии через 2 мес после *γ, n*-облучения при введении ЛФ обнаружено не было (рис. 3).

Использование определения молекулы TSPO в качестве более чувствительного маркера активированной микроглии позволило констатировать, что через 2 мес после *γ, n*-облучения головы мышей в дозе 1,5 Гр имеет место статистически значимое повышение доли активированной микроглии, что может свидетельствовать о развитии нейровоспаления в этих условиях. Поэтому далее было проведено исследование уровня экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов в гиппокампе мышей через 2 мес после облучения и после облучения и введения ЛФ.

Показано (рис. 4), что через 2 мес после *γ, n*-облучения головы мышей в дозе 1,5 Гр обнаружено статистически значимое повышение уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов TNF*α*, IL-1*β* и IL-6, в то время как уровень экспрессии генов цитокинов TGF*β* и IL-4 не отличается от контроля (рис. 4, столбики 1), что свидетельствует о развитии воспаления в этот период. Введение ЛФ сразу после облучения головы мышей нейтронами через 2 мес после воздействия приводило к снижению экспрессии генов TNF*α*, IL-1*β* и IL-6 и статистически значимому повышению уровня экспрессии гена TGFβ (рис. 4, столбики 2). Экспрессия генов IL-1*β* и IL-6 снижалась до уровня контроля. Уровень экспрессии гена TNF*α* также снижался, но отличия от уровня, на-

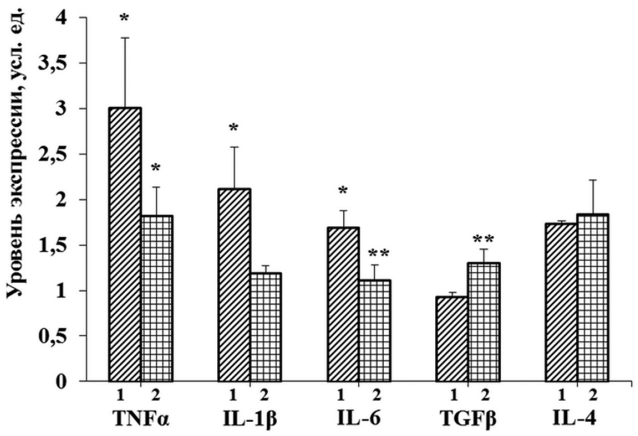


Рис. 4. Относительный уровень экспрессии генов цитокинов в гиппокампе через 2 мес после *γ, n*-облучения головы мышей в дозе 1,5 Гр (1) и после облучения и в/б введения ЛФ сразу после воздействия (2). * – изменения статистически значимы по сравнению с контролем, $p<0,05$; ** – изменения статистически значимы по сравнению с облучением без введения ЛФ, $p<0,05$

Fig. 4. Relative levels of cytokine gene expression in the hippocampus of mice 2 months after head *γ, n*-irradiation at a dose of 1.5 Gy (1) and after irradiation and the intraperitoneal administration of LF immediately after exposure (2). * – differences are significant compared to control, $p<0.05$; ** – differences are significant compared to irradiation without the intraperitoneal administration of LF

блюдаемого у облученных мышей, были статистически мало значимы. Таким образом, однократное введение ЛФ способствовало частичному, но не полному снижению признаков нейровоспаления.

Для того, чтобы оценить патофизиологическую роль наблюдаемых провоспалительных изменений в мозге после облучения головы мышей нейтронами и гамма-квантами, исследовали поведение мышей и состояние их когнитивных функций через 2 мес после облучения и после облучения и введения ЛФ. В табл. 2 приведены результаты исследования поведения мышей. Показано, что облучение головы мышей приводило к увеличению времени пребывания в пристеночной зоне и уменьшению времени, проведенного в промежуточной зоне, что указывает на повышение тревожности мышей через 2 мес после *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр. Количество стоек у облученных мышей не отличалось от контроля. В группе мышей, которым сразу после *γ, n*-облучения головы в/б вводили 4 мг ЛФ человека, время, проведенное в пристеночной и в промежуточной зоне, не отличалось от контроля, но обнаружено статистически значимое снижение количества стоек.

Таблица 2

Параметры поведения мышей в тесте «открытое поле» через 2 мес после *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр и в/б введения ЛФ

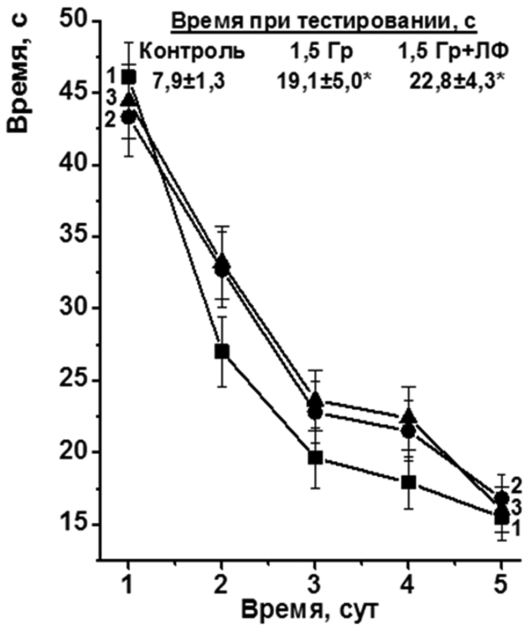
Parameters of mice behavior in the "open field" test 2 months after *γ, n*-irradiation of the head at a dose of 1.5 Gy and intraperitoneal administration of LF

Группа		Контроль	*γ, n*-облучение 1,5 Гр	*γ, n*-облучение 1,5 Гр + ЛФ
Общий пройденный путь, см		2918,9±183,8	2889,2±166,7	2502,0±197,8
Средняя скорость, см/с		9,7±0,6	9,6±0,6	8,4±0,7
Время пребывания, с	в пристеночной зоне	177,6±8,8	205,9±8,0*	197,6±10,8
	в промежуточной зоне	89,0±7,3	67,3±5,1*	72,6±6,8
	в центральной зоне	33,4±3,2	26,8±4,1	29,9±6,8
Количество стоек, ед.		25±3	24±3	15±2*

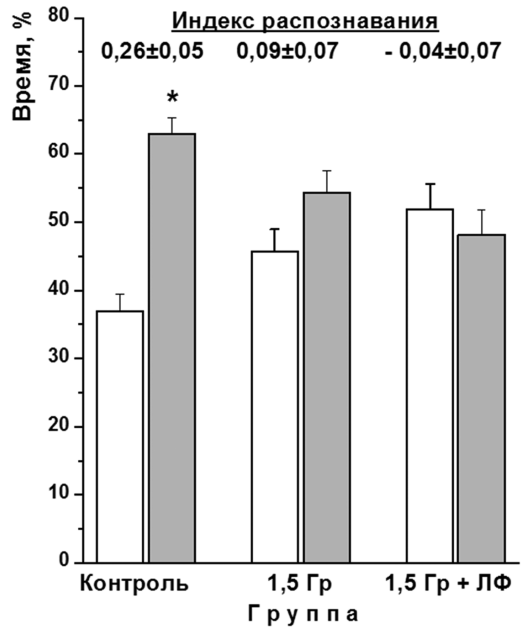
Примечание: * – отличия статистически значимы в сравнении с контролем, $p<0,05$

Результаты исследования обучения и пространственной памяти мышей в тесте «водный лабиринт Морриса» и эпизодической памяти в тесте «распознавание нового объекта» представлены на рис. 5а и 5б соответственно. Показано, что облученные животные демонстрировали схожую с контролем динамику обучения в тесте «водный лабиринт Морриса», оцениваемую по времени достижения платформы (рис. 5а, линии 1 и 2), но при тестировании через 24 ч после окончания обучения время достижения платформы было значимо выше у облученных мышей (рис. 5а, вставка). Полученные результаты свидетельствуют о развитии нарушений пространственной памяти через 2 мес после *γ, n*-облучения головы мышей в дозе 1,5 Гр. Введение ЛФ сразу после облучения головы мышей не привело к нормализации состояния пространственной памяти (рис. 5а, линия 3 и вставка).

На рис. 5б показано, что при исследовании эпизодической памяти в тесте «распознавание нового объекта» через 24 ч после обучения контрольные мыши демонстрировали большее время обследования нового объекта в сравнении со знакомым (63,0±2,4 % и 37,0±2,4 % соответственно) в отличие от мышей, подвергавшихся воздействию *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр (54,3±3,3 % и 45,7±3,3 % для нового и знакомого объектов соответственно). Индекс распознавания, характеризующий степень предпочтения нового объекта, у облученной группы был снижен (рис. 5б, вставка). Полученные данные указывают на развитие нарушений долговременной эпизодической памяти у мышей через 2 мес после *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр. В группе мышей, которым сразу после облучения головы вводили препарат ЛФ, эти показатели составили 45,7±3,3 %



а



б

Рис. 5. Анализ состояния пространственной (а) и эпизодической (б) памяти контрольных (1) и облученных мышей в тестах «водный лабиринт Морриса» (а) и «распознавание нового объекта» (б) через 2 мес после *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр (2) и после облучения и в/б введения ЛФ сразу после воздействия (3). * – отличия статистически значимы в сравнении с контролем, $p<0,05$

Fig. 5. Analysis of spatial (a) and recognition memory (б) of control (1) and irradiated mice using «Morris water maze» (a) and «novel object recognition» (б) 2 months after head *γ, n*-irradiation at a dose of 1.5 Gy (2) and after irradiation and the intraperitoneal administration of LF immediately after exposure (3). * – differences are significant compared to control, $p<0.05$

и 54,3±3,3 % для нового и знакомого объектов соответственно, а индекс распознавания был также снижен (рис. 5б, вставка). Таким образом, обнаруженные нарушения эпизодической памяти после *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр сохранялись и у тех животных, которым вводили ЛФ.

Сравнивая обнаруженное влияние *γ, n*-облучения головы в дозе 1,5 Гр и *γ*-облучения головы в дозе 2,0 Гр [17] на поведение животных, следует отметить, что, несмотря на меньшую величину дозы, *γ, n*-облучение вызывало более глубокие изменения в поведении (табл. 2) и когнитивных функциях у животных (рис. 5а и 5б). При этом воздействии обнаружено повышение тревожности облученных мышей и снижение пространственной и эпизодической памяти, в то время как при *γ*-облучении головы животных в дозе 2,0 Гр нарушения когнитивных функций через 2 мес после воздействия отсутствовали [17]. Выше было указано, что при *γ, n*-облучении на долю нейтронов приходилась только 1/3 дозы [16], то есть 0,5 Гр, что свидетельствует о высокой чувствительности мозга к этому типу излучения. В настоящей работе не исследовано повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов мозга и состояние ГЭБ при *γ, n*-облучении мозга животных в дозе 1,5 Гр, хотя такие нарушения могли бы вносить весомый вклад в развитие нейровоспаления и нарушение когнитивных функций. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

При исследовании влияния ЛФ на изученные показатели состояния клеток мозга, уровень экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов и когнитивные функции после *γ, n*-облучения обнаружено снижение уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 до значений контроля, хотя уровень TNFα не достигал контроля, и повышение экспрессии противовоспалительного цитокина TGFβ, что свидетельствует о частичном снижении уровня нейровоспаления в гиппокампе облученных животных, получавших ЛФ. Необходимо отметить, что в работе было использовано только однократное внутрибрюшинное введение ЛФ мышам сразу после облучения. И, хотя такая схема была выбрана в связи с тем, что при этих условиях было показано повышение выживаемости животных и более быстрое восстановление кроветворения [14], полученные нами результаты свидетельствуют о том, что использованной дозы ЛФ недостаточно для сохранения когнитивных функций при *γ, n*-облучении мозга. Учитывая, что даже при этих условиях обнаружено снижение нейровоспаления при введении ЛФ, представляется целесообразным разработка схемы применения ЛФ до и после облучения при сочетании его внутрибрюшинного и интраназального введения для предотвращения развития пострадиационных когнитивных нарушений.

Заключение

Реакторное *γ, n*-облучение головы мышей в дозе 1,5 Гр – разовой дозе, которая используется при лучевой терапии опухолей нейтронами, – приводит к повреждению ДНК нейронов и снижению их количества через сутки после воздействия. Клетки микроглии более устойчивы к *γ, n*-облучению. В отдаленный период – через 2 мес после *γ, n*-облучения головы – у мышей развивается нейровоспаление, регистрируемое по повышению экспрессии генов провоспалительных цитокинов в гиппокампе и повышению доли активированной микроглии в мозге, а также повышение тревожности животных и нарушение когнитивных функций. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности мозга к *γ, n*-облучению и необходимости максимальной защиты головного мозга при нейтронной лучевой терапии опухолей в области головы и шеи.

Однократное введение ЛФ приводило к частичному снижению уровня нейровоспаления, но не влияло на остальные исследованные показатели. Необходима оптимизация схемы использования ЛФ для создания способа медикаментозной защиты клеток мозга и сохранения когнитивных функций в случае облучения мозга.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гулидов И.А., Асланиди И.П. О состоянии и перспективах развития дистанционной нейтронной терапии // Вопросы онкологии. 2014. Т.60, № 4. С. 408–412.
2. Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Мельников А.А. Нейтронная терапия на циклотроне U-120. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т.58, № 2. С. 53–61.
3. Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Адъювантная нейтронная терапия в комплексном лечении больных первично-метастатическим раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 5. С. 64–68. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-64-68.
4. Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т.15, № 3. С. 67–71. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-67-71.
5. Walenta S., Mueller-Klieser W. Differential Superiority of Heavy Charged-Particle Irradiation to X-Rays: Studies on Biological Effectiveness and Side Effect Mechanisms in Multicellular Tumor and Normal Tissue Models // Front Oncol. 2016. No. 6. P. 30. DOI: 10.3389/fonc.2016.00030.
6. Матчук О.Н., Замулаева И.А., Селиванова Е.И., Липунов Н.М., Пронюшкина К.А., Ульяненко С.Е. и др. Чувствительность клеток SP линии меланомы B16 к действию редко- и плотноионизирующего излучений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т.52, № 3. С. 261–267.
7. Shuvatova V.G., Semochkina Y.P., Strepetov A.N., Moskaleva E.Y. Sensitivity of MCF-7 Mammosphere CSCs to Neutron Radiation // Journal of Cancer Metastasis and Treatment. 2022. V.8, No. 5. P. 23. DOI: 10.20517/2394-4722.2022.29.
8. Yang L., Yang J., Li G., Li Y., Wu R., Cheng J., et al. Pathophysiological Responses in Rat and Mouse Models of Radiation-Induced Brain Injury // Mol. Neurobiol. 2017. V.54, No. 2. P. 1022–1032. DOI: 10.1007/s12035-015-9628-x.
9. Eyo U.B., Dailey M.E. Microglia: Key Elements in Neural Development, Plasticity, and Pathology // J. Neuroimmune Pharmacol. 2013. V.8. No. 3. P. 494–509. DOI: 10.1007/s11481-013-9434-z.
10. Thompson K.K., Tsirka S.E. The Diverse Roles of Microglia in the Neurodegenerative Aspects of Central Nervous System (CNS) Autoimmunity // Int. J. Mol. Sci. 2017. V.18, No. 3. P. 504. DOI: 10.3390/ijms18030504.
11. Kalm M., Andreasson U., Bjork-Eriksson T., Zetterberg H., Pekny M., Blennow K., et al. C3 Deficiency Ameliorates the Negative Effects of Irradiation of the Young Brain on Hippocampal Development and Learning // Oncotarget. 2016. V.7, No. 15. P. 19382–19394. DOI: 10.18632/oncotarget.8400.
12. Rodina A.V., Semochkina Y.P., Vysotskaya O.V., Romantsova A.N., Strepetov A.N., Moskaleva E.Y. Low Dose Gamma Irradiation Pretreatment Modulates the Sensitivity of CNS to Subsequent Mixed Gamma and Neutron Irradiation of the Mouse Head // Int. J. Radiat. Biol. 2021. V.97. No. 7. P. 926–942. DOI: 10.1080/09553002.2021.1928787.
13. Feng L., Li J., Qin L., Guo D., Ding H., Deng D. Radioprotective Effect of Lactoferrin in Mice Exposed to Sublethal X-Ray Irradiation // Exp. Ther. Med. 2018. V.16, No. 4. P. 3143–3148. DOI: 10.3892/etm.2018.6570.
14. Kopaeva M.Y., Alchinova I.B., Cherepov A.B., Demorzhi M.S., Nesterenko M.V., Zarayskaya I.Y., et al. New Properties of a Well-Known Antioxidant: Pleiotropic Effects of Human Lactoferrin in Mice Exposed to Gamma Irradiation in a Sublethal Dose // Antioxidants (Basel). 2022. V.11, No. 9. P. 1833. DOI: 10.3390/antiox11091833.
15. Иванов А.А., Уланова А.М., Дешевой Ю.Б., Мальцев В.Н. Пат. 2294755 Рос. Федерация, МПК A61K38/40, A61P7/06, A61P37/02, A61N5/10/. Средство лечения лучевой болезни. Заявитель и патен-

тообладатель ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. № RU2294755C1; заявл. 21.06.2005; опубл. 10.03.2007, Бюл. № 7. – 6 с.
16. Arzumanov S.S., Safronov V.V., Strepetov A.N. Determination of a Dose Absorbed in a Biological Sample under Mixed Gamma–Neutron Irradiation // Technical Physics. 2018. V.63, No. 10. P. 1533–1536. DOI: 10.1134/S1063784218100031.
17. Жирник А.С., Смирнова О.Д., Семочкина Ю.П., Шибаева К.Д., Родина А.В., Ратушняк М.Г. и др. Нарушение когнитивных функций и развитие нейровоспаления в отдаленный период после однократного γ-облучения головы мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т.61, № 1. С. 32–43. DOI: 10.31857/S0869803121010112.
18. Жирник А.С., Родина А.В., Семочкина Ю.П., Высоцкая О.В., Смирнова О.Д., Ратушняк М.Г. и др. Когнитивные нарушения и состояние глиальных клеток мозга в отдаленный период после гамма-облучения головы мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 5. С. 10–17. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-10-17. 23.
19. Посыпанова Г.А., Ратушняк М.Г., Семочкина Ю.П., Абишева А.А., Москалева Е.Ю. Чувствительность культивируемых нейральных стволовых клеток мыши к действию ионизирующего излучения // Цитология. 2019. Т.61, № 10. С. 806–816. DOI: 10.1134/S0041377119100067.
20. Москалева Е.Ю., Родина А.В., Чукалова А.А., Посыпанова Г.А. Влияние облучения на мезенхимальные стволовые клетки костного и головного мозга мыши и их способность индуцировать опухоли // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т.57, № 3. С. 245–256. DOI: 10.7868/S0869803117030018.

REFERENCES

1. Gulidov I.A., Aslanidi I.P. On the State and Prospects of Development of Remote Neutron Therapy. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2014;60;4:408–412 (In Russ.).
2. Musabayeva L.I., Lisin V.A., Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Melnikov A.A. Neutron Therapy at the U-120 Cyclotron. On the Occasion of the 30th Anniversary of the Use of Neutron Therapy - a Review of the Results of Scientific Research. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;2:53–61 (In Russ.).
3. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lisin V.A., Goldberg V.Ye., Popova N.O. Adjuvant Neutron Therapy in Combined Modality Treatment of Patients with Primary-Metastatic Breast Cancer. Medical radiology and radiation safety. 2022;67;5:64–68. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-64-68 (In Russ.).
4. Musabayeva L.I., Choynzonov Ye.L., Gribova O.V., Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Lisin V.A. Neutron Therapy in the Treatment of Radioresistant Malignant Tumors. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2016;15(3):67–71. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-67-71. (In Russ.).
5. Walenta S., Mueller-Klieser W. Differential Superiority of Heavy Charged-Particle Irradiation to X-Rays: Studies on Biological Effectiveness and Side Effect Mechanisms in Multicellular Tumor and Normal Tissue Models. Front Oncol. 2016;6:30. DOI: 10.3389/fonc.2016.00030.
6. Matchuk O.N., Zamulayeva I.A., Selivanova Ye.I., Lipunov N.M., Pronyushkina K.A., Ulyanenko S.Ye., et al. Sensitivity of Melanoma B16 Side Population to Low- and High-LET Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2012;52;3:261–267 (In Russ.).
7. Shuvatova V.G., Semochkina Y.P., Strepetov A.N., Moskaleva E.Y. Sensitivity of MCF-7 Mammosphere CSCs to Neutron Radiation. Journal of Cancer Metastasis and Treatment. 2022;8;5:23. DOI: 10.20517/2394-4722.2022.29.
8. Yang L., Yang J., Li G., Li Y., Wu R., Cheng J., et al. Pathophysiological Responses in Rat and Mouse Models of Radiation-Induced Brain Injury. Mol. Neurobiol. 2017;54;2:1022–1032. DOI: 10.1007/s12035-015-9628-x.
9. Eyo U.B., Dailey M.E. Microglia: Key Elements in Neural Development, Plasticity, and Pathology. J. Neuroimmune Pharmacol. 2013;8;3:494–509. DOI: 10.1007/s11481-013-9434-z.
10. Thompson K.K., Tsirka S.E. The Diverse Roles of Microglia in the Neurodegenerative Aspects of Central Nervous System (CNS) Autoimmunity. Int. J. Mol. Sci. 2017;18;3:504. DOI: 10.3390/ijms18030504.
11. Kalm M., Andreasson U., Bjork-Eriksson T., Zetterberg H., Pekny M., Blennow K., et al. C3 Deficiency Ameliorates the Negative Effects of Irradiation of the Young Brain on Hippocampal Development and Learning. Oncotarget. 2016;7;15:19382–19394. DOI: 10.18632/oncotarget.8400.
12. Rodina A.V., Semochkina Y.P., Vysotskaya O.V., Romantsova A.N., Strepetov A.N., Moskaleva E.Y. Low Dose Gamma Irradiation Pretreatment Modulates the Sensitivity of CNS to Subsequent Mixed Gamma and Neutron Irradiation of the Mouse Head. Int. J. Radiat. Biol. 2021;97;7:926–942. DOI: 10.1080/09553002.2021.1928787.
13. Feng L., Li J., Qin L., Guo D., Ding H., Deng D. Radioprotective Effect of Lactoferrin in Mice Exposed to Sublethal X-Ray Irradiation. Exp. Ther. Med. 2018;16;4:3143–3148. DOI: 10.3892/etm.2018.6570.
14. Kopaeva M.Y., Alchinova I.B., Cherepov A.B., Demorzhi M.S., Nesterenko M.V., Zarayskaya I.Y., et al. New Properties of a Well-Known Antioxidant: Pleiotropic Effects of Human Lactoferrin in Mice Exposed to Gamma Irradiation in a Sublethal Dose. Antioxidants (Basel). 2022;11;9:1833. DOI: 10.3390/antiox11091833.
15. Ivanov A.A., Ulanova A.M., Deshevoy Yu.B., Maltsev V.N. *Sredstvo Lecheniya Luchevoy Bolezni* = Treatment for Radiation Sickness. Pat. № RU2294755C1 Russia. 2007 (In Russ.).
16. Arzumanov S.S., Safronov V.V., Strepetov A.N. Determination of a Dose Absorbed in a Biological Sample under Mixed Gamma–Neutron Irradiation. Technical Physics. 2018;63;10:1533–1536. DOI: 10.1134/S1063784218100031.
17. Zhirnik A.S., Smirnova O.D., Semochkina Yu.P., Shibayeva K.D., Rodina A.V., Ratushnyak M.G., et al. Cognitive Impairment and Induction of Neuroinflammation in the Late Period after Single Whole Brain γ-Irradiation of Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;1:32–43. DOI: 10.31857/S0869803121010112 (In Russ.).
18. Zhirnik A.S., Rodina A.V., Semochkina Yu.P., Vysotskaya O.V., Smirnova O.D., Ratushnyak M.G., et al. Cognitive Disturbances and the State of Brain Glial Cells in Mice Exposed to Fractionated Whole-Brain Irradiation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;5:10–17. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-5-10-17 (In Russ.).
19. Posypanova G.A., Ratushnyak M.G., Semochkina Yu.P., Abisheva A.A., Moskaleva Ye.Yu. The Sensitivity of the Cultured Murine Neural Stem Cells to the Ionizing Radiation. Tsitologiya. 2019;61;10:806–816. DOI: 10.1134/S0041377119100067 (In Russ.).
20. Moskaleva Ye.Yu., Rodina A.V., Chukalova A.A., Posypanova G.A. Effects of γ-Radiation on Mesenchymal Stem Cells from Mouse Bone Marrow and Brain and Their Ability to Induce Tumors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2017;57;3:245–256. DOI: 10.7868/S0869803117030018 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. НИЦ «Курчатовский институт».
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. National Research Center "Kurchatov Institute".
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-29-34

А.Ф. Бобров[1], Т.М. Новикова[2], В.И. Седин[1], Л.И. Фортунатова[1]

СИСТЕМНЫЕ КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ

[1]Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
[2]Центральная медико-санитарная часть № 91 ФМБА России, Лесной

Контактное лицо: Александр Федорович Бобров, e-mail: baf-vcmk@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка комплексных критериев дифференциальной экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников предприятий атомной промышленности.
Материал и методы: Объектом исследования являлись работники-мужчины основного производства комбината «Электрохимприбор», проходящие периодические медицинские осмотры и психофизиологические обследования. Состояния здоровья оценивалось по принадлежности работника к группе диспансерного наблюдения в соответствии с приказом Минздрава РФ № 404н от 27.04.2021. Психофизиологическое состояние оценивалось с использованием аппаратно-программного комплекса для группового психофизиологического обследования АПК ПФС-КОНТРОЛЬ. В дополнительные методики тестирования была включена оценка параметров виброизображения, оцениваемая с использованием компьютерных программ HealthTest и ВибраМИ, разработанных в ООО «ЭЛСИС» (С.-Петербург). Всего в разном сочетании методик тестирования было проведено 943 человеко-обследований. Средний возраст работников составлял 42,0 ± 1,7 года, общий стаж работы – 23,0 ± 1,3 года, стаж работы по специальности – 13,0 ± 1,8 лет.
Результаты: В качестве критерия донозологических нарушений состояния здоровья использованы характеристики адаптации работника к факторам жизнедеятельности. Нарушение адаптации оценивается по трём частным критериям: 1) оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным оценки вариабельности сердечного ритма; 2) экспресс-оценки психофизиологического состояния по параметрам виброизображения; 3) оценки личностных и специальных способностей по данным оценки множественного интеллекта. Для каждого из критериев разработан «светофор» состояний и решающие правила их формализованной идентификации. Даны характеристики неблагоприятных состояний. Комплексная экспресс-диагностика донозологических нарушений профессионального здоровья проводится с использованием интегрального показателя, являющегося взвешенной суммой частных «светофорных» показателей, имеющего балльную оценку. Формализованная экспресс-диагностика донозологических нарушений проводится с использованием линейных дискриминантных функций со средней точностью распознавания 96,4 % или вероятностной номограммы, позволяющей графически оценить уровень риска нарушения состояния здоровья.
Заключение: Совершенствование медико-психофизиологического обеспечения работников предприятий атомной промышленности связано с внедрением методов и критериев дифференциальной экспресс-диагностики донозологических нарушений состояния здоровья. Разработанные критерии экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья дополняют существующую методическую и критериальную базу периодических медицинских осмотров работников атомной отрасли, усиливают их профилактическую направленность в целях своевременного применения медицинских, психофизиологических, организационных и других мероприятий по сохранению и поддержанию профессионального здоровья персонала.

Ключевые слова: *персонал, донозологические состояния, экспресс-диагностика, технология виброизображения, множественный интеллект, сердечно-сосудистая система, показатель активности регуляторных систем, объекты использования атомной энергии*

Для цитирования: Бобров А.Ф., Новикова Т.М., Седин В.И., Фортунатова Л.И. Системные критерии дифференциальной экспресс – диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников объектов использования атомной энергии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 29–34. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-29-34

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-29-34

A.F. Bobrov[1], T.M. Novikova[2], V.I. Sedin[1], L.I. Fortunatova[1]

System Criteria for Differential Express Diagnostics of Prenosological Disorders of Occupational Health of Employees at Nuclear Power Facilities

[1]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[2]Central Medical and Sanitary Unit No. 91, Lesnoy, Russia

Contact person: A.F. Bobrov, e-mail: baf-vcmk@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Development of complex criteria of differential express-diagnostics of pre-dosological disorders of occupational health of employees of nuclear facilities.
Material and methods: The study object was male workers of the main production facilities of the Electrohimpribor Combine undergoing periodic medical examinations and psychophysiological examinations. The state of health was assessed according to the employee's belonging to the dispensary observation group in accordance with Order No. 404n of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 27, 2021. The psychophysiological state was assessed using a hardware-software complex for group psychophysiological examination

APK PFS-CONTROL. Additional testing techniques included assessment of vibraimage parameters, evaluated using computer programs HealthTest and VibraMI, developed in ELSIS (St. Petersburg). Totally 943 man-surveys were carried out with different combination of testing methods. The average age of the workers was (42.0 ± 1.7) years, total work experience was (23 ± 1.3) years, and work experience in the specialty was (13.0 ± 1.8) years.
Results: As a criteria of prenosological health disorders we used the characteristics of the worker's adaptation to the factors of life activity. Adaptation disorders are evaluated according to three specific criteria: 1) assessment of the functional state of the cardiovascular system according to HRV data; 2) rapid assessment of the psychophysiological state according to vibraimage parameters; 3) assessment of personal and special abilities according to multiple intelligence assessment. For each of the criteria a "traffic light" of states and decisive rules of their formalized identification were developed. Characteristics of unfavorable states are given. Complex express-diagnostics of pre-dosological disorders of occupational health is carried out using integral index, which is a weighted sum of private "traffic light" indexes with a ball score. The formalized express-diagnostics of premalignant disorders is carried out using linear discriminant functions with an average recognition accuracy of 96.4 % or a probabilistic nomogram, which allows to graphically estimate the risk level of health disorders.
Conclusion: Improvement of medical-psychophysiological support of employees of nuclear facilities is connected with introduction of methods and criteria of differential express-diagnosis of prenosological disorders of health. The developed criteria of express-diagnostics of pre-dosological disorders of occupational health expand the existing methodological and criteria base of periodic medical examinations of nuclear industry workers, strengthen their preventive orientation with the purpose of timely application of medical, psychophysiological, organizational and other measures on preservation and maintenance of occupational health of personnel.

Keywords: *nuclear industry workers, prenosological conditions, rapid diagnostics, vibraimage technology, multiple intelligence, cardiovascular system, activity index of regulatory systems*

For citation: Bobrov AF, Novikova TM, Sedin VI, Fortunatova LI. System Criteria for Differential Express Diagnostics of Prenosological Disorders of Occupational Health of Employees at Nuclear Power Facilities. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2): 29–34. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-29-34

Введение

Сохранение профессионального здоровья работников предприятий атомной промышленности, чья профессиональная деятельность проходит в условиях воздействия неблагоприятных и опасных производственных факторов, обусловлено с ранней диагностикой его нарушений. В настоящее время контроль профессионального здоровья осуществляется на этапе медицинского осмотра, проводимого в соответствии с приказом Минздрава РФ 29н[1], обеспечивающего выявление и лечение заболеваний, входящих в классификацию МКБ10. Профилактическая переориентация здравоохранения требует разработки и внедрения методов донозологической диагностики для своевременной коррекции функционального состояния [1, 2]. Объектом донозологической диагностики является процесс адаптации организма к неадекватным условиям среды жизнедеятельности работника, который может завершиться одним из следующих исходов: 1) полной или частичной адаптацией к среде; при этом гомеостаз не нарушается, деятельность всех регуляторных систем протекает в обычных пределах или несколько усилена; 2) недостаточной или неудовлетворительной адаптацией; при этом гомеостаз основных жизненно важных систем обычно сохраняется, но активность регуляторных механизмов существенно увеличена; 3) срывом адаптации; при этом вследствие перенапряжения и истощения регуляторных механизмов происходит нарушение гомеостаза с развитием патологических отклонений [2, 3]. Уровень адаптации работника, таким образом, выступает в качестве критерия донозологических нарушений состояния здоровья.

С позиций системного анализа в основе разработки количественных и качественных критериев дифференциальной экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья должны лежать знания и/или экспериментальные данные, основанные на специальных медико-биологических исследованиях. Эти исследования должны содержать, с одной стороны, информацию о состоянии здоровья изучаемой профессиональной группы, а с другой – показатели методики/методик, которые предполагается использовать для дифференциальной экспресс-диагностики состояний. Эти показатели должны идентифицировать, в терминах Р.М. Баевского [2], «лестницу функциональных состояний», то есть стадий перехода от состояния «здоровье» к состоянию «болезнь» через изменение функционального состояния от физиологической нормы до срыва адаптации.

Наиболее разработанным направлением экспресс-диагностики функционального состояния в целях донозологической диагностики является оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1]. Это связано с тем, что сердечно-сосудистая система рассматривается как один из индикаторов адаптационных реакций целостного организма на различные средовые воздействия. Поэтому инструментальные методы оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции, в том числе по данным анализа вариабельности сердечного ритма, широко используются в медицине и физиологии.

Но научный поиск других критериев оценки адаптационных реакций организма постоянно продолжается. В качестве перспективного мы рассматриваем критерии, связанные с методом оценки параметров виброизображения [4, 5]. Технология виброизображения даёт возможность через рефлексные микродвижения головы человека рассчитать поведенческие параметры его состояния.

Целью настоящего исследования являлась разработка комплексных критериев дифференциальной экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников объектов использования атомной энергии (ОИАЭ).

Материал и методы

Объектом исследования являлись работники-мужчины основного производства предприятия «Комбинат «Электрохимприбор», проходящие периодические медицинские осмотры и психофизиологические обследования. Состояние здоровья оценивалось по принадлеж-

[1] Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры».

ности работника к группе диспансерного наблюдения в соответствии с приказом Минздрава РФ № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп взрослого населения». Психофизиологическое состояние оценивалось с использованием аппаратно-программного комплекса для группового психофизиологического обследования, проводимого в соответствии с методическими рекомендациями [6]. В дополнительные методики тестирования была включена оценка параметров виброизображения, оцениваемая с использованием компьютерных программ Health-Test [7] и ВибраМИ [8], разработанных в ООО «ЭЛСИС» (С.-Петербург). Всего в разном сочетании методик тестирования было обследовано 943 человека. Средний возраст работников был 42,0 ± 1,7 года, общий стаж работы – 23,0 ± 1,3 года, стаж работы по специальности – 13,0 ± 1,8 лет.

Результаты исследования анализировались с использованием программы STATISTICA v.8.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Для разработки комплексных критериев дифференциальной экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников предприятий атомной отрасли использовались три частных критерия: 1) оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы по данным ВСР (время тестирования 5–7 мин); 2) экспресс-оценки психофизиологического состояния по параметрам виброизображения (время тестирования 3 мин); 3) оценки личностных особенностей по данным оценки множественного интеллекта (время тестирования 5–7 мин).

Критерии экспресс-диагностики донозологических отклонений и нарушений профессионального здоровья работников по данным вариабельности сердечного ритма

Комплексная оценка ВСР направлена на диагностику функциональных состояний. Анализ ВСР является методом неспецифической (ненозологической) диагностики. Однако оценка совокупности его показателей и их динамики при повторных обследованиях позволяет направить диагностический поиск в должном направлении и помогает уточнению функционального и прогностического компонентов клинического диагноза. Изменения вегетативного баланса в виде активации симпатического звена рассматриваются как неспецифический компонент адаптационной реакции в ответ на различные стрессорные воздействия.

Одним из методов оценки таких реакций является вычисление показателя активности регуляторных систем (ПАРС). Он вычисляется в баллах по специальному алгоритму, учитывающему статистические показатели, показатели гистограммы и данные спектрального анализа кардиоинтервалов. ПАРС позволяет дифференцировать различные степени напряжения регуляторных систем и оценивать адаптационные возможности организма [1]. Вычисление ПАРС осуществляется по алгоритму, учитывающему пять критериев: А. Суммарный эффект регуляции по показателям частоты пульса (ЧП). Б. Суммарную активность регуляторных механизмов. В. Вегетативный баланс по комплексу показателей. Г. Активность вазомоторного центра, регулирующего сосудистый тонус. Д. Активность сердечно-сосудистого подкоркового нервного центра или надсегментарных уровней регуляции.

Значения ПАРС выражаются в баллах от 1 до 10. На основании анализа значений ПАРС могут быть диагностированы следующие функциональные состояния:

1. Состояние оптимального (рабочего) напряжения регуляторных систем, необходимое для поддержания активного равновесия организма со средой (норма ПАРС = 1–2).
2. Состояние умеренного напряжения регуляторных систем, когда для адаптации к условиям окружающей среды организму требуются дополнительные функциональные резервы. Такие состояния возникают в процессе адаптации к трудовой деятельности, при эмоциональном стрессе или при воздействии неблагоприятных экологических факторов (ПАРС = 3–4).
3. Состояние выраженного напряжения регуляторных систем, которое связано с активной мобилизацией защитных механизмов, в том числе повышением активности симпатико-адреналовой системы и системы гипофиз–надпочечники (ПАРС = 5–6).
4. Состояние перенапряжения регуляторных систем, для которого характерна недостаточность защитно-приспособительных механизмов, их неспособность обеспечить адекватную реакцию организма на воздействие факторов окружающей среды. Здесь избыточная активация регуляторных систем уже не подкрепляется соответствующими функциональными резервами (ПАРС = 7–8).
5. Состояние истощения (астенизации) регуляторных систем, при котором активность управляющих механизмов снижается (недостаточность механизмов регуляции) и появляются характерные признаки патологии. Здесь специфические изменения отчетливо преобладают над неспецифическими (ПАРС = 8–9).
6. Состояние «полома» адаптационных механизмов (срыв адаптации), когда доминируют специфические патологические отклонения и способность адаптационных механизмов к саморегуляции частично или полностью нарушена (ПАРС = 10).

При оценке значений ПАРС условно выделяют три зоны функциональных состояний, представленных для наглядности в виде «светофора»: «зелёный» – означает, что все в порядке, не требуется никаких специальных мероприятий по профилактике и лечению, «жёлтый» указывает на необходимость проведения оздоровительных и профилактических мероприятий. Наконец, «красный» показывает, что требуется вначале диагностика, а затем и лечение возможных заболеваний.

Выделение зелёной, жёлтой и красной зон здоровья позволяет характеризовать функциональное состояние человека с точки зрения риска развития болезни. Для каждой ступени «лестницы состояний» предусмотрен «диагноз» функционального состояния по степени выраженности напряжения регуляторных систем.

Для комплексного критерия экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья нами предлагается по данным ВСР выделять 3 состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) и организма в целом:

1) ССС=1 при значениях ПАРС $\leq$ 4 баллов,
2) ССС=2 при 4 < ПАРС $\leq$ 6 баллов,
3) ССС=3 при ПАРС > 6 баллов. (1)

Наиболее неблагоприятным является состояние ССС=3, которое характеризуется истощением и высоким риском «срыва» механизмов адаптации, при котором доминируют специфические патологические отклонения, а способность адаптационных механизмов к саморегуляции частично или полностью нарушена.

Критерии экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников по параметрам виброизображения

Технология виброизображения может рассматриваться как регистрация параметров рефлекторных микровибраций (МВ) в области головы и лица, происходящих в организме непрерывно от рождения до смерти, даже во время сна и при нахождении под действием анестезии. Первым МВ открыл в 1944 г. профессор Венского университета д-р Г. Рорахер. Результаты исследований в этой области были описаны в монографии [9].

Число колебаний (частота микровибрации) у здорового человека в различных точках тела составляет от 4 до 18 колебаний в секунду, а её величина (амплитуда) варьируется от 0,5 до 10 мкм. По рисунку движения микровибрация схожа с видимым тремором, возникающим, например, на морозе или при сильном возбуждении. Однако она отличается не только своей незначительностью, но и двумя другими важными характеристиками: 1) макротремор возникает у здоровых людей только при наличии определённых стимулирующих ситуаций (холод, возбуждение), тогда как микровибрация присутствует всегда; следовательно, это не реакция на раздражители, а спонтанная непрерывная биологическая активность организма; 2) макротремор, даже патологический (например, при болезни Паркинсона), исчезает во время сна и под действием анестезии, а микровибрация присутствует постоянно. Микровибрация – это постоянный, невидимый микротремор, который никогда не прекращается в течение всей жизни.

Причем МВ наблюдаются только у человека и теплокровных животных. У этих видов биологических систем для поддержания постоянной температуры тела организм должен иметь возможность увеличивать или уменьшать тепловыделение (физическая терморегуляция) и регулировать собственное производство тепла (химическая терморегуляция). Тепловыделение уменьшается в холодных условиях за счёт сужения кровеносных сосудов и повышается в жарких условиях за счёт их расширения. Кроме того, большое количество тепла может выводиться из организма за счёт реакции потоотделения и его испарения.

Однако температуру тела невозможно поддерживать постоянно с помощью только этих механизмов контроля. Необходимо непрерывно генерировать тепло, чтобы компенсировать возникающие теплопотери. Нормальная температура человеческой крови от 36,5 до 37,4 градусов по Цельсию является наиболее благоприятной температурой для протекания всех жизненно важных химических процессов в органах, особенно для функционирования ганглиозных клеток коры головного мозга. Снижение температуры мозга приводит к помутнению сознания и бессознательному состоянию, повышение – к нарушению активности, психологические последствия которого известны по лихорадочному делирию. Это достигается путём непрерывных чередующихся сокращений волокон поперечно-полосатых мышц, направленных на выработку тепла, необходимого для поддержания температуры тела на постоянном уровне.

В связи с вышесказанным взаимосвязь регистрируемых у человека микровибраций со всем спектром функциональных состояний и состоянием здоровья является закономерной, поскольку патологические процессы изменяют состояние внутренней среды организма и его температурный гомеостаз, что находит отражение в параметрах микровибраций.

В ранее проведённых нами исследованиях было установлено [10], что группы работников предприятия атомной промышленности с разным уровнем профессионального здоровья (группы диспансерного наблюдения) со средней точностью 96,8 % дифференцируют одномерный многопараметрический интегральный показатель оценки психофизиологического состояния (ИП_ПФС)), представляющий собой линейную комбинацию параметров виброизображения [10].

По значениям ИП_ПФС нами предлагается выделять «светофор» психофизиологических состояний:

1) ПФС=1 при ИП_ПФС ≤ 37 баллов,

2) ПФС=2 при 37 < ИП_ПФС ≤ 63 балла,

3) ПФС=3 при ИП_ПФС > 63 баллов. (2)

Наиболее неблагоприятным является состояние ПФС=3, при котором взаимодействие организма с внешней средой существенно нарушено. Может отмечаться значительный выход показателей функционального состояния за границы гомеостатической нормы, срыв адаптации к факторам жизнедеятельности, перенапряжение и истощение регуляторных механизмов организма с высоким риском развития патологических отклонений.

Критерии экспресс-диагностики донозологических отклонений и нарушений профессионального здоровья работников по данным множественного интеллекта

Особенности психофизиологической адаптации зависят от психических качеств работника, отражающихся в его способностях. Способности рассматриваются как индивидуально-психологические особенности личности, возможность выполнять тот или иной вид деятельности при минимальном расходе внутренних ресурсов и времени. Профессиональные или специальные способности, в отличие от общих, подразумевают возможность к развитию отдельных психических качеств для конкретного вида деятельности.

Специальные способности, встречаясь в различном сочетании, проявляются в соответствующих условиях и обеспечивают способность к адаптации работника к факторам трудового процесса. Специальные способности могут быть изучены с использованием опросника Г. Гарднера [11], направленного на оценку, в терминологии автора, множественного интеллекта (МИ). В теории МИ утверждается, что интеллект человека следует рассматривать не как единое целое, а превалирование в интеллекте девяти различных компонентов, каждый из которых имеет свою направленность. В развитии теории МИ, В.А. Минкиным и Я.Н. Николаенко было добавлено еще три компонента интеллекта человека и создана компьютерная методика ВибраМИ [12], позволяющая оценивать не только характеристики МИ по данным специально разработанного опросника, но и бессознательную реакцию на предъявляемый вопрос. Эту возможность даёт технология виброизображения. Всего МИ включает в себя 12 шкал, оцениваемых в ба́лльной шкале (0–100): ВИ-внутриличностный, ФТ-философско-теоретический, ЛМ-логико-математический, БК-бизнес-корыстный, ВП-визуально-пространственный, ПР-природный, МД-моторно-двигательный, МР-музыкально-ритмический, ПВ-подвижнический, ВЛ-вербально-лингвистический, БД-богемно-демонстративный, МЛ-межличностный.

В ранее проведённых нами исследованиях было установлено [13], что группы работников ОИАЭ с разным уровнем психофизиологической адаптации со средней точностью 93% дифференцируют одномерный многопараметрический интегральный показатель (ИП_МИ),

представляющий собой линейную комбинацию характеристик МИ.

По значениям ИП_МИ выделяется «светофор» специальных способностей:

1) СпСп=1 при ИП_МИ ≤ 44 баллов,

2) СпСп=2 при 44 < ИП_МИ ≤ 62 балла,

3) СпСп=3 при ИП_МИ > 62 балла (3)

Наиболее неблагоприятным является состояние СпСп=3. Для работников с таким состоянием характерны сниженные моторно-двигательные, межличностные и подвижнические качества, которые необходимы для реализации функциональных обязанностей персонала основного производства комбината.

Критерии комплексной экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья работников ОИАЭ

Комплексную экспресс-диагностику донозологических нарушений профессионального здоровья работников ОИАЭ предлагается проводить с использованием выше описанных (формулы 1–3) критериев. Для этого вводится интегральный показатель оценки уровня здоровья (ИП_УрЗд), который является взвешенной суммой выше описанных «светофорных» показателей ССС, ПФС, СпСп:

ИП_УрЗд = 0,45·ССС+0,4 ПФС+0,15 СпСп, усл.ед.

Формула его вычисления в Т-баллах (среднее значение равно 50, среднеквадратичное отклонение 10) имеет следующий вид:

ИП_УрЗд = 10,036×ССС+9,4×
×ПФС+5,2×СпСп, балл (4)

Наибольший вес (0,45) экспертным путём был присвоен методу донозологической диагностики с использованием оценки уровня напряжения адаптационных механизмов по показателю ПАРС, наименьший (0,15) – по психическим характеристикам работника, отражаемым в специальных способностях.

Для разработки решающих правил комплексной экспресс-диагностики донозологических нарушений было смоделировано полное пространство событий теоретических возможных сочетаний всех «светофоров» компонент профессионального здоровья, включённых в формулу (4). Гистограмма распределения показателя ИП_УрЗд в этом пространстве показана на рис.1.

По сигмальным отклонениям от среднего значения были выделены 3 класса состояний (интегральный «светофор» здоровья), наихудшим из которых является состояние, соответствующее «красным» цветам «светофоров» ССС, ПФС и СпСп: ИП_УрЗд < 40 баллов. С использованием дискриминантного анализа [14] были получены линейные дискриминантные функции (ЛДФ), со средней точностью 96,4 % идентифицирующие состояния по «светофору» здоровья.

Табл.1

Параметры линейных дискриминантных функций, идентифицирующие состояния по «светофору» здоровья

Parameters of linear discriminant functions that identify states by the "traffic light" of health

	«Светофор» здоровья		
	«Зелёный»	«Жёлтый»	«Красный» – группа риска
ИП_УрЗд, баллы	1,6	2,32	2,9
Постоянный коэффициент	–30,4	–57,5	–97,2

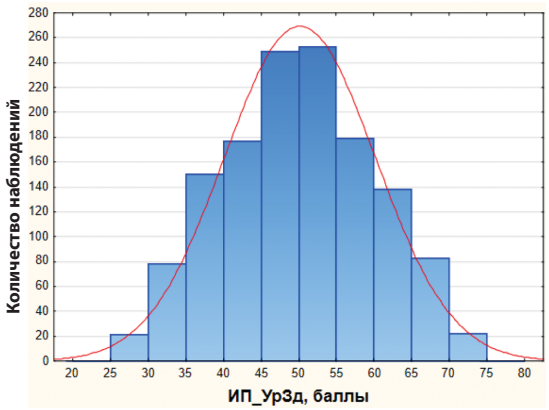


Рис.1. Распределение интегрального показателя ИП_УрЗд в пространстве полных событий

Fig. 1. Distribution of the integral index IP_UrZd in the space of complete events

Для упрощения оценки разработана вероятностная номограмма (рис. 2) идентификации риска донозологических нарушений состояния здоровья работников предприятий атомной промышленности.



Рис.2. Вероятностная номограмма для оценки риска донозологических нарушений состояния здоровья работников ОИАЭ

Fig.2. Probabilistic nomogram for risk assessment of prenosological health disorders of NPS workers

По оси абсцисс отложена величина интегрального показателя ИП_УрЗд, по оси ординат – вероятность Р уровня риска нарушения состояния здоровья. Выделяются три градаций уровня риска («лестница нарушения состояния здоровья»): низкий, средний, высокий. Могут быть также использованы более детальные градации риска: игнорируемый, незначительный, средний, существенный и критический.

Например, если у работника ИП_УрЗд =38 балла, то вероятность риска донозологического нарушения состояния здоровья (построения показаны на рис. 2) равна 0,86.

Заключение

Совершенствование медико-психофизиологического обеспечения работников объектов использования атомной энергии связано с внедрением методов и критериев дифференциальной экспресс-диагностики донозологических нарушений состояния здоровья. Разработанные критерии экспресс-диагностики донозологических нарушений профессионального здоровья расширяют

существующую методическую и критериальную базу периодических медицинских осмотров работников атомной отрасли, усиливают их профилактическую направленность в целях своевременного применения медицинских, психофизиологических, организационных и других мероприятий по сохранению и поддержанию профессионального здоровья персонала.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 298 с.
2. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997, С. 104.
3. Казначеев В.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения / Под ред. Казначеева В.П., Баевского Р.М., Берсеневой А.П. Л.: Медицина, 1980. 225 с.
4. Минкин В.А. Виброизображение, кибернетика и эмоции. СПб.: Реноме, 2020. 164 с.
5. Минкин В.А. Виброизображение. СПб.: Реноме, 2007. 108 с. DOI: 10.25696/ELSYS.B.RU.VI.2007; ISBN 978-5-98947-074-7.
6. Р ФМБА России 2.2.9.84-2015. Организация и проведение психофизиологических обследований работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии, при прохождении работниками медицинских осмотров в медицинских организациях ФМБА России: Методические рекомендации (утв. ФМБА России 29.12.2015). Электронный ресурс: https://legalacts.ru/doc/r-fmba-rossii-22984-2015-organizatsija-i-provedenie-psikhofiziologicheskikh-obsledovanii/ (дата обращения: 24.03.2022).
7. Система диагностики психофизиологического состояния и функционального здоровья человека: Руководство по эксплуатации. СПб.: МП «Элсис», 2020. Электронный ресурс: http: https://psymaker.com/downloads/VibraHTRus.pdf (дата обращения: 04.08.2022).
8. Система психофизиологического профайлинга. Программное обеспечение: Руководство по эксплуатации. Версия: ВибраМИ10 (VibraMI10). СПб.: МП «Элсис», 2016. Электронный ресурс: http://psymaker.com/downloads/VibraMI10Ru.pdf (дата обращения: 04.08.2022).
9. Рорахер Г., Инанага К. Микровибрация: ее биологическая функция и клинико-диагностическое значение. Швейцария: Verlag Hans Huber Bern, 1969. 160 с.
10. Бобров А.Ф., Новикова Т.М., Проскурякова Н.Л., Седин В.И., Щелканова Е.С., Фортунатова Л.И., Калинина М.Ю. Экспресс-диагностика состояния здоровья работников опасных производств // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 3. С. 89-93. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-89-93.
11. Гарднер Г. Структура разума: теория множественного интеллекта / Пер. с англ. М.: И.Д. Вильяме, 2007. 512 с.
12. Минкин В.А., Николаенко Я.Н. Виброизображение и множественный интеллект. СПб.: Реноме, 2017. 156 с.
13. Бобров А.Ф., Иванов В.В., Новикова Т.М., Кузнецова Л.И., Щебланов В.Ю. Экспресс-оценка психофизиологической адаптации работников опасных производств по характеристикам множественного интеллекта // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2019. № 3. С. 74-84. DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-3-74-84.
14. Ким Дж.-О. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Под ред. Енюкова И.С.; пер. с англ. Хотинского А.М., Королева С.Б. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.

REFERENCE

1. Bayevskiy R.M. *Prognozirovaniye Sostoyaniy na Grani Normy i Patologii* = Prediction of Condition on the Brink of Norm and Pathology. Moscow, Meditsine Publ., 1979. 298 p. (In Russ.).
2. Bayevskiy R.M. *Otsenka Adaptatsionnykh Vozmozhnostey Organizma i Risk Razvitiya Zabolevaniy* = Assessment of Adaptive Capacity of the Organism and the Risk of Diseases. Moscow, Meditsine Publ., 1997. P. 104 (In Russ.).
3. Kaznacheyev V.P. *Donozologicheskaya Diagnostika v Praktike Massovykh Obsledovaniy Naseleniya* = Prenosological Diagnostics in Practice of Mass Screening of the Population. / Ed. Kaznacheyev V.P., Bayevskiy R.M., Berseneva A.P. Leningrad, Meditsina Publ., 1980. 225 p. (In Russ.).
4. Minkin V.A. *Vibroizobrazheniye, Kibernetika i Emotsii* = Vibroimage, Cybernetics and Emotions. St. Petersburg, Renome Publ., 2020. 164 p. DOI: 10.25696/ELSYS.B.RU.VCE.2020 (In Russ.).
5. Minkin V.A. *Vibroizobrazheniye* = Vibroimage. St. Petersburg, Renome Publ., 2007. 108 p. DOI: 10.25696/ELSYS.B.RU.VI.2007; ISBN 978-5-98947-074-7(In Russ.).
6. R FMBA of Russia 2.2.9.84-2015. Organization and Conduct of Psychophysiological Examinations of Employees of Organizations Operating Especially Radiation Hazardous and Nuclear Hazardous Industries and Facilities in the Field of Atomic Energy Use, When Employees Undergo Medical Examinations in Medical Organizations of FMBA of Russia. Methodological Recommendations (Approved by FMBA of Russia on 29.12.2015). URL: https://legalacts.ru/doc/r-fmba-rossii-22984-2015-organizatsija-i-provedenie-psikhofiziologicheskikh-obsledovanii/ (Date of Access: 24.03.2022) (In Russ.).
7. *Sistema Diagnostiki Psikhofiziologicheskogo Sostoyaniya i Funktsionalnogo Zdorovya Cheloveka* = Diagnostic System of Psycho-Physiological State and Functional Health of a Person. Operation Manual. Version: VibraHT. St. Petersburg, Elsis Publ., 2020. URL: http: https://psymaker.com/downloads/VibraHTRus.pdf (Date of Access: 24.03.2022) (In Russ.).
8. *Sistema Psikhofiziologicheskogo Profaylinga* = Psychophysiological Profiling System. Software, Operation Manual Version: VibraMI10 (VibraMI10). St. Petersburg, Elsis Publ., 2016. URL: http://psymaker.com/downloads/VibraMI10Ru.pdf (Date of Access: 24.03.2022) (In Russ.).
9. Roracher, G., Inanaga K. Microvibration: Its Biological Function and Clinical and Diagnostic Significance. Verlag Hans Huber Bern Publishers, 1969. 160 p.
10. Bobrov A.F., Novikova T.M., Proskuryakova N.L., Sedin V.I., Shchelkanova Ye.S., Fortunatova L.I., Kalinina M.Yu. Express-Diagnostics of the Health of Workers of Dangerous Productions. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;3:89-93. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-89-93 (In Russ.).
11. Gardner, G. Structure of Mind: Theory of Multiple Intelligence. Translated from English. Moscow Publ., 2007. 512 p.
12. Minkin V.A., Nikolayenko Ya.N. *Vibroizobrazheniye i Mnozhestvennyy Intellekt* = VibraImage and Multiple Intelligence. St. Petersburg, Renome Publ., 2017. 156 p. (In Russ.).
13. Bobrov A.F., Ivanov V.V., Novikova T.M., Kuznetsova L.I., Shcheblanov V.Yu. Express-Evaluation of Psychophysiological Adaptation of Workers of Dangerous Productions on the Characteristics of Multiple Intelligence. *Mediko-Biologicheskiye i Sotsialno-Psikhologicheskiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2019;3:74-84. DOI 10.25016/2541-7487-2019-0-3-74-84 (In Russ.).
14. Kim J.-O. Factor, Discriminant and Cluster Analysis. Moscow, Finances and Statistics Publ., 1989. 215 p.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-35-52

А.В. Иванченко[1,2], В.А., Башарин[2], И.С. Драчев[1], А.Б. Селезнев[1], А.Ю. Бушманов[3]

К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ В НЕПОРАЖАЮЩИХ ДОЗАХ: ВОЗМОЖНО, НЕОБХОДИМО? СОБЩЕНИЕ 3. ОБЗОР ОПЫТА ИЗУЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ

[1]Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Минобороны РФ, Санкт-Петербург

[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург

[3]Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Александр Викторович Иванченко, e-mail: ivanchenko2@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обзор и систематизация данных о развитии исследований лекарственных средств, предназначенных для защиты от облучения в средних дозах, оценка новейших предложений и направлений фармакологического влияния на радиационно-индуцированные эффекты, побуждение к дискуссии по рассматриваемому вопросу.
Результаты: Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы за период 1970–1990-е гг. XX века и новейший период в отношении профилактики тканевых реакций и отдаленных эффектов низкодозового маломощностного облучения, рассмотрены классы (группы) и образцы применяемых фармсредств.
Выводы: 1. По-прежнему пригодны ранее предложенные весьма разнообразные фармсредства, действующие на различные механизмы генеза последствий облучения в средних дозах. 2. В последние годы преимущественный интерес представляют вещества (препараты) рецепторного действия, включая генноинженерные продукты, а также генотерапевтические средства, однако мало исследованные как средства выбора ввиду их статуса как демонстрационных образцов для применения при средних дозах. 3. Препаратам выбора, сделанного на основе множества соображений более 30 лет назад, пока замены не найдено.

Ключевые слова: *противолучевые средства, фармакологические средства и препараты, систематика, возможности применения при облучении в средних дозах, анализ новейших предложений, дискутабельность применения*

Для цитирования: Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю. К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 3. Обзор опыта изучения и перспектив применения противолучевых средств // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 35–52. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-35-52

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-35-52

A.V. Ivanchenko[1], V.A. Basharin[2], I.S. Drachev[1], A.B. Seleznev[1], A.Y. Bushmanov[3]

To the Question about Pharmacological Protection during Irradiation in Non-Infecting Doses: Maybe, Necessary? Communication 3. Review of the Experience of Studying and Prospects for the Use of Anti-Radiation Medicines

[1]Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

[2] S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

[3]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexander Ivanchenko, e-mail: ivanchenko2@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Review and systematization of data on the development of studies of drugs intended for protection against radiation in medium doses, assessment of the latest proposals and directions of pharmacological influence on radiation effects, incitement to discussion on the issue under consideration.
Results: An analysis of domestic and foreign literature for the period of the 70–90s of the twentieth century and the latest period in relation to the prevention of tissue reactions and long-term effects of low-dose low-power irradiation was carried out, classes (groups) and samples of pharmaceuticals used were considered.
Conclusions: 1. Very diverse previously proposed pharmaceuticals are still suitable, acting on various mechanisms of the genesis of the consequences of exposure to medium doses. 2. In recent years, substances (drugs) with receptor action, including genetically engineered products, as well as gene therapy agents, have been of primary interest, but they have been little studied as the means of choice due to their status as demonstration samples for use at medium doses. 3. Drugs of choice, made on the basis of many considerations over 30 years ago, until a replacement not be found.

Keywords: *antiradiation agents, pharmacological agents and preparations, systematics, possibilities of use in case of irradiation in medium doses, analysis of the latest proposals, debatability of application*

For citation: Ivanchenko AV, Basharin VA, Drachev IS, Seleznev AB, Bushmanov AY. To the Question about Pharmacological Protection during Irradiation in Non-Infecting Doses: Maybe, Necessary? Communication 3. Review of the Experience of Studying and Prospects for the Use of Anti-Radiation Medicines. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):35–52. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-35-52

Введение

В нашем предыдущем обзоре [1] отмечена особенность последствий низкомощностного облучения в средних дозах: смешение механизмов развития эффектов, свойственных и для больших, и для малых доз. Логично предположить, что многообразие механизмов предполагает возможность применения фармакологически активных веществ с разными свойствами, выступающих в качестве противолучевых средств, действующих как на первичные радиохимические процессы, так и на молекулярно-регуляторные механизмы развития последствий (в том числе возникающих вследствие прямого действия радиации) и восстановления генома радиочувствительных клеток после повреждения.

Оценивая с таких позиций накопленный опыт изучения (за период более 30–40 лет) и существующие предложения противолучевых средств (ПЛС) разных классов для применения, следует признать, что за кажущейся стихийностью в массе ранее проведенных исследований стоит все же и комплекс определенных доказательств именно различных механизмов генеза последствий, объективной неизбежности поиска модифицирующего фармакологического влияния на эффекты облучения через эти различные механизмы и, собственно, через свойства модификаторов.

Оценка опыта ранних исследований

В 1970–1980-е гг. XX века в разработках радиопротекторов укрепился интерес к различным высокомолекулярным биологически активным препаратам, составившим в некотором смысле противовес низкомолекулярным «классическим» радиопротекторам. Это произошло по крайней мере вследствие двух обстоятельств.

Во-первых, была развита теоретическая база генеза противолучевого эффекта. Так, предложена известная гипотеза «эндогенного фона радиорезистентности», объединяющая биофизические и биохимические концепции механизмов противолучевого эффекта, учитывающая соотношения эндогенных радиозащитных ресурсов и эндогенных радиосенсибилизаторов, а также базирующаяся на представлении о способности экзогенных средств защиты мобилизовать природный фон радиорезистентности (как известно, «эндогенный фон» включает в себя не только биогенные амины и тиолы, но и большую группу ферментативных и неферментативных антирадикальных и антиокислительных процессов, системы клеточной регуляции и детоксикации, активацию липопероксидации) [2, 3].

Здесь же уместно упомянуть и теорию (гипотезу) радиозащитного эффекта [4], который рассматривается как неспецифическое явление, обусловленное переходом биологической системы в особое состояние, повышающее вероятность сохранения ее морфологической и функциональной целостности в условиях воздействия экстремального фактора внешней среды. Эта гипотеза послужила основанием для использования в качестве радиозащитных средств лекарственных препаратов, которые ранее применялись с целью повышения неспецифической резистентности организма, – витаминов, аминокислот, их комплексов, различных препаратов растительного и бактериального происхождения. Некоторые металлы, например Cd, Mn, Zn, увеличивают внутриклеточный уровень металлотионеинов – белков, богатых цистеином, которые повышают устойчивость организма к интоксикации тяжелыми металлами. Поскольку Zn, Cu-тионеин ведет себя как донор электронов в системе глутатион-SH-пероксидаза, принимающей участие в деградации метаболитов O_2, предполагалось, что соли указанных металлов при профилактическом применении могут повысить и радиоустойчивость организма.

Во-вторых, произошла актуализация средних и малых доз, в известной мере «обязанная» последствиям Чернобыльской аварии.

В таком контексте были признаны перспективными *природные противолучевые препараты* (ППП), способные повышать общую устойчивость организма к неблагоприятным факторам среды. Их рассматривали и для протяженного и для хронического облучения (где присутствует специфика средних доз), что обособляет эти средства от традиционных радиопротекторов, применяемых при остром облучении в больших дозах. Интерес к ППП проявился довольно широко, вплоть до предложения средств народной медицины, пищевых добавок (особенно при длительном их приеме) [5 и др.], что связывают с отсутствием их токсичности, ограничений и противопоказаний для перорального применения по большинству наименований, возможностями использования до и после облучения.

Именно в те годы появилась одна из первых классификаций радиопротекторов, в которой отведено место группе *«профилактических средств снижения неблагоприятных последствий пролонгированного радиационного воздействия с низкой мощностью дозы (стимуляторы радиорезистентности, радиомодификаторы пострадиационных репаративных процессов, средства биологической защиты)»* [6, 7].

В современных уточняющих классификациях радиопрофилактических средств разделены на радиопротекторы кратковременного действия и средства длительного повышения радиорезистентности; введено уточняющее подразделение последних на *средства защиты от «поражающих» доз и средства защиты от «субклинических доз»* облучения [8, 9] (именно последней группе и соответствует предмет настоящей статьи).

За многие годы представлено значительное количество публикаций о применении таких средств, весьма разнообразных и немалого списка, причем не только высокомолекулярных (приводим далеко не полный перечень): *α*-токоферола, в том числе с аскорбиновой кислотой, *β*-каротина, супероксиддисмутазы, поливитаминных комплексов, селенита натрия [10–27], адаптогенов [17, 28], митогенов растительного и бактериального происхождения, активирующих иммунокомпетентные клетки и их пролиферацию [27], витамина U (S-метилметионина) [30], цитокинов, простагландинов, гормонов и их синтетических производных [31, 32], экстрактов и гидролизатов растительного и животного происхождения [33–36], растительных препаратов, например, экдистероидов (серпистен) [37, 38], пищевых селенсодержащих добавок [39], биологически активных добавок (феокарпин, глутапирон и др.) [40–43], естественных нутриентов (сукцинат, глютамат) [44, 45], колхицина [46], биофлавоноидов (генистеин), рутина и др., аминокислот (аспарагиновая, глютаминовая, кислоты, L-аргигин, триптофан, гистидин и др.), микроэлементов (магний, марганец, цинк, кобальт и др.), гидролизатов белка и др. [47–49].

В качестве варианта систематики средств защиты от «субклинических доз» облучения предложено подразделение их на *корректоры тканевого метаболизма и адаптогены* (см. далее) [7, 9, 52–53 и др.].

Согласно [8], характерной особенностью подобных средств является (при их относительно ограниченных противолучевых свойствах) хорошая переносимость, а также возможность курсового применения, поливалентность действия, сопровождающегося изменениями в организме, характеризующимися общим повышением неспецифической резистентности. Отмечено, что повышение радиорезистентности организма под их воздействием происходит постепенно и может поддерживаться длительно.

Эти весьма разнообразные по химической структуре и характеру действия вещества названы также «*радиомодуляторами»* (помимо иных наименований, см. далее), многие из которых обладают антиоксидантными, антимутагенными, противовоспалительными, антибактериальными свойствами, способствующими противолучевому действию данных соединений [48, 54], при значительной роли стимуляции антиоксидантной системы организма [55, 56].

Доступные литературные материалы позволяют условно систематизировать вышеназванные вещества (препараты, соединения) сообразно преимущественным фармакологическим свойствам, заявленным авторами публикаций и позволившим отнести их к соответствующей группе. Судя по истории публикаций и полученным в исследованиях положительным результатам, принцип поиска и изучения таких ПЛС можно охарактеризовать как реализацию метода фармакоанализа («фармакологических зондов») или известного издавна метода пробного лечения (*diagnosis ex juvantibus)*, в основе чего лежит применение фармсредств с заданными свойствами и ожидание/подтверждение нужного эффекта, проявляющегося благодаря этим известным свойствам (собственно, противолучевой эффект в таких случаях и подтверждает наличие соответствующих механизмов развития радиационных эффектов).

Антиоксиданты (природные и синтетические)

Совокупность имеющихся в литературе данных позволяет рассматривать ранние стадии радиационных поражений как разновидность оксидативного стресса, протекающего на фоне дефицита естественных антиоксидантных систем и избытка прооксидантов [57, 58]. С этой точки зрения становится вполне очевидной необходимость включения экзогенных антиоксидантов и стимуляторов их внутриклеточного биосинтеза в число перспективных радиозащитных средств, в том числе в качестве средств заместительной терапии лучевых поражений. При изучении в этом плане некоторых витаминов исходили из представлений о целесообразности использования комплексных препаратов, функционирующих по принципу физиологических антиокислительных цепей, в которых каждое отдельное соединение дополняет другое, компенсируя возможные прооксидантные свойства соседнего звена.

Отсюда, цель применения веществ этой группы – повышение радиорезистентности организма посредством ослабления процессов свободно-радикального окисления и/или усиления активности антиоксидантных систем организма. Представители: β-каротин, α-токоферол, аскорбиновая кислота, фенозан калия, мексидол, амбиол, препараты глутатиона, супероксиддисмутаза, глутоксим (синтетический аналог глутатиона), лактоферрин, ксантозин, селенметионин и др. [59–64 и др.].

Некоторые средства предложено применять после облучения в расчете на гемостимулирующее действие в отношении миелопоэза (на уровне созревающих и дифференцирующихся клеток), что позволяет ускорить восстановление в периферической крови уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и функциональной активности тканевых макрофагов. Так, в частности, применение глутоксима в дозе 60 мг внутримышечно через 1–24 ч после облучения с последующим пятикратным введением через сутки нормализует процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток, в первую очередь, миелобластов и мегакариобластов, что обеспечивает восстановление пула полноценных клеток периферической крови [8].

Длительное повышение радиорезистентности организма может быть достигнуто и применением биофлавоноидов растительного происхождения (из гречихи, листьев чая, сои, цитрусовых, плодов шиповника, черноплодной рябины, черной смородины, плодов дикой рябины) [65]. Как отмечено в [8], первые сведения о благоприятном влиянии флавоноидов на течение ОЛБ в опытах на собаках были получены уже в конце 40-х годов [66, 67].

Позже в круг исследований были включены антоцианы, препараты кверцетина (в частности, дигидрокверцетин) [8], изофлавон генистеин [64, 68].

Вместе с тем, антиоксиданты – весьма гетерогенная и проблемная в смысле объяснения радиозащитной эффективности (РЗЭ) группа, по крайней мере часть представителей антиоксидантов может реализовать противолучевое действие как на путях ослабления радиационно-химических процессов, так и усиления процессов восстановления. Определение тех или иных ПЛС как антиоксидантов не исключает наличия у них и других свойств, например, свойств *цитомодуляторов* [69].

Так, среди средств, называемых антиоксидантами (растительного и животного происхождения и др.), оказывающих *генопротективный* эффект и снижающих косвенное повреждающее действие ионизирующего излучения, рассматривается синтетический аналог эпифизарного гормона–мелатонин [70, 71]. На модели однократного облучения в дозах 2 и 4 Гр (до ~0,2–0,3 видовой LD50/30, крысы), характеризующейся выраженным повреждением генетического аппарата активно пролиферирующих клеток костного мозга и высоким уровнем хромосомных аберраций, увеличением интенсивности свободно-радикального окисления и активности антиоксидантной системы, профилактическое введение мелатонина в дозе 10 мг/кг уменьшало выраженность пострадиационных нарушений в хромосомах, снижало интенсивность процессов свободно-радикального окисления и усиливало общую антиоксидантную активность, что, по мнению авторов, свидетельствует о предотвращении или ослаблении развития в организме оксидативного стресса [72–75].

Интерес представляет и способность меланина, мелатонина и альфа-токоферола модифицировать «эффект свидетеля»: эти вещества при добавлении их в культуральную среду как перед облучением, так и после него, частично «нейтрализовали факторы», вызывающие рассматриваемый эффект. Это позволило сделать вывод о свободно-радикальном компоненте *«bystander» факторов* (в исследовании использовали микроядерный тест, тест колониеобразования и метод оценки функциональной активности клеток) [76].

Согласно [77], антикластогенный эффект мелатонина в условиях облучения связан с его способностью улав-

ливать свободные радикалы (в частности, ОН●) и образовывать менее токсичные соединения; антиоксидантное действие мелатонина, благодаря его липофильности, происходит во всех клеточных структурах.

В работе [63] изучено влияние фенозана калия (синтетического антиоксиданта из класса экранированных фенолов) на процессы репарации и апоптоза. Установлено, что фенозан, введенный мышам F1 (СВА × С57Bl) в дозах 10^{-4} моль/кг и 10^{-14} моль/кг за 24 ч до облучения в дозе 1,2 сГр, вызывает увеличение содержания белков *p53* и bcl-2, связанных с процессами репарации и апоптоза, в сыворотке крови экспериментальных животных. По мнению авторов, это отражает способность фенозана калия усиливать процессы репарации ДНК и снижать выраженность апоптоза в условиях облучения.

Антимутагенное действие проявил дигидрокверцитин (препарат «Диквертин») на мышах (микроядерный тест полихроматофильных эритроцитов костного мозга, доза – до 50 сГр) [78, 79], глутапирон [80], производные 1,4-дигидропиридина [81].

В настоящее время в ряде стран (Индия, Китай) антиоксиданты и их комплексы растительного происхождения рассматривают в качестве наиболее перспективных противолучевых средств ввиду их хорошей переносимости при весьма достаточной эффективности, доступности и возможности наработки в больших количествах [82, 83]. В качестве радиозащитных средств разрабатываются индукторы биосинтеза отдельных ферментов антиоксидантных систем, например, металлотионеинов [84].

Метаболиты

Цель применения веществ этой группы – увеличение содержания предшественников и дериватов нуклеиновых кислот, интермедиатов энергетического обмена (естественные метаболиты, необходимые для биосинтеза АТФ и нуклеиновых кислот) в интересах ускорения процессов репарации пострадиационных повреждений ДНК [51]. Среди лекарственных препаратов-корректоров тканевого метаболизма способностью повышать радиорезистентность организма обладают производные пиримидина, аденозина, гипоксантина [85, 86], рибоксин [87–94, 141] метилтиоурацил [95], соли оротовой кислоты [85, 86], сукцинат натрия [96–98].

Коферменты (витамины), субстраты (аминокислоты)

Цель применения – удовлетворение потребности в коферментах и субстратах для обеспечения биосинтетических процессов адаптивного характера, необходимость в которых возрастает при активации пострадиационной репарации. Речь идет об антиоксидантах – витаминах Е и С, в контексте ослабления отдаленных последствий облучения, о витамине А и β-каротине [99, 100], поливитаминных и витаминно-аминокислотных комплексах – амитетравите, тетрафолевите, аммивите, других комплексах различного состава, содержащие витамины А, Е, В, В2, В6, В12, Р, С, РР, Вс, В5) и пр. [8, 9 и др.].

Стимуляторы животного происхождения (биогенные стимуляторы) и ноотропы

Цель применения – стимуляция биосинтеза макроэргов и нуклеотидов (ноотропил, пирацетам), увеличение содержания мембранопротекторов, ингибирование процессов перекисного окисления липидов, активация синтеза белков и фосфолипидов (лепротек), активация клеточного метаболизма, повышение уровня биогенных стимуляторов, снижение интенсивности процессов свободно-радикального окисления (церебролизин, актовегин, солкосерил) [8 и др.].

Иммуномодуляторы

Применение их не вполне однозначно. Так, была установлена радиозащитная эффективность иммуномодуляторов при поражающих дозах и эффективность в отношении ослабления канцерогенного эффекта облучения при средних дозах. Представители этих веществ (декарис, тимактин) обнаружили эффективность при фракционированном облучении в *невысоких* дозах (мыши, многократно в дозах ~0,2–0,3 видовой LD50/30) [34]. По другим данным, в условиях ежедневного облучения (6 раз, суммарная доза 1 Гр) положительное влияние на скорость восстановления уровня лейкоцитов крови оказывали амитетравит и эссенциале, но не иммуномодуляторы [102].

Адаптогены растительного и животного происхождения (фитопрепараты)

Задача применения – повышение устойчивости организма к ряду экстремальных факторов: психоэмоциональному стрессу, физическим нагрузкам, гипо- и гипертермии, несбалансированным рационам питания, токсикантам и др., включая ионизирующее излучение в низкодозовом диапазоне. Адаптогены растительного и животного происхождения (например, экстракт элеутерококка, настойка женьшеня и др.) относятся к препаратам с относительно слабой противолучевой активностью, но, как ожидается, способны улучшить самочувствие людей, повысить их работоспособность, обеспечить резистентность организма к комплексу экстремальных факторов радиационной аварии [52, 54 ,95, 96].

Особо следует рассмотреть *нерадиозащитное действие противолучевых средств*. В нашем предыдущем сообщении [103] отмечен психогенный фактор. Ряд препаратов в условиях низкодозового облучения или угрозы такого воздействия обнаружил положительные свойства в отношении этого феномена. Так, курсовое назначение аммивита, аскосепта, гианэи и элеутерококка лицам первого года работы с источниками ионизирующих излучений способствовало улучшению самочувствия, снижению уровня тревожности, нормализации показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и ЦНС, активации клеточных и гуморальных факторов защиты, что в конечном итоге ускоряло адаптацию организма к действию экстремальных факторов профессиональной деятельности [52, 104–110]. Отмечено, что названные препараты в условиях профессионального облучения в малых дозах по своему действию существенно превосходили адаптоген растительного происхождения элеутерококк. Наибольшей эффективностью обладал аминокислотно-витаминный комплекс аммивит, практически полностью устраняющий явления тревожности, восстанавливающий устойчивость сердечно-сосудистой системы к нагрузке и активность ЦНС, неспецифическую резистентность организма, оптимизирующий энергетический обмен [104].

Здесь возможно рассматривать нерадиационные эффекты средств, изначально назначаемых как противолучевые средства. Эффективность исследованных препаратов высветила не впервые самостоятельность психогений (даже при нормативных уровнях облучения) как существенного компонента итоговых последствий влияния ситуации облучения [112–115].

Средства повышения неспецифической резистентности организма

Собственно, цель применения средств, отображенная в названии, объединяет большинство, если не все вышеперечисленные группы ПЛС, сообразно конечному результату применения, фактически независимо от

конкретных механизмов действия. В практическом отношении многолетние исследования и привели к формулировке термина *«средства длительного повышения радиорезистентности организма»* [9], противолучевое действие которых рассматривается именно в связи с их способностью вызывать мобилизацию защитных систем организма и активизировать процессы пострадиационной репопуляции костного мозга с восстановлением всей системы крови за счет поддержания биосинтетических процессов адаптивного характера, повышения активности антиоксидантной системы организма и неспецифической резистентности (при этом названные средства позиционированы как необходимые при невозможности точного расчета оптимального времени приема радиопротекторов кратковременного действия).

Согласно [116], разнообразие веществ (*радиопротекторов или радиомодификаторов длительного действия*, как их называет автор) наталкивает на мысль о том, что в основе их действия лежит общий адаптационный синдром, повышающий неспецифическую резистентность организма.

Радиозащитное действие этих средств отнесено к пролонгированному облучению в дозах до 2 Гр для условий продолжительного пребывания на РЗМ с повышенным уровнем излучения. Как итог поиска и оценки возможностей применения рекомендованы поливитаминные комплексы различного состава, рибоксин (нуклеозид пурина), экстракт элеутерококка, настойка женьшеня [9]. Здесь же и место гепарина, обеспечивающего относительно длительное регуляторное влияние на кроветворную и иммунную системы, стимуляцию клеточных и гуморальных факторов системы неспецифической резистентности организма (строго говоря, разработанного для несколько больших доз облучения) [117].

При этом следует обратить внимание на то, что данные средства способны обеспечить повышение резистентности организма к действию неблагоприятных факторов и другой природы, т.е. они (средства) проявляют неспецифическое действие, и их специфичность в отношении ионизирующих излучений может быть обусловлена лишь выбором конкретной ситуации оценки их влияния на радиорезистентность организма, что кстати нисколько не уменьшает значимости целенаправленного поиска средств, проявляющих противолучевые свойства в данном диапазоне условий облучения организма.

Итак. отметим практически важный итог исследований конца 80-х годов XX века: для защиты от облучения в непоражающих сверхнормативных дозах существуют средства, пригодные для применения. Надо полагать, что вопрос об их совершенствовании и об альтернативности средств более эффективных и избирательно направленных на генез последствий облучения – это сфера конкуренции с будущим, которое отчасти уже наступило.

Оценка современных возможностей и перспектив фармакологического влияния на эффекты облучения в средних дозах

Поскольку диапазон средних доз неоднороден по механизмам развития эффектов, в свою очередь классифицируемых на детерминированные и стохастические, то объективно выделение как минимум двух целевых направлений в поиске средств защиты:

– поиск средств защиты клеточных популяций и восстановительных процессов (предупреждение и модификация тканевых реакций).
– поиск средств снижения канцерогенного риска (отдаленных последствий), что многими исследователями рассматривается в качестве основного.

Как можно охарактеризовать исследования в рамках первого целевого направления – разработки ПЛС нового поколения для предупреждения и модификации тканевых реакций? Судя по доступным данным, речь идет о дальнейшем развитии известных классов ПЛС, предложенных в прошлые годы, а также о распространении применения противолучевых средств, предназначенных для больших доз, в область средних доз.

Развитие известных классов ПЛС для применения при средних дозах

Речь идет о продолжении интереса к ПЛС преимущественно в «привычном» направлении – применении новых веществ (препаратов) пополняемого списка наименований для модификации обменных процессов, отвечающих за повышение радиорезистентности, в том числе в направлении углубления представлений о «специфичности» механизмов действия излучений в средних дозах.

В группе адаптогенов рассматривается фитостероид экдистерон [118], биологическая активность которого для человека представляется в регуляции мембранных клеточных рецепторов и сигнальных (вторичных медиаторных) систем [119–121]. Показано анаболическое действие соединения на костную и мышечную ткань [122, 123], благоприятное влияние на физическую выносливость животных и человека [124–126]. Для клинической практики не меньшее значение имеет иммунотропное [126, 127], анаболическое и «пролиферативное» действие соединения на клетки и ткани человека [128–130]. Перспективным является применение соединения как метаболического средства с адаптогенным действием и благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему [131], а также с эффективным антиоксидантным действием при поражениях различного генеза [132, 133].

По-прежнему обозначены витаминно-минеральные комплексы (в качестве БАД), фторхинолоны [134, 135], и другие возможности влияния на липопероксидацию, сопровождающуюся изменением состава и структуры биомембран и регуляторно-метаболическими нарушениями гомеостаза [69].

В исследованиях высокомолекулярных соединений (ВМС), как представляется, обеспечивается достижение итоговых эффектов, когда влияние макромолекулы обобщенно объясняется повышением неспецифической/перекрестной резистентности, оптимизацией энергетического или пластического обмена и прочими интегральными понятиями (стимулирующее влияние на мононуклеарные и полиморфноядерные фагоциты, комплемент, интерферон, лизоцим и др.); стимуляцией *«нейроиммуноэндокринной системы с активацией отдельных осей регуляции (гипофиз-адреналовой, гипоталамус-тимической и гипофиз-тиреоидной)»*, преобладание которых зависит от природы, дозы и схемы применения лекарственного средства; на уровне отдельных тканей, в том числе радиочувствительных, отмечаемые гормональные сдвиги сопровождаются повышением реактивности и мощности антиоксидантной системы; возможным непосредственным субстратным регулированием антиоксидантной системы и биосинтетических процессов, важных для пострадиационной репарации тканей организма (при применении природных антиоксидантов, витаминов, нуклеотидов, олигопептидов, аминокислот и других соединений в виде пищевых добавок) и т.п. [8, 53].

Распространение ПЛС, предназначенных (рассматриваемых, разрабатываемых) для больших доз, в область средних доз

Основой такого возможного применения может быть то, что при средних дозах присутствуют механизмы эффектов (тканевых реакций), аналогичные тем, что на-

блюдают и при больших дозах, для которых эффективность названных средств доказана.

В ряде публикаций описано применение или назначение таких средств напрямую для задач защиты при облучении в средних дозах [136, 137], в других публикациях авторы ограничиваются смысловым обоснованием такой идеи или принципиальной оценкой использования свойств и порядка применения для иных целей.

Рассмотрим ***радиомитигаторы*** в рамках относительно нового представления о составе этой группы и ее назначения согласно предлагаемой новой классификации противолучевых средств [138].

Для средних доз возможный (и дискуссионный) интерес могут представлять радиомитигаторы, позиционируемые авторами для *«предупреждения и снижения выраженности острых эффектов облучения, а также отсроченных и отдаленных последствий до манифестации клинических проявлений».*

Подобный интерес базируется на общности патогенеза детерминированных эффектов от облучения в средних и в больших дозах, а также в связи с применением радиомитигаторов в режиме «после облучения» (что для пролонгированного/фракционированного воздействия в средних дозах практически означает «в ходе его»).

Согласно [138], радиомитигаторы являют собой единую группу противолучевых средств разных классов со сходным конечным эффектом – повышением радиорезистентности клеток и тканей и ускорением репарации, куда отнесены опять же цитокины, антиоксиданты, стероиды, иммуномодуляторы и даже классические радиопротекторы (в этом случае следует констатировать определенное совпадение целей применения средств защиты от облучения в средних и в больших дозах).

Какие же средства из числа предлагаемых радиомитигаторов можно «рассматривать» не только для поражающих доз, но и для средних доз при применении после или в процессе облучения? Вопрос открыт и нуждается в обсуждении (табл. 1).

Что касается ориентации ряда предложенных радиомитигаторов на механизмы развития отдаленных детерминированных эффектов, обусловленных воспалением (применительно к облучению в больших дозах), то по-видимому следует предполагать возможность реализации свойств таких противолучевых средств и в области непоражающих доз (хотя описания таких эффектов в числе последствий для нашего случая в литературе не встретились). Тем более, что в цели медикаментозной профилактики предлагается включать *«фиброзы в локальном проявлении, раннее старение, сокращение продолжительности жизни в интегрированном виде, выходящие на передний план при протяженных, чаще всего полифракционированных воздействиях, при длительных космических полетах, у лиц, вовлеченных в радиационные аварии…»* [139]). Это корреспондируется и с тем, что ранние (в течение дней – недель) тканевые реакции на облучение в случае, если пороговая доза была превышена, могут иметь воспалительный характер из-за высвобождения клеточных факторов, или они могут носить характер реакций, возникающих в результате убыли клеток. Поздние тканевые реакции (через месяцы – годы после облучения) могут иметь общий характер, поскольку они являются прямым результатом повреждения данной ткани [140].

Современные достижения в области расшифровки генной экспрессии элементов антиоксидантного ответа и, в целом, цитогенетической регуляции горметических процессов, свидетельствуют о важной роли активации клеточных путей Nrd2/Keepl и Sirtuin/FoxO при пода-

Таблица 1

Оценка применимости рекомендованных (объявленных) радиомитигаторов [138] для цели применения в условиях низкомощностного облучения в средних дозах

Evaluation of the applicability of recommended (announced) radiomitigators [138] for the purpose of use in conditions of low-power irradiation in medium doses

Группа (соединение)	Ориентация на механизмы (стадию) развития радиационного эффекта	Оценочные перспективы применения к средним дозам
Аминотиолы, индолилалкиламины	На физико-химическую стадию повреждений (требуются значительные количества вещества, сильное действие)	Теоретически – да, практически – проблематично (кратковременный эффект), повторное и многократное применение не изучено в достаточной мере, в том числе для пониженных доз радиопротекторов
Стероиды (5-андростендиол, 5-АЕД)	На механизмы биологической стадии	Есть в отношении влияния на отдаленные эффекты; проблематично длительное или многократное применение
Антиоксиданты (генистеин-изофлавон)	На механизмы биологической стадии	Неопределенны в связи с начальной стадией исследований
Мелатонин	На физико-химическую стадию повреждений	Мало исследованы
Фенозан калия	На механизмы биологической стадии, влияет на репарацию ДНК	Не исследован
Растительные полифенолы (диэкол, семазол, феруловая кислота)	На механизмы биологической стадии	Не исследованы
α-Токоферол	На механизмы биологической стадии (повреждения генома)	Существует, мало исследованы
Инозин (рибоксин)	На физико-химическую стадию повреждений	Относительно определены
Гуанозин	На механизмы биологической стадии	Не исследованы
Агонисты ИЛ-10; ИЛ-6; ИЛ-8; антагонисты ФНО-α; ФНО-β Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др.	На механизмы развития отдаленных детерминированных эффектов, обусловленных воспалением (от облучения в больших дозах)	Не исследованы, возможны
Аминотиолы (амифостин)	На механизмы развития отдаленных стохастических эффектов (стимуляция репарации ДНР ДНК)	Существуют, мало исследованы

влении транскрипционного фактора NF-kB. О роли подавления провоспалительных процессов, связанных с активацией транскрипционного фактора NF-kB, в снижении фибротических пострадиационных процессов свидетельствуют успешные испытания ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также его рецепторов, в профилактике и лечении радиационных поражений легких, почек печени [48].

Отмечается необходимость дальнейшей экспериментально-клинической оценки средств этой группы по их эффективности и безопасности, лицензированию в качестве противолучевых лекарственных средств, а также поиска перспективных радиомитигаторов среди ингибиторов радиационно-индуцированного апоптоза и лигандов для модуляции внутриклеточных сигнальных путей, что определяет стратегию разработки фармакологической профилактики и ранней терапии радиационных поражений [142].

Генистеин

Вещество представляет интерес в контексте результатов исследований, показавших отчетливую радиозащитную эффективность при поражающих дозах [64, 142–144]. Согласно обобщению американских источников [145, 146], сделанному в работе [142], Genistein (4',5,7-trihydroxyisoflavone, BIO 300™), является ингибитором тирозинкиназы, модулятором клеточного цикла; защищает костный мозг, кишечник, легкие. Повышает выживаемость, характеризуется возможностью перорального приема, минимальными токсическими побочными эффектами. Радиозащитные свойства генистеина проявляются как при профилактическом, так и при терапевтическом введении, хотя и ограничены временным окном эффективности ~24 ч (что, однако, относится к острому облучению).

Генистеин, как представитель группы изофлавоноидов, проявляющий свойства ингибитора протеинкиназы, способен ингибировать ангиогенез опухолевой ткани и обладает противовоспалительным действием [147,148], и в соответствии со своей химической структурой проявляющий антиоксидантные свойства [149]. Радиозащитная активность генистеина, как полагают, в значительной степени определяется сильной антиоксидантной активностью соединения [150].

Еще больший интерес к препарату был вызван открытием в 1987 г. факта того, что генистеин является специфическим ингибитором тирозинкиназы белка [151], а следовательно, способен регулировать механизмы внутриклеточной сигнализации, в том числе пролиферацию клетки. Согласно обзору [144], природный генистеин обладает противоопухолевыми свойствами, которые реализуются через регуляцию молекулярных сигнальных каскадов клеточного цикла и апоптоза (активацию и ингибирование соответствующих белков-мишеней), не исключается наличие подобного эффекта в стволовых кроветворных клетках, что значимо для радиорезистентности (речь идет о способности генистеина останавливать клеточный цикл в определенной фазе), а также в перерожденных клетках (индукция апоптоза).

Можно полагать, что и при средних дозах соединение будет небесполезно, хотя данные о применимости генистеина для таких условий не встретились.

Средства рецепторного действия

Как отмечено в [69], полипептиды, полисахариды, полинуклеотиды ДНК оказывают противолучевое действие как до, так и после облучения – во вторую стадию развития радиационного поражения при конкуренции процессов поражения и восстановления на субклеточно-клеточном уровне (прежде всего в системе иммунитета) в период первых 24 ч после начала облучения. Автор предложил наименование таких веществ – цитомодуляторы, обладающие свойством воздействия на рецепторы. Применительно к теме настоящей статьи (протяженного облучения в средних дозах) мнение автора можно интерпретировать как «действие в процессе облучения». В таком толковании эта группа представляет интерес (с учетом малой изученности для средних доз).

К направлению профилактики детерминированных эффектов следует отнести и актуализированный класс лекарственных препаратов с иммуно- и гемопоэтической направленностью действия – цитокинов (эндогенных иммуномодуляторов).

Это направление является в некотором смысле продолжением применения в недавнем прошлом высокомолекулярных субстанций, базировавшегося на концепции модулирования биохимико-клеточной стадии развития эффекта облучения посредством активизации иммуногемопоэза (реализация через цитокины) [139, 152]. Речь идет о применении высокомолекулярных индукторов ИЛ-1 – через рецепторы цитокинов /наиболее эффективными были липополисахариды [153], пептидогликаны – глюкан, хитозан, биополимеры типа РС-10 [152, 69]) и среднемолекулярные индукторы, действующие через Toll-like рецепторы (флагеллин) [155].

Радиомодификаторы, использующие толл-подобные и цитокиновые рецепторы, запускают сложную, длительную и физиологичную реакцию, ассоциирующуюся с понятиями (феноменами) воспаления, цитокиновой сети, мобилизации клеток из стволового пула, антиоксидантной защиты. Другие цитокины, составляющие вместе с ИЛ-1 группу так называемых провоспалительных цитокинов (фактор стволовой клетки – SCF; ИЛ-6, фактор некроза опухоли – ФНО, ряд других), также обнаружили противолучевое действие [152].

Следует отметить, что общая тенденция развития исследований и разработок радиопротекторов, вытекающая из существа новейших исследований [156], сводится к выбору новых препаратов, среди которых – вещества рецепторного действия. По мнению [152], прежние гипотезы о перехвате водных радикалов уступили место гипотезам, связанным с механизмом действия через разнообразные рецепторы на клеточных мембранах: адрено-, холино-, гистамино-, серотонино- рецепторы и ряд других (при использовании низкомолекуляярных радиопротекторов), а также через толл-подобные рецепторы для индукторов цитокинов и селективные рецепторы для конкретных цитокинов.

В известной степени объективно обозначен переход интересов в области изучения классических радиопротекторов и радиомитигаторов к веществам рецепторного действия. В таком контексте можно представить необходимость рассмотрения ПЛС рецепторного действия и для средних доз (за счет активной или специфичной части макромолекулы), Речь идет о молекулярно-биологических подходах, примеров которых уже не мало.

Одним из таких средств рецепторного действия рассматривается вещество или препарат флагеллин (точнее, его усовершенствованный дериват CBLB502, он же энтолимод). Вещество обладает сродством к рецепторам (именуемым как TLR5 или толл-подобные), обусловливающим предупреждение гибели радиочувствительных клеток (антиапоптозный эффект). Флагеллин характеризуется низкой токсичностью и достаточно высокой РЗЭ при профилактическом применении [142, 152, 157–160].

Согласно обобщению [142], флагеллин (Entolimod™) представляется как активатор NF-kB, стимулятор G-CSF,

иммуномодулятор (агонист TLR-5). Обладает свойством фиксации свободных радикалов.

Для средних доз и протяженного (фракционированного) облучения важным является факт эффективности флагеллина, применяемого как до, так и после облучения [157]. Флагеллин, являющийся активатором врождённого и адаптивного иммунитета, при введении после облучения проявлял РЗЭ в меньших дозах, чем это требовалось при профилактическом введении. Этот факт наталкивает на мысль о том, что при фракционированном облучении такой уменьшенной дозы препарата может быть достаточно (при отсутствии потребности в профилактике острых поражений), что сделает возможным и повторное (курсовое) его применение. Такое ожидание применимости флагеллина базируется на пристальном внимании исследователей к нему. Современные возможности молекулярной биотехнологии позволяют воспроизводить генно-инженерные аналоги лигандов толлподобных рецепторов, что открывает новые перспективы в радиационной фармакологии, по-видимому и для эффектов от облучения в средних дозах [158–160].

Беталейкин был использован в эксперименте и как средство защиты от пролонгированного облучения с низкой мощностью дозы [152]. Профилактическое и раннее терапевтическое применение препарата ИЛ-1β предотвращало развитие снижения количественных показателей белой крови, а также ускоряло их восстановление после окончания радиационного воздействия в условиях рентгеновского пролонгированного облучения с низкой мощностью дозы [161, 162].

Подобных исследований мало, однако здесь в принципе важно, что препарат эффективен при курсовом применении в процессе фракционирования дозы.

Возможность принципа влияния через эффекты интерлейкина -1β при средних дозах может базироваться и на косвенных данных, в частности: применение ИЛ-1β в условиях фракционированного облучения позволяет уменьшить выраженность лейкопенического синдрома, сопровождается активацией продукции эндогенных гемопоэтических ростовых факторов, инициированием синтеза ферментов репарации, стимуляцией иммунитета и неспецифической резистентности организма, [162, 163, 165].

По данным [166–168], интерлейкин-1 обладает эффективностью при пролонгированном (низкомощностном, однако в высокой дозе) и фракционированном облучении как в ходе облучения, так и после его окончания. Есть основание полагать, что решающее значение, как и при его лечебном действии при облучении с высокой мощностью дозы, имеет активизация ядерного транскрипционного фактора NF-κB, стимулирующего деление клеток и тормозящего апоптоз [168]. Противолучевой фармакологический сигнал рассматривается в аспектах разработанных представлений о внутриклеточных сигнальных цепочках, включающих рецепцию, трансдукцию сигнала, транскрипционные факторы и эффекторные молекулы/факторы [169]. Последние формируют состояние повышенной радиорезистентности (или «позитивного» развития пострадиационных процессов).

Из представителей такой сигнальной цепочки может быть отобран индикатор/маркер повышенной радиорезистентности/противолучсвой эффективности для группы ПЛС или отдельного препарата [69].

В эксперименте *in vitro* облучение крови человека в дозах до 50 сГр привело к изменению синтеза и продукции цитокинов: поверхностной (мембранной) и внутриклеточной форм цитокинов ИЛ-1*β*, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-*α* (методы проточной цитофлуориметрии и иммуноферментного анализа), что связывают с инициацией в дальнейшем апоптотических процессов в иммунной системе [15] .

Параллельно с этими разработками проводятся работы по исследованию противолучевой активности низкомолекулярных СОД-миметиков. Изучается возможность повышения радиорезистентности с помощью пересадки в клетки костного мозга генов, отвечающих за биосинтез СОД. Поскольку костный мозг содержит все компоненты антиоксидантной системы, но их уровень в несколько раз ниже, чем в паренхиматозных органах, то это может быть одной из причин высокой радиочувствительности его клеток [170, 171]. В связи с этим стали разрабатывать методы экспрессии генов, стимулирующих продукцию ферментов антиоксидантной системы, например, Mn-СОД [172, 173]. С этой точки зрения весьма интересными представляются данные о способности серосодержащих радиопротекторов активировать ядерный транскрипционный фактор NF-kB, приводящий к экспрессии гена Mn-СОД и тем самым стимулирующий продукцию ферментов антиоксидантной системы [137, 172].

В рамках ***второго целевого направления*** – разработки средств снижения канцерогенного риска (генотропных средств), перспективы просматриваются в исследованиях молекулярных путей повышения устойчивости геномов к радиационным повреждениям (к индукторам канцерогенеза) – с одной стороны, и, с другой стороны, увеличения «*радиочувствительности сенситивных к излучению клеточных популяций»* [176] с целью апоптотического и некроптотического устранения потенциально канцерогенных клеточных единиц, что потребует химической (экзосоединениями) и биологической (возможно, индукцией эндогенных систем) модификации каскадных механизмов трансдукции сигнала к апоптозу и реакций на повреждения ДНК [176, 177].

Получили развитие оценки антимутагенов (антимикробного протеина пуротионина и краун-соединений [178]; дипептидов, обладающих иммуномодулирующими и мембранопротективными свойствми [179]), протекторных свойств ноотропных аминокислот (триптофан, глутамин, лизин с добавлением цинка и виноградного масла) [180].

Исследованы производные 2,5-дифенил-1,3-оксазола (ДФО), предложенные в качестве радиопротекторов с нетрадиционным характером действия на основе способности поглощать энергию ионизирующего излучения и трансформировать ее в «световую» (мыши, 12 сГр, оценка параметров ПОЛ в крови по накоплению ТБК-активных продуктов и микровязкости мембран эритроцитов методом ЭПР спиновых зондов). Обнаружена радиозащитная эффективность препаратов по изученным показателям. Авторы полагают, что ДФО способен взаимодействовать со свободными радикалами и тем самым оказывать защитное действие. Полученные результаты рассматривают в качестве основы для получения новых препаратов нетрадиционной структуры, обладающих радиозащитными свойствами [81].

С позиций патогенетического предотвращения нестабильности генома, как возможной предшественницы злокачественной трансформации облученных клеток, большое внимание привлекает функционирование *p53*-зависимой системы сохранения стабильности генома. Для повышения активности белка *p53* предложены ингибиторы MDM2, инактивирующего указанный белок. Проводятся исследования системы регуляции функционирования *p53* со стороны различных микро РНК,

а также влияния пептидов, выделенных из проростков пшеницы и семян чернушки, на активность генов *p53* и ряда микро РНК [181].

Анализируется возможность изменения радиочувствительности клеток при воздействии на сигнальные пути, запускающие программы клеточной гибели или пролиферации. Рассматриваются подходы направленного воздействия на *p53*-зависимую систему для увеличения пострадиационной выживаемости, а также значимость этой системы в формировании отдаленных последствий лучевого воздействия [182].

Одним из перспективных направлений в современной медицине, связанным с бурным развитием высокотехнологичных методов молекулярной биологии, является создание генотерапевтических препаратов. Следует отметить, что на сегодня генотерапевтическое направление в лечении лучевых поражений, несмотря на свой высокий потенциал, развито недостаточно [183].

Векторы, используемые для переноса генов в клинических испытаниях генной терапии (генотерапевтические векторы), можно разделить на вирусные и невирусные. Наиболее подробно изученными, безопасными и удобными в применении являются методы доставки генетического материала с помощью невирусных систем, в частности, плазмидных векторов.

Одной из многообещающих стратегий является избыточная экспрессия эндогенных антиоксидантов посредством введения их трансгенов *in vivo*. В последние десятилетия большая часть научных исследований в области генной терапии радиационных поражений сконцентрирована именно на изучении потенциала генов супероксиддисмутазы (СОД) [184–186]

Радиационное воздействие на организм приводит к *p53*-зависимому апоптозу радиочувствительных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). При этом известно, что транскрипционной мишенью для *p53* является проапоптотический белок PUMA (*p53-upregulated modulator of apoptosis).* Угнетение экспрессии гена PUMA с помощью генной терапии с использованием репрессора транскрипции *SNAI2* (Snail Family Zinc Finger 2) может стать потенциальным подходом для подавления радиационно-индуцированного апоптоза [187].

Показано, что блокирование радиационно-индуцированного апоптоза способно повышать выживаемость облученных животных. Так, применение *α*-пифитрина – специфического ингибитора белка *p53* (ядерного белка, регулирующего апоптоз) обеспечивает 100 % выживание мышей при облучении в дозе ЛД60/30 [188]. Но поскольку апоптоз является естественным процессом удаления дефектных клеток из клеточной популяции, вопрос об отдаленных последствиях применения ингибиторов апоптоза у облученного организма должен быть изучен особо [189]. Другим примером низкомолекулярного биорегулятора, обладающего радиозащитной активностью, является фенилбутират – ингибитор гистоновой деацетилазы [190].

В настоящее время в качестве средств ранней терапии радиационных поражений изучают цитокины, посредством которых осуществляется скоординированное межклеточное взаимодействие, регуляция кроветворения, иммунного ответа, а также клеточного цикла в различных тканях [191–193]. Однако низкий уровень эндогенного синтеза цитокинов недостаточен для реализации их защитных эффектов в полной мере, а применение рекомбинантных препаратов может быть связано с проявлением серьёзных побочных эффектов и риском развития аутоиммунных осложнений [193]. В связи с этим использование генотерапевтических препаратов, способных доставить гены целевых цитокинов в клетки-мишени и обеспечить их достаточную экспрессию на протяжении длительного времени, представляется перспективной концепцией в вопросе радиационной защиты человека.

Для стохастических эффектов оценки радиомитигаторов, предложенных в работе [138], представлены в табл. 1 и 2.

В последние годы появились экспериментальные данные, свидетельствующее о том, что процесс аутофагии является одним из внутриклеточных механизмов, регулирующих не только продолжительность жизни клеток, но и их радиорезистентность. Аутофагия приводит к изоляции и разрушению с помощью лизосомальных ферментов старых или поврежденных клеточных органелл, а также фрагментов цитоплазмы [195]. Отмечено, что воздействие целого ряда факторов физической (прежде всего, гипоксия) или химической (препараты ресвератрол, карбамазепин и β-меркаптоэтиламин) природы, повышающих радиорезистентность клеток, сопровождается активацией аутофагии [196]. Однако вопрос о перспективности использования активаторов аутофагии как радиопротекторов и радиомитигаторов пока еще не нашел экспериментального подтверждения [197].

Заключение

В последние годы систематика противолучевых средств претерпела изменения [69, 197–199,]. Авторами классификаций предусматривается отдельный класс ПЛС для средних доз (вместе с этим предложены и соответствующие препараты, подчас новые и даже неожиданные), а средства именуют по разному, что отражает желаемые свойства и учет ожиданий практики.

Так, согласно работам [6, 200–203], речь идет о *«профилактических средствах снижения неблагоприятных последствий пролонгированного радиационного воздействия с низкой мощностью дозы» (стимуляторы радиорезистентности, радиомодификаторы пострадиационных репаративных процессов, средства биологической защиты)».*

В относительно более ранней классификации ПЛС [6] названные «стимуляторы радиорезистентности» противопоставлены классическим радиопротекторам. Позже такие средства предложено называть *«радиомодуля-*

Таблица 2

Оценка применимости рекомендованных радиомитигаторов [138] в условиях низкомощностного облучения в средних дозах в интересах профилактики отдаленных стохастических последствий

Evaluation of the applicability of the recommended radiomitigators [138] under conditions of low-power irradiation in medium doses in the interests of preventing long-term stochastic consequences

Соединение	Ориентация на механизмы радиационного эффекта	Оценочные перспективы применения к средним дозам
Авотермин	На механизмы развития отдаленных стохастических эффектов (стимуляция репарации двухнитевых разрывов ДНК)	Существуют, мало исследованы
Линдан	На механизмы развития отдаленных стохастических эффектов (ингибирование медиаторов «щелевого контакта» – коннектинов)	Существуют, мало исследованы
Ресвератрол	На стимуляцию экспрессии белков-сиртуинов (обладающих гистондеацетилазной или монорибозилтрансферазной активностью) – ускорение репарации ДНК	Не исследованы

торами» [48, 69, 203, 204], представляемыми группой разнообразных по химической структуре и характеру действия соединений (препаратов), большинство которых рассмотрены выше. Важно, как автор «ограничивает» сферу механизмов действия представителей группы: *«радиомодуляторы или биологические протекторы – лекарственный средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к действию неблагоприятных факторов среды, включая ионизирующие излучения, со снижением риска канцерогенного эффекта и сокращения биологического возраста посредством модуляции генной экспрессии, в том числе через «субстратное» обеспечение адаптационных сдвигов, влекущих за собой повышение антиоксидантной защиты организма»* [203].

Согласно [69, 116] ПЛС для средних доз представляются как средства профилактики отдаленных последствий и в виде лишь «*предполагаемой группы в силу слабой изученности механизмов формирования таких последствий и их возможных модификаторов».* Автором подчеркивается, что эта группа характеризуется неоднородностью химического состава и свойств, не может быть структурирована по какому либо критерию, состав ее как в прошлые годы практически неизменен (природные вещества из растений, бактерий, животных тканей, гипотензивные препараты, цитостатики и зоотоксины, антиоксиданты, адаптогены и иммуномодуляторы и др.).

Некоторые отличия от вышеприведенного состава можно усмотреть в Публикации 118 МКРЗ, где в качестве модификаторов биологического ответа, повышающих порог доз и уменьшающих поздние реакции во многих тканях названы опять же *антиоксиданты, нейтрализаторы свободных радикалов, а также ингибиторы апоптоза, противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), факторы роста, цитокины и др.* [137].

Отмечено, что важным является ответ на вопрос: смогут ли препараты из известных классов ПЛС (радиопротекторов, радиомодификаторов) изменять не только ранние, но и поздние эффекты облучения, или для этого потребуются новые, еще не исследованные вещества; «*медикаментозно необеспеченными остаются отдаленные последствия радиационных воздействий на человека*», что и определяет приоритеты в развитии антимутагенов профилактической направленности, способных затормозить или даже предотвратить развитие пострадиационной нестабильности генома (стабилизаторы генома, при главной роли белка *p53*, регулирующего процессы репарации и апоптотической элиминации поврежденных геномов), а так же в выборе критериев оценки (экспрессия гена *p-53*, экспрессия микро-РНК, двунитевые разрывы ДНК, состояние системы гемопоэза) [139].

Исходя из текущего анализа вопроса, можно констатировать, что большинство новейших представителей этих веществ характеризуются лишь демонстративным уровнем действия, недостаточностью данных о механизмах эффектов, препараты представляют интерес пока с теоретической точки зрения, не доведены до клинических исследований.

Превалирует скрининговый подход, тогда как требуется изучение молекулярно-генетических основ действия излучений и фармсредств для раннего периода и непосредственного выхода опухолей/мутаций в отдаленный период; ряд средств экзотичны (например, БАДы) и рассматривать их серьезно нет оснований [55]. Особенностью относительно «развитых» препаратов в эксперименте является известное несовпадение результатов оценки противолучевой эффективности у грызунов и крупных животных (с учетом побочных эффектов) [69]. Справедливо отмечено в [116], что в деле разработки ПЛС для средних доз прогресса нет.

Отношение к разнообразию состава рассматриваемых средств сводится к признанию продолжения поиска в разных направлениях. Так, по мнению [205], должны использоваться современные представления о неспецифических ответах клетки на экстремальные воздействия и о манифестации этих ответов экспрессией белков. Не должны остаться без внимания представления о ведущей роли в реализации радиационных поражений генома и апоптотической гибели клеток активных форм кислорода и оксида азота, метаболически генерируемых пораженными митохондриями. Ценность этих представлений будет проверяться по оценке противолучевой эффективности селективной доставки даже известных радиопротекторов в митохондрии, эффективности ингибиторов NO-синтазы, нитроксидов, новых антиоксидантов и других препаратов, диктуемых новыми представлениями.

Принципиально новым интересом в поиске средств модификации стохастических последствий может быть система трансдукции сигнала в ответ на повреждение ДНК в интересах стимуляции апоптотического очищения от клеток с нестабильным потенциально канцерогенным геномом [139, 206–208], в отличие от ингибирования апоптоза при защите от детерминированных эффектов в больших дозах [101, 116, 174]. При этом в последние годы исследования радиопротекторов как раз и проводят в плане ингибирования механизма апоптоза [29, 50, 51, 174]. Применительно к космическим полетам формулируется «перманентный процесс фармакологической профилактики отдаленных последствий лучевого поражения» [198].

Таким образом, в итоге анализа возможно сделать следующие заключения:

1. Общая тенденция в исследованиях прошлых лет к поиску средств, действующих по различным патогенетическим направлениям влияния на радиационные эффекты низкомощностного облучения в средних дозах, сохраняется.
2. В настоящее время перечень веществ в исследованиях сократился по сравнению с таковым в период 1980–1990-х гг. XX века, что отражает снижение масштабов работ и в России, и в мире, а также переход к более избирательно действующим веществам.
3. Позиционированы новые вещества, ориентированные на вновь установленные радиационные эффекты немишенного типа, хотя и весьма небольшого списка.
4. Имеют место преимущественно лабораторные исследования без перехода к экстраполяционному ряду животных и без прогнозных оценок исследуемых веществ по отношению к человеку.
5. Не найдены основания для аргументированной замены существующих средств, рекомендованных в области средних доз (витамино-аминокислотные комплексы, адаптогены, рибоксин).
6. Новые направления профилактики стохастических эффектов обозначены, однако лишь в рамках теории, до практического применения – неопределенное время в связи высокотехнологичным дорогостоящим производством высокомолекулярных (генноинженерных) продуктов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю. К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 2. Обзор патогенетических направлений применения противолучевых средств в эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 4. С. 101-112.
2. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Гипотеза эндогенного фона радиорезистентности. М.: Изд-во МГУ, 1980. 175 с.
3. Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н. Новые пути поиска химической защиты от лучевого поражения Т.3 // I Всесоюзный радиобиологический съезд. 1989. С. 730-732.
4. Бак З., Александр П. Основы радиобиологии. М.: Издательство иностранной литературы, 1963. 500 с.
5. Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б. Лучевой оксидативный стресс и проблема химической защиты // IV Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Т.2. Моска, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 414.
6. Легеза В.И., Владимиров В.Г. Новая классификация профилактических противолучевых средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т.38, № 3. С. 416-425.
7. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Назаров В.Б., Тимошевский А.А. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений: Уч. пособие. СПб.: Фолиант, 2011. 92 с.
8. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений / Под ред. Гладких В.Д. М.: Комментарий, 2017. 304 с.
9. Порядок применения и определения потребности в лекарственных средствах, используемых при радиационных поражениях в Вооруженных Силах Российской Федерации: Методические указания. Утв. Начальником ГВМУ МО РФ. М., 2015. 31 с.
10. Иваненко Г.Ф., Бурлакова Е.Б. Влияние ионизирующего излучения с низкой мощностью дозы на состояние тиолдисульфидной системы и липидных антиоксидантов в плазме крови // Радиация и риск. 2017. Т.26, № 4. С. 111-123.
11. Иваненко Г.Ф., Бурлакова Е.Б. Реакция системы антиоксидантов у людей на применение поливитаминов при действии радиации в малых дозах. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тез. докл. Российской научной конф. с международным участием, СПб, 19-20 мая 2011 г. СПб: Фолиант, 2011. С. 226.
12. Устинова А.А. Компенсаторная индукция компонентов системы микросомальных монооксигеназ на ранних этапах хронического радиационного стресса. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тез. докл. Российской научн. конф. с международн. участием, СПб, 19-20 мая 2011 г. СПб: Фолиант, 2011. С. 146-147.
13. Усанова О.В., Борисова В.В., Малаховский В.Н. Эффективность длительного применения радиопротекторов-антиоксидантов в условиях хронического радиационного воздействия // Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях: Материалы конф. СПб., 1992. С. 167-168.
14. Макар В.Р., Семилетова Н.В., Галибина И.В. и др. Цитотоксические эффекты острого γ-облучения // Радиобиол., радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Т.1. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 60.
15. Калинина Н.М., Солнцева О.С., Бычкова Н.В. и др. Изменение синтеза и продукции цитокинов в результате воздействия ионизирующих излучений в малых дозах // Радиобиол., радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Т.1. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 26.
16. Оганесян Н.М., Эмери И., Погосян А.С. и др. Применение антиоксидантных препаратов при лучевых повреждениях Т.2 // Радиобиол., радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 201-202.
17. Олейник С.А., Барабой В.А., Скалецкий Ю.Н. и др. Фармакологическая защита личного состава, задействованного на мероприятиях по ликвидации последствий ядерных аварий Т.2 // Радиобиол., радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 202-203.
18. Рябченко Н.И., Иванник Б.П., Дзиковская Л.А. и др. Эффективность защиты от облучения и стресса повышается при использовании комплекса антиоксидантных средств с бета-каротином Т.2 // Радиобиол., радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 210-211.
19. Чертков К.С., Андрущенко В.Н., Вернигорова Л.А. и др. Основные пути медицинского обеспечения радиационной безопасности при межпланетных полетах Т.2 // Радиобиол., радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 216-217.
20. Жаковко Е.Б., Красильников И.И. Разработка средств, ослабляющих цитогенетические эффекты малых доз ионизирующих излучений Т.2 // Радиобиол., радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 176-177.
21. Заичкина С.И., Розанова О.М., Клоков Д.Ю. и др. Закономерности формирования радиационного адаптивного ответа в клетках костного мозга мышей *in vivo* Т.1 // IV Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 291.
22. Порохняк-Гановская Л.А., Руднев М.И., Чеботарев Е.Е. и др. Протекторные свойства комбинаций витаминов, микроэлементов и аминокислот в условиях воздействия внешнего ионизирующего облучения в малых дозах Т.2 // IV Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 429.
23. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и др. Профилактика отдаленных последствий внешнего и внутреннего облучения при помощи витамина А и его предшественника – бета-каротина // VII Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 21-24 октября 2014 г. М., 2014. С. 145.
24. Беляев И.К., Жорова Е.С., Журавлев В.Ф. и др. Радиозащитные и противоопухолевые эффекты отечественных субстанций бета-каротина // Материалы IV Конф. «Химия, фармакология и механизмы противолучевых средств». М., 1990. С. 8-10.
25. Подлуцкий Ф.Я., Газиев А.И. Использование витаминов и антиоксидантов для снижения частоты мутаций, индуцированных гамма-радиацией // Материалы конф. «Прикладные аспекты радиобиологии». М., 1994. С. 38.
26. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и др. Профилактика радиационного канцерогенеза при помощи витамина А и его предшественника бета-каротина (экспериментальные и клинические исследования) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т.60, № 3. С. 65-78.
27. Аклеев А.В. Модификация радиационных иммунных ответов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т.49, № 5. С. 517-527.
28. Кудяшева А.Г., Андреева Л.И., Володин В.В. Биохимические механизмы клеточных адаптивных реакций при хроническом низкоинтенсивном облучении и действии фитоэкдистероидного препарата серпистен // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Российской научной конф. с международн. участием, СПб, 19-20 мая 2011 г. СПб: Фолиант, 2011. С. 233.
29. Kunwar A., Jayakumar S., Bhilwade H.N., et al. Protective Effects of Selenocystine Against γ-Radiation-Induced Genotoxicity in Swiss Albino Mice // Radiat. Environ. Biophys. 2011. V.50, No. 2. P. 271-280.
30. Павловская Т.Е., Гесслер Н.Н., Харченко Л.И. О радиопротекторных свойствах витамина U Т.2 // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 204-205.
31. Боровков М.В., Шлякова Т.Г., Чернов Г.А. и др. Индометофен как новое средство повышения радиорезистентности организма на длительный срок Т.2 // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 163-164.
32. Шлякова Т.Г., Михайлов П.П. Радиозащитная эффективность индометофена при прролонгировноом облучении Т.2 (секции VII-XIV) // VI Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 25-28 октября 2010 г. М.: РУДН, 2010. С. 228.
33. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. Перспективы профилактики бета-каротином радиационных поражений гонад Т.3 // I Всесоюзный радиобиологический съезд. 1989. С. 689-690.
34. Владимиров В.Г., Красильников И.И. Радиопротекторы и теория радиозащитного эффекта Т.3 // I Всесоюзный радиобиологический съезд. 1989. С. 695-697.
35. Трикуленко А.В., Дацюк Л.А., Клевец М.Ю. Влияние совместного воздействия длительного рентгеновского облучения и витамина Е на интенсивность перекисного окисления липидов в системе крови // Механизмы действия малых доз: Тез. докл. III Международного симпозиума. Москва, 3-6 декабря 2002 года. М., 2002. С. 142.
36. Мизина Т.Ю., Ситникова С.Г. Модификация концентратом из сока облепихи отдаленных последствий радиационного воздействия Т.2 // IV Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл., Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 456.
37. Кудяшева А.Г., Володин В.В., Володина С.О. и др. Использование фитоэкдистероидов для коррекции последствий хронического гамма-излучения низкой мощности // Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация: Материалы конференции. 2012. С. 17.
38. Шевченко О.Г., Загорская Н.Г., Кудяшева А.Г. и др. Противолучевые свойства экдистероидсодержащих препаратов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, № 4. С. 501-508.
39. Книжников В.А., Шандала Н.К., Комлева В.А. и др. Профилактика отдаленных последствий облучения с помощью пищевых добавок Т.2 // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 184-185.
40. Иванов Е.В., Пономарева Т.В., Василенко С.А. и др. Биологически активные добавки к пище (БАД) как важное звено в профилактике радиационного канцерогенеза Т.2 // IV Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 420.
41. Меркушев Г.Н., Иванов Е.В., Василенко С.А. и др. Профилактика анемий у облученных животных с помощью пищевых добавок Т.2 // IV Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 455.
42. Грищенко В.А., Хижняк С.В., Грубская Л.В. и др. Использование препарата БАД FLP-MD для защиты организма в условиях ионизирующего облучения Т.II (секции VII-XIV) // VI Съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность): Тез. докл. М., 25-28 октября 2010 г. М.: РУДН, 2010. С. 183.
43. Вартанян Л.П., Иванов Е.В., Вершинина С.Ф. и др. Изучение антиканцерогенного действия глутапирона при хроническом γ-облучении крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т.44, № 2. С. 198-201.
44. Ивницкий Ю.Ю., Штурм Р. Выраженность некоторых пострадиационных изменений в организме мышей при профилактическом включении в рацион сукцината натрия. Активация кроветворения и радиорезистентность организма: Тез. докл. Всесоюзной научной конференции. Обнинск, НИИ медрадиологии АМН СССР. 1990. С. 19-20.
45. Свергун В.Т., Грицук А.И. Эффект перорального введения сукцината и глютамата на антиокислительную активность селезенки животных после однократного ионизирующего излучения в дозах 0,5 и 1 Гр. Малые дозы // Материалы международн. научн. конф., посвященной 25-летию Института радиобиологии. Гомель, 26-28 сентября 2012 г. Минск: Институт радиологии, 2012. С. 115-117.
46. Корытный В.С. Сравнительная характеристика эффективности потенциальных радиопротекторов при нестандартных формах облучения: Конф. IV. Химия, фармакол. и механизмы противолучевых средств. М., 1990. С. 28-30.
47. Рябченко Н.И., Конопляников А.Г., Иванник Б.П. и др. Использование модификаторов продукции оксида азота для защиты организма от лучевых повреждений и стрессовых воздействий Т.2 // IV Съезд по радиационным исследованиям. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 433.
48. Васин М.В. Радиомодуляторы как важный компонент биологической защиты от поражающего действия ионизирующего излучения // VII Съезд по

радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 21-24 октября 2014 г. М., 2014. С. 136.
49. Заводник Л.Б. Изофлавон генистеин-8-С-гликозид предотвращает окислительные нарушения структуры и функции микросомальных мембран печени крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т.43, № 4. С. 432-438.
50. Kunwar A., Bag P.P., Chattopadhyay S., et al. Anti-Apoptotic, Anti-Inflammatory, and Immunomodulatory Activities of 3.3'-Diselenodipropionic Acid In Mice Exposed to Whole Body γ-Radiation // Arch. Toxicol. 2011. V.85, No. 11. P. 1395-1405.
51. Thotala D., Chetyrkin S., Hudson B. et al. Pyridoxamine Protects Intestinal Epithelium from Ionizing Radiation- Induced Apoptosis // Free Radic. Biol. Med. 2009. V.47, No. 6. P. 779-785.
52. Методические рекомендации по использованию адаптогенов в качестве средств сохранения трудо- и боеспособности военнослужащих, работающих с источниками ионизирующего излучения. М., 1996.
53. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Гладких В.Д и др. Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров. М.: Комментарий. 2015. 304 с.
54. Жиляев Е.Г., Легеза В.И., Абдуль Ю.А. Эффективность средства фармакологической защиты организма от воздействия малых доз облучения // Военно-мед. Журнал. 1993. № 11. С. 15.
55. Рождественский Л.М. Средства противолучевой защиты и терапии: современное состояние, проблемы и перспективы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т.57, № 5. С. 72-82.
56. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. Радиационный риск для космонавтов. Радиобиологическое обоснование. М.: Экономика, 2009. 639 с.
57. Барабой В.А. Ионизирующая радиация, перекисное окисление и стресс // Вопросы теоретической и прикладной радиобиологии. М.: Наука, 1990. С. 60–72.
58. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты // Успехи химии. 1985. № 54. С. 1540–1558.
59. Иванов А.А., Уланова А.М., Ставракова Н.М. и др. Противолучевая эффективность лактоферрина // Радиац. биология. Радиоэкология. 2009. Т.49, № 4. С. 456-461.
60. Асадуллина Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И. Антиоксидантные свойства ксантозина при воздействии рентгеновского излучения // Фундаментальные исследования. 2011. № 10. С. 22-25.
61. Асадуллина Н.Р. Радиозащитные свойства ряда пуриновых соединений: Автореф. дис. … канд. биол. наук. М., 2012. 26 с.
62. Верещако Г.Г., Ходосовская А.М. Противолучевые свойства селенометионина с метионином // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Росс. науч. конф. с международн. участием. СПб: Фолиант, 2011. С. 219.
63. Миль Е.М., Албантова А.А., Бурлакова Е.Б. Влияние антиоксиданта фенозана и облучения в малой дозе на содержание белков p53 и bcl-2 у мышей разных линий // Радиац. биология. Радиоэкология. 2010. Т.50, № 1. С. 58-64.
64. Тарумов Р.А., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Противолучевые свойства современных антиоксидантов // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2012. № 13, 682-700.
65. Weiss J.F. Landauer M.R. Radioprotection by Antioxidants // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000. No. 899. P. 44-60.
66. Rekers P.E., Field J.B. Control of Hemorrhagic Syndrome and Reduction in X-Irradiation Mortality with Flavanone // Science. 1948. No. 107. P. 16-17.
67. Fild I.B., Rekers P.E. Studies of Effects of Flavonoids on Roentgen Irradiation Deases // J. Clin. Invest. 1949. No. 28. P. 746-751.
68. Landauer M.R., Srinivasan S.V., Shapiro A., et al. Protection Against Lethal Irradiation by Genistein // Int. J. Toxicol. 2000. No. 19. P. 37-43.
69. Рождественский Л.М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряжения со стадией развития лучевого поражения. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т.57, № 2. С. 117-135.
70. Моссэ И.Б., Плотникова С.И., Кострова Л.Н. и др. Сравнение антимутагенной эффективности токоферола и мелатонина при однократном и длительном облучении Т.2 // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 198-199
71. Горовой Л.Ф., Сенюк О.Ф. Защита человека от последствий хронического облучения малыми дозами проникающей радиации Т.II (секции VII-XIV) // VI Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 25-28 октября 2010 г. М.: РУДН, 2010. С. 181.
72. Пикалова Л.В., Легеза В.И., Горбунов В.А. Экспериментальное исследование генопротективных свойств эндогенного мелатонина при облучении // Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация: Материалы конференции. 2012. С. 18.
73. Легеза В.И., Иванов М.Б., Пикалова Л.В. Экспериментальное изучение генопротективных эффектов мелатонина при радиационном воздействии Т.II (секции VII-XIV) // VI Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 25-28 октября 2010 г. М.: РУДН, 2010. С. 63.
74. Пикалова Л.В., Легеза В.И., Горбунов В.А. Экспериментальная оценка влияния экзогенного мелатонина на генетические повреждения, индуцированные радиационным воздействием // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 5. С. 500-505.
75. Пикалова Л.В. Генопротективные эффекты мелатонина при химических и радиационных воздействиях: Автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб, 2012. 23 с.
76. Морозик П.М., Моссэ И.Б., Мельнов С.Б. и др. Изучение природы «байстендер» факторов в условиях in vitro и in vivo Т.II (секции VII-XIV) // VI Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 25-28 октября 2010 г. М.: РУДН, 2010. С. 69.
77. Голиченков В.А. Беспятых А.Ю., Бурлакова О.В. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства // Успехи современной биологии. 2010. № 5. С. 487-496.
78. Кондакова Н.В., Зичкина С.И., Розанова О.М. и др. Изучение защитного действия дигидрокверцитина от цитогенетических повреждений у мышей при малых дозах γ- облучения Т.2. // IV Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 422.
79. Карп О.Э., Шелковская О.В., Гудков С.В. и др. Дигидрокверцитин – антиоксидант, способный защищать ДНК от окислительных повреждений, вызванных активными формами кислорода, и проявлять радиозащитные свойства // VII Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 21-24 октября 2014 г. М., 2014. С. 146.
80. Вартанян Л.П., Иванов Е.В., Вершинина С.Ф. и др. Изучение антиканцерогенного действия глутапирона при хроническом γ-облучении крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т.44, № 2. С. 198-201.
81. Фаткулина Л.Д., Голощапов А.Н., Бурлакова Е.Б. и др. Радиозащитное действие производных 2,5-дифенилоксазола на структурное состояние мембран Т.II (секции VII-XIV) // VI Съезд по радиационным исследованиям: Тез. докл. Москва, 25-28 октября 2010 г. М.: РУДН, 2010. С. 223.
82. Arora R., Gupta D., Chawla R., et. al. Radioprotection by Plant Products: Present Status and Future Prospects // Phytotherapy Res. 2005. V.19, No. 1. P. 1–22.
83. Hosseinimehr S. J. Foundation Review: Trends in the Development of Radioprotective Agents // Drug Discovery Today. 2007. V.12, No. 18–20. P. 794–805.
84. Cai L., Satoh M., Tohyama C., Charain M.G. Metallothionein in Radiation Exposure: Its Induction and Protection Role // Toxicol. 1999. V.132, No. 2–3. P. 85–98.
85. Кожокару А.Ф., Алексеева Л.В., Заславский Ю.А. и др. О модификации радиационных поражений оротовой кислотой // Радиобиология. 1981. Т.21, № 5. С. 784-787.
86. Жемкова Л.Н., Новоселова Г. С., Ремизова И. В. и др. Особенности действия оротата калия при профилактическом и лечебном введении облученным крысам // Радиобиология. 1985. Т.25, № 2. С. 208-211.
87. Вартарян Л.П. Радиозащитное действие рибоксина (инозина) // Радиобиология. 1989. Т.29, № 5. С. 707-709.
88. Соколов М.К., Каплан Е.Я., Айрапетян Г.М. и др. Адаптогенный эффект рибоксина // Химико-фармацевтический журнал. 1980. Т.14, № 1. С. 40-45.
89. Чертков К. С., Петров В.М. Фармако-химическая защита и заместительное лечение как составные части системы радиационной безопасности космонавтов при экспедиции к Марсу // Авиакосм. экол. мед. 1993. Т.27, № 5-6. С. 27-32.
90. Легеза В.И., Абдуль Ю.А., Антушевич А.Е. и др. Клинико- экспериментальное исследование радиозащитной эффективности рибоксина при фракционированном облучении в малых дозах // Радиобиология. 1993. Т.33, № 6. С. 800-807.
91. Вернигорова Л.А., Чертков К.С., Крылов К.П. Радиозащитное действие рибоксина при различных режимах радиационного воздействия // Химия, фармакология и механизмы действия противолучевых средств. М., 1990. С. 16-17.
92. Легеза В.М., Абдуль Ю.А., Петкевич Н.В. и др. Влияние нуклеозида пурина на радиочувствительность быстропролиферирующих тканей у мышей. Активация кроветворения и радиорезистентность организма // Тез. докл. Всесоюзной научной конференции. НИИ медрадиологии АМН СССР. Обнинск, 1990. С. 31-32.
93. Гудков С.В., Гудкова О.Ю., Штаркман И.Н. и др. Гуанозин и инозин как природные генопротекторы для клеток крови мышей при воздействии рентгеновского излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т.46, № 6. С. 713-718.
94. Инструкция по применению комплекса радиозащитных препаратов при ликвидации последствий радиационных аварий (для персонала аварийных бригад). М.: Федеральное управление медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве России, 2004.
95. Таран Ю.П., Шишкина Л. Н. Исследование противолучевого действия 6-метилурацила // Радиобиология. 1993. Т.33, № 2. С. 285-290.
96. Ивницкий Ю.Ю. Интенсивность клеточного дыхания и радиорезистентность организма: Автореф. дис. … докт. мед. наук. СПб., 1994. 44 с.
97. Софронов Г.А., Ивницкий Ю.Ю. Субстраты клеточного дыхания как перспективные профилактические средства для населения экологически неблагополучных регионов // Экологическая безопасность городов. СПб., 1993. С. 22-23.
98. Штурм Р., Ивницкий Ю. Ю. Радиорезистентность мышей при включении в рацион янтарной кислоты и ее солей // Радиобиология. 1992. Т.32, № 1. 117-120.
99. Беляев И.К., Журавлев В.Ф., Степанов С.В., Зарайский А.В. и др. Радиозащитная эффективность каротинила при внешнем и внутреннем остром облучении // Радиобиология. 1992. Т.32, № 1. С. 121-125.
100. Залашко М.В., Королева И.Ф., Салолина Г.А. и др. Противолучевые свойства липокаротиноидного экстракта из дрожжей Rhodotorula glutinis // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т.37, № 1. С. 41-45.
101. Zabbarova I., Kanai A. Targeted Delivere of Radioprotective Agents to Mitochondria // Mol. Interv. 2008. No. 8. P 226-230.
102. Васин М.В., Семенова Л.А., Чернов Ю.Н. Изменение радиорезистентности животных в условиях фракционированного γ-облучения и применения радиопротекторов и иммуномодуляторов Т.3 // I Всесоюзный радиобиологический съезд. 1989. С. 693-694.
103. Иванченко.А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю. К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 1. Общий обзор медико-тактических и феноменологических аспектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 4. С. 89–100.
104. Астров В.В. Обоснование целесообразности использования новых адаптогенов при профессиональном облучении в малых дозах: Автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб., 1996.
105. Антушевич А.Е., Астров В.В. Элеутерококк как средство борьбы с психоэмоциональным напряжением при плановой работе с радиоактивными веществами // Актопротекторы и антиоксиданты: Материалы Научно-практ. конф. СПб.: ВМедА, 1994. С. 167.
106. Астров В.В. Изучение влияния аминокислотно-витаминного комплекса на работоспособность персонала, обслуживающего источники ионизирующего излучения // Актуальные проблемы и перспективы развития военно-мор-

ской гигиены, радиологии и токсикологии: Материалы научно-практ. конф. Обнинск, 1994. С. 15.
107. Антушевич А.Е., Астров В.В. Адаптогены растительного происхождения - возможный путь борьбы с психоэмоциональным напряжением при работе с радиоактивными веществами // Прикладные аспекты радиобиологии: Тез. докл. Всеросс. конф. М., 1994. С. 26.
108. Жиляев Е.Г., Легеза В.И., Астров В.В. Некоторые показатели функционального состояния у лиц, обслуживающих источники ионизирующих излучений // Воен.- мед. журнал. 1995. № 6. 52-55.
109. Астров В.В., Легеза В.И. Влияние препарата аммивит на некоторые показатели неспецифической резистентности организма при профессиональном облучении Т.2 // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 159-160.
110. Методические рекомендации по применению медицинских противорадиационных средств для защиты личного состава, участвующего в ликвидации последствий радиационных аварий. ГВМУ МО РФ. 1996.
112. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Воронина Т.А. и др. Влияние мексидола на систему крови в условиях эмоционального стресса после воздействия ионизирующей радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, № 2. С. 163-170.
113. Дешевой Ю.Б., Мороз Б.Б., Лырщикова А.В. и др. Костномозговое кроветворение при эмоционально-стрессовых реакциях различной интенсивности на фоне действия ионизирующей радиации в низкой дозе // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т.44, № 1. С. 56-61.
114. Дешевой Ю.Б., Мороз Б.Б., Лебедев В.Г. и др. Эмоциональный стресс и радиационная патология Т.2 // Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 362.
115. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. Модифицирующее действие γ-облучения в низких дозах на реакции гемопоэтической системы при эмоциональном стрессе Т.1 // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., 1997. С. 159-160.
116. Рождественский Л.М. Средства противолучевой защиты и терапии: современное состояние, проблемы и перспективы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т.57, № 5. С. 72-82.
117. Лукашин Б.П. Гепарин и радиорезистентность / Под ред. Гребенюка. А.Н. СПб: Фолиант, 2007. 128 с.
118. Удинцев А.В., Ихалайнен А.А., Максимов В.А. Сравнительная экспериментальная оценка параметров токсичности и фармакокинетики лекарственных субстанций на основе фитостероида экдистерона // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2014. № 15. С. 250-262.
119. Foucault A.S., Mathe V., Lafont R., Even P., Dioh W., Veillet S., Tome D., Huneau J.F., Hermier D., Quignard-Boulange A. Quinoa Extract Enriched in 20-Hydroxyecdysone Protects Mice from Diet-Induced Obesity and Modulates Adipokines Expression // Obesity (Silver Spring). 2012. V.20, No. 2. P. 270-277.
120. Hu J., Zhao T.Z., Chu W.H., Luo C.X., Tang W.H., Yi L., Feng H. Protective Effects of 20-Hydroxyecdysone on CoCl2-Induced Cell Injury in PC12 cells // J.Cell. Biochem. 2010. V.111, No. 6. P. 1512-1521.
121. King B.R., Nicholson R.C. Advances in Understanding Corticotrophin-Releasing Hormone Gene Expression // Front. Biosci. 2007. No. 12. P. 581-590.
122. Гаджиева Р.М., Португалов С.Н., Панюшкин В.В., Кондратьева И.И. Сравнительное исследование анаболического действия Экдистена, Леветона и Прайм-плюс, препаратов растительного происхождения // Эксперим. клин. фармакол. 1995. Т.58, № 5. С. 46-48.
123. Чермных Н., Шимановский Н.Л., Шутко Г.В., Сыров В.Н. Действие метандростенолона и экдистерона на физическуюработоспособность животных и обмен белка в скелетных мышцах // Фармакология и токсикология. 1988. № 51. С. 57-60.
124. Азизов А.П., Сейфулла Р.Д., Анкудинова И.А., Кондратьева И.И., Борисова И.Г. Эффект антиоксидантов Эльтон и Леветон на физическую работоспособность спортсменов // Экспер. клин. фармакол. 1998. Т.61, № 1. С. 60-62.
125. Азизов А.П., Сейфулла Р.Д. Эффект Эльтона, Леветона, Фитотона и Адаптона на физическую работоспособность экспериментальных животных // Эксперим. клин. фармакол. 1998. Т.61, № 3. С. 61-63.
126. Кузьмитский Б.Б., Голубева М.Б., Конопля Н.А., Ковганко Т.В., Ахрем А.А. Новые возможности поиска иммуномодуляторов среди соединений стероидной структуры // Фармакол. токсикол. 1990. Т.53, № 3. С. 20-22.
127. Азизов А.П., Сейфулла Р.Д., Чубаров А.В. Влияние настойки левзеи и Леветона на гуморальный иммунитет спортсменов // Эксперим. клин. фармакол. 1997. Т.60, № 6. С. 47-48.
128. Kapur P., Wuttke W., Jarry H., Seidlova-Wuttke D. Beneficial Effects of β-Ecdysone on the Joint, Epiphyseal Cartilage Tissue and Trabecular Bone in Ovariectomized Rats // Phytomedicine. 2010. T.17, № 5. C. 350-355.
129. Luo C., Yi B., Fan W., Chen K., Gui L., Chen Z., Li L., Feng H., Chi L. Enhanced Angiogenesis and Astrocyte Activation by Ecdysterone Treatment in a Focal Cerebral Ischemia Rat Model // Acta. Neurochir. Suppl. 2011. V.110, No. 1. P. 151-156.
130. Wu C.H., Wu X., Fu X.B., Zhao Y.F., Zhang Y.Z., Zhang Z.L. Effect of Ecdysterone o132. n the Proliferation of Human Mesenchymal Stem Cells in Vitro // Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. 2010. V.30, No. 5. P. 1180-1182.
131. Cahlikova L., Macakova K., Chlebek J., Host'alkova A., Kulhankova A., Opletal L. Ecdysterone and Its Activity on Some Degenerative Diseases // Natl. Prod. Commun. 2011. V.6, No. 5. P. 707-718.
132. Hu J., Zhao T.Z., Chu W.H., Luo C.X., Tang W.H., Yi L., Feng H. Protective Effects of 20-Hydroxyecdysone on CoCl2-Induced Cell Injury in PC12 Cells // J.Cell. Biochem. 2010. V.111, No. 6. P. 1512-1521.
133. Nsimba R.Y., Kikuzaki H., Konishi Y. Ecdysteroids Act as Inhibitors of Calf Skin Collagenase and Oxidative Stress // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2008. V.22, No. 4. P. 240-250.
134. Орадовская И.В., Манько В.М., Оприщенко М.А. и др. Коррекция дисфункции иммунной системы у персонала радиационно опасного предприятия препаратом «СПЛАТ» // Материалы конференции «Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация». 2012. С. 25.
135. Расина Л.Н., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. и др. Методы выявления и средства коррекции длительных низкоинтенсивных радиационных воздействий // Материалы конференции «Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация». 2012. С. 19.
136. Жаковко Е.Б., Красильников И.И., Деев С.П. Цитогенетическое исследование радиозащитного действия соединений различных химических классов // Прикладные аспекты радиобиологии: Материалы конференции. М., 1994. С. 32.
137. Труды МКРЗ, публикация 118. Ранние и отдаленные эффекты облучения в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты / Ред. Клемент К.Х.; Пер с англ. Челябинск: Книга, 2012. 384 с.
138. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Драчев И.С. Радиомитигаторы: классификация, фармакологические свойства, перспективы применения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 2. С. 161-170.
139. Рождественский Л.М. Прошлое и будущее радиобиологии противолучевых средств в институте биофизики Минздрава СССР – ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России // Сб. статей, посвященных 70-летию Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» (1946-2016 гг.) / Под ред. Ильина Л.А., Уйба В.В., Самойлова А.С. М., 2016. С. 80-89.
140. ICRP, Publication 59. The Biological Basis for Dose Limitation in the Skin // Ann. ICRP. 1991. V.22, No. 2. P. 1-104.
141. Глушков В.А., Чертков К.С. Рибоксин – протектор для применения в зонах с повышенным уровнем ионизирующего излучения Т.1 // Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов. М.: Издат, 1996. С. 28-37.
142. Гладких В.Д. Перспективные направления фармакологической профилактики и ранней терапии радиационных поражений (обзор зарубежной литературы) // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2020. № 21. С. 246-270.
143. Тарумов Р.А. Экспериментальная оценка радиозащитной эффективности генистеина при остром облучении: Дис. … канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2014. С. 174.
144. Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В. А. и др. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина (обзор литературы) // Медицина экстремальных ситуаций. 2014. № 2. С. 55-68.
145. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. Radiation Countermeasure Agents: an Update (2011–2014) // Expert. Opin. Ther. Pat. 2014. V.24, No. 11.P. 1229–1255.
146. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical Countermeasures for Radiation Exposure and Related Injuries: Characterization of Medicines, FDA-Approval Status and Inclusion into the Strategic National Stockpile // Health. Phys. 2015. V.108, No. 6. P. 607–630.
147. Traganos F., Ardelt B., Halko N., et al. Effects of Genistein on the Growth and Cell Cycle Progression of Normal Human Lymphocytes and Human Leukemic MOLT-4 and HL-60 Cells // Cancer Res. 1992. V.52, No. 22. P. 6200-6208.
148. Verdrengh M., Jonsson I.M., Holmdahl R., et al. Genistein as an Anti-Inflammatory Agent // Inflam. Res. 2003. V.52, No. 8. P. 341-346.
149. Kruk I., Aboul-Enein H.Y., Michalska T., et al. Scavenging of Reactive Oxygen Species by the Plant Phenols Genistein and Oleuropein // Luminescence. 2005. V.20, No. 2. P. 81-89.
150. Mortensen A., Kulling S.E., Schwartz H., et al. Analytical and Compositional Aspects of Isoflavones in Food and Their Biological Effects // Mol. Nutr. & Food Res. 2009. V.53, No. Is. S2. P. S266-S309.
151. Akiyaina T., Ishida J., Nakagawa S., et al. Genistein, a Specific Inhibitor of Tyrosine-Specific Proteinkinases // Journal of Biological Chemistry. 1987. V.202, No. 12. P. 5502-5515.
152. Рождественский Л.М. Лекция 5. Модификация лучевых поражений: защита и лечение. ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. URL: https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyuschego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#293.
153. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. СПб.: Фолиант, 2011. 480 с.
154. Давыдова С.А., Трушина М.Н., Водякова Л.М. и др. Итоги комиссионных испытаний препарата РС-10 как средства раннего лечения острой лучевой болезни // Бюллетень радиационной медицины. Т.I // Под ред. Ильина Л.А., Самойлова А.С. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 571-582.
155. Рождественский Л.М. Теоретические и практические аспекты классификации противолучевых медикаментозных средств // VII Съезд по радиационным исследованиям. Радиобиология. Радиоэкология. Радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 21-24 октября 2014 г. М., 2014. С. 168.
156. VIII Съезд по радиационным исследованиям, Москва, 12-15 октября 2021 г.: Тез. докл. Дубна: ОИЯИ, 2021. 444 с.
157. Сапожников Р.Ю., Халимов Ю.Ш., Легеза В. И., Власенко А.Н., Драчев И.С., Супрунова Е.Б., Гребенюк А.Н., Симбирцев А.С. Профилактическая и лечебная эффективность рекомбинантного флагеллина при остром радиационном поражении // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2019. № 3. С. 141-144.
158. Аль-Шехадат Р.И. и др. Получение и изучение свойств рекомбинантного бактериального флагеллина // Хим. и биол. безопасн. 2012. Спец. вып. С. 109-116.
159. Гребенюк А.Н. и др. Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2013. № 3. С. 75-80.
160. Софронов, Г.А. и др. Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина // Медицинский академический журнал. 2017. Т.17, № 2. С. 7-20.
161. Тимошевский А.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения интерлейкина-1β для профилактики и терапии поражений при радиационных авариях: Автореф. дис. … докт. мед. наук. СПб., 2009.
162. Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Противолучевые свойства интерлейкина -1. Спб: Фолиант, 2012. 216 с.
163. Громыхина Н.Ю., Орловская И.А., Дубинина Л.В. и др. Участие стволовой кроветворной клетки в механизмах иммуностимулирующего эффекта интерлейкина -1 у мышей // Иммунология. 1995. № 2. С. 29-33.
164. Симбирцев А.С. Интерлейкин-1 и другие цитокины в лечении и профилактике радиационных поражений // Медицинские аспекты радиационной

и химической безопасности: Материалы Росс. научн. конф. СПб., 2001. С. 436-440.
165. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. СПб: Гиппократ, 1992. 256 с.
166. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Аксенова Н.В. и др. Итоги и перспективы создания и испытания противолучевых средств на основе интерлейкина-1 // Острые проблемы разработки противолучевыхсредств: консерватизм или модернизация: Материалы конференции. 2012. С. 4.
167. Симбирцев А.С., Кетлинский С.А. Перспективы разработки новых радиозащитных средств на основе рекомбинантного интерлейкина-1 // Острые проблемы разработки противолучевыхсредств: консерватизм или модернизация: Материалы конференции. 2012. С. 9.
168. Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шлякова Т.Г. и др. Поиск противолучевых препаратов на модели пролонгированного облучения мышей с низкой мощностью дозы и оценка их влияния на экспрессию генов белков теплового шока // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т.55, № 4. С. 420-430.
169. Зинченко В.П., Долгачева Л.П. Внутриклеточная сигнализация. Пущино: Аналитическая микроскопия, 2003. 84 с.
170. Богданова И.А., Овчинников К.Г., Торбенко В.П., Герасимов А.М. Состояние ферментов антиокислительной защиты клеток костного мозга крыс при облучении, переломе кости и комбинированной радиационной травме // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1987. Т.103, № 6. С. 659–662.
171. Stickle R.L., Epperly M.W., Klein E., et al. Prevention of Irradiation–Induced Esophagitis by Plasmid/Liposome Delivery of the Human Manganese Superoxide Dismutase Transgene // Radiat. Oncol. Invest. 1999. No. 7. P. 204–217.
172. Grdina D. J., Murley J. S., Kataoka Y., et al. Radioprotectors: Current Status and New Directions // Radiat. Res. 2005. V.163, No. 6. P. 704–705.
173. Йонес Й.А., Епперлы М., Лав Й. и др. Опасность космической радиации и стратегия защиты астронавтов/космонавтов // Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2013. Т.58, № 3. С. 5–23.
174. Котеров А.Н. Проблемы поиска средств противолучевой защиты человека в свете достижений генетики старения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 5. С. 487-494.
175. Калинина Н.М., Солнцева О.С., Бычкова Н.В. и др. Изменение синтеза и продукции цитокинов в результате воздействия ионизирующих излучений в малых дозах Т.1 // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Тез. докл. Москва, 14-17 октября 1997 г. М., С. 26.
176. Котеров А.Н. Проблемы поиска средств противолучевой защиты человека в свете достижений генетики старения // Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация: Материалы конференции. 2012. С. 5.
177. Михайлов В. Ф. Шуленина Л. В. Регуляция активности генов - один из механизмов изменения радиочувствительности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т.61, № 4. С. 367-379.
178. Шагирова Ж.М., Шуленина Л.В., Ушенкова Л.Н. и др. Модуляция экспрессии генов природными и синтетическими антимутагенами как подход к повышению устойчивости клеток человека к генотоксическим воздействиям Т.1 // Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 62.
179. Прокопенко Н.В., Герасимович Н.В. Модификация структурного состояния плазматических мембран тимоцитов облученных крыс синтетическими дипептидами α-L-GLU-L-TRP и γ-D-GLU-L-TRP. Т.1 // Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 56.
180. Нечитайло И.И. Влияние ноотропных аминокислот на процессы ПОЛ в крови и тканях у крыс, подвергшихся действию малых доз ионизирующего излучения. Т.2 // Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 20-24 ноября 2001 г. М., 2001. С. 398.
181. Шуленина Л.В., Михайлов В.Ф., Калистратова В.С. и др. Замедление вакциной «Гриппол» радиационно-индуцированного развития опухолей молочной железы у крыс: роль микроРНК // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 3. С. 38-48.
182. Михайлов В. Ф., Шуленина Л. В. Регуляция активности генов - один из механизмов изменения радиочувствительности // Радиационная биология. Радиоэкология, 2021. Т.61, № 4. С. 367-379.
183. Власова О.А., Кравцов И.С., Никифоров А.С. Современное состояние и перспективы развития генной терапии радиационных поражений // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2021. № 22.
184. Cataldi S., Borrelli A., Ceccarini M.R., Nakashidze I., Codini M., Belov O., Ivanov A., Krasavin E., Ferri I., Conte C., Patria F.F., Traina G., Beccari T., Mancini A., Curcio F., Ambesi-Impiombato F.S., Albi E. Neutral Sphingomyelinase Modulation in the Protective/Preventive Role of rMnSOD from Radiation-Induced Damage in the Brain // Int. J. Mol. Sci. 2019. V.20, No. 21. P. E5431.
185. Greenberger J.S., Epperly M.W., Gretton J., Jefferson M., Nie S., Bernarding M., Kagan V., Guo H.L. Radioprotective Gene Therapy // Curr. Gene.Ther. 2003. V.3, No. 3. P. 183–195.
186. Miao W., Xufeng R., Park M.R., Gu H., Hu L., Kang J.W., Ma S., Liang P.H., Li Y., Cheng H., Yu H., Epperly M., Greenberger J., Cheng T. Hematopoietic Stem Cell Regeneration Enhanced by Ectopic Expression of ROS-Detoxifying Enzymes in Transplant Mice // Mol. Ther. 2015. V.21, No. 2. P. 423–432.
187. Inoue A., Seidel M.G., Wu W., Kamizono S., Ferrando A.A., Bronson R.T., Iwasaki H., Akashi K., Morimoto A., Hitzler J.K., Pestina T.I., Jackson C.W., Tanaka R., Chong M.J., McKinnon P.J. Inukai T., Grosveld G.C., Look A.T. Slug, a Highly Conserved Zinc Finger Transcriptional Repressor, Protects Hematopoietic Progenitor Cells from Radiation-Induced Apoptosis in Vivo // Cancer Cell. 2002. V.2, No. 4. P. 279–288.
188. Strom E., Sathe S., Komarov P.G., et al. Small–Molecule Inhibitor of p53 Binding to Mitochondria Protects Mice from Gamma Radiation // Nat. Chem. Biol. 2006. V.2, No. 9. P. 474–479.
189. Кудряшов Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). М.: Физматлит, 2004. 448 с.
190. Miller A. C., Cohen S., Stewart M., et al. Radioprotection by the Histone Deacetylase Inhibitor Phenylbutyrate // Radiat. Environ. Biophys. 2011. No. 50. P. 585–596.
191. Власенко Т.Н., Назаров В.Б., Гребенюк А.Н. Современные подходы к фармакологической профилактике радиационных поражений // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2010. № 11. С. 230–253.
192. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
193. Johnke R.M., Sattler J.A., Allison R.R. Radioprotective Agents for Radiation Therapy: Future Trends // Future Oncol. 2014. V.10, No. 15. P. 2345–2357.
194. Singh V.K., Yadav V.S. Role of Cytokines and Growth Factors in Radioprotection // Exp. Mol. Pathol. 2005. V.78, No. 2. P. 156–169.
195. Morselli E., Galluzzi L., Kepp O., et al. Autophagy Mediates Pharmacological Lifespan Extension by Spermidine and Resveratrol // Aging. 2009. V.1, No. 12. P. 961–970.
196. Kim H., Bernard M.E., Flickinger J., et al. The Autophagy–Induced Drug Carbamazepine is a Radiation Protector and Mitigator // Int. J. Radiat. Biol. 2011. V.87, No. 10. P. 1052–1060.
197. Koukourakis M.I. Radiation Damage and Radioprotectants: New Concepts in the Era of Molecular Medicine // British. J. Radiol. 2012. V.85, No. 1012. P. 313–330.
198. Ушаков И.Б., Иванов А.А. Противолучевые средства обеспечения радиационной безопасности космонавтов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 5. С. 521-524.
199. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 5. С. 459-467.
200. Рождественский Л.М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация: Материалы конференции. 2012. С. 8.
201. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений: Учебное пособие. М.: Бюро оперативной полиграфии ГНИИИ военной медицины МО РФ, 2000. 264 с.
202. Васин М.В. Противолучевые средства Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Росминздрава. НИИЦ авиационно-космической медицины и военной эргономики МО РФ. М., 2020. 237 с.
203. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 5. С. 459-467.
204. Arora R., Kumar R., Sharma A.,Tripati R.P. Herbal Radiomodulators // Applications in Medicine, Homeland Defence and Space / Ed. Arora R. Wallingford, UK; Cambridge, MA; CABI, 2008. P. 1-24.
205. Рождественский Л.М. Современное состояние, проблемы и перспективы противолучевой защиты и лечения. Т.II (секции VII-XIV) // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Материалы VI Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 25-28 октября 2010 г. М.: РУДН, 2010. С. 213.
206. Koterov A.N., Biryukov A.P. Role of Radiobiology for Radiation Epidemiology Using for Radiation Protection // Int. J. Low Radiat. 2010. V.7, No. 6. P. 473-499.
207. Rothkamm K., Lobrich M. Evidence for Lack of DNA Double-Strand Break Repair in Human Cells Exposed to Very Low x-Ray Doses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V.100, No. 9. P. 5057–5062.
208. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low| Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. URL: http://wwwinap.edu/catalog/11340.html.

REFERENCES

1. Ivanchenko A.V., Basharin V.A., Drachev I.S., Seleznev A.B., Bushmanov A.Yu. To the Question of Pharmacological Protection During Irradiation in Non-Damaging Doses: Perhaps it Is Necessary? Message 2. Review of Pathogenetic Directions for the Use of Anti-Radiation Agents in the Experiment. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;4:101-112 (In Russ.).
2. Goncharenko Ye.N., Kudryashov Yu.B. *Gipoteza Endogennogo Fona Radiorezistentnosti* = Hypothesis of the Endogenous Background of Radioresistance. Moscow Publ., 1980. 175 p. (In Russ.).
3. Kudryashov Yu.B., Goncharenko Ye.N. New Ways to Search for Chemical Protection Against Radiation Damage. T.3. *I Vsesoyuznyy Radiobiologicheskiy Syezd* = All-Union Radiobiological Congress. 1989. P. 730-732 (In Russ.).
4. Buck Z., Alexander P. *Osnovy Radiobiologii* = Fundamentals of Radiobiology. Moscow Publ., 1963. 500 p. (In Russ.).
5. Goncharenko Ye.N., Kudryashov Yu.B. Radiation Oxidative Stress and the Problem of Chemical Protection. V.2. *IV Syezd Po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Abstract. Dokl. Moscow, November 20-24, 2001. Moscow Publ., 2001. P. 414 (In Russ.).
6. Legeza V.I., Vladimirov V.G. New Classification of Prophylactic Anti-Radiation Agents. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1998;38;3:416-425 (In Russ.).
7. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Nazarov V.B., Timoshevskiy A.A. *Meditsinskiye Sredstva Profilaktiki i Terapii Radiatsionnykh Porazheniy* = Medical Means of Prevention and Therapy of Radiation Injuries. Tutorial. St. Petersburg Publ., 2011. 92 p. (In Russ.).
8. *Sostoyaniye i Perspektivy Razvitiya Sredstv Profilaktiki i Lecheniya Radiatsionnykh Porazheniy* = State and Prospects for the Development of Means for the Prevention and Treatment of Radiation Injuries. Ed. Gladkikh V.D. Moscow Publ., 2017. 304 p. (In Russ.).
9. *Poryadok Primeneniya i Opredeleniya Potrebnosti v Lekarstvennykh Sredstvakh, Ispolzuyemykh pri Radiatsionnykh Porazheniyakh v Vooruzhennykh Silakh Rossiyskoy Federatsii* = The Procedure for the Application and Determination of the Need for Drugs Used in Radiation Injuries in the Armed Forces of the Russian Federation. Methodological Instructions. Moscow Publ., 2015. 31 p. (In Russ.).
10. Ivanenko G.F., Burlakova Ye.B. Influence of Ionizing Radiation with a Low Dose Rate on the State of the Thiol Disulfide System and Lipid Antioxidants in Blood Plasma. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2017;26;4:111-123 (In Russ.).

11. Ivanenko G.F., Burlakova E.B. The Response of the Antioxidant System in Humans to the Use of Multivitamins under the Action of Radiation in Small Doses. *Aktualnyye Problemy Toksikologii i Radiobiologii* = Actual Problems of Toxicology and Radiobiology. Proceedings Report Russian Scientific Conf. with International Participation, St. Petersburg, May 19-20, 2011. St. Petersburg Publ., 2011. P. 226 (In Russ.).
12. Ustinova A.A. Compensatory Induction of Components of the System of Microsomal Monooxygenases in the Early Stages of Chronic Radiation Stress. *Aktualnyye Problemy Toksikologii i Radiobiologii* = Actual Problems of Toxicology and Radiobiology. Proceedings Report Russian Scientific Conf. with International Participation, St. Petersburg, May 19-20, 2011. St. Petersburg Publ., 2011. P. 146-147 (In Russ.).
13. Rusanova O.V., Borisova V.V., Malakhovskiy V.N. Efficiency of Long-Term Use of Radioprotective Antioxidants under Conditions of Chronic Radiation Exposure. *Vosstanovitelnyye i Kompensatornyye Protsessy pri Luchevykh Porazheniyakh* = Restorative and Compensatory Processes in Radiation Injuries. Proceedings of the conference. St. Petersburg Publ., 1992. P. 167-168 (In Russ.).
14. Makar V.R., Semiletova N.V., Galibina I.V., et al. Cytotoxic Effects of Acute γ-Irradiation. V.1. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 60 (In Russ.).
15. Kalinina N.M., Solntseva O.S., Bychkova N.V., et al. Changes in the Synthesis and Production of Cytokines as a Result of Exposure to Ionizing Radiation in Small Doses. V.1. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 26 (In Russ.).
16. Oganesyan N.M., Emeri I., Pogosyan A.S., et al. The Use of Antioxidant Drugs in Radiation Damage. V.2. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 201-202 (In Russ.).
17. Oleynik S.A., Baraboy V.A., Skaletskiy Yu.N., et al. Pharmacological Protection of Personnel Involved in Activities to Eliminate the Consequences of Nuclear Accidents. V.2. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 202-203 (In Russ.).
18. Ryabchenko N.I., Ivannik B.P., Dzikovskaya L.A., et al. The Effectiveness of protection Against Radiation and Stress Increases with the Use of a Complex of Antioxidant Agents with Beta-Carotene. V.2. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 210-211 (In Russ.).
19. Chertkov K.S., Andrushchenko V.N., Vernigorova L.A., et al. Basic Ways of Medical Maintenance of Radiation Safety in Interplanetary Flights. V.2. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 216-217 (In Russ.).
20. Zhakovko Ye.B., Krasilnikov I.I. Development of Agents that Weaken the Cytogenetic Effects of Low Doses of Ionizing Radiation. V.2. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 176-177 (In Russ.).
21. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Klokov D.Yu., et al. Patterns of Radiation Adaptive Response Formation in Mouse Bone Marrow Cells in Vivo. V.1. *IV Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001. Abstract. dokl. Moscow Publ., 2001. P. 291 (In Russ.).
22. Porokhnyak-Ganovskaya L.A., Rudnev M.I., Chebotarev Ye.Ye., et al. Protective Properties of Combinations of Vitamins, Microelements and Amino Acids under the Influence of External Ionizing Radiation in Small Doses. V.2. *IV Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001. Abstract. dokl. Moscow Publ., 2001. P. 429 (In Russ.).
23. Kalistratova V.S., Belyayev I.K., Zhorova Ye.S., et al. Prevention of Long-Term Effects of External and Internal Irradiation Using Vitamin A and Its Precursor, Beta-Carotene. *VII Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VII Congress on Radiation Research. Moscow, October 21-24, 2014. Proceedings Report Moscow Publ., 2014. P. 145 (In Russ.).
24. Belyayev I.K., Zhorova Ye.S., Zhuravlev V.F., et al. Radioprotective and Antitumor Effects of Domestic Beta-Carotene Substances. *Khimiya, Farmakologiya i Mekhanizmy Protivoluchevykh Sredstv* = Chemistry, Pharmacol. and Mechanisms of Anti-Radiation Agents. Materials of the IV Conference. Moscow Publ., 1990. P. 8-10 (In Russ.).
25. Podlutskiy F.Ya., Gaziyev A.I. The Use of Vitamins and Antioxidants to Reduce the Frequency of Mutations Induced by Gamma Radiation. *Prikladnyye Aspekty Radiobiologii* = Applied Aspects of Radiobiology. Materials of the Conference. Moscow Publ., 1994. P. 38 (In Russ.).
26. Kalistratova V.S., Belyayev I.K., Zhorova Ye.S., et al. Prevention of Radiation Carcinogenesis with Vitamin A and Its Precursor Beta-Carotene (Experimental and Clinical Studies). *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60;3:65-78 (In Russ.).
27. Akleev A.V. Modification of Radiation Immune Responses. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2009;49;5:517-5272 (In Russ.).
28. Kudyasheva A.G., Andreyeva L.I., Volodin V.V. Biochemical Mechanisms of Cellular Adaptive Reactions During Chronic Low-Intensity Irradiation and the Action of the Phytoecdysteroid Preparation Serpisten. *Aktualnyye Problemy Toksikologii i Radiobiologii* = Actual Problems of Toxicology and Radiobiology. Proceedings. Report Russian Scientific Conf. with International Participation, St. Petersburg, May 19-20, 2011. St. Petersburg Publ., 2011. P. 233 (In Russ.).
29. Kunwar A., Jayakumar S., Bhilwade H.N., et al. Protective Effects of Selenocystine Against γ-Radiation-Induced Genotoxicity in Swiss Albino Mice. Radiat. Environ. Biophys. 2011;50;2:271-280.
30. Pavlovskaya T.Ye., Gessler N.N., Kharchenko L.I. On the Radioprotective Properties of Vitamin U. V.2. *Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings. Report. 1997. P. 204-205 (In Russ.).
31. Borovkov M.V., Shlyakova T.G., Chernov G.A., et al. Indomethophen as a New Means of Increasing the Body's Radioresistance for a Long Time. V.2. *Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings. Report. 1997. P. 163-164 (In Russ.).
32. Shlyakova T.G., Mikhaylov P.P. Radioprotective Efficacy of Indomethophen During Prolonged Exposure. V.II (sections VII-XIV). *VI Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VI Congress on Radiation Research Abstracts. Report. Moscow, October 25-28, 2010. Moscow Publ., 2010. P. 228 (In Russ.).
33. Belyayev I.K., Zaraykiy A.V., Vakulova L.A. Prospects for the Prevention of Radiation Damage to the Gonads by Beta-Carotene. *I Vsesoyuznyy Radiobiologicheskiy Syezd* = I All-Union Radiobiological Congress. 1989. V.3. P. 689-690 (In Russ.).
34. Vladimirov V.G., Krasilnikov I.I. Radioprotectors and the Theory of the Radioprotective Effect. *I Vsesoyuznyy Radiobiologicheskiy Syezd* = I All-Union Radiobiological Congress. 1989. V.3. P. 695-697 (In Russ.).
35. Trikulenko A.V., Datsyuk L.A., Klevets M.Yu. Influence of the Combined Effect of Long-Term X-Ray Irradiation and Vitamin E on the Intensity of Lipid Peroxidation in the Blood System. *Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz* = Mechanisms of Action of Small Doses. Tez. Report III International Symposium. Moscow, December 3-6, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 142 (In Russ.).
36. Mizina T.Yu., Sitnikova S.G. Modification with Sea Buckthorn Juice Concentrate of Long-Term Effects of Radiation Exposure. V.2. *IV Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001 Abstract. Doc. Moscow Publ., M. 2001. P. 456 (In Russ.).
37. Kudyasheva A.G., Volodin V.V., Volodina S.O. The Use of Phytoecdysteroids to Correct the Effects of Chronic Low-Power Gamma Radiation. *Ostryye Problemy Razrabotki Protivoluchevykh Sredstv: Konservatizm ili Modernizatsiya* = Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Agents: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P.17 ((In Russ.).
38. Shevchenko O.G., Zagorskaya N.G., Kudyasheva A.G., et al. Anti-Radiation Properties of Ecdysteroid-Containing Preparations. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2007;47;4:501-508 (In Russ.).
39. Knizhnikov V.A., Shandala N.K., Komleva V.A., et al. Prevention of Long-Term Consequences of Irradiation with the Help of Food Additives. V.2. *Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings. Report. 1997. P. 184-185 (In Russ.).
40. Ivanov Ye.V., Ponomareva T.V., Vasilenko S.A., et al. Biologically Active Food Supplements (BAA) as an Important Link in the Prevention of Radiation Carcinogenesis. V.2. *IV Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001. Abstract. dokl. Moscow Publ., 2001. P. 420 (In Russ.).
41. Merkushev G.N., Ivanov E.V., Vasilenko S.A., et al. Prevention of Anemia in Irradiated Animals with the Help of Food Additives. V.2. *IV Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001. Abstract. dokl. Moscow Publ., 2001. P. 455 (In Russ.).
42. Grishchenko V.A., Khizhnyak S.V., Grubskaya L.V., et al. The Use of the FLP-MD Dietary Supplement for Protecting the Body Under Ionizing Radiation. V.II (sections VII-XIV). *VI Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VI Congress on Radiation Research Abstracts. Report. Moscow, October 25-28, 2010. Moscow Publ., 2010. P. 183 (In Russ.).
43. Vartanyan L.P., Ivanov E.V., Vershinina S.F., et al. Study of the Anticarcinogenic Effect of Glutapirone in Chronic γ-Irradiation of Rats. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2004;44;2:198-201 (In Russ.).
44. Ivnitskiy Yu.Yu., Shturm R. The Severity of Some Post-Radiation Changes in the Body of Mice with Prophylactic Inclusion of Succinate in the Diet. Activation of Hematopoiesis and Radioresistance of the Body. Tez. Report All-Union Scientific Conference. Research Institute of Medical Radiology of the USSR Academy of Medical Sciences. Obninsk Publ., 1990. P. 19-20 (In Russ.).
45. Svergun V.T., Gritsuk A.I. The Effect of Oral Administration of Succinate and Glutamate on the Antioxidant Activity of the Spleen of Animals after a Single Ionizing Radiation at Doses of 0.5 and 1 Gy. Small doses. *Materialy Mezhdunarodn. Nauchn. Konf., posvyashchennoy 25-Letiyu Instituta Radiobiologii* = Materials International. Scientific Conf. Dedicated to the 25th Anniversary of the Institute of Radiobiology. Gomel, September 26-28, 2012. Minsk Publ., 2012. P. 115-117 (In Russ.).
46. Korytnyy V.S. Comparative Characteristics of the Effectiveness of Potential Radioprotectors with Non-Standard Forms of Irradiation. *Konf. IV. Khimiya, Farmakol. i Mekhanizmy Protivoluchevykh* Sredstv = Conf. IV. Chemistry, Pharmakol. and Mechanisms of Anti-Radiation Agents. Moscow Publ., 1990. P. 28-30 (In Russ.).
47. Ryabchenko N.I., Konoplyanikov A.G., Ivannik B.P., et al. The Use of Nitric Oxide Production Modifiers to Protect the Body from Radiation Damage and Stress. V.2. IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001 Abstract. dokl. Moscow Publ., 2001. P. 433 (In Russ.).
48. Vasin M.V. Radio Modulators as an Important Component of Biological Protection Against the Damaging Effects of Ionizing Radiation. VII Congress on Radiation Research. Moscow, October 21-24, 2014 Abstract. Report. Moscow Publ., 2014. P. 136 (In Russ.).
49. Zavodnik L.B. Isoflavone Genistein-8-C-Glycoside Prevents Oxidative Damage to the Structure and Function of Rat Liver Microsomal Membranes. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2003;43;4:432-438 (In Russ.).
50. Kunwar A., Bag P.P., Chattopadhyay S., et al. Anti-Apoptotic, Anti-Inflammatory, and Immunomodulatory Activities of 3.3'-Diselenodipropionic Acid in Mice Exposed to Whole Body γ-Radiation. Arch. Toxicol. 2011;85;11:1395-1405.
51. Thotala D., Chetyrkin S., Hudson B., et al. Pyridoxamine Protects Intestinal Epithelium from Ionizing Radiation- Induced Apoptosis. Free Radic. Biol. Med. 2009;47;6:779-785.
52. Guidelines for the Use of Adaptogens as a Means of Maintaining the Working Capacity and Combat Capability of Military Personnel Working with Sources of Ionizing Radiation. Moscow Publ., 1996 (In Russ.).

53. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Gladkikh V.D., et al. *Prakticheskoye Rukovodstvo po Ispolzovaniyu Meditsinskikh Sredstv Protivoradiatsionnoy Zashchity pri Chrezvychaynykh Situatsiyakh i Obespecheniyu Imi Avariynykh Mediko-Sanitarnykh Formirovaniy i Regionalnykh Avariynykh Tsentrov* = Practical Guidance on the Use of Medical Means of Radiation Protection in Emergency Situations and Their Provision of Emergency Medical Units and Regional Emergency Centers. Moscow Publ., 2015. 304 p. (In Russ.).
54. Zhilyayev Ye.G., Legeza V.I., Abdul Yu.A. The Effectiveness of the Means of Pharmacological Protection of the Body from the Effects of Low Doses of Radiation. *Voyenno-Meditsinskiy Zhurnal* = Russian Military Medical Journal. 1993;11:15 (In Russ.).
55. Rozhdestvenskiy L.M. Means of Radiation Protection and Therapy: Current State, Problems and Prospects. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57;5:72-82 (In Russ.).
56. Shafirkin A.V., Grigoryev Yu.G. *Mezhplanetnyye i Orbitalnyye Kosmicheskiye Polety. Radiatsionnyy Risk dlya Kosmonavtov. Radiobiologicheskoye Obosnovaniye* = Interplanetary and Orbital Space Flights. Radiation Risk for Astronauts. Radiobiological Substantiation. Moscow Publ., 2009. 639 p. (In Russ.).
57. Baraboy V.A. Ionizing Radiation, Peroxidation and Stress. *Voprosy Teoreticheskoy i Prikladnoy Radiobiologii* = Issues of Theoretical and Applied Radiobiology. Moscow, Nauka Publ., 1990. P. 60–72. (In Russ.).
58. Burlakova Ye. B., Khrapova N.G. Membrane Lipid Peroxidation and Natural Antioxidants. *Uspekhi Khimii* = Russian Chemical Reviews 1985;54:1540-1558 (In Russ.).
59. Ivanov A.A., Ulanova A.M., Stavrakova N.M., et al. Radiation Efficiency of Lactoferrin. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2009;49;4:456-461 (In Russ.).
60. Asadullina N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I. Antioxidant Properties of Xanthosine under the Influence of X-Ray Radiation. *Fundamentalnyye Issledovaniya*. 2011;10:22-25 (In Russ.).
61. Asadullina N.R. *Radiozashchitnyye Svoystva Ryada Purinovykh Soyedineniy* = Radioprotective Properties of a Number of Purine Compounds. Extended Abstract of Candidate's Thesis in Biol. Sciences. Moscow Publ., 2012. 26 p. (In Russ.).
62. Vereshchako G.G., Khodosovskaya A.M. Anti-Radiation Properties of Selenomethionine with Methionine. *Aktualnyye Problemy Toksikologii i Radiobiologii* = Actual Problems of Toxicology and Radiobiology. Proceedings. Report Ross. Scientific Conf. with International Participation. St. Petersburg, Foliant Publ., 2011. P. 219 (In Russ.).
63. Mil Ye.M., Albantova A.A., Burlakova Ye.B. Influence of the Antioxidant Fenosan and Low-Dose Irradiation on the Content of p53 and bcl-2 Proteins in Mice of Different Strains. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2010;50;1:58-64 (In Russ.).
64. Tarumov R.A., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. Antiradiation Properties of Modern Antioxidants. *Medline.ru. Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal*. 2012;13:682-700 (In Russ.).
65. Weiss J.F. Landauer M.R. Radioprotection by Antioxidants. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2000;899:44-60.
66. Rekers P.E., Field J.B. Control of Hemorrhagic Syndrome and Reduction in X-Irradiation Mortality with Flavanone. Science. 1948;107:16-17.
67. Fild I.B., Rekers P.E. Studies of Effects of Flavonoids on Roentgen Irradiation Deases. J. Clin. Invest. 1949;28:746-751.
68. Landauer M.R., Srinivasan S.V., Shapiro A., et al. Protection Against Lethal Irradiation by Genistein. Int. J. Toxicol. 2000;19:37-43.
69. Rozhdestvenskiy L.M. Classification of Anti-Radiation Agents in Terms of their Pharmacological Signal and Conjugation with the Stage of Development of Radiation Injury. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2017;57;2:117-135 (In Russ.).
70. Mosse I.B., Plotnikova S.I., Kostrova L.N., et al. Comparison of the Antimutagenic Efficacy of Tocopherol and Melatonin Under Single and Long-Term Irradiation. V.2. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 198-199 (In Russ.).
71. Gorovoy L.F., Senyuk O.F. Protecting a Person from the Consequences of Chronic Exposure to Low Doses of Penetrating Radiation. *VI Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VI Congress on Radiation Research Abstracts. Report. Moscow, October 25-28, 2010. Moscow Publ., 2010. P. 181 (In Russ.).
72. Pikalova L.V., Legeza V.I., Gorbunov V.A. Experimental Study of Gene Protective Properties of Endogenous Melatonin Under Irradiation. *Ostryye Problemy Razrabotki Protivoluchevykh Sredstv: Konservatizm ili Modernizatsiya* = Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Agents: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P. 18 (In Russ.).
73. Legeza V.I., Ivanov M.B., Pikalova L.V. Experimental Study of the Gene-Protective Effects of Melatonin Under Radiation Exposure. *VI Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VI Congress on Radiation Research Abstracts. Report. Moscow, October 25-28, 2010. Moscow Publ., 2010. P. 63 (In Russ.).
74. Pikalova L.V., Legeza V.I., Gorbunov V.A. Experimental Evaluation of the Effect of Exogenous Melatonin on Radiation-Induced Genetic Damage. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:500-505 (In Russ.).
75. Pikalova L.V. Genoprotective effects of melatonin under chemical and radiation exposure. Extended Abstract of Candidate's Thesis in Medicine. St. Petersburg Publ., 2012. 23 p. (In Russ.).
76. Morozik P.M., Mosse I.B., Melnov S.B., et al. Study of the Nature of «Bystander» Factors in Vitro and in Vivo. V.II (Sections VII-XIV). *VI Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VI Congress on Radiation Research Abstracts. Report. Moscow, October 25-28, 2010. Moscow Publ., 2010. P.69 (In Russ.).
77. Golichenkov V.A. Bespyatykh A.Yu., Burlakova O.V. Melatonin as an Antioxidant: Main Functions and Properties. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Biology Bulletin Reviews. 2010;5:487-496 (In Russ.).
78. Kondakova N.V., Zichkina S.I., Rozanova O.M., et al. Study of the Protective Effect of Dihydroquercetin Against Cytogenetic Damage in Mice at Low Doses of γ-Irradiation. V.2. IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001 Abstract. dokl., Moscow Publ., 2001. P. 422 (In Russ.).
79. Karp O.E., Shelkovskaya O.V., Gudkov S.V., et al. Dihydroquercetin is an Antioxidant that Can Protect DNA from Oxidative Damage Caused by Reactive Oxygen Species and Exhibit Radioprotective Properties. VII Congress on Radiation Research. Moscow, October 21-24, 2014 Abstract. Report. Moscow Publ., 2014. P. 146 (In Russ.).
80. Vartanyan L.P., Ivanov Ye.V., Vershinina S.F., et al. Study of the Anticarcinogenic Effect of Glutapirone in Chronic γ-Irradiation of Rats. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2004;44;2:198-201 (In Russ.).
81. Fatkulina L.D., Goloshchapov A.N., Burlakova Ye.B. Radioprotective Effect of 2,5-Diphenyloxazole Derivatives on the Structural State of Membranes. V.II (sections VII-XIV). *VI Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VI Congress on Radiation Research Abstracts. Report. Moscow, October 25-28, 2010. Moscow Publ., 2010. P. 223 (In Russ.).
82. Arora R., Gupta D., Chawla R., et. al. Radioprotection by Plant Products: Present Status and Future Prospects. Phytotherapy Res. 2005;19;1:1–22.
83. Hosseinimehr S. J. Foundation Review: Trends in the Development of Radioprotective Agents. Drug Discovery Today. 2007;12;18–20:794–805.
84. Cai L., Satoh M., Tohyama C., Charain M.G. Metallothionein in Radiation Exposure: Its Induction and Protection Role. Toxicol. 1999;132;2–3:85–98.
85. Kozhokaru A.F., Alekseyeva L.V., Zaslavskiy Yu.A., et al. On the Modification of Radiation Injuries by Orotic Acid. *Radiobiologiya*. 1981;21;5:784-787 (In Russ.).
86. Zhemkova L.N., Novoselova G.S., Remizova I.V., et al. Features of the Action of Potassium Orotate During Prophylactic and Therapeutic Administration to Irradiated Rats. *Radiobiologiya*. 1985;25;2:208-211 (In Russ.).
87. Vartaryan L.P. Radioprotective Effect of Riboxin (Inosine). *Radiobiologiya*. 1989;29;5:707-709 (In Russ.).
88. Sokolov M.K., Kaplan Ye.Ya., Ayrapetyan G.M., et al. Adaptogenic Effect of Riboxin. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal* = Pharmaceutical Chemistry Journal. 1980;14;1:40-45 (In Russ.).
89. Chertkov K.S., Petrov V.M. Pharmaco-Chemical Protection and Substitution Treatment as Components of the System of Radiation Safety of Cosmonauts During an Expedition to Mars. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 1993;27;5-6:27-32 (In Russ.).
90. Legeza V.I., Abdul Yu.A., Antushevich A.Ye. Clinical and Experimental Study of the Radioprotective Efficacy of Riboxin in Low-Dose Fractionated Irradiation. *Radiobiologiya*.1993;33;6:800-807 (In Russ.).
91. Vernigorova L.A., Chertkov K.S., Krylov K.P. Radioprotective Action of Riboxin Under Various Regimes of Radiation Exposure. *Khimiya, Farmakologiya i Mekhanizmy Deystviya Protivoluchevykh Sredstv* = Chemistry, Pharmacology and Mechanisms of Action of Anti-Radiation Agents. Moscow Publ., 1990. P. 16-17 (In Russ.).
92. Legeza V.M., Abdul Yu.A., Petkevich N.V. Influence of Purine Nucleoside on the Radiosensitivity of Rapidly Proliferating Tissues in Mice. Activation of Hematopoiesis and Radioresistance of the Organism. Tez. report All-Union Scientific Conference. Research Institute of Medical Radiology of the USSR Academy of Medical Sciences. Obninsk Publ., 1990. P. 31-32 (In Russ.).
93. Gudkov S.V., Gudkova O.Yu., Shtarkman I.N. Guanosine and Inosine as Natural Gene Protectors for Mouse Blood Cells Exposed to X-Rays. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2006;46;6:713-718 (In Russ.).
94. Instructions for the Use of a Complex of Radioprotective Preparations During the Elimination of the Consequences of Radiation Accidents (for Personnel of Emergency Teams). Moscow Publ., 2004 (In Russ.).
95. Taran Yu.P., Shishkina L.N. Investigation of the Antiradiation Action of 6-Methyluracil. *Radiobiologiya*. 1993;33;2:285-290 (In Russ.).
96. Ivnitskiy Yu.Yu. *Intensivnost Kletochnogo Dykhaniya i Radiorezistentnost Organizma* = Intensity of Cellular Respiration and Radioresistance of the Body. Extended abstract of Doctor's thesis in Medicine. St. Petersburg Publ., 1994. 44 p. (In Russ.).
97. Sofronov G.A., Ivnitsky Yu.Yu. Substrates of Cellular Respiration as Promising Prophylactic Agents for the Population of Ecologically Disadvantaged Regions. *Ekologicheskaya Bezopasnost Gorodov* = Ecological Safety of Cities. St. Petersburg Publ., 1993. P. 22-23 (In Russ.).
98. Sturm R., Ivnitsky Yu. Yu. Radioresistance of Mice when Succinic Acid and Its Salts Are Included in the Diet. *Radiobiologiya*. 1992;32;1:117-120 (In Russ.).
99. Belyayev I.K., Zhuravlev V.F., Stepanov S.V., Zarayskiy A.V., et al. Radioprotective Efficiency of Carotene in External and Internal Acute Irradiation. *Radiobiologiya*. 1992;32;1:121-125 (In Russ.).
100. Zalashko M.V., Koroleva I.F., Salolina G.A., et al. Radiation Protection Properties of Lipocarotenoid Extract from the Yeast Rhodotorula Glutinis. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1997;37;1:41-45 (In Russ.).
101. Zabbarova I., Kanai A. Targeted Delivere of Radioprotective Agents to Mitochondria. Mol. Interv. 2008;8;226-230.
102. Vasin M.V., Semenova L.A., Chernov Yu.N. Changes in the Radioresistance of Animals Under Conditions of Fractionated γ-Irradiation and the Use of Radioprotectors and Immunomodulators. V.3. I All-Union Radiobiological Congress. 1989. P. 693-694 (In Russ.).
103. Ivanchenko A.V., Basharin V.A., Drachev I.S., Seleznev A.B., Bushmanov A.Yu. To the Question of Pharmacological Protection During Irradiation in Non-Damaging Doses: Perhaps it Is Necessary? Message 1. General Review of Medico-Tactical and Phenomenological Aspects. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;4:89–100 (In Russ.).
104. Astrov V.V. *Obosnovaniye Tselesoobraznosti Ispolzovaniya Novykh Adaptogenov pri Professionalnom Obluchenii v Malykh Dozakh* = Substantiation of the Expediency of Using New Adaptogens in Occupational Irradiation in Small Doses. Extended abstract of Candidate's thesis in Medicine. St. Petersburg Publ., 1996 (In Russ.).
105. Antushevich A.Ye., Astrov V.V. Eleutherococcus as a Means of Combating Psycho-Emotional Stress During Planned Work with Radioactive Substances. *Aktoprotektory i Antioksidanty* = Actoprotectors and Antioxidants. Materials Scientific and practical. Conf. St. Petersburg Publ., 1994. P. 167. (In Russ.).
106. Astrov V.V. Study of the Effect of the Amino Acid-Vitamin Complex on the Performance of Personnel Servicing Sources of Ionizing Radiation. *Aktualnyye*

Problemy i Perspektivy Razvitiya Voyenno-Morskoy Gigiyeny, Radiologii i Toksikologii = Actual Problems and Prospects for the Development of Naval Hygiene, Radiology and Toxicology. Materials Scientific and Practical. Conf. Obninsk Publ., 1994. P. 15 (In Russ.).
107. Antushevich A.Ye., Astrov V.V. Adaptogens of Plant Origin - a Possible Way to Combat Psycho-Emotional Stress when Working with Radioactive Substances. *Prikladnyye Aspekty Radiobiologii* = Applied Aspects of Radiobiology. Tez. Report Vseross. Conf. Moscow Publ., 1994. P. 26 (In Russ.).
108. Zhilyayev Ye.G., Legeza V.I., Astrov V.V. Some Indicators of the Functional State of Persons Serving Sources of Ionizing Radiation. *Voyenno-Meditsinskiy Zhurnal* = Russian Military Medical Journal. 1995;6:52-55 (In Russ.).
109. Astrov V.V., Legeza V.I. Influence of Ammivit on Some Indicators of Nonspecific Resistance of the Body During Occupational Exposure. V.2. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 159-160 (In Russ.).
110. Guidelines for the Use of Medical Anti-Radiation Means for the Protection of Personnel Involved in the Elimination of the Consequences of Radiation Accidents. Moscow Publ., 1996 (In Russ.).
112. Moroz B.B., Deshevoy Yu.B., Voronina T.A., et al. Influence of Mexidol on the Blood System Under Conditions of Emotional Stress after Exposure to Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2007;47;2:163-170 (In Russ.).
113. Deshevoy Yu.B., Moroz B.B., Lyrshchikova A.V. Bone Marrow Hematopoiesis in Emotional Stress Reactions of Varying Intensity Against the Background of Low-Dose Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2004;44;1:56-61 (In Russ.).
114. Deshevoy Yu.B., Moroz B.B., Lebedev V.G. Emotional Stress and Radiation Pathology. V.2. *IV Syezd Po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Abstract. Dokl. Moscow, November 20-24, 2001. Moscow Publ., 2001. P. 362 (In Russ.).
115. Moroz B.B., Deshevoy Yu.B. Modifying Effect of Low-Dose γ-Irradiation on the Reactions of the Hematopoietic System During Emotional Stress. V.1. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 159-160 (In Russ.).
116. Rozhdestvenskiy L.M. Means of Radiation Protection and Therapy: Current State, Problems and Prospects. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57;5:72-82 (In Russ.).
117. Lukashin B.P. *Geparin i Radiorezistentnost* = Heparin and Radioresistance. Ed. Grebenyuk A.N. St. Petersburg Publ., 2007. 128 p. (In Russ.).
118. Udintsev A.V., Ikhalaynen A.A., Maksimov V.A. Comparative Experimental Evaluation of the Parameters of Toxicity and Pharmacokinetics of Medicinal Substances Based on the Phytosteroid Ecdysterone. *Medline.ru. Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal*. 2014;15: 250-262 (In Russ.).
119. Foucault A.S., Mathe V., Lafont R., Even P., Dioh W., Veillet S., Tome D., Huneau J.F., Hermier D., Quignard-Boulange A. Quinoa Extract Enriched in 20-Hydroxyecdysone Protects Mice from Diet-Induced Obesity and Modulates Adipokines Expression. Obesity (Silver Spring). 2012;20;2:270-277.
120. Hu J., Zhao T.Z., Chu W.H., Luo C.X., Tang W.H., Yi L., Feng H. Protective Effects of 20-Hydroxyecdysone on CoCl2-Induced Cell Injury in PC12 Cells. J.Cell. Biochem. 2010;111;6:1512-1521.
121. King B.R., Nicholson R.C. Advances in Understanding Corticotrophin-Releasing Hormone Gene Expression. Front. Biosci. 2007;12:581-590.
122. Gadzhieva R.M., Portugalov S.N., Panyushkin V.V., Kondratieva I.I. Comparative Study of the Anabolic Action of Ekdisten, Leveton and Prime-plus, Herbal Preparations. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology. 1995;58;5:46-48 (In Russ.).
123. Chermnykh N., Shimanovsky N.L., Shutko G.V., Syrov V.N. The Effect of Methandrostenolone and Ecdysterone on the Physical Performance of Animals and Protein Metabolism in Skeletal Muscles. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1988;51;57-60 (In Russ.).
124. Azizov A.P., Seyfulla R.D., Ankudinova I.A., Kondratyeva I.I., Borisova I.G. The Effect of Antioxidants Elton and Leveton on the Physical Performance of Athletes. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology. 1998;61;1:60-62 (In Russ.).
125. Azizov A.P., Seyfulla R.D. The Effect of Elton, Leveton, Fitoton and Adapton on the Physical Performance of Experimental Animals. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology. 1998;61;3:61-63 (In Russ.).
126. Kuzmitskiy B.B., Golubeva M.B., Konoplya N.A., Kovganko T.V., Akhrem A.A. New Opportunities for the Search for Immunomodulators Among Compounds of the Steroid Structure. *Farmakologiya i Toksikologiya*. 1990;53;3:20-22 (In Russ.).
127. Azizov A.P., Seyfulla R.D., Chubarov A.V. Influence of Tincture of Leuzea and Leveton on the Humoral Immunity of Athletes. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya* = Experimental and Clinical Pharmacology. 1997;60;6:47-48 (In Russ.).
128. Kapur P., Wuttke W., Jarry H., Seidlova-Wuttke D. Beneficial Effects of β-Ecdysone on the Joint, Epiphyseal Cartilage Tissue and Trabecular Bone in Ovariectomized Rats. Phytomedicine. 2010;17;5:350-355.
129. Luo C., Yi B., Fan W., Chen K., Gui L., Chen Z., Li L., Feng H., Chi L. Enhanced Angiogenesis and Astrocyte Activation by Ecdysterone Treatment in a Focal Cerebral Ischemia Rat Model. Acta. Neurochir. Suppl. 2011;110;1:151-156.
130. Wu C.H., Wu X., Fu X.B., Zhao Y.F., Zhang Y.Z., Zhang Z.L. Effect of Ecdysterone o132. n the Proliferation of Human Mesenchymal Stem Cells in Vitro. Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. 2010;30;5:1180-1182.
131. Cahlikova L., Macakova K., Chlebek J., Host'alkova A., Kulhankova A., Opletal L. Ecdysterone and Its Activity on Some Degenerative Diseases. Natl. Prod. Commun. 2011;6;5:707-718.
132. Hu J., Zhao T.Z., Chu W.H., Luo C.X., Tang W.H., Yi L., Feng H. Protective Effects of 20-Hydroxyecdysone on CoCl2-Induced Cell Injury in PC12 Cells. J.Cell. Biochem. 2010;111;6:1512-1521.
133. Nsimba R.Y., Kikuzaki H., Konishi Y. Ecdysteroids Act as Inhibitors of Calf Skin Collagenase and Oxidative Stress. J. Biochem. Mol. Toxicol. 2008;22;4:240-250.
134. Oradovskaya I.V., Manko V.M., Oprishchenko M.A., et al. Correction of Dysfunction of the Immune System in Personnel of a Radiation-Hazardous Enterprise with the Preparation «SPLAT». Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Agents: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P. 25 (In Russ.).
135. Rasina L.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N., et al. Methods of Detection and Means of Correction of Long-Term Low-Intensity Radiation Exposure. Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Agents: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P. 19 (In Russ.).
136. Zhakovko E.B., Krasilnikov I.I., Deyev S.P. Cytogenetic Study of the Radioprotective Action of Compounds of Various Chemical Classes. Applied Aspects of Radiobiology. Conference Materials. Moscow Publ., 1994. P. 32 (In Russ.).
137. Proceedings of the ICRP, Publication 118. Early and Late Effects of Irradiation in Normal Tissues and Organs - Threshold Doses for Tissue Reactions in the Context of Radiation Protection. Ed. Clement K.Kh. Chelyabinsk: Kniga Publ., 2012. 384 p. (In Russ.).
138. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Drachev I.S. Radiomitigators: Classification, Pharmacological Properties, Application Prospects. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;2:161-170 (In Russ.).
139. Rozhdestvenskiy L.M. The Past and Future of Radiobiology of Anti-Radiation Agents at the Institute of Biophysics of the Ministry of Health of the USSR A.I. Burnazyan FMBA of Russia. Sat. Articles Dedicated to the 70th Anniversary of the Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center of the Russian Federation - Federal Medical Biophysical Center Named After. A.I. Burnazyan» (1946-2016) Ed. Ilin L.A., Uyba V.V., Samoylov A.S. Moscow Publ., 2016. P. 80-89 (In Russ.).
140. ICRP, Publication 59. The Biological Basis for Dose Limitation in the Skin. Ann. ICRP. 1991;22;2:1-104.
141. Glushkov V.A., Chertkov K.S. Riboxin is a Protector for Use in Areas with a High Level of Ionizing Radiation. V.1. *Khronicheskoye Radiatsionnoye Vozdeystviye: Risk Otdalennykh Effektov* = Chronic Radiation Exposure: Risk of Long-Term Effects. Moscow Publ., 1996. P. 28-37 (In Russ.).
142. Gladkikh V.D. Promising Directions of Pharmacological Prevention and Early Therapy of Radiation Injuries (Review of Foreign Literature). *Medline.ru. Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal*. 2020;21: 246-270 (In Russ.).
143. Tarumov R.A. *Eksperimentalnaya Otsenka Radiozashchitnoy Effektivnosti Genisteina pri Ostrom Obluchenii* = Experimental Evaluation of the Radioprotective Efficacy of Genistein in Acute Irradiation. Diss. Candidate's thesis in Medicine. St. Petersburg Publ., 2014. C. 174. (In Russ.).
144. Tarumov R.A., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., et al. Biological Properties of the Phytoestrogen Genistein (Literature Review). *Meditsina Ekstremalnykh Situatsiy* = Extreme Medicine. 2014;2;48:55-68 (In Russ.).
145. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. Radiation Countermeasure Agents: an Update (2011–2014). Expert. Opin. Ther. Pat. 2014;24;11:1229–1255.
146. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical Countermeasures for Radiation Exposure and Related Injuries: Characterization of Medicines, FDA-Approval Status and Inclusion into the Strategic National Stockpile. Health. Phys. 2015;108;6:607–630.
147. Traganos F., Ardelt B., Halko N., et al. Effects of Genistein on the Growth and Cell Cycle Progression of Normal Human Lymphocytes and Human Leukemic MOLT-4 and HL-60 Cells. Cancer Res. 1992;52;22:6200-6208.
148. Verdrengh M., Jonsson I.M., Holmdahl R., et al. Genistein as an Anti-Inflammatory Agent. Inflam. Res. 2003;52;8:341-346.
149. Kruk I., Aboul-Enein H.Y., Michalska T., et al. Scavenging of Reactive Oxygen Species by the Plant Phenols Genistein and Oleuropein. Luminescence. 2005;20;2:81-89.
150. Mortensen A., Kulling S.E., Schwartz H., et al. Analytical and Compositional Aspects of Isoflavones in Food and Their Biological Effects. Mol. Nutr. & Food Res. 2009;53;Is. S2:S266-S309.
151. Akiyaina T., Ishida J., Nakagawa S., et al. Genistein, a Specific Inhibitor of Tyrosine-Specific Proteinkinases. Journal of Biological Chemistry. 1987;202;12:5502—5515.
152. Rozhdestvenskiy L.M. Lecture 5. Modification of Radiation Injuries: Protection and Treatment. FMBC them. A.I. Burnazyan. URL: https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyuschego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#293 (In Russ.).
153. Simbirtsev A.S. *Interleykin-1. Fiziologiya. Patologiya. Klinika* = Interleukin-1. Physiology. Pathology. Clinic. St. Petersburg Publ., 2011. 480 p. (In Russ.).
154. Davydova S.A., Trushina M.N., Vodyakova L.M., et al. Results of Commission Trials of the RS-10 Drug as a Means of Early Treatment of Acute Radiation Sickness. T.I. *Byulleten Radiatsionnoy Meditsiny* = Selected Materials of the Bulletin of Radiation Medicine. Ed. Ilin L.A., Samoylov A.S. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2016. P. 571-582 (In Russ.).
155. Rozhdestvenskiy L.M. Theoretical and Practical Aspects of the Classification of Anti-Radiation Drugs. VII Congress on Radiation Research. Moscow, October 21-24, 2014 Abstract. Report. Moscow Publ., 2014. P. 168 (In Russ.).
156. VIII Congress on Radiation Research. Moscow, October 12-15, 2021. Abstract. Report. Dubna Publ., 2021. 444 p.
157. Sapozhnikov R.Yu., Khalimov Yu.Sh., Legeza V.I., Vlasenko A.N., Drachev I.S., Suprunova E.B., Grebenyuk A.N., Simbirtsev A.S. Preventive and Therapeutic Efficacy of Recombinant Flagellin in Acute Radiation Injury. *Vestnik Rossiyskoy Voyenno-Meditsinskoy Akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019;3:141-144 (In Russ.).
158. Al-Shehadat R.I. Obtaining and Studying the Properties of Recombinant Bacterial Flagellin. *Khimicheskaya i Biologicheskaya Bezopasnost*. 2012;Spec. issue:109-116. (In Russ.).
159. Grebenyuk A.N. Obtaining Various Variants of Recombinant Flagellin and Assessing Their Radioprotective Effectiveness. *Vestnik Rossiyskoy Voyenno-Meditsinskoy Akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2013;3:75-80 (In Russ.).
160. Sofronov, G.A., et al. Perspective Directions for the Use of Drugs Based on Recombinant Flagellin *Meditsinskiy Akademicheskiy Zhurnal* = Medical Academic Journal. 2017;17;2:7-20 (In Russ.).

161. Timoshevskiy A.A. *Kliniko-Eksperimentalnoye Obosnovaniye Primeneniya Interleykina-1β dlya Profilaktiki i Terapii Porazheniy pri Radiatsionnykh Avariyakh* = Clinical and Experimental Substantiation of the Use of Interleukin-1β for the Prevention and Treatment of Injuries in Radiation Accidents. Extended Abstract of Doctor's thesis in medicine. St. Petersburg Publ., 2009. (In Russ.).
162. Grebenyuk A.N., Legeza V.I. *Protivoluchevyye Svoystva Interleykina -1* = Antiradiation Properties of Interleukin -1. St. Petersburg, Foliant Publ., 2012. 216 p. (In Russ.).
163. Gromykhina N.Yu., Orlovskaya I.A., Dubinina L.V., et al. Involvement of Hematopoietic Stem Cells in the Mechanisms of the Immunostimulating Effect of Interleukin-1 in Mice. *Immunologiya.*1995;2:29-33 (In Russ.).
164. Simbirtsev A.S. Interleukin-1 and Other Cytokines in the Treatment and Prevention of Radiation Injuries. *Meditsinskiye Aspekty Radiatsionnoy i Khimicheskoy Bezopasnosti* = Medical Aspects of Radiation and Chemical Safety. Materials Ross. Scientific Conf. St. Petersburg Publ., 2001. P. 436-440 (In Russ.).
165. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S., Vorobyev A.A. *Endogennyye Immunomodulyatory* = Endogenous Immunomodulators. St. Petersburg Publ., 1992. 256 p. (In Russ.).
166. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Aksenova N.V., et al. Results and Prospects for the Creation and Testing of Anti-Radiation Agents Based on Interleukin-1. *Ostryye Problemy Razrabotki Protivoluchevykhsredstv: Konservatizm ili Modernizatsiya* = Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Means: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P. 4 (In Russ.).
167. Simbirtsev A.S., Ketlinskiy S.A. Prospects for the Development of New Radioprotective Agents Based on Recombinant Interleukin-1. *Ostryye Problemy Razrabotki Protivoluchevykhsredstv: Konservatizm ili Modernizatsiya* = Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Means: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P. 9 (In Russ.).
168. Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shlyakova T.G., et al. Search for Anti-Radiation Drugs in a Model of Prolonged Irradiation of Mice with a Low Dose Rate and Evaluation of Their Effect on the Expression of Heat Shock Protein Genes. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2015;55;4:420-430 (In Russ.).
169. Zinchenko V.P., Dolgacheva L.P. Vnutrikletochnaya Signalizatsiya = Intracellular Signaling. Pushchino Publ., 2003. 84 p. (In Russ.).
170. Bogdanova I.A., Ovchinnikov K.G., Torbenko V.P., Gerasimov A.M. The State of Enzymes of Antioxidant Protection of Bone Marrow Cells in Rats During Irradiation, Bone Fracture and Combined Radiation Injury. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1987;103;6:659-662 (In Russ.).
171. Stickle R.L., Epperly M.W., Klein E., et al. Prevention of Irradiation–Induced Esophagitis by Plasmid/Liposome Delivery of the Human Manganese Superoxide Dismutase Transgene. Radiat. Oncol. Invest. 1999;7:204–217.
172. Grdina D. J., Murley J. S., Kataoka Y., et al. Radioprotectors: Current Status and New Directions. Radiat. Res. 2005;163;6:704–705.
173. Jones J.A., Epperly M., Law J., et al. Space Radiation Hazards and Strategies for Astronaut / Cosmonaut Protection. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;3:5–23 (In Russ.).
174. Koterov A.N. Problems of the Search for Means of Radiation Protection for a Person in the Light of Achievements in the Genetics of Aging. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:487-494.
175. Kalinina N.M., Solntseva O.S., Bychkova N.V. Changes in the Synthesis and Production of Cytokines as a Result of Exposure to Ionizing Radiation in Small Doses. V.1. *Radiobiol., Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost* = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Moscow, October 14-17, 1997. Proceedings Report. Moscow Publ., 1997. P. 26 (In Russ.).
176. Koterov A.N. Problems of the Search for Means of Radiation Protection for a Person in the Light of Achievements in the Genetics of Aging. *Ostryye Problemy Razrabotki Protivoluchevykhsredstv: Konservatizm ili Modernizatsiya* = Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Means: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P. 5 (In Russ.).
177. Mikhaylov V.F. Shulenina L.V. Regulation of Gene Activity - One of the Mechanisms of Changes in Radiosensitivity. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;4:367-379 (In Russ.).
178. Shagirova Zh.M., Shulenina L.V., Ushenkova L.N., et al. Modulation of Gene Expression by Natural and Synthetic Antimutagens as an Approach to Increasing the Resistance of Human Cells to Genotoxic Effects. V.1. *IV Syezd Po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Abstract. Dokl. Moscow, November 20-24, 2001. Moscow Publ., 2001. P. 62 (In Russ.).
179. Prokopenko N.V., Gerasimovich N.V. Modification of the Structural State of the Plasma Membranes of Thymocytes of Irradiated Rats with Synthetic Dipeptides α-L-GLU-L-TRP and γ-D-GLU-L-TRP. V.1. *IV Syezd Po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001. Abstract. Dokl. Moscow Publ., 2001. P. 56 (In Russ.).
180. Nechitaylo I.I. Effect of Nootropic Amino Acids on Lpo Processes in Blood and Tissues in Rats Exposed to Low Doses of Ionizing Radiation. V.2. *IV Syezd Po Radiatsionnym Issledovaniyam* = IV Congress on Radiation Research. Moscow, November 20-24, 2001. Abstract. Dokl. Moscow Publ., 2001. P. 398 (In Russ.).
181. Shulenina L.V., Mikhaylov V.F., Kalistratova V.S., et al. Slowdown of the Radiation-Induced Development of Mammary Tumors in Rats by the Vaccine «Grippol»: the Role of miRNAs. *Meditsina Ekstremalnykh Situatsiy* = Extreme Medicine. 2015;3:38-48 (In Russ.).
182. Mikhaylov V.F., Shulenina L.V. Regulation of Gene Activity is One of the Mechanisms of Changes in Radiosensitivity. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;4:367-379 (In Russ.).
183. Vlasova O.A., Kravtsov I.S., Nikiforov A.S. Current State and Prospects for the Development of Gene Therapy for Radiation Injuries. *Medline.ru. Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal*. 2021;22 (In Russ.).
184. Cataldi S., Borrelli A., Ceccarini M.R., Nakashidze I., Codini M., Belov O., Ivanov A., Krasavin E., Ferri I., Conte C., Patria F.F., Traina G., Beccari T., Mancini A., Curcio F., Ambesi-Impiombato F.S., Albi E. Neutral Sphingomyelinase Modulation in the Protective/Preventive Role of rMnSOD from Radiation-Induced Damage in the Brain. Int. J. Mol. Sci. 2019;20;21:E5431.
185. Greenberger J.S., Epperly M.W., Gretton J., Jefferson M., Nie S., Bernarding M., Kagan V., Guo H.L. Radioprotective Gene Therapy. Curr. Gene.Ther. 2003;3;3:183–195.
186. Miao W., Xufeng R., Park M.R., Gu H., Hu L., Kang J.W., Ma S., Liang P.H., Li Y., Cheng H., Yu H., Epperly M., Greenberger J., Cheng T. Hematopoietic Stem Cell Regeneration Enhanced by Ectopic Expression of ROS-Detoxifying Enzymes in Transplant Mice. Mol. Ther. 2015;21;2:423–432.
187. Inoue A., Seidel M.G., Wu W., Kamizono S., Ferrando A.A., Bronson R.T., Iwasaki H., Akashi K., Morimoto A., Hitzler J.K., Pestina T.I., Jackson C.W., Tanaka R., Chong M.J., McKinnon P.J. Inukai T., Grosveld G.C., Look A.T. Slug, a Highly Conserved Zinc Finger Transcriptional Repressor, Protects Hematopoietic Progenitor Cells from Radiation-Induced Apoptosis in Vivo. Cancer Cell. 2002;2;4:279–288.
188. Strom E., Sathe S., Komarov P.G., et al. Small–Molecule Inhibitor of p53 Binding to Mitochondria Protects Mice from Gamma Radiation. Nat. Chem. Biol. 2006;2;9:474–479.
189. Kudryashov Yu.B. *Radiatsionnaya Biofizika (Ioniziruyushchiye Izlucheniya)* = Radiation Biophysics (Ionizing Radiation). Moscow Publ., 2004. 448 p. (In Russ.).
190. Miller A. C., Cohen S., Stewart M., et al. Radioprotection by the Histone Deacetylase Inhibitor Phenylbutyrate. Radiat. Environ. Biophys. 2011;50:585–596.
191. Vlasenko T.N., Nazarov V.B., Grebenyuk A.N. Modern Approaches to Pharmacological Prevention of Radiation Injuries. *Medline.ru. Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal*. 2010;11:230–253 (In Russ.).
192. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny* = Cytokines. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008. 552 p. (In Russ.).
193. Johnke R.M., Sattler J.A., Allison R.R. Radioprotective Agents for Radiation Therapy: Future Trends. Future Oncol. 2014;10;15:2345–2357.
194. Singh V.K., Yadav V.S. Role of Cytokines and Growth Factors in Radioprotection. Exp. Mol. Pathol. 2005;78;2:156–169.
195. Morselli E., Galluzzi L., Kepp O., et al. Autophagy Mediates Pharmacological Lifespan Extension by Spermidine and Resveratrol. Aging. 2009;1;12:961–970.
196. Kim H., Bernard M.E., Flickinger J., et al. The Autophagy–Induced Drug Carbamazepine is a Radiation Protector and Mitigator. Int. J. Radiat. Biol. 2011;87;10:1052–1060.
197. Koukourakis M.I. Radiation Damage and Radioprotectants: New Concepts in the Era of Molecular Medicine. British. J. Radiol. 2012;85;1012:313–330.
197. Koukourakis M. I. Radiation Damage and Radioprotectants: New Concepts in the Era of Molecular Medicine. British J. Radiol. 2012;85;1012:313–330.
198. Ushakov I.B., Ivanov A.A. Anti-Radiation Means for Ensuring the Radiation Safety of Astronauts. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:521-524 (In Russ.).
199. Vasin M.V. Classification of Anti-Radiation Agents as A Reflection of the Current State and Prospects for the Development of Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459-467 (In Russ.).
200. Rozhdestvenskiy L.M. Topical Issues of Search and Research of Anti-Radiation Agents. Acute Problems in the Development of Anti-Radiation Agents: Conservatism or Modernization. Conference Materials. 2012. P. 8 (In Russ.).
201. Vasin M.V. *Sredstva Profilaktiki i Lecheniya Luchevykh Porazheniy* = Means of Prevention and Treatment of Radiation Injuries. Textbook. Moscow Publ., 2000. 264 p. (In Russ.).
202. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Sredstva* = Radiation Protection Agents. Moscow Publ., 2020. 237 p. (In Russ.).
203. Vasin M.V. Classification of Anti-Radiation Agents as a Reflection of the Current State and Prospects for the Development of Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459-467 (In Russ.).
204. Arora R., Kumar R., Sharma A., Tripati R.P. Herbal Radiomodulators. Applications in Medicine, Homeland Defence and Space. Ed. Arora R. Wallingford, UK; Cambridge, MA; CABI, 2008. P. 1-24.
205. Rozhdestvenskiy L.M. Current State, Problems and Prospects of Radiation Protection and Treatment. T.II (sections VII-XIV). *VI Syezd po Radiatsionnym Issledovaniyam* = VI Congress on Radiation Research Abstracts. Report. Moscow, October 25-28, 2010. Moscow Publ., 2010. P. 213 (In Russ.).
206. Koterov A.N., Biryukov A.P. Role of Radiobiology for Radiation Epidemiology Using for Radiation Protection. Int. J. Low Radiat. 2010;7;6:473-499.
207. Rothkamm K., Lobrich M. Evidence for Lack of DNA Double-Strand Break Repair in Human Cells Exposed to Very Low x-Ray Doses. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003;100;9:5057–5062.
208. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low| Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. URL: http://wwwinap.edu/catalog/11340.html.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-53-59

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, И.Г. Дибиргаджиев, М.В. Калинина, А.П. Бирюков

ПЕРВЫЕ РАДИОПРОТЕКТОРЫ: ДЛЯ ОПЫТОВ *IN VIVO* ОФИЦИАЛЬНАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ ВЕХА ОТОДВИГАЕТСЯ НА ШЕСТЬ ЛЕТ

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

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govorilga@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Рассмотрены исторические очерки в монографиях, обзорах и во введениях экспериментальных работ на предмет первых исследований радиопротекторов. Обнаружено, что таковые исследования начали проводиться только в период разработки и использования атомного оружия, но не в течение предыдущих ~40 лет применения радиотерапии (за исключением эффекта гипоксии как таковой, а не вызванной препаратами).

В большинстве публикаций основополагающим исследованием эффекта химических радиозащитных средств *in vivo* называется работа H.M. Patt с соавторами от 1949 г. по действию цистеина (США), что не совсем правомерно (правомерно только для тиоловых соединений). Настоящей хроно-вехой для опытов на животных должна считаться статья Joseph Maisin (Бельгия), опубликованная в издававшемся только в 1941–1943 гг. в оккупированном Брюсселе журнале ‘Acta Biologica Belgica’ (Vol. III–IV. P. 117). В этом исследовании, ссылка на которое обнаружена только в единственной статье (Bacq Z.M. et al., 1951), на грызунах был продемонстрирован радиозащитный эффект *p*-аминобензойной кислоты (PABA). В том же году на мышах был показан противолучевой эффект эстрогенов (Treadwelal A.DEG. et al., February 1943).

Представлена краткая сводка этапов исследования противолучевых средств, начиная от 1942 г. (W.M. Dale с соавторами; защита фермента в растворе) и до 1954 г., когда были открыты все основные классы радиопротекторов и предложены соответствующие механизмы эффектов.

Ключевые слова: *радиозащитные средства, первые радиопротекторы, история развития*

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бирюков А.П. Первые радиопротекторы: для опытов *in vivo* официальная историческая веха отодвигается на шесть лет // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 53–59. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-53-59

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-53-59

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, I.G. Dibirgadzhiev, M.V. Kalinina, A.P. Biryukov

The First Radioprotectors: For *in vivo* Experiments the Official Historical Milestone is Postponed by Six Years

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexey N. Koterov, e-mail: govorilga@inbox.ru

ABSTRACT

Historical essays in monographs, in reviews and in the introductions of experimental works on theme of the first studies of radioprotectors are considered. It was found that such studies began to be carried out only during the development and use of atomic weapons, but not during the previous order of 40 years of radiotherapy (with the exception of the effect of hypoxia as such, and not caused by drugs).

In most publications, the work of Patt H.M. et al., 1949 on the cysteine action (USA) is called as pioneer research, what is not quite right (it is only right for thiol compounds). A paper by Joseph Maisin (Belgium) in the journal ‘Acta Biologica Belgica’ which published only in 1941–1943 in the occupied Brussels, should be considered as a real milestone for animal experiments (Vol. III–IV. P. 117). In this study, referenced only in a single work (Bacq Z.M. et al., 1951), the radioprotective effect of *p*-aminobenzoic acid (PABA) was demonstrated in rodents. In the same year, the radioprotective effect of estrogens was shown in mice (Treadwelal A. DEG. et al., February 1943).

A brief summary of the stages of radioprotective agents study is presented, starting from 1942 (W.M. Dale et al.; protection of the enzyme in solution) and up to the 1954, when all the main classes of radioprotectors were discovered and the corresponding mechanisms of effects were proposed.

Keywords: *radioprotective agents, first radioprotectors, history*

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhiev IG, Kalinina MV, Biryukov AP. The First Radioprotectors: For *in vivo* Experiments, the Official Historical Milestone is Postponed by Six Years. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):53–59. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-53-59

Введение

Во многих отечественных [1–7] и зарубежных [8–16] обзорах и монографиях, посвященных либо целиком, либо частично химической радиационной защите, имеются исторические очерки-преамбулы, посвященные хроно-вехам открытия и исследования радиопротекторов. Исторические введения есть и в экспериментальных статьях на тему (еще от начала 1950-х гг.) [17–21]. Такая ситуация наблюдается вплоть до последних лет [6–7, 14–16].

Углубленное исследование оригиналов первых по времени источников (стали доступными относительно

недавно) показало, что приписывание открытия фармакологического радиозащитного эффекта *in vivo* (на животных) работе Patt H.M. et al., 1949 [22] (защита цистеином) не совсем правомерно, поскольку имеются более ранние соответствующие исследования. В исторических подборках ряда источников находятся и другие, менее принципиальные, неточности. Несоответствия фактам наблюдаются в работах на тему, включая главные [3, 9], уже порядка 60 лет [1–4, 9, 10, 13, 15, 16, 18–21].

Цель представленной публикации — корректировка данных о пионерах исследования радиопротекторов *in vivo* и, вспомогательно, представление краткой сводки источников на тему за начальный период исследования радиозащитных средств.

Вопрос о том, насколько это может быть актуально в практическом плане, нами не затрагивается. Здесь можно вспомнить поддерживаемую с 1998 г. библиотеку on-line ‘James Lind Library’ (JLL; Эдинбург, Великобритания), в которой путем исторических изысканий в течение почти 25 лет авторами со всего мира решается вопрос о том, кто впервые и в каком веке провел клиническое исследование, а главное – придумал рандомизированное контролируемое испытание [23] (см. в нашем обзоре [24]).

Поиск радиозащитных средств стал актуальным только в процессе создания атомного оружия, но не в течение предыдущих четырех десятилетий радиотерапии

В обзоре Weiss J.F., Landauer M.R., 2009 [11][1] сказано, что «с первых дней атомной эры медицинское сообщество рассматривало возможность применения профилактических химических средств для защиты от воздействия ядерного оружия и для защиты нормальных тканей, но не опухолей, в процессе лучевой терапии»[2].

Отметим последнее утверждение про радиотерапию, которая до этого применялась почти с начала открытия рентгеновских лучей [3, 26]. Но никакого продвижения в разработке средств химической защиты при радиотерапии, никаких упоминаний об этом, не имелось до начала атомной и, особо, постатомной эры. Таким образом, стимулом к появлению и развитию чрезвычайно интенсивных мировых исследований противолучевых средств со второй половины 1940-х гг. послужили атомные бомбардировки в Японии [4, 11, 27], и ничто иное, никакие иные лучевые воздействия на людей до того в течение ~40 лет [3, 26]. Второй волной некоторой активизации, уже в США, явились террористические атаки 2001 г., когда возникла необходимость защиты больших популяций в том числе от возможного ядерного терроризма [28]. «Третья волна» в нынешнее время всем, вероятно, очевидна.

Некоторым исключением для радиотерапии явилось открытие эффекта гипоксии и аноксии на радиочувствительность [3, 4, 26]; такие исследования проводились до появления ядерного оружия. Для дрожжей, растений, нормальных и опухолевых клеток млекопитающих радиозащитный эффект за счет снижения напряжения кислорода при радиационном воздействии был показан в 1920-х – начале 1940-х гг. (в качестве обзора см. Storer J.B., Coon J.M., 1950 [29]). Однако, повторим, это не была химическая фармакологическая защита; первые исследования эффекта соединений, вызывающих гипоксию, имели место в конце 1940-х – самом начале 1950-х гг.: цианид, *p*-аминопропиофенон, морфин, этанол, нитрит натрия и др. (см. в [4, 7, 17, 29] и ниже).

Истоки и существо термина «радиопротектор»

Неясности имеются даже с истоками самого термина «радиопротектор» (‘radioprotector’; единое слово). Некоторые авторы [21] приписывают появление этого термина в работе W.M. Dale от 1942 г. (Великобритания) [30] по инактивации ионизирующим излучением ферментов в растворе, что не совсем верно. В тексте данного исследования действительно есть конструкции ‘protective effect’, ‘protective action’, ‘protective substance’ и ‘act protectively against the action of radiation’, но точное наименование ‘radioprotector’ отсутствует. Приоритет на термин принадлежит Z.M. Bacq et al, и введен он 10 годами позже, причем на французском языке (Bacq Z.M. et al, 1952 [18]).

Что же касается отечественных авторов, то, к примеру, в энциклопедии по атомной энергии от 1958 г. [31] вовсе нет статей о химической защите от радиации (только о физической), а наименование «радиопротектор» встретилось в журнале «Радиобиология» сначала только в статьях 1964–1966 гг. [32, 33]. Среди руководств и монографий отечественных специалистов по химической защите от радиации (по алфавиту: Васин М.В., Владимиров В.Г., Грачев С.А., Гребенюк А.Н., Жеребченко П.Г., Ильин Л.А., Легеза В.И., Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю., Рождественский Л.М., Саксонов П.П., Свердлов А.Г., Суворов Н.Н., Шашков В.С. и др.) нет трудов, изданных до самого конца 1960-х – начала 1970-х гг. Библиографические списки отечественных источников в таких публикациях (например, в [1]) демонстрируют факты углубленного исследования в СССР «средств химической защиты от радиации» и «противолучевых средств» даже в начале 1950-х гг. [34], но слова «радиопротектор» там ранее, как сказано, в 1964 г. [32] не обнаруживается.

И здесь возникает неожиданный вопрос, что считать «радиопротектором», хотя читатели настоящей публикации явно представляют себе, что это такое. Тем не менее, в объемном американском пособии ‘Radiobiology for the Radiologists’ на 546 страниц, в 7-м издании от 2012 г. [12], в главе ‘Radioprotectors’ имеются следующие удивительные рассуждения для обучения радиологов (курсив наш – *Авт.*):

«Некоторые вещества, хотя и не влияют непосредственно на радиочувствительность клеток, тем не менее могут защищать животных, так как вызывают сужение сосудов или каким-то образом нарушают нормальные процессы обмена веществ до такой степени, что снижается концентрация кислорода в критических органах. Поскольку клетки менее чувствительны к рентгеновскому излучению при гипоксии, это обеспечивает некоторую степень защиты. Примерами подобных защитных веществ являются цианид натрия, окись углерода, адреналин, гистамин и серотонин. *Такие соединения сами по себе не являются радиопротекторами и далее здесь не обсуждаются*»[3].

[1] Joseph F. Weiss (1923–2014 гг.; США) стоял у истоков изучения механизмов радиационной защиты. Еще в 1944 г. им было продемонстрировано образование гидроксильного радикала при облучении воды [25].

[2] ‘From the earliest days of the nuclear era, the medical community has considered the potential application of prophylactic chemicals to protect against the effects of nuclear weapons and to protect normal tissues, but not tumours, during radiotherapy’ [11].

[3] ‘Some substances, although they do not directly affect the radiosensitivity of cells, nevertheless, may protect whole animals because they cause vasoconstriction or, in some way, upset normal processes of metabolism to such an extent that the oxygen concentration in critical organs is reduced. Because cells are less sensitive to x-rays under hypoxia, this confers a measure of protection. Ex-

И хотя в последующем, 8-м издании от 2019 г. [12], авторы убрали данный фрагмент, перейдя, наконец, к классическому определению[4], тем не менее в первых семи изданиях (1972–2012) рассуждения, согласно которым и мексамин, и индралин, и ряд других «стандартных» защитных соединений, радиопротекторами не являются, явно присутствуют.

Суть понятия «радиопротектор» изложена в ряде авторитетных источников (оригинальные англоязычные цитаты не приводятся):

- «Перед воздействием вводятся средства радиационной профилактики/защиты (радиопротекторы), обычно антиоксиданты или инактиваторы свободных радикалов, которые препятствуют фиксации начального радиохимического события и/или устраняют ранний каскад воспалительных/окислительных реакций, последовавших за начальным событием» (МКРЗ-118 (2012) [35]).
- «Препараты (профилактические агенты), которые вводятся до облучения, чтобы предотвратить радиационное повреждение тканей на ранней стадии радиохимических событий» (Singh V.K., Seed T.M., 2017 [36])[5].
- «Химические соединения, предназначенные для ослабления неблагоприятного (поражающего) действия ионизирующих излучений на организм в условиях профилактического (до радиационного воздействия) введения» (Легеза В.И. и др., 2017 [37]).
- «Противолучевые препараты, осуществляющие противолучевое действие на физико-химическом и биохимическом уровне, препятствуя реализации “кислородного эффекта” как радиобиологического феномена в процессе поглощения энергии ионизирующего излучения, прежде всего, при радиолизе ДНК» (Васин М.В., 2013 [38]). Это определение дано с целью ввести углубленную классификацию радиозащитных средств в соответствии механизмам их действия.

Концептуальная особенность здесь, остающаяся неизменной в течение последних лет 70, состоит в том, что препарат или средство являются *защитными*; их вводят до облучения [13, 18, 33, 35–37]. А механизмы действия радиопротекторов могут быть разными [1–7, 10, 11, 13–15, 18–22, 26–28, 36–38].

Официальная веха открытия радиопротекторов – публикация 1949 г., корректна, если к радиопротекторам относить только тиолы

В некоторых источниках работа Patt H.M. et al, 1949 (США) [22] называется как первая, открывшая радиопротекторы *per se* (курсив далее наш. – *Авт*.):

- «Химическая защита на теплокровных животных *впервые была осуществлена в 1949 г.* Patt и Chapman (1949; 1953) и их сотрудниками (Саксонов П.П. и др., 1976 [39]).
- «Исторически *первыми работами, и которых была покачана возможность химической профилактики радиационных поражений у млекопитающих, были работы Патта* [22] и Кронкайта [40, 41], которые в 1949–1951 гг. показали, что цистеин п глутатион, введенные в организм мышей и крыс перед рентгеновским облучением в смертельной дозе, способны предотвратить смерть значительного числа животных» (Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю., 1979 [1]).
- «…в лаборатории H. Patt [22]. Этот автор и его сотрудники в 1949 г. в опытах на мышах, а затем на крысах впервые показали, что аминокислота цистеин, введенная животным перед облучением, защищает их от действия летальных доз рентгеновских лучей. *Работы H. Patt, по существу, следует считать основополагающими в области химической профилактики острых лучевых поражений*» (Владимиров В.Г. и др., 1989 [2]).
- «Радиозащитное действие эстрогенов было обнаружено в 1940-х гг., раньше, чем были *открыты радиопротекторы* (Treadwell A.DEG. et al., 1943 [42]; Patt H. et al., 1949 [22])» (Васин М.В., Ушаков И.Б., 2019 [6]). Хронология радиозащитного эффекта эстрогенов [42] рассмотрена ниже, а здесь следует отметить, что авторы обзора от 2019 г. также относят «открытие радиопротекторов» к 1949 г. [22]. Хотя в ряде других источников, как указано далее, они же делают оговорку на «открытие серу-содержащих радиопротекторов» [3, 4]. Но не в этом обзоре [6].
- «В развитии наших знаний о химической защите от ионизирующей радиации можно выделить четыре основных этапа [Первые два – химическая радиозащита карбоксипептидазы [30] и бактериофага [43] в растворе, третий – защита цианидом мышей путем создания гипоксии (1949–1951) [44, 45]… [Четвертый этап] *В 1949 г. Патт с сотр.* (Patt) (Аргоннская лаборатория в Чикаго) подвергли экспериментальной проверке основную гипотезу…» (Бак З.М., 1968 (пер. с англ.) [3]). То есть получается, что первое исследование препаратов на животных проведено в 1949 г. (цианид [44, 45], цистеин [22]).
- То же самое по хроно-вехам – на схеме из обзора по радиопротекторам Kamran M.Z. et al., 2016 [13].
- «*Радиозащитное действие впервые было описано Patt et al., 1949* [22]» (Куна П., 1989; пер. с чешского [10]).
- ‘In 1948, Patt discovered that cysteine could protect mice from the effects of total-body X-radiation...’ [Начало раздела ‘History of early types of radiation protective and radiation-mitigative agents’] (Kashiwakura I. et al., 2017 [14]).
- В обзоре по истории и перспективам исследования радиопротекторов С.В. Гудкова с соавторами от 2015 г. («Биофизика», есть перевод на английский) [46] первая хроно-веха, судя по списку литературы[6],та же – нет работ ранее Patt et al., 1949 [22].

Наверняка можно привести и еще подобные примеры.

Некоторые авторы рассматривают дату публикации работы Patt et al., 1949 [22] также как «впервые», но — применительно к открытию конкретно серу-содержащих радиопротекторов [3, 4, 12, 15], что, скорее всего, делается из осторожности, поскольку явно нет уверенности

amples of such protective substances are sodium cyanide, carbon monoxide, epinephrine, histamine, and serotonin. Such compounds are not really radioprotectors per se and are not discussed further here’ [12].

[4] ‘Radioprotectors are prophylactic agents administered prior to radiation exposure to reduce the level of cellular or molecular damage’ (2019) [12].

[5] V.K. Singh – судя по всему, основной специалист по радиозащитным средствам в США. Из двух учреждений, одно из которых представляет Институт радиобиологических исследований вооруженных сил США (Scientific Research Department, Armed Forces Radiobiology Research Institute, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA; Division of Radioprotectants, Department of Pharmacology and Molecular Therapeutics, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Serices University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA [28, 36].

[6] Список литературы из [46] находится в свободном доступе on-line в описании перевода материала на английский (Springer).

в наличии полной информации. И остается фактом, что почти во всех публикациях (кроме Bacq Z.M. et al., 1951 [17], Hempelmann L.H. et al., 1952 [8] и Васин М.В., Ушаков И.Б., 2019 [6]) открытие эффекта радиопротекторов *in vivo* приписывается указанной работе 1949 г. [22]. А в трех цитированных исключениях акцент на приоритетах – не сделан (рассмотрено в следующем разделе).

Пионером открытия химической радиозащиты правильнее считать Joseph Maisin из Бельгии (1943)

В работе авторов из Бельгии Bacq Z.M. et al., 1951 [17], открывшей β-меркаптоэтиламин, упоминаются более ранние исследованию радиозащитных средств в опытах на грызунах. Одна из них – все та же публикация Patt et al., 1949 [22], семь других относятся к 1949–1951 гг., но последняя является исключением, и более она не встретилась ни в одном источнике, включая и монографию, и последующие статьи самого Z.M. Bacq [9, 18–20]. Оказывается, в 1943 г., в издававшемся только в 1941–1943 гг. в оккупированном Брюсселе журнале 'Acta Biologica Belgica', была опубликована, вероятно, действительно первая работа по радиозащитному эффекту химических соединений *in vivo* (1943. Vol. III–IV. P. 117 [17]). А именно – Joseph Maisin (Бельгия) на грызунах, подвергавшихся воздействию рентгеновских лучей в окололетальной дозе, выявил радиопротекторный эффект *p*-аминобензойной кислоты. Причем, судя по тексту в [17], какое-то действие отмечалось и при ведении сразу после облучения.

Ссылок на данную работу 1943 г. нет, как сказано, нигде, включая справочники по противолучевым средствам Тиунов Л.А., Васильев Г.А., 1961 г. [47] (порядка 500 соединений до 1960 г) и Тиунов Л.А. и др., 1964 [48] (еще 1000 средств за период 1960–1963 гг.). Хотя в этих справочниках [47, 48] и имеются три источника по радиопротекторному эффекту *p*-аминобензойной кислоты в опытах на мышах и крысах, от 1950–1960-х гг. (выживаемость до 20–25 % свыше контроля). Относительно небольшой радиозащитный эффект на разных линиях мышей был продемонстрирован позже и иными авторами (2002) [49].

Как бы там ни было, *p*-аминобензоат (PABA) – это первый химический радиопротектор, «внешнее» соединение (пусть и синтезируемое микроорганизмами (включая кишечную флору), растениями и грибами [50]), *не характерное* для клеток и тканей млекопитающих, как, например, эстрогены, радиозащитный эффект которых был открыт на мышах в том же 1943 г. [42][7] или цитрат, которым снижали почечную токсичность урана у собак в 1942 г. [51].

Таким образом, профессор Joseph Maisin из Бельгии (1893–1971 гг.; основал Институт рака в Лувене; погиб в автокатастрофе [52]) является все же пионером изучения радиопротекторов *in vivo*. Этого автора не следует путать с другим бельгийским профессором того же направления, с одинаковыми первыми инициалами, Jean-Rene Maisin (1929–2018) [53].

Возникает вопрос, почему названная хроно-веха 1943 г. нигде не воспроизводилась, в том числе самим З. Баком, после единственного упоминания в 1951 г. [17]? Вряд ли ссылка неточна: журнал такой был (проверено в Интернете; отдельные номера (сканы) даже можно приобрести), автор также известен, и направление его исследований соответствует. На наш взгляд, дело в том, что и работа, и публикация были выполнены в условиях гитлеровской оккупации. Аналогичная ситуация имела место и с первыми настоящими эпидемиологическими исследованиями, доказавшими связь между курением сигарет и раком легкого. Эти работы, методом случай–контроль, хотя еще и несовершенные, были выполнены в 1939 г. и 1943 г. в Германии (подробнее см. в нашем обзоре [54]). Позднее данные вехи нередко замалчивались, что, порой, подвергалось критике за несоответствие научному подходу [55].

Краткая сводка ранних этапов открытия и исследования радиопротекторов

Соответствующие данные, как отмечалось выше, встречаются в ряде обзоров, монографий и в преамбулах к статьям, как прежних десятилетий, так и более современных [1–11, 13–16, 17, 19–21, 25–27, 29, 38–40, 47, 48]. Отдельные источники обнаружены нами (например, [51]). Ниже представлена краткая сводка, которая не претендует на полноту но, судя по всему, охватывает большинство этапов, упоминаемых в монографиях, обзорах и статьях на тему.

- 1942 г. Принципиальное открытие химических противолучевых средств: в Великобритании W.M. Dale et al (L.H. Gray и W.J. Meredith), исследуя инактивацию ферментов в растворе облучением, обнаружили радиопротекторный эффект коллоидной серы и тиомочевины при воздействии радиации на активность карбоксипептидазы [56].
- 1942 г. Снижение почечной токсичности урана у собак с помощью цитрата [51].
- 1943 г. *p*-Аминобензойная кислота как первый радиопротектор *in vivo* (J. Maisin от 1943 г.; см. в [17] и выше).
- 1943 г. Радиозащитный эффект эстрогенов *in vivo* (Treadwelal A.DEG. et al., 1943 [42]).
- 1944 г. J.F. Weiss продемонстрировал образование гидроксильного радикала при облучении воды [25].
- 1947 г. Первое объяснение механизма радиолиза воды (D. Lea [57]).
- 1948 г. Защита от радиации бактериофага при использовании тиогликолевой кислоты, глутатиона, цистеина, а также комбинации цистеин + цистин (Latarjet R., Ephrati E., 1948 [43]).
- 1949–1950 г. Радиопротекторный эффект цистеина *in vivo* (Patt H.M. et al., 1949–1950 [22, 58]). Далее по списку все радиозащитные эффекты – в экспериментах на животных.
- 1949–1951 гг. Цианид (Herve A., Bacq Z.M., 1949; Bacq Z.M., Herve A., 1951 [44, 45]). Механизм может быть основан на гипоксии [7, 9].
- 1950–1951 гг. Глутатион (Chapman W.H., Cronkite E.P., 1950 [40] и Bacq Z.M. et al., 1951; см. в [17]).
- 1951 г. β-Меркаптоэтиламин (цистеамин) и цистамин (Bacq Z.M. et al., 1951 [17]).
- 1951 г. Малононитрил (Bacq Z.M. et al., 1951; см. в [17]).
- 1951 г. Нитрид (Bacq Z.M. et al., 1951; см. в [17]).
- 1952–1954 гг. Серотонин (Gray J.L. et al., 1952 [59], крысы; Bacq Z.M., 1954 [20], мыши). Как указывает В.М. Васин [7], десятью годами позже П.Г. Жеребченко выявил те же свойства у мексамина – производного серотонина [60].
- 1952 г. *p*-Аминопропиофенон (Gray J.L. et al., 1952 [59]). Механизм может быть основан на гипоксии [45].

[7] На работу по открытию радиопротекторного эффекта эстрогенов Treadwelal A.DEG. et al., 1943 [42] обнаружено всего три ссылки: обзор Hempelmann L.H. et al., 1952 [8], работа Bacq Z.M. et al., 1953 [19] и публикация Васин М.В., Ушаков И.Б., 2019 [6]. Ее нет в монографии Бак З., 1965 [9].

- 1952 г. Адреналин (Gray J.L. et al., 1952 [61]). Механизм, вновь, связан с гипоксией [7].
- 1954 г. Гистамин и множество других аминосоединений (Bacq Z.M. et al., 1954 [20]), также способных вызывать гипоксию [7].
- 1954 г. Кислородный эффект у сульфгидрильных соединений (Gerschman R. et al., 1954 [62].

Поиск и скрининг средств с противолучевыми свойствами шел далее лавинообразно. Как указано в тематическом обзоре Weiss J.F., Landauer M.R., 2009 [11], основные усилия на раннем этапе (добавим: к середине 1950-х гг.) были осуществлены группами под руководством P. Alexander в Великобритании, Z.M. Bacq в Бельгии и H. Langendorff в Германии.

Из представленной сводки данных можно видеть, что основные классы противолучевых средств открыты всего за десятилетие с небольшим, и очень давно.

Уже в 1957 г. V.P. Bond и E.P. Cronkite отмечали, что список препаратов, имеющих заявленные радиопротекторные свойства, огромен (a formidable array) [63]. Отечественный справочник Л.А. Тиунова и Г.А. Васильева по противолучевым средствам от 1961 г. [47] включает, как отмечалось, порядка 500 таковых до 1960 г.; его новое дополнение Тиунов Л.А. и др., 1964 [48] добавило еще 1000 средств за последующий период 1960–1963 гг. Разумеется, активные изыскания шли в СССР и за рубежом (преимущественно в США) и в последующие десятилетия. З. Бак в монографии 1960-х гг. указывал, что было протестировано более трех тысяч соединений, и все они оказались или токсичными, или неэффективными, или, наконец менее активными, чем β-меркаптоэтиламин [9]. Скорее всего, читатели настоящего обзора хорошо представляют себе эти моменты, как и современное состояние с поиском радиопротекторов. Целью здесь было только уточнить первые хроно-вехи. Даже если не относить *p*-аминобензоат (PABA) к «серьезным веществам» (ранее считался «витамином» [50]), веха 1943 г. все равно остается как год первого открытия радиозащитного эффекта соединений *in vivo* (эстрогены [42]).

Выводы

1. Называемая в большинстве источников пионерской в плане исследования радиопротекторов *in vivo* работа Patt H.M. et al., 1949 (эффект цистеина) [22] должна считаться таковой только для тиоловых соединений.

2. Настоящая хроно-веха первых исследований радиозащитных эффектов химических средств, не характерных для клеток и тканей млекопитающих, должна быть сдвинута на шесть лет, и она связана с изучением радиопротекторного эффекта *p*-аминобензойной кислоты в опытах на грызунах, подвергавшихся воздействию рентгеновского излучения. Работа была выполнена Joseph Maisin в оккупированной Бельгии в 1943 г. и тогда же опубликована в журнале ‘Acta Biologica Belgica’.

3. Сводка данных по первым этапам изучения противолучевых средств демонстрирует, что основные классы таковых были открыты уже к середине 1950-х гг.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1979. 192 с. Mozzhukhin A.S., Rachinskiy F.Yu. *Khimicheskaya Profilaktika Radiatsionnykh Porazheniy* = Chemical Prevention of Radiation Injuries. Moscow Atomizdat Publ., 1979. 192 p. (In Russ.)
2. Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В. Радиопротекторы: структура и функция / Под ред. Владимирова В.Г. Киев: Наук. думка, 1989. 264 с.
3. Теоретические основы радиационной медицины Т.1 // Радиационная медицина / Под ред. акад. РАМН Ильина Л.А. М.: Изд. АТ, 2004. 992 с.
4. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М., 2010. 180 с.
5. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficacy and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotoninergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals // J. Radiat. Res. 2015. V.56, № 1. P. 1–10. DOI: 10.1093/jrr/rru087.
6. Васин М.В., Ушаков И.Б. Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигаторов // Успехи современной биологии. 2019. Т.139, № 3. С. 235–253. DOI: 10.1134/S0042132419030098.
7. Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60, № 4. С. 378–395. DOI: 10.31857/S0869803120040128.
8. Hempelmann L.H., Lisco H., Hoffman J.G. The Acute Radiation Syndrome: a Study of Nine Cases and a Review of the Problem // Ann. Intern. Med. 1952. V.36, No. 2. Pt. 1. P. 279–510. DOI: 10.7326/0003-4819-36-2-279.
9. Бак З.М. Химическая защита от ионизирующей радиации / Под ред. А.М. Кузина; пер. с англ. Кузина Р.А. М.: Атомиздат, 1968. 264 с.
10. Куна П. Химическая радиозащита / Пер. с чешск. М.: Медицина, 1989. 192 с.
11. Weiss J.F., Landauer M.R. History and Development of Radiation-Protective Agents // Int. J. Radiat. Biol. 2009. V.85, No. 7. P. 539–573. DOI: 10.1080/09553000902985144.
12. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologists. Philadelphia etc.: Wolter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2019. 1161 p.
13. Kamran M.Z., Ranjan A., Kaur N., Sur S., Tandon V. Radioprotective Agents: Strategies And Translational Advances // Med. Res. Rev. 2016. V.36, No. 3. P. 461–493. DOI: 10.5604/17322693.1208039.
14. Kashiwakura I. Overview of Radiation-Protective Agent Research and Prospects for the Future // Jpn. J. Health Phys. 2017. V.52, No. 4. P. 285–295. DOI:10.5453/jhps.52.285.
15. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J., Soriano J.M., Estrela J.M., Montoro A. Radioprotection and Radiomitigation: from the Bench to Clinical Practice // Biomedicines. 2020. V.8, No. 11. P. 461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461.
16. Bene B.J., Blakely W.F., Burmeister D.M., Cary L., Chhetri S.J., Davis C.M. et al. Celebrating 60 Years of Accomplishments of the Armed Forces Radiobiology Research Institute // Radiat. Res. 2021. V.196, No. 2. P. 129–146. DOI: 10.1667/21-00064.1.
17. Bacq Z.M., Herve A., Lecomte J., Fisher P., Blavier J. Protection Contre le Rayonnement X Par la Beta-Mercaptorthylamine // Arch. Intern. Physiol. 1951. V.59, No. 4. P. 442–447. DOI: 10.3109/13813455109150836.
18. Bacq Z.M., Mugard H., Herve A. Action des Rayons Roentgen, du Cyanure et de Divers Radioprotecteurs sur les Infusoires // Acta Radiol. 1952. V.38, No. 6. P. 489–505. DOI: 10.3109/00016925209177033.
19. Bacq Z.M., Dechamps G., Fischer P., Herve A., Le Bihan H., Lecomte J., et al. Protection Against X-Rays and Therapy of Radiation Sickness with Beta-Mercaptoethylamine // Science. 1953. V.17, No. 3049. P. 633–636. DOI: 10.1126/science.117.3049.633.
20. Bacq Z.M. The Amines and Particularly Cystamine as Protectors Against Roentgen Rays // Acta Radiol. 1954. V.41, No. 2. P. 47–55. DOI: 10.3109/00016925409175832.
21. Varanda E.A., Tavares D.C. Radioprotection: Mechanisms and Radioprotective Agents Including Honeybee Venom // J. Venom. Anim. Toxins. 1998. V.4, No. 1. P. 5–21. DOI: 10.1590/S0104-79301998000100002.
22. Patt H.M., Tyree E.B., Straube R.L., Smith D.E. Cysteine Protection Against X Irradiation // Science. 1949. V.110, No. 2852. P. 213–214. DOI: 10.1126/science.110.2852.213.
23. The James Lind Library. Building the Library. Электронный ресурс: https://www.jameslindlibrary.org/about-the-library/building-the-library/ (Data 27.11/2022).
24. Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты мало известны. Сообщение 2. От ранних экспериментов до наших дней: без чередования и рандомизации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. Т.14, № 3. С. 423–444. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062.
25. Weiss J. Radiochemistry of Aqueous Solutions // Nature. 1944. No. 153. P. 748–750. DOI: 10.1038/153748A0.
26. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004. 549 с.
27. Krishnan M., Singh A.K. Emerging Strategies in Radiation Countermeasure Research // Int. J. Radiol. Radiat. Ther. 2017. V.4, No. 6. P. 460–464. DOI: 10.15406/ijrrt.2017.04.00117.
28. Singh V.K., Seed T.M., Olabisi A.O. Drug Discovery Strategies for Acute Radiation Syndrome // Expert. Opin. Drug Discov. 2019. V.14, No. 7. P. 701–715. DOI: 10.1080/17460441.2019.1604674.
29. Storer J.B., Coon J.M. Protective Effect of Para-Aminopropiophenone Against Lethal Doses of X-Radiation // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950. V.74, No. 1. P. 202–204. DOI: 10.3181/00379727-74-17854.
30. Dale W.M. The Effect of X-Rays on the Conjugated Protein d-Amino-Acid Oxidase // Biochem. J. 1942. V.36, No. 1–2. P. 80–85. DOI: 10.1042/bj0360080.
31. Атомная энергия: Краткая энциклопедия / Отв. ред. Емельянов В.С. М.: Большая советская энциклопедия, 1958. 612 с.
32. Какушкина М.Л., Кудряшов Ю.Б., Рачинский Ф.Ю., Дмитриева Н.Г. Применение радиомиметической модели (эритроцитарной) для изучения потенциальных радиопротекторов группы тиазолидина // Радиобиология. 1964. Т.4, № 5. С. 632–635.
33. Петрова Н.Д., Шальнов М.И. Исследование ДНК, РНК, гидролизата РНК и оротовой кислоты как радиопротекторов для лейкопоэза у кроликов и крыс // Радиобиология. 1966. Т.6, № 1. С. 101–104.

34. Александров С.Н., Галковская К.Ф. О снижении эффективности защитного действия цистеамина при повторном лучевом воздействии // Докл. АН СССР. 1953. Т.152, № 1. С. 215–218.
35. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Annals of the ICRP / Ed. Clement C.H. Amsterdam — New York: Elsevier, 2012. 325 p.
36. Singh V.K., Seed T.M. A Review of Radiation Countermeasures Focusing On Injury-Specific Medicinals And Regulatory Approval Status: Part I. Radiation Sub-Syndromes, Animal Models and FDA-Approved Countermeasures // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V.93, No. 9. P. 851–869. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.
37. Легеза В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: Словарь-справочник. СПб: Фолиант, 2017. 176 с.
38. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиац. биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 5. С. 459–467. DOI: 10.7868/S0869803113050160.
39. Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев. П.В. Радиационная фармакология. М.: Медицина, 1976. 256 с.
40. Chapman W.H., Cronkite E.P. Further Studies of Beneficial Effect of Glutathione on X-Irradiation Mice // Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1950. V.75, No. 2. P. 318–322. DOI: 10.3181/00379727-75-18185.
41. Cronkite E.P., Brecher G., Chapman W.H. Mechanism of Protective Action of Glutathione Against Whole Body Irradiation // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951. V.76, No. 2. P. 396–398. DOI: 10.3181/00379727-76-18502.
42. Treadwelal A.DEG., Gardner W.U., Lawrence J.H., Van Nouhuys F. Effect of Combining Estrogen with Lethal Doses of Roentgen-Ray in Swiss Mice // Endocrinology. 1943. V.32, No. 2. P. 161–164. DOI: 10.1210/endo-32-2-161.
43. Latarjet R., Ephrati E. Protective Influence of Certain Substances Against Inactivation of a Bacteriophage by X-Rays // C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1948. V.142, No. 7–8. P. 497–499. (In French.).
44. Herve A., Bacq Z.M. Cyanure et dose lethale de rayon X // C. R. Soc. Biol. 1949. No. 143, P. 881–883.
45. Bacq Z.M., Herve A. Protection of Mice Against a Lethal Dose of X Rays by Cyanide, Azide and Malononitrile // Br. J. Radiol. 1951. V.24, No. 287. P. 617–521. DOI: 10.1259/0007-1285-24-287-617.
46. Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И. Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы // Биофизика. 2015. Т.60, № 4. С. 801–811.
47. Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Противолучевые средства: Справочник. М.-Л.: Наука. 1961. 107 с.
48. Тиунов Л.А., Васильев Г.А., Вальдштейн Э.А. Противолучевые средства. Справочник. М.-Л.: Наука. 1964. 318 с.
49. Рамайя Л.К., Померанцева М.Д., Малашенко А.М. Влияние парааминобензойной кислоты на радиочувствительность мышей разных линий // Радиац. биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 2. С. 169–172.
50. Para-Aminobenzoic Acid Chemical Compound. Britannica (Encyclopedia). Электронный ресурс: https://www.britannica.com/science/para-aminobenzoic-acid (Data 30.11.2022).
51. Donnelly G.L., Holman R.L. The Stimulating Influence of Sodium Citrate on Cellular Regeneration and Repair in the Kidney Injured by Uranium Nitrate // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1942. V.75, No. 1. P. 11–17.
52. Dunjic A. Joseph Maisin (1893–1971) // Radiat. Res. 1972. V.49, No. 2. P. 473–475.
53. Vergara P., Souilem O., Pekow C., De Vroey G. Obituary. Professor Jean-Rene Maisin // Lab. Anim. 2018. V.52, No. 3. P. 319. DOI: 10.1177/0023677218773200.
54. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле-Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиац. биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 4. С. 341–375. DOI: 10.1134/S0869803119040052.
55. Smith G.D., Egger M. The First Reports on Smoking and Lung Cancer: Why Are They Consistently Ignored? // Bull. World Health Organ. 2005. V.83, No. 10. P. 799–800.
56. Dale W.M., Gray L.H., Meredith W.J. The Inactivation of an Enzyme (Carboxypeptidase) by X- and α-Radiation // Phil. Trans. Roy. Soc. 1949. V.242, No. 840. P. 33–62.
57. Lea D.E. The Action of Radiations on Dilute Aqueous Solutions: The Spatial Distribution of H* and OH* // Brit. J. Radiol. 1947. V.1, Suppl. P. 59–64.
58. Patt H.M., Smith D.E., Tyree E.B., Straube R.L. Further Studies on Modification of Sensitivity to X-Ray by Cysteine // Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1950. V.73, No. 1. P. 18–21. DOI: 10.3181/00379727-73-17561.
59. Gray J.L., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Serotonin and Paraaminopropiophenon Against Lethal Doses of X-Irradiation // Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952. V.80, No. 4. P. 604–607. DOI: 10.3181/00379727-80-19706.
60. Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М.: Атомиздат, 1971. 200 с.
61. Gray J.L., Moulden E.J., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Pitressin and of Epinephrine Against Total Body X-Irradiation // Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952. V.79, No. 3. P. 384–387. DOI: 10.3181/00379727-79-19388.
62. Gerschman R., Gilbert D.L., Nye S.W., et al. Oxygen Poisoning and X-Irradiation: a Mechanism in Common // Science. 1954. V.119, No. 3097. P. 623–626. DOI: 10.1126/science.119.3097.623.
63. Bond V.P., Cronkite E.P. Effects of Radiation on Mammals // Annu. Rev. Physiol. 1957. No. 18. P. 483–526. DOI: 10.1146/annurev.ph.18.030156.002411.

REFERENCES

1. Mozzhukhin A.S., Rachinskiy F.Yu. *Khimicheskaya Profilaktika Radiatsionnykh Porazheniy* = Chemical Prevention of Radiation Injuries. Moscow Atomizdat Publ., 1979. 192 p. (In Russ.)
2. Vladimirov V.G., Krasilnikov I.I., Arapov O.V. *Radioprotektory: Struktura i Funktsiya* = Radioprotectors: Structure and Functions. Ed. Vladimirov V.G. Kiev Publ., 1989. 264 p. (In Russ.).
3. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. V.1. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Ed. Ilin L.A. Moscow, Publ., 2004. 992 p. (In Russ.).
4. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Lekarstvennyye Sredstva* = Antiradiation Medicines. Moscow Publ., 2010. 180 p. (In Russ.).
5. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficacy and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotoninergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals. J. Radiat. Res. 2015;56;1:1–10. DOI: 10.1093/jrr/rru087.
6. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential Ways of Increase in Bogy Resistance to Damaging Action of Ionizing Tadiation with the Aids of Radiomitigators. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Biology Bulletin Reviews. 2019;139;3:235–253. DOI: 10.1134/S0042132419030098 (In Russ.).
7. Vasin M.V. B-190 (Indralin) in the Light of History of Formation of Ideas of the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;4:378–395. DOI: 10.31857/S0869803120040128 (In Russ.).
8. Hempelmann L.H., Lisco H., Hoffman J.G. The Acute Radiation Syndrome: a Study of Nine Cases and a Review of the Problem. Ann. Intern. Med. 1952;36;2.;1:279–510. DOI: 10.7326/0003-4819-36-2-279.
9. Bacq Z.M. Chemical Protection against Ionizing Radiation. Illinois, Charles C. Thomas, Springfield, 1965. 328 p.
10. Kuna P. Chemical Radioprotection. Praha, Avicenum,1985. P. 148. (In Czech.).
11. Weiss J.F., Landauer M.R. History and Development of Radiation-Protective Agents. Int. J. Radiat. Biol. 2009;85;7:539–573. DOI: 10.1080/09553000902985144.
12. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologists. Philadelphia etc., Wolter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2019. 1161 p.
13. Kamran M.Z., Ranjan A., Kaur N., Sur S., Tandon V. Radioprotective Agents: Strategies And Translational Advances. Med. Res. Rev. 2016;36;3:461–493. DOI: 10.5604/17322693.1208039.
14. Kashiwakura I. Overview of Radiation-Protective Agent Research and Prospects for the Future. Jpn. J. Health Phys. 2017;52;4:285–295. DOI:10.5453/jhps.52.285.
15. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J., Soriano J.M., Estrela J.M., Montoro A. Radioprotection and Radiomitigation: from the Bench to Clinical Practice. Biomedicines. 2020;8;11:461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461.
16. Bene B.J., Blakely W.F., Burmeister D.M., Cary L., Chhetri S.J., Davis C.M., et al. Celebrating 60 Years of Accomplishments of the Armed Forces Radiobiology Research Institute. Radiat. Res. 2021;196;2:129–146. DOI: 10.1667/21-00064.1.
17. Bacq Z.M., Herve A., Lecomte J., Fisher P., Blavier J. Protection Contre le Rayonnement X Par la Beta-Mercaptorthylamine. Arch. Intern. Physiol. 1951;59;4:442–447. DOI: 10.3109/13813455109150836.
18. Bacq Z.M., Mugard H., Herve A. Effects of Roentgen Irradiation, Cyanide and Various Radioprotectors on Infusoria. Acta Radiol. 1952;38;6:489–505. DOI: 10.3109/00016925209177033 (In France.).
19. Bacq Z.M., Dechamps G., Fischer P., Herve A., Le Bihan H., Lecomte J., et al. Protection Against X-Rays and Therapy of Radiation Sickness with Beta-Mercaptoethylamine. Science. 1953;17;3049:633–636. DOI: 10.1126/science.117.3049.633.
20. Bacq Z.M. The Amines and Particularly Cystamine as Protectors Against Roentgen Rays. Acta Radiol. 1954;41;2:47–55. DOI: 10.3109/00016925409175832.
21. Varanda E.A., Tavares D.C. Radioprotection: Mechanisms and Radioprotective Agents Including Honeybee Venom. J. Venom. Anim. Toxins. 1998;4;1:5–21. DOI: 10.1590/S0104-79301998000100002.
22. Patt H.M., Tyree E.B., Straube R.L., Smith D.E. Cysteine Protection Against X Irradiation. Science. 1949;110;2852:213–214. DOI: 10.1126/science.110.2852.213.
23. The James Lind Library. Building the Library. URL: https://www.jameslindlibrary.org/about-the-library/building-the-library/ (Data 27.11/2022).
24. Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. History of Controlled Trials in Medicine: Real Priorities Are Little-Known. Report 2. From Early Experiments to the Present Day: Without Alternation and Randomization. *Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2021;14;3:423–444. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062 (In Russ.).
26. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh* = Radiobiology of Humans and Animals. Moscow Publ., 2004. 549 p. (In Russ.).
27. Krishnan M., Singh A.K. Emerging Strategies in Radiation Countermeasure Research. Int. J. Radiol. Radiat. Ther. 2017;4;6:460–464. DOI: 10.15406/ijrrt.2017.04.00117.
28. Singh V.K., Seed T.M., Olabisi A.O. Drug Discovery Strategies for Acute Radiation Syndrome. Expert. Opin. Drug Discov. 2019;14;7:701–715. DOI: 10.1080/17460441.2019.1604674.
29. Storer J.B., Coon J.M. Protective Effect of Para-Aminopropiophenone Against Lethal Doses of X-Radiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950;74;1:202–204. DOI: 10.3181/00379727-74-17854.
30. Dale W.M. The Effect of X-Rays on the Conjugated Protein d-Amino-Acid Oxidase. Biochem. J. 1942;36;1–2:80–85. DOI: 10.1042/bj0360080.
31. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. Brief Encyclopedia. Ed. Yemelyanov V.S. Moscow Publ., 1958. 612 p. (In Russ.).
32. Kakushkina M.L., Kudryashov Yu.B., Rachinskiy F.Yu., Dmitriyeva N.G. Use of a Radiomimetic (Erythrocytic) Model for the Study of Potential Radioprotective Agents of the Thiazolidine Group. *Radiobiologiya*. 1964;4;5:632–637 (In Russ.).
33. Petrova N.D., Shalnov M.I. Investigation of DNA, RNA, RNA Hydrolysate and Orotic Acid as Radioprotectors in Leukopoiesis of Rabbits and Rats. *Radiobiologiya*. 1966;6;1:101–104 (In Russ.).
34. Aleksandrov S.N., Galkovskaya K.F. On the Decrease in the Effectiveness of the Protective Action of Cysteamine During Repeated Radiation Exposure. *Doklady Akademii Nauk*. 1953;152;1:215–218 (In Russ.).

35. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Annals of the ICRP / Ed. Clement C.H. Amsterdam — New York: Elsevier, 2012. 325 p.
36. Singh V.K., Seed T.M. A Review of Radiation Countermeasures Focusing On Injury-Specific Medicinals And Regulatory Approval Status: Part I. Radiation Sub-Syndromes, Animal Models and FDA-Approved Countermeasures // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V.93, No. 9. P. 851–869. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.
37. Legeza V.I., Ushakov I.B., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E. *Radiobiologiya, Radiatsionnaya Fiziologiya i Meditsina* = Radiobiology, Radiation Physiology and Medicine. Dictionary-Reference Book. St. Petersburg, Foliant Publ., 2017. 176 p. (In Russ.).
38. Vasin M.V. The Classification of Radiation Protective Agents as the Reflection of the Present State and Development Perspective of Current Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459–467. DOI: 10.7868/S0869803113050160 (In Russ.).
39. Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeev. P.V. *Radiatsionnaya Farmakologiya* = Radiation Pharmacology. Moscow Publ., 1976. 256 p. (In Russ.).
40. Chapman W.H., Cronkite E.P. Further Studies of Beneficial Effect of Glutathione on X-Irradiation Mice. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1950;75;2:318–322. DOI: 10.3181/00379727-75-18185.
41. Cronkite E.P., Brecher G., Chapman W.H. Mechanism of Protective Action of Glutathione Against Whole Body Irradiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951;76;2:396–398. DOI: 10.3181/00379727-76-18502.
42. Treadwelal A.DEG., Gardner W.U., Lawrence J.H., Van Nouhuys F. Effect of Combining Estrogen with Lethal Doses of Roentgen-Ray in Swiss Mice. Endocrinology. 1943;32;2:161–164. DOI: 10.1210/endo-32-2-161.
43. Latarjet R., Ephrati E. Protective Influence of Certain Substances Against Inactivation of a Bacteriophage by X-Rays. C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1948;142;7–8. P. 497–499 (In French.).
44. Herve A., Bacq Z.M. Cyanide and X-Ray Lethal Dose. C. R. Soc. Biol. 1949;143:881–883 (In French.)
45. Bacq Z.M., Herve A. Protection of Mice Against a Lethal Dose of X Rays by Cyanide, Azide and Malononitrile. Br. J. Radiol. 1951;24;287:617–521. DOI: 10.1259/0007-1285-24-287-617.
46. Gudkov S.V., Popova N.R., Bruskov V.I. Radioprotectors: History, Trends and Prospects. *Biofizika* = Biophysics. 2015;60;4:801–811 (In Russ.).
47. Tiunov L.A., Vasilyev G.A. *Protivoluchevyye Sredstva* = Radiation Countermeasure Agents. Directory. Moscow-Leningrad Nauka Publ., 1961. 107 p. (In Russ.).
48. Tiunov L.A., Vasilyev G.A., Valdshteyn E.A. *Protivoluchevyye Sredstva* = Radiation Countermeasure Agents. Directory. Moscow-Leningrad Nauka Publ., 1964. 318 p. (In Russ.).
49. Ramayya L.K., Pomerantseva M.D., Malashenko A.M. Effects of Para-Aminobenzoic Acid on Radiosensitivity of Mice of Different Strains. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2002;42;2:169–172 (In Russ.).
50. Para-Aminobenzoic Acid Chemical Compound. Britannica (Encyclopedia). URL: https://www.britannica.com/science/para-aminobenzoic-acid (Data 30.11.2022).
51. Donnelly G.L., Holman R.L. The Stimulating Influence of Sodium Citrate on Cellular Regeneration and Repair in the Kidney Injured by Uranium Nitrate. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1942;75;1:11–17.
52. Dunjic A. Joseph Maisin (1893–1971). Radiat. Res. 1972;49;2:473–475.
53. Vergara P., Souilem O., Pekow C., De Vroey G. Obituary. Professor Jean-Rene Maisin. Lab. Anim. 2018;52;3:319. DOI: 10.1177/0023677218773200.
54. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 2. Henle-Koch Postulates and Criteria for Causality of Non-Communicable Pathologies Before Hill. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;4:341–375. DOI: 10.1134/S0869803119040052 (In Russ.).
55. Smith G.D., Egger M. The First Reports on Smoking and Lung Cancer: Why Are They Consistently Ignored? Bull. World Health Organ. 2005;83;10:799–800.
56. Dale W.M., Gray L.H., Meredith W.J. The Inactivation of an Enzyme (Carboxypeptidase) by X- and α-Radiation. Phil. Trans. Roy. Soc. 1949;242;840:33–62.
57. Lea D.E. The Action of Radiations on Dilute Aqueous Solutions: The Spatial Distribution of H* and OH*. Brit. J. Radiol. 1947;1;Suppl:59–64.
58. Patt H.M., Smith D.E., Tyree E.B., Straube R.L. Further Studies on Modification of Sensitivity to X-Ray by Cysteine. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1950;73;1:18–21. DOI: 10.3181/00379727-73-17561.
59. Gray J.L., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Serotonin and Paraaminopropiophenon Against Lethal Doses of X-Irradiation. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952;80;4:604–607. DOI: 10.3181/00379727-80-19706.
60. Zherebchenko P.G. *Protivoluchevyye Svoystva Indolilalkilaminov* = Radioprotective Properties of Indolylalkylamines. Moscow, Atomizdat Publ., 1971. 200 p. (In Russ.).
61. Gray J.L., Moulden E.J., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Pitressin and of Epinephrine Against Total Body X-Irradiation. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952;79;3:384–387. DOI: 10.3181/00379727-79-19388.
62. Gerschman R., Gilbert D.L., Nye S.W., et al. Oxygen Poisoning and X-Irradiation: a Mechanism in Common. Science. 1954;119;3097:623–626. DOI: 10.1126/science.119.3097.623.
63. Bond V.P., Cronkite E.P. Effects of Radiation on Mammals. Annu. Rev. Physiol. 1957;18:483–526. DOI: 10.1146/annurev.ph.18.030156.002411.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-60-66

Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, И.А. Галстян, О.В. Щербатых, М.В. Кончаловский, Ф.С. Торубаров, В.В. Кореньков, Д.С. Юнанов

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОТ КРАТКОВРЕМЕННОГО ВНЕШНЕГО КРАЙНЕНЕРАВНОМЕРНОГО ГАММА-НЕЙТРОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ И МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПРАВОЙ РУКИ III И IV СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

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

Контактное лицо: Нэля Андреевна Метляева, e-mail: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка острой лучевой болезни средней степени тяжести от кратковременного внешнего крайненеравномерного гамма-нейтронного облучения и местных лучевых поражений нижних конечностей и правой руки III и IV степени тяжести.
Материал и методы: Пациент Т., 1940 года рождения, в возрасте 25 лет начал работать с 1965 по 1968 гг. аппаратчиком в цехе № 1 завода 20 на ПО Маяк в контакте с плутонием. 10 декабря 1968 г. в 23 ч. 30 мин. произошла авария. Пострадавший находился на расстоянии около 50 см от источника, который находился внизу и в основном справа от него. Пациент подвергся кратковременному воздействию нейтронов и гамма-излучения. Через несколько минут появилось онемение в правой половине туловища и конечностей. Через двадцать пять минут появилась рвота, рвота была многократной: 8 раз до поступления в стационар, на здравпункте, после мытья в душе, в стационаре. Сделано промывание желудка, введение в/в пентацина, димедрола, глюкозы, кровопускание (500 мл), дважды перелита кровь (по 250 мл), полиглюкин (500 мл), промедол, атропин. При осмотре была отмечена легкая гиперимия правой половины лица, инъекция склер. В анализе крови, сделанном впервые через 2,5 ч от начала событий, лейкоцитов было 9000, лимфоцитов – 15 %. Утром 11 декабря 1968 г. больной жаловался на чувство жжения в правой половине лица; повторилась рвота. Лейкоцитов в это время было 7600. Пострадавшему предложено отправление в Клиническую больницу № 6 г. Москвы (сектор № 9 ИБФ МЗ СССР), больной дал согласие.
Результаты обследования: Дано клиническое описание острой лучевой болезни средней степени тяжести от кратковременного внешнего крайненеравномерного гамма-нейтронного облучения и местных лучевых поражений нижних конечностей и правой руки III и IV степени тяжести. Особенности клинической картины лучевой болезни целиком определялись природой действующего лучевого фактора и положением источника облучения по отношению к пострадавшему и связанной с этим топографией поражения. Облучение было направлено снизу вверх и справа налево, отсюда перепад доз воздействия: справа доза менялась по направлению снизу вверх от превышающей 2500 рад (стопа, голень, правая кисть) до менее 250–300 рад (в области головы), при этом посередине – в области от гребня подвздошной кости до реберной дуги – доза превышала 500 рад слева; снизу вверх перепад произошел от дозы, близкой к 2000 рад (область стопы и нижней трети голени), до 460 рад (в области передней ости левой подвздошной кости). Нейтронная природа действующего лучевого фактора обусловила поражения поверхностных тканей и висцеральных органов и костного мозга, последних в меньшей мере в связи с меньшим вкладом гамма-излучения в данную аварию.
Заключение: Первичная реакция и лабораторные данные первых дней болезни свидетельствовали о тяжелом поражении. Однако гематологический синдром оказался нетяжелым. Если бы не болевой синдром, связанный с крайне тяжелой местной травмой, общее состояние больного не было бы таким тяжелым. Местная травма, поставившая под угрозу жизнь больного, привела его к глубокой инвалидизации. Поэтому, несмотря на среднюю степень тяжести гематологического синдрома, данная форма острой лучевой болезни была расценена как тяжелая. Ослабление гематологического синдрома, по-видимому, было вызвано крайней тяжестью местной травмы, сыгравшей роль стимулятора гемопоэза.

Ключевые слова: *аварийное облучение, острая лучевая болезнь, местные лучевые поражения, инкорпорация плутония-239*

Для цитирования: Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Щербатых О.В., Кончаловский М.В., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В., Юнанов Д.С. Особенности клинического течения острой лучевой болезни средней степени тяжести от кратковременного внешнего крайненеравномерного гамма-нейтронного облучения и местных лучевых поражений нижних конечностей и правой руки III и IV степени тяжести // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 60–66. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-60-66

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-60-66

N.A. Metlyaeva, A.Yu. Bushmanov, I.A. Galstyan, O.V. Shcherbatykh, M.V. Konchalovsky, F.S. Torubarov, V.V. Korenykov, D.S. Yunanov

Features of the Clinical Course of Acute Radiation Sickness of Middle Gravity Due to Short-Term External Extremely Ununiform Gamma-Neutron Exposure and Local Radiation Injuries of the Lower Limb and the Right Arm of III and IV Severity

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: N.A. Metlyaeva, e-mail: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru

ABSTRACT

Purpose: The purpose of the work is to assess acute radiation sickness of moderate severity from short-term external extremely uneven gamma-neutron irradiation and local radiation injuries of the lower extremities and right hand of III and IV severity.
Material and methods: Patient T., born in 1940, at the age of 25, began working from 1965 to 1968 as an apparatchik in plant No. 1 of department 20 at Production Association «Mayak» in contact with plutonium. On December 10, 1968, at 11:30 p.m., the accident occurred. The victim was at a distance of about 50 cm from the source, which was below and mostly to the right of him. The patient was exposed to short-term exposure to neutrons and gamma radiation. A few minutes later, numbness appeared in the right half of the trunk and extremities. Twenty-five minutes later, vomiting appeared, vomiting was repeated: 8 times before admission to the hospital, at the health center, after washing in the shower, in the hospital. Made gastric lavage, intravenous administration of pentacin, diphenhydramine, glucose, bloodletting (500 ml), twice transfused blood (250 ml each), polyglucin (500 ml), promedol, atropine. On examination, slight hyperemia of the right half of the face, injection of the sclera was noted. In the blood test, made for the first time after 2 and a half hours from the start of the events, there were 9000 leukocytes, lymphocytes – 15 %. On the morning of December 11, 1968, the patient complained of a burning sensation in the right half of his face; repeated vomiting. There were 7600 leukocytes at that time. The victim was offered to go to the 6th Clinical Hospital in Moscow (Sector No. 9 of the Institute of Biophysics), the patient agreed.
Examination results: A clinical description of acute radiation sickness of moderate severity from short-term external extremely uneven gamma-neutron irradiation and local radiation injuries of the lower extremities and right arm of III and IV severity is given. The features of the clinical picture of radiation sickness were entirely determined by the nature of the acting radiation factor and the position of the radiation source in relation to the victim and the associated topography of the lesion. Irradiation was directed from bottom to top and from right to left, hence the difference in exposure doses: on the right, the dose changed from bottom to top from more than 2500 rad (foot, lower leg, right hand) to less than 250–300 rad (in the head region), while in the middle – in the area from the iliac crest to the costal arch – the dose exceeded 500 rad on the left; from bottom to top, the drop occurred from a dose close to 2000 rad (foot and lower third of the lower leg) to 460 rad (in the anterior spine of the left ilium). The neutron nature of the acting radiation factor caused damage to surface tissues and visceral organs and bone marrow, the latter to a lesser extent due to the smaller contribution of the gamma factor to this accident.
Conclusion: The primary reaction and laboratory data of the first days of the disease indicated a severe lesion. However, the hematological syndrome was not severe. If it were not for the pain syndrome associated with an extremely severe local injury, the general condition of the patient would not have been so severe. Local trauma, which endangered the life of the patient, led him to a deep disability. Therefore, despite the average severity of the hematological syndrome, this form of acute radiation sickness was regarded as severe. The weakening of the hematological syndrome, apparently, was caused by the extreme severity of the local injury, which played the role of a hematopoiesis stimulator.

Keywords: *accident exposure, acute radiation sickness, local radiation injury, plutonium-239 incorporation*

For citation: Metlyaeva NA, Bushmanov AYu, Galstyan IA, Shcherbatykh OV, Konchalovsky MV, Torubarov FS, Korenykov VV, Yunanov DS. Features of the Clinical Course of Acute Radiation Sickness of Middle Gravity Due to Short-Term External Extremely Uniform Gamma-Neutron Exposure and Local Radiation Injuries of the Lower Limb and the Right Arm of III and IV Severity. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):60–66. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-60-66

Введение

Необходимость в нормативной базе для защиты персонала и населения от опасных радиационных воздействий появилась с 1946 г., когда был пущен в эксплуатацию первый советский атомный реактор Ф-1. В первые годы после начала эксплуатации реактора и радиохимического завода из всех видов ионизирующей радиации наибольшее значение имело гамма-излучение. Первым организатором системы санитарного надзора и медицинского наблюдения на предприятиях атомной промышленности был заместитель министра Минздрава СССР А.И. Бурназян, руководивший этой системой на протяжении нескольких десятилетий. В августе 1948 г. Министерство среднего машиностроения, в подчинении которого находились все промышленные объекты, связанные с разработкой и использованием атомных технологий (в то время называвшееся Первое главное управление при Совете народных комиссаров СССР) и Министерство здравоохранения СССР подготовили совместный документ, названный «Общие санитарные нормы и правила по охране здоровья работающих на объектах А и Б». Объект А – название первого реактора-наработчика плутония А-1, объект Б – название радиохимического завода. На основании имевшихся в те годы теоретических знаний и практического опыта относительно воздействия радиации на живые организмы, названный документ устанавливал для работников дневную дозу, равную 0,1 сЗв (0,1 бэр) за 6 рабочих часов или около 30 сЗв (30 бэр) в год. В случае аварии допускалось однократное облучение дозой не более 25 сЗв (25 бэр) за время не менее 15 мин, после чего требовалось проводить полное медицинское обследование работника и обязательно предоставлять ему отпуск или переводить на работу не связанную с радиацией [1, 2].

Целью работы является оценка острой лучевой болезни средней степени тяжести от кратковременного внешнего крайненеравномерного гамма-нейтронного облучения и местных лучевых поражений нижних конечностей и правой руки III и IV степени тяжести у пострадавшего при радиационной аварии на ПО «Маяк».

Задачами клинико-лабораторно-дозиметрического обследования являются:
– оценка клинико-социальных и профессиональных данных;
– оценка состояния здоровья больного по данным клинико-лабораторно-дозиметрического обследования и лечения (1968–1969 гг.).

Материал и методы

Пациент Т., 1940 года рождения, в возрасте 25 лет начал работать с 1965 по 1968 гг. аппаратчиком в цехе № 1 завода 20 на ПО Маяк в контакте с плутонием. 10 декабря 1968 г. в 23 ч 30 мин произошла радиационная авария. Пострадавший находился на расстоянии около 50 см от источника облучения больше правой половиной туловища. Источник излучения находился снизу и в основном справа от него. Аппаратчик Т. подвергся кратковременному воздействию нейтронов и гамма-излучения. Средняя тканевая доза, установленная физическими методами (по наведенной активности, данные Р.Д. Друтман и В.В. Мордашевой), составляла 400 ± 100 бэр (300 бэр по нейтронам и 100 бэр по гамма-излучению). Ориентировочное распределение средних доз: голова – 200 бэр, рука правая – 900 бэр, кисть правой руки – 2200 бэр, нога правая – 3200 бэр, нога левая – 1000 бэр. Некроз всех слоёв кожи – эпидермиса и дермы, наблюдавшийся в дистальных отделах после ампутации правых конечностей, показанный гистологически, свидетельствовал о

том, что доза, поглощенная кожей этой области, превышает 2500 рад. По данным лаборатории биофизических исследований, наличие плутония в моче больного определялось в виде 4–9 расп./мин., в кале – 71–3 расп./мин., продукт № 1 – в виде фона, продукт № 2 – 947–4991 расп./мин. рис. 1–2.



Рис. 1. Оценка количества поступившего в организм плутония по суточной экскреции его с мочой и калом

Fig. 1. Estimation of the amount of plutonium ingested by its daily excretion from urine and feces

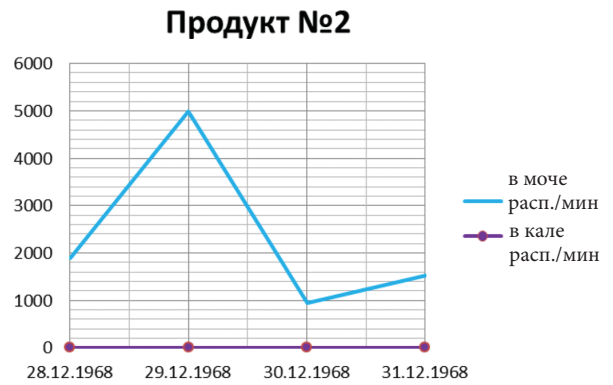


Рис. 2. Поступление в организм продукта № 2 по суточной экскреции его с мочой

Fig. 2. The intake of the product No. 2 in the daily excretion of it in the urine

Через несколько минут у пострадавшего появилось онемение в правой половине туловища и конечностей. Через 25 мин появилась многократная рвота: рвота была 8 раз до поступления в стационар, на здравпункте, после мытья в душе, в стационаре. Сделано промывание желудка, введение в/в пентацина, димедрола, глюкозы, кровопускание (500 мл), дважды перелита кровь (по 250 мл), полиглюкин (500 мл), промедол, атропин. При осмотре была отмечена легкая гиперимия правой половины лица, инъекция склер. В анализе крови, сделанном впервые через 2,5 ч от начала событий, лейкоцитов было 9000, лимфоцитов – 15 %. Утром 11 декабря 1968 г. больной жаловался на чувство жжения в правой половине лица, тела; повторялась рвота. Лейкоцитов в это время было 7600. Больному предложено направление в Клиническую больницу № 6 г. Москвы (сектор № 9 ИБФ МЗ СССР), пациент дал согласие.

Результаты обследования и лечения

Пациент Т. доставлен самолетом 11 декабря 1968 г. в 21-30 в Клинический отдел радиационной медицины (сектор № 9 ИБФ МЗ СССР, Клиническая больница № 6, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). При поступлении жалобы на боль, временами онемение, судороги в правой икроножной мышце, небольшой шум и глухую боль в голове. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Больной несколько эйфоричен. Кожа правой половины лица, шеи, правой кисти слегка отёчна, гиперимирована. Отмечается инъекция сосудов склер и иктеричность, больше справа, гиперимия век. Небольшой влажный кашель (больной курильщик). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Первый тон на верхушке сердца несколько приглушен. Пульс – 102 уд. мин, ритмичный. АД справа – 80/30 мм рт. ст. Слева – 105/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень в пределах нормы. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа не увеличена. На слизистой левой щеки небольшой белый налёт. Выраженная гиперимия преимущественно правой половины туловища, особенно правой кисти, гиперимия правой голени и тыльной поверхности стопы, нарастающий их отёк и боль. В анализе крови к концу первых суток лимфоцитов было 160 клеток (рис. 3).

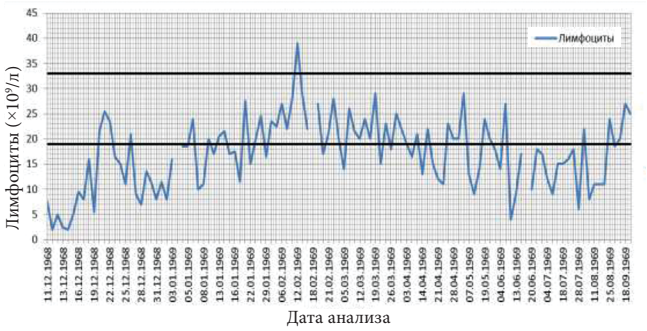


Рис. 3. Динамика лимфоцитов за весь период болезни (11.12.1968–18.09.1969)

Fig. 3. Dynamics of lymphocytes for the entire period of the disease (12/11/1968–09/18/1969)

Высокий лейкоцитоз не был зарегистрирован в первые часы после аварии (рис. 4).

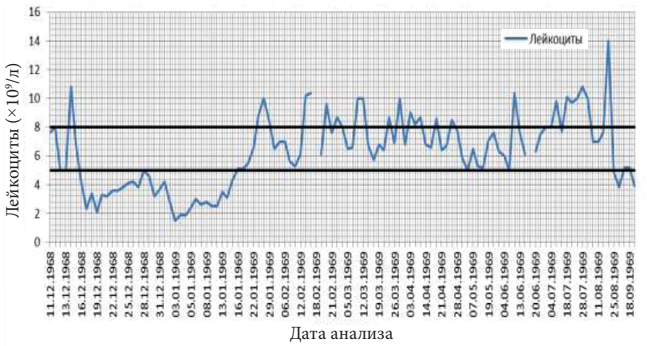


Рис. 4. Динамика лейкоцитов (11.12.1968–18.09.1969)

Fig. 4. Dynamics of leukocytes (12/11/1968– 09/18/1969)

Пунктат подвздошной кости справа от 12 декабря 1968 г. был резко обеднен миелокариоцитами. Встречались главным образом зрелые нейтрофилы, количество молодых было резко уменьшено. Относительно увеличено число моноцитов. Обнаружены ретикулярные клетки гистомоноцитарного типа, встречались гигантские формы. Эритронормобласты единичны. Пунктат подвздошной кости слева от 30 декабря 1969 г. беден

миелокариоцитами. Встречаются единичные эритронормобласты. Среди нейтрофилов – 2 гигантских гиперсегментированных. Таким образом, пунктаты костного мозга из подвздошных костей, полученные в первую половину вторых суток, содержали преимущественно зрелые неделящиеся клетки гранулярного ряда, единичные зрелые нормобласты. Кариологический анализ костного мозга показал, что и с левой и справой стороны он содержит 100 % аберрантных клеток. При кариологическом анализе культуры лимфоцитов через сутки было найдено 60 % аберрантных клеток. Таким образом, ранняя первичная реакция, глубокая лимфопения к концу первых суток, почти полное отсутствие созревающих клеток гранулярного ряда в костном мозге, 100 % аберрантных клеток в лимфоидной ткани свидетельствовали о тяжелой степени поражения, приведшей к сочетанной форме острой лучевой болезни тяжелой степени.

Положение пострадавшего по отношению к источнику в момент аварии, опустошенность костного мозга в обеих подвздошных костях и повреждение хромосомных структур всех клеток слева и справа позволили говорить о тотальном характере облучения. Однако и условия облучения и степень кариологических изменений слева и справа указывали на большее повреждение правой стороны. Клиника первых дней болезни также это подтвердила. Больной ведется в максимально асептических условиях, достижимых помещением больного в палату с бактерицидными лампами, посещением больного персоналом в спец. одежде.

В связи с тяжестью поражения, реальной угрозой реальной и длительной цитопении и определяемых ею осложнений, было решено прибегнуть к трансплантации костного мозга. Первое переливание костного мозга было произведено на 3 и 4-е сут; всего было введено 7 млрд. миелокариоцитов замороженного костного мозга от 5 доноров. На 3 и 4-е сут выражена клиника тяжелого повреждения правой голени и правой стопы: на фоне общего отёка тканей, тыл стопы побелел от сдавливающего сосуды отёка, голень была плотной на ощупь, возник индуративный отёк, обусловивший появление острой распирающей боли, потребовавшей применения наркотиков, пузырей со льдом. Усилилась отёчность правой кисти и предплечья. Стала заметнее отёчность слизистой рта, миндалин, языка, на котором были видны отпечатки зубов. Осмотр глазного дна показал появление элементов отека сетчатки: нечеткость границ зрительных нервов, расширение вен, матовость сетчатки. Повышение на 4-е сут температуры до 37,6 ºС и лейкоцитов до 10800 возможно было обусловлено тяжелым местным процессом, грозящим нарушением целостности кожных покровов. Рано начато лечение антибиотиками – пенициллин до 1 млн. ед. в сут. Снижение на 8-е сут лейкоцитов до 2000 (рис. 4), тромбоцитов до 46 000 и получение практически пустого костного мозга из правой подвздошной кости вызвало необходимость перелить повторно 18 млрд. клеток уже свежего костного мозга. Снижение лейкоцитов после 8-х сут прекратилось; наоборот, их количество повысилось до 3000, а с 14 по 22-е сут превышало 4000. Тромбоциты колебались в пределах 50 000–90 000 (рис. 5).

Ретикулоциты в крови больного до нуля не снижались. Постепенно и все больше с каждым днем стали меняться кожные покровы, особенно правой голени и правой кисти. Как и в первые дни, кожа на правой кисти, особенно в области межфаланговых суставов покраснела, затем появились пузыри, сначала в области ладони, затем и на правой ноге, позднее они стали вскрываться, эпидермис начал отторгаться, открывая



Рис. 5. Динамика тромбоцитов (11.12.1968–18.09.1969)
Fig. 5. Platelet dynamics (12/11/1968–09/18/1969)

сначала сухую, а затем и начавшую мокнуть эрозивную поверхность. Стала заметна атрофия мышц лица, затем конечностей, причём не только правых, но и левых. И на левых голени и стопе кожа меняла цвет, шелушилась и отторгалась, но сухо. Однако облучение было тотальным, и левая голень и стопа в значительной степени пострадали, хотя и меньше правых. Предполагать это давал основание, как было отмечено, кариологический анализ, проведенный на 2-е сут.

Клиника последующих месяцев болезни и жизни больного после окончания острого периода болезни продемонстрировала данное положение. На 29-е сут кожа левой голени приобрела бурый оттенок; на 32-е появилась вторичная эритема в области левой стопы и почти одновременно трещина на ступне, на 37-е возникла трещина на коже левой голени. На 39-е сут кожа на левой стопе начала отходить толстым пластом, под ним оказался новый эпидермис. Несколько раньше стало заметно, что атрофия коснулась не только мышц правой половины туловища и конечностей, но и левой, даже левого предплечья, где ни в это время, ни позже других признаков поражения не было. Сухожильные рефлексы с левых конечностей в это время были резко повышенными. В это время в области левых стопы и голени обнаружился отёк, который постепенно становился все более выраженным, нога приобрела деревянную плотность, появилась боль при ходьбе, а позже (через 12 мес. после облучения) – множественные телеангиоэктазии на коже голени и трофическая язва на внутренней поверхности стопы. Таким образом, стало очевидным, что лучевое поражение кожных покровов в дозе немного ниже 1500 рад, вызывающее сухую десквамацию, т.е. казалось бы, обратимые изменения в эпидермисе. В действительности при условии поражения глубже лежащих в этой области тканей (подкожной клетчатки, мышц, особенно когда оно касается конечностей, их дистальных отделов) приводит к необратимым изменениям.

Одновременно с повторной волной гиперимии в области правой кисти и предплечья отмечалась гиперимия кожи в области лобка и кожи полового члена. Наблюдалось шелушение кожи и в области брюшной стенки справа. На 13-е сут стала заметна эпиляция на голове и конечностях. На 23-е сут вновь и максимально снизилось число лейкоцитов – до 1500; тромбоцитов – до 50000 (рис. 5), но не до агранулоцитоза. Время основного снижения количества лейкоцитов – 23–24-е сут, глубокая (50000) тромбоцитопения уже на 8-е сут после облучения соответствовали поражению костного мозга в дозе, близкой к 400 рад. Постоянное присутствие в крови ретикулоцитов также указывало на воздействие



Рис. 6. Динамика нейтрофилов за весь период болезни (11.12.1968–18.09.1969)

Fig. 6. Dynamics of neutrophils for the entire period of the disease (12/11/1968–09/18/1969)

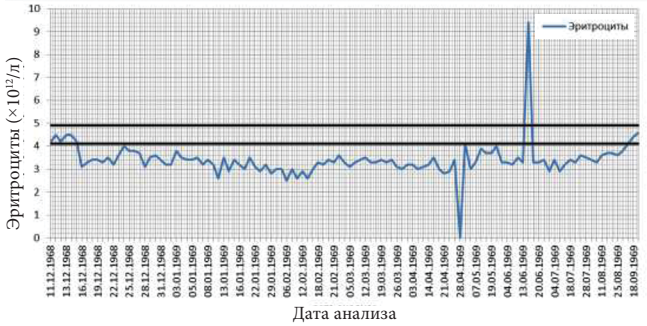


Рис. 7. Динамика эритроцитов (11.12.1968–18.09.1969)

Fig. 7. Dynamics of erythrocytes (12/11/1968–09/18/1969)

дозы ниже 600 рад на костный мозг. С 24–25 сут начался рост показателей крови. Нормальных цифр лейкоциты достигли на 36-е сут, тромбоциты – на 33-е сут. Восстановился гемопоэз (рис. 1–7).

Средняя доза, установленная физическими методами (по наведенной активности, данные Р.Д. Друтман и В.В. Мордашевой), равнялась 300 ± 100 рад. Однако развивавшаяся острая лучевая болезнь была иной, чем можно было бы её представить по характеру гематологического синдрома при равномерном гамма-облучении в дозе 400 рад. Клиническая картина не ограничивалась гематологическим синдромом. Уже к концу 1-х сут появились признаки поражения слизистой оболочки полости рта и глотки, их интенсивность колебалась вплоть до 18-х сут. На 7–8-е сут возникли признаки поражения слизистой кишечника. Боль в эпигастральной области, вздутие живота, дважды жидкий стул, периодически усиливались до 19-х сут, указывающую на высокую (500 рад и более) дозу облучения эпигастральной области. На 18-е сут появляется, а на 30–32-е сут становится ярко выраженной картина трунцита справа: малейшее прикосновение к правой половине туловища, резкий звук вызывали резкую боль. С 38-х по 48-е сут четко стал вырисовываться хондрит в области правой реберной дуги.

Сменяющие друг друга синдромы создавали картину непрерывно нарастающей болезни, они свидетельствовали о тяжести общего поражения, особенно выраженного в области правой половины туловища и правых конечностей, откуда они преимущественно исходили. Началась постепенно ликвидация атрофии мышечной ткани, слабее стал трунцит, исчезла угроза инфекций, связанных с аплазией костного мозга. Стало значительно лучше состояние слизистых ротовой полости. В конце второго месяца стали расти волосы на лице. Факт эпиляции свидетельствовал о поражении головы в дозе не меньше 250–300 рад. Однако некроз тканей в области правых конечностей отграничивался очень медленно. Появилось обильное отделяемое из ран. Стала высеваться синегнойная палочка. Боли в руке и ноге обострились. Больной стал высоко лихорадить. В то же время появившиеся местами в области раневых поверхностей островки эпителизации, четкая эпителизация на подошвенной поверхности стопы справа и на ладонной поверхности кисти создавали обманчивую веру в заживление. Поэтому лишь через 6 месяцев, 4 августа 1969 г. консилиум хирургов установил, что прогрессирование некроза и отсутствие регенерации в области правых голени и стопы стало явным, выражен болевой синдром и интоксикация, дальнейшее консервативное лечение не целесообразно. Показана ампутация правой ноги на уровне бедра, правой кисти – на уровне предплечья. Голень справа была ампутирована 5 августа, кисть – 11 августа 1969 г. Некроз всех слоёв кожи – эпидермиса и дермы, наблюдавшийся в дистальных отделах правых конечностей, показанный гистологически, свидетельствовал о том, что доза, поглощенная кожей этой области, превышает 2500 рад. Вместе с тем, индуративный отек подкожной клетчатки, возникший в первые дни болезни в этой зоне, свидетельствовал о значительно более глубоком поражении, не ограниченном кожей. Гистологический анализ ампутированных конечностей подтвердил поражение всей толщи тканей.

Операции больной перенес хорошо, никаких осложнений они не вызвали. После операции больной очень быстро перестал получать наркотики, исчезла интоксикация, тахикардия, нормализовалась температура. Восстановилась звучность сердечных тонов. Рана на бедре зажила хорошо и быстро, на предплечье осталась мокнущая поверхность, по-видимому, в связи с тем, что операция была произведена в пределах пораженной ткани. Общее состояние больного перед выпиской было удовлетворительным. В состоянии сердца, легких, печени отклонений от нормы не было. Селезенка оставалась увеличенной. Лимфоузлы были обычных размеров.

29 мая 1969 г. МВТЭК – признал больного Т. инвалидом первой группы от проф. заболевания сроком на 2 года. Больной был выписан 11 октября 1969 г. с рекомендацией поступить повторно в январе 1970 г.

Обсуждение

Первые сутки заболевания свидетельствовали о тяжелой форме острой лучевой болезни, развившейся у пострадавшего в результате облучения. Рано появившееся тяжелая клиника местного поражения значительно отягощала картину лучевой болезни в первые дни, привела к отсутствию латентного периода (рис. 1–7). Первичная реакция усугубила впечатление крайней тяжести болезни. Однако последующее течение заболевания: отсутствие глубоких висцеральных изменений, неглубокая цитопения, удовлетворительное общее состояние больного, если бы не нарушавший его местный процесс, говорили о меньшей степени облучения и соответственно повреждения, чем та, на которую указывала картина нескольких первых суток. Поэтому, судя по клинической картине, можно было бы считать справедливым физическую оценку средней дозы воздействия в 400 ± 100 бэр. Такую же цифру дают результаты анализа кариологической картины культуры лимфоцитов [3]. Однако клиническая картина и в частности гематологические сдвиги могли быть нивелированы трансплантацией большой дозы костного мозга (25 млрд. клеток), его приживлением и кратковременностью в связи с этим периода опустошения костного мозга, отсутствием осложнений периода миелоаплазии. Асептические условия ведения

больного, ранняя антибиотическая терапия (пенициллин на 2–3 нед был заменен тетраолеаном, вводимым внутримышечно) также могли сыграть роль в благоприятном течении острой лучевой болезни в данном случае (речь не идет о поражении правых голени, стопы и кисти, где доза в несколько раз превышала среднюю), несмотря на неравномерность облучения и превышение средней дозы практически на область всей правой половины туловища. В то же время, по-видимому, именно значительное превышение установленной средней дозы на всю правую половину тела и нижние конечности обусловило выраженность клиники острой лучевой болезни в течение нескольких первых сут, начиная от первичной реакции, и её многогранность (поражение слизистых ротовой полости, тонкой кишки, изменение кожных покровов, трунцит, хондрит) и неограниченность только гематологическим синдромом.

С одной стороны, примененная терапия возможно существенно изменила течение болезни, ослабила её тяжесть и тем самым «уменьшила» дозу воздействия; с другой стороны – неравномерность облучения и превышение средней дозы, по-видимому, на всю правую половину тела, а не только на область правых конечностей, хотя и меньшее, чем на неё, возможно объясняет выраженность клиники острой лучевой болезни в течение первых суток, превышающую клиническую картину в ответ на облучение при дозе 400 рад. Иными словами, если учесть клинику нескольких первых дней болезни, многогранность последующей симптоматики и терапию, предназначенную для крайне тяжелой степени острой лучевой болезни, можно предполагать более высокую дозу воздействия [4]. С другой стороны, в работе А.И. Воробьева, М.Д. Бриллиант «Клиника и лечение острой лучевой болезни, вызванной гамма-нейтронным облучением» (1973 г.) показано, что лабораторные тесты первых часов и суток после облучения, так же как и первичные реакции и симптоматика первых дней болезни, свидетельствовали о тяжести поражения. Через 2 ч после облучения лимфоциты в крови составляли 15 % (1350 клеток), т.е. были на нижней границе нормы, через 12 ч снизились до 7,7 % (580 клеток), через 24 ч составляли 2 % (160 клеток), через 48 ч. – 5 % (250 клеток), через 72 ч – 2,5 % (120 клеток). Глубина лимфопении указывала на тяжелую степень развивающейся острой лучевой болезни.

Однако ретроспективно можно сказать, что ее не следовало в данном случае считать надежным критерием степени тяжести поражения в целом, учитывая его неравномерность и наличие крайне тяжелой местной травмы на поверхности тела – в области правой кисти, голени и стопы, которая даже при легком общем воздействии в зависимости от занимаемой площади сопровождается большим или меньшим разрушением лимфоцитов [5]. Кроме того, особенности клинической картины лучевой болезни целиком определялись природой действующего лучевого фактора и положением источника облучения по отношению к пострадавшему и связанной с этим топографией поражения [6]. Облучение было направлено снизу вверх и справа налево, отсюда перепад доз воздействия: справа доза менялась по направлению снизу вверх от превышающей 2500 рад (стопа, голень, правая кисть) до менее 250–300 рад (в области головы), при этом посередине – в области от гребня подвздошной кости до реберной дуги – доза превышала 500 рад слева; снизу вверх перепад произошел от дозы, близкой к 2000 рад (область стопы и нижней трети голени), до 460 рад (в области передней ости левой подвздошной кости).

Нейтронная природа действующего лучевого фактора обусловила поражения поверхностных тканей и висцеральных органов и костного мозга (последних в меньшей мере в связи с меньшим вкладом гамма-фактора в данную аварию). Кроме того, А.И. Воробьев считает, что видимо предположение об ослаблении гематологического синдрома благодаря трансплантации костного мозга с большей долей вероятности можно отвергнуть, так как, по литературным данным, при условии облучения костного мозга реципиента в дозе, близкой 400 рад, трансплантат не приживается. Не доказанным и сомнительным считает А.И. Воробьев стимулирующее влияние перелитого костного мозга на восстановление с его помощью длительности абортивного подъема лейкоцитов и времени наступления лейкопении, могла уменьшится только ее глубина. Недостаточно фактов, позволяющих исключить частичное приживление трансплантата костного мозга, но можно думать, что и его не было. Ослабление гематологического синдрома, по его мнению, было вызвано крайней тяжестью местной травмы, сыгравшей роль стимулятора гемопоэза [5].

Заключение

Первичная реакция и лабораторные данные первых дней болезни свидетельствовали о тяжелом поражении. Однако гематологический синдром оказался нетяжелым. Если бы не болевой синдром, связанный с крайне тяжелой местной травмой, общее состояние больного не было бы таким тяжелым. Местная травма, поставившая под угрозу жизнь больного, привела его к глубокой инвалидизации. Поэтому, несмотря на среднюю степень тяжести гематологического синдрома, данная форма острой лучевой болезни была расценена как тяжелая. Ослабление гематологического синдрома, по-видимому, было вызвано крайней тяжестью местной травмы, сыгравшей роль стимулятора гемопоэза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ларин В.И. Комбинат «Маяк» - полвека проблем. М., 1996.
2. Ларин В.И. Комбинат «Маяк» - проблема на века. М.: КМК, 2001. 504 с.
3. Пяткин Е.К., Баранов А.Е., Нугис В.Ю. Прогнозирование тяжести поражения костного мозга по результатам цитогенетического исследования стимулированных ФГА культур лимфоцитов у лиц, подвергшихся случайному воздействию гамма-излучения (1987). Т.2 // Бюллетень радиационной медицины. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 445-457.
4. Баранов А.Е. Об определении эквивалентной дозы на костный мозг при общем неравномерном облучении человека (1974). Т.1 // Бюллетень радиационной медицины. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 364-376.
5. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Клиника и лечение острой лучевой болезни, вызванной гаммо-нейтронным облучением (1973). Т.2 // Бюллетень радиационной медицины. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 300-343.
6. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д. Друтман Р.Д. и др. Восстановление положения пострадавших при аварийной ситуации и дозовых нагрузок на отдельные участки тела (по данным биологической и физической дозиметрии) (1974). Т.2 // Бюллетень радиационной медицины. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 353-368.

REFERENCES

1. Larin V.I. *Kombinat Mayak - Polveka Problem* = Mayak Plant - Half A Century of Problems. Moscow Publ., 1996 (In Russ.).
2. Larin V.I. *Kombinat Mayak - Problema na Veka* = The Mayak Plant Is a Problem for Centuries. Moscow Publ., 2001. 504 p. (In Russ.).
3. Pyatkin Ye.K., Baranov A.Ye., Nugis V.Yu. Predicting the Severity of Bone Marrow Damage Based on the Results of a Cytogenetic Study of Pha-Stimulated Lymphocyte Cultures in Individuals Exposed to Accidental Exposure to Gamma Radiation (1987). V.2. *Byulleten Radiatsionnoy Meditsiny* = Bulletin of Radiation Medicine. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2016. P. 445-457 (In Russ.).
4. Baranov A.Ye. On the Determination of the Equivalent Dose to the Bone Marrow During General Non-Uniform Human Irradiation (1974). V.1. *Byulleten Radiatsionnoy Meditsiny* = Bulletin of Radiation Medicine. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2016, P. 364-376 (In Russ.).
5. Vorobyev A.I., Brilliant M.D. Clinic and Treatment of Acute Radiation Sickness, Caused by Gamma-Neutron Irradiation (1973). V.2. *Byulleten Radiatsionnoy Meditsiny* = Bulletin of Radiation Medicine. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2016, P. 300-343 (In Russ.).
6. Vorobyev A.I., Brilliant M.D., Drutman R.D., et al. Restoration of the Position of Victims in an Emergency and Dose Loads on Certain Parts of the Body (According to Biological and Physical Dosimetry) (1974). V.2. *Byulleten Radiatsionnoy Meditsiny* = Bulletin of Radiation Medicine. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2016, P. 353-368 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-67-74

О.А. Синельщикова

СОСТОЯНИЕ ГЕНОМА ПРИ ВНУТРИУТРОБНОМ ОБЛУЧЕНИИ

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск

Контактное лицо: Ольга Александровна Синельщикова, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Широкое применение источников ионизирующих излучений в диагностических и лечебных целях диктует необходимость исследований влияния внутриутробного облучения на состояние здоровья. Поиск литературных источников проводился по базам данных MEDLINE в поисковой системе PubMed, CyberLeninka, elibrary.ru с использованием ключевых слов: внутриутробное облучение, ген, геном, геномная нестабильность, цитогенетика, мутации, хромосомные аберрации, экспрессия генов. В обзоре использованы полнотекстовые источники литературы на русском и английском языках. Поиск литературы окончен в ноябре 2021 г.
В работе представлен обзор литературы о состоянии генома при внутриутробном облучении. Результаты исследований лиц, подвергшихся внутриутробному облучению во время атомной бомбардировки в Японии, при проведении лечебно-диагностических процедур, а также данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что основными радиационно-индуцированными эффектами внутриутробного облучения являлись ранняя гибель зародыша/плода, врожденные пороки развития, задержка роста и интеллектуального развития с порогом не менее 100 мГр.
Генетические нарушения изучались как в экспериментах на животных, так и у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению в результате бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в Японии, у потомков родителей, подвергшихся облучению в результате профессиональной деятельности, а также медицинскому облучению. Было показано, что изменения в геноме зависели от типа, дозы, мощности дозы облучения и фазы внутриутробного развития. Большинство аберраций стабильного типа были представлены делециями и транслокациями. Определялись также нестабильные аберрации: парные фрагменты, центромерные разрывы, дицентрики, кольца.

Ключевые слова: *внутриутробное облучение, геном, геномная нестабильность, хромосомные аберрации*

Для цитирования: Синельщикова О.А. Состояние генома при внутриутробном облучении // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 67–74. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-67-74

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-67-74

O.A. Sinelshchikova

The State of the Genome during Intrauterine Irradiation

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: O.A. Sinelshchikova, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

The widespread use of sources of ionizing radiation for diagnostic and therapeutic purposes dictates the need to study the effect of intrauterine exposure on health. The search for literature sources was carried out using the MEDLINE databases in the PubMed, CyberLeninka, elibrary.ru search engine using the key words: intrauterine exposure, gene, genome, genomic instability, cytogenetics, mutations, chromosomal aberrations, gene expression. The review uses full-text literature sources in Russian and English. The literature search ended in November 2021. The paper presents a review of the literature on the state of the genome during intrauterine irradiation. The paper presents a review of the literature on the state of the genome during intrauterine irradiation. The results of a study of persons exposed to intrauterine exposure during the atomic bombing in Japan, during medical and diagnostic procedures, as well as data obtained in experimental studies on animals indicate that the main radiation-induced effects of intrauterine exposure were early death of the embryo/fetus, congenital malformations, growth and intellectual development retardation with a threshold of at least 100 mGy. Genetic disorders have been studied both in animal experiments and in individuals exposed to intrauterine exposure as a result of the bombing of Hiroshima and Nagasaki in Japan, the accident at the Chernobyl nuclear power plant, in the offspring of parents exposed to occupational exposure, as well as in medical and man-made exposure. It was shown that changes in the genome depended on the type, dose, irradiation power and the phase of intrauterine development. Most aberrations of a stable type were represented by deletions and translocations. Unstable aberrations were also detected: paired fragments, centromeric breaks, dicentrics, rings.

Keywords: *intrauterine exposure, genome, genomic instability, chromosomal aberrations*

For citation: Sinelshchikova OA. The State of the Genome during Intrauterine Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):67–74. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-67-74

Введение

Все более широкое применение источников ионизирующих излучений в диагностических и лечебных целях диктует необходимость исследования влияния внутриутробного облучения на состояние здоровья [1–5].

Значительные усилия исследователей на протяжении нескольких десятилетий были направлены на оценку эффектов внутриутробного облучения и определение пределов доз, которые представляют опасность для здоровья потомков, подвергшихся внутриутробному облучению. Результаты исследования лиц, подвергшихся внутриутробному облучению во время атомной бомбардировки в Японии, при проведении лечебно-диагностических процедур, а также данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что основными радиационно-инду-

цированными эффектами внутриутробного облучения являлись ранняя гибель зародыша/плода, врожденные пороки развития, задержка роста и интеллектуального развития с порогом не менее 100 мГр [6–10].

Известно, что молодой растущий организм наиболее чувствителен к радиационному воздействию, особенно в антенатальный период развития, когда происходит закладка и формирование органов и систем будущего организма. Накопленные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные в радиационной эмбриологии свидетельствуют о том, что даже низкие дозы радиации, 1–10 мГр, сопоставимые с дозами облучения населения при проживании на радиоактивно загрязненных территориях, могут привести к изменениям в эмбриональном развитии [11–14].

Многочисленные экспериментальные исследования на животных показали высокую чувствительность эмбриона и плода к воздействию ионизирующего излучения [15–22]. В то же время, данные о цитогенетических эффектах ионизирующего излучения среди лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, крайне ограничены. Важным источником информации об эффектах хронического внутриутробного облучения являются результаты обследования потомков женщин-работниц ПО «Маяк» – первого в стране ядерного предприятия, подвергавшихся профессиональному хроническому внешнему гамма-облучению, и/или внутреннему альфа-облучению от инкорпорированного ^{239}Pu.

Поиск литературных источников проводился по базам данных MEDLINE в поисковой системе PubMed, CyberLeninka, elibrary.ru с использованием ключевых слов: внутриутробное облучение, ген, геном, геномная нестабильность, цитогенетика, мутации, хромосомные аберрации, экспрессия генов. В обзоре использованы полнотекстовые источники литературы на русском и английском языках. Поиск литературы окончен в ноябре 2021 г. Включающим фактором было наличие данных о состоянии генома при внутриутробном облучении.

Экспериментальные исследования эффектов внутриутробного облучения на животных

Ряд исследований по оценке влияния внутриутробного облучения был проведен на лабораторных животных [15–22] (табл. 1).

Для оценки чувствительности плода *in utero* к рентгеновскому излучению, альфа-излучению от плутония-239 (^{239}Pu), бета-излучению от трития (^{3}H) по индукции хромосомных аберраций в клетках костного мозга (КМ) мыши линии CBA/H подвергались однократному воздействию рентгеновского излучения в дозе 0,5 Гр на 6, 7, 13 или 14-е сут беременности. Средняя поглощенная в КМ доза от ^{239}Pu и от ^{3}H у беременных самок была аналогична дозе от рентгеновского излучения – 0,5 Гр. Анализ проведен методом G-band на 2–8-й нед после рождения у облученных и необлученных (контрольных) мышей, а также потомков. Уровни повреждения, наблюдаемые у новорожденных после рентгеновского, альфа- от ^{239}Pu и бета-облучения от трития свидетельствовали о большей чувствительности плода к альфа-излучению. Сравнение частоты стабильных аберраций (реципрокные и терминальные транслокации, интерстициальные и терминальные делеции) в клетках КМ свидетельствует о большей чувствительности к альфа-, бета- и рентгеновскому облучению плода, чем взрослого животного [15].

Беременные самки мышей подвергались рентгеновскому облучению в дозах от 1 Гр до 2 Гр на 15,5-е сут гестации. Определяли частоту транслокаций в Т-лимфоцитах периферической крови, селезеночных клетках и клетках костного мозга с помощью FISH-метода окрашивания 1 и 3 хромосомных пар, когда потомству было около 20 нед. У облученных матерей транслокационные частоты демонстрировали четкий ответ на дозу, в то время как частота в клетках костного мозга при облучении в 1 Гр, была не такой высокой, как наблюдалась в других двух типах клеток (10 транслокаций в периферической крови, 14 транслокаций в клетках селезенки, 3 транслокации в клетках головного мозга) Напротив, частота у потомства

Таблица 1

Результаты цитогенетических исследований на животных, облученных внутриутробно

Results of cytogenetic studies on animals irradiated in utero

Автор исследования год	Вид экспериментальной группы	Вид облучения	Дозы	Фаза внутриутробного развития	Метод исследования	Эффекты
Kozlowski R., Bouffler S.D., Haines J.W., Harrison J.D., Cox R., 2001.	Мыши линии CBA/H	Рентгеновское облучение Альфа-облучение Бета-облучение (H^3)	0,5 Гр 0,5 Гр	6,7,13,14 сут беременности	G-band	Реципрокные транслокации, интерстициальные и терминальные делеции, терминальные транслокации
M. Nakano, Y. Kodama, K. Ohtaki, E. Nakashima, 2007	Мыши	Рентгеновское облучение	1–2 Гр		FISH 1 и 3 пары	Частота транслокаций
Rönnbäck C., 1978	Мыши линии CBA	Хроническое гамма-излучение	160 рад	10–14 сут гестации	Нет данных	Частота доминантных и рецессивных летальных мутаций
H. Derradji S. Bekaert, T. De Meyer , P. Jacquet , 2008	Мыши серии C57 B L/6 J	Рентгеновское облучение	3 Гр	14 сут гестации	TRF analysis	Средняя длина теломер
U.Weissenborn and C.Streffer, 1988	Преимплантационные мышиные эмбрионы	Рентгеновское и нейтронное облучение	1 Гр	В течении 1 ч после зачатия	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза. G-band	Хромосомные разрывы, кольца, дицентрики, реципрокные транслокации
C.Streffer, 1993	Преимплантационные мышиные эмбрионы	Рентгеновское и нейтронное облучение	2–4 Гр	1–3 митоз	Нет данных	Хроматидные и хромосомные разрывы
E.G.Wright, 1999	Мыши	Рентгеновское и нейтронное облучение	0,5 Гр	Через 1 ч после зачатия	Нет данных	Хроматидные и хромосомные разрывы
K. Hamasaki, R. D. Landes, A. Noda, N. Nakamura, Y. Kodama, 2016	Мышиные популяции	Рентгеновское облучение	2 Гр	На 6 и 15 сут после зачатия	FISH 1 и 3 пары	Стабильные аберрации (транслокации, инсерции), дицентрические хромосомы

была довольно низкой, средние частоты транслокаций в трех типах клеток составляли 0,3 % при дозе 1 Гр и 0,4 % при дозе 2 Гр, но четкого ответа на дозу не наблюдалось ни в одном из трех типов исследованных клеток. Авторы пришли к выводу, что фетальные клетки чувствительны к индукции хромосомных аберраций, но аберрантные клетки не персистируют, поскольку фетальные стволовые клетки, имеющие аберрации, погибают [16].

У мышей-самок линии СВА определяли частоту доминантных и рецессивных летальных мутаций, индуцированную хроническим гамма-излучением в суммарной дозе 160 рад с мощностью дозы 0,03 рад/мин с 10-го по 14-ый день гестации. Был выявлен повышенный процент (10 %) рецессивных мутаций, что соответствовало частоте мутаций $6{,}3\times10^{-4}$ мутаций/рад/геном. В то же время не выявлено никаких доминантных мутаций и никаких эффектов от индуцированных рецессивных мутаций [17].

В исследовании [18] авторы сосредоточились на изучении клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе дефектов передних конечностей у мышей, серии C57BL/6J. Исследовали различные параметры, на которые прямо или косвенно влияет облучение. Плоды подвергались воздействию рентгеновского излучения в дозе 3 Гр на 14-е сут после зачатия и обследовались на наличие дефектов верхних конечностей на 15, 16, 17 и 19-е сут гестационного развития. Средняя длина теломер оценивалась на 12, 13 и 19-е сут после зачатия. Было установлено, что у облученных плодов с дефектами передних конечностей укорочены теломеры, а также что различные пороки развития, возникающие после внутриутробного облучения, обусловлены дефицитом p53 и, кроме того, стадией развития, на которой эмбрион был облучен. Укорочение теломер наблюдалось, когда становилось очевидным формирование пороков развития [18].

Известно, что новые хромосомные аберрации формируются и экспрессируются при последующих митотических делениях клеток. Этот эффект интенсивно изучался на преимплантационных мышиных эмбрионах [19]. Эмбрионы были подвергнуты рентгеновскому облучению в дозе 1 Гр и нейтронному облучению в этой же дозе в течение первого часа после зачатия. Исследование проводилось на 1, 2, 3-м митозе после облучения рутинным методом с помощью окрашивания раствором Гимза и с помощью метода G-band. При рентгеновском облучении частота аберраций уменьшалась от 1 до 3-го митоза, тогда как после нейтронного облучения она уменьшалась от 1 до 2-го митоза, но затем увеличивалась в 3-м митозе. При обоих видах облучения наблюдались: хромосомные разрывы, кольца, дицентрики, реципрокные транслокации [19].

Исследование [20] проводилось на преимплантационных эмбрионах мышей. Частота хромосомных аберраций (ХА) измерялась на первых трех митотических делениях клетки после воздействия рентгеновского и нейтронного излучения от 2 до 4 Гр. При обоих видах излучения наблюдались в основном хроматидные разрывы при более поздних митотических делениях клетки, в то время как хромосомные разрывы наблюдались при первых пострадиационных митотических делениях клетки [20].

В других экспериментах [21] беременные мыши подвергались рентгеновскому и нейтронному облучению в дозе 0,5 Гр через час после зачатия. Зиготы развивались до зрелого плода, который извлекался незадолго до рождения, для взятия биоптатов кожи и создания культуры фибробластов. Метафазы были получены из растущих фибробластов через 48 часов, после чего был определен уровень ХА. В фибробластах плодов, облученных в стадии зиготы, наблюдалось большее количество хромосомных и хроматидных разрывов, чем в фибробластах из необлученных плодов [21].

Исследование [22] проводилось на мышиных популяциях. Беременных самок подвергали рентгеновскому облучению в дозе 2 Гр на 6 и 15-е сут после зачатия. Исследовались клетки щитовидной железы и селезенки методом FISH, окрашивали 1 и 3 пары хромосом. При облучении плодов на более ранней стадии развития (6-е сут) до органогенеза щитовидной железы, наблюдаемая в результате частота транслокаций была значительно ниже, чем у мышей на более поздней стадии развития (15-е сут). Эти результаты свидетельствуют о том, что после облучения плода тканевые стволовые клетки проявляют радиационный эффект в основном тогда, когда облучение происходит в клетках, которые были интегрированы в ткань. Эмбриональные стволовые клетки, которые были повреждены до интеграции в нишу, могут подвергаться негативному отбору из-за апоптоза [22].

Влияние внутриутробного облучения на геном человека

Данные о влиянии внутриутробного облучения на геном человека немногочисленны (табл. 2). Они касаются в основном лиц, подвергшихся внутриутробному облучению при рентгенодиагностике, радиотерапии злокачественных новообразований, а также облучение во время аварии на Чернобыльской АЭС, работниц ПО «Маяк», сбросов радиоактивных отходов ПО «Маяк» в реку Течу, атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки в Японии.

Основными предметами интереса, касающимися радиобиологического воздействия на человеческий плод, являются соматические и генетические эффекты. Как известно, облучение плода соответствующими дозами в период бластогенеза в основном вызывает пренатальную гибель плода с последующей абсорбцией; облучение на стадии эмбриогенеза в основном вызывает аномалии скелета или органов; облучение в период плода, в основном приводит к торможению роста, повреждения центральной нервной системы. Считается, что с 7–36-е сут после зачатия является особенно радиочувствительной фазой для человеческого эмбриона. Радиационное воздействие в течении первых 6 недель развития плода вызовет хромосомные аберрации (мозаицизм) с высокой вероятностью [23].

В работе [24] представлены данные об эффектах у потомка, который был подвергнут терапевтическому облучению в дозе 40 Гр по поводу рака шейки матки у матери на 30–33-ой неделе беременности матери. При цитогенетических исследованиях методом G-band у него была зарегистрирована повышенная частота хроматидных и хромосомных разрывов [24].

Грубые хромосомные перестройки в культуре лимфоцитов периферической крови описаны у ребенка, подвергшегося терапевтическому облучению внутриутробно в связи с лечением матери на 5–6-ом месяце беременности поводу злокачественного новообразования шейки матки. Общая поглощенная доза облучения матери составила 14350 Р. Использовался стандартный цитогенетический метод с помощью красителя Гимза, который показал увеличение митозов с хромосомными аберрациями (фрагменты, хроматидные и изохроматидные разрывы, делеции, дицентрики, кольцевые хромосомы): в 1 год жизни – 6,6 %, во 2 год – 15 %, в 3 год – 20 %, на 4 год процент аберрантных митозов снизился до 13,6 % [25, 26].

Таблица 2

Результаты цитогенетических исследований внутриутробно облученных лиц

Results of cytogenetic studies of individuals irradiated in utero

Автор исследования год	Вид экспериментальной группы	Вид облучения	Дозы	Фаза внутриутробного развития	Метод исследования	Эффекты
H.Gustavson, S. Jagell, H. K: son Blomquist & I. Nordenson, 1981	Плод человека	Терапевтическое облучение, по поводу рака шейки матки у матери	40 Гр	30–33 нед беременности	G-band	Хроматидные и хромосомные разрывы
Kucerova M., 1970, 1967	Плод человека	Терапевтическое облучение, по поводу рака шейки матки у матери		5–6 мес беременности	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза.	Фрагменты, хроматидные и изохроматидные разрывы, делеции, дицентрики, кольцевые хромосомы
Neumeister K., Wasser S.,1985, 1984	Плод человека	Диагностическое облучение	0,1–20,0 сГр	Антенатальный период	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза.	Хроматидные разрывы, пробелы. Другие аберрации хромосом
Bloom A.D., Neriishi Sh., Archer P.G., 1968	Плод человека	Облучение при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки	1,04–1,77 Гр	2 и 3 триместр беременности		Дицентрики, транслокации, кольцевые хромосомы, свободные парные фрагменты
K. Ohtaki, R. Sposto, Y. Kodama, M. Nakano, A.A. Awa, 1993	Плод человека	Облучение при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки	0,201 Зв		G-band	Анеуплоидные, гиподиплоидные, гипердиплоидные клетки
Михайлова Г.Ф., 2006	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС		0–8 нед	Рутинный метод с помощью окрашивания раствором Гимза, FISH метод	Аберрации хромосомного типа, дицентрики, кольца, стабильные аберрации
Ye. I. Stepanova, V. Yu. Vdovenko, Zh. A. Misharina, V. I. Kolos, L. P. Mischenko, 2016	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС	1 группа: 10,0 – 376,0 мЗв; 2 группа: 10,5 – 72,1 мЗв		G-band	Аберрации стабильного типа (терминальные делеции), нестабильные аберрации
Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С., Балева Л.С., Сипягина А.Е., 2006	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС			5-БДУ	Парные фрагменты, центромерные разрывы, делеции, дицентрики, кольца, реципрокные транслокации, инверсии
Киселева Е.В., Возилова А.В., 2018	Плод человека	Сброс радиоактивных отходов ПО «Маяк», в реку Теча	480 мГр		G-band	Дицентрики, реципрокные транслокации
Q.-J. Liu, X. Lu, H. Zhao, 2013	Плод человека	Техногенное облучение	1,82 Гр	19 нед беременности	FISH метод, метод подсчета дицентрических хромосом (ДХ)	Дицентрические хромосомы, транслокации
Н.С.Кузьмина, И.И. Сусков, 2002	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС			5-БДУ	Делеции, без парных фрагментов
Е.И. Степанова, В.Ю. Вдовенко, Ж.А. Мишарина, 2002, 2007	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС	1 группа: 10–376,0 мЗв; 2 группа: 10,5–72,1 мЗв		G-band	Стабильные и нестабильные аберрации
Ю.Р. Ахмадуллина, А.В. Возилова, А.В Аклеев, 2020	Плод человека	Сброс радиоактивных отходов ПО «Маяк», в реку Течу	0.001–4 Гр		Микроядерный тест	Повышение частоты лимфоцитов с микроядрами
Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Н.М. Карахан, Н.И. Егорова, 2019	Плод человека	Облучение в результате аварии на ЧАЭС				Транслокации, делеции, повышение уровня нестабильных аберраций, генные мутации, репарация повреждения ДНК, экспрессия генов генной сети *TP53*
Miller R.W., 1969	Плод человека	Облучение при бомбардировке Хиросимы и Нагасаки	1,04–1,77 Гр	2 и 3 триместр беременности		Дицентрики, транслокации, кольцевые хромосомы, свободные парные фрагменты

В работе [27] описаны последствия внутриутробного облучения при диагностических обследованиях. Были проведены исследования эмбрионов после аборта и клиническое и генетическое исследование 23 детей, облученных внутриутробно в дозе 0,1—20,0 сГр. Цитогенетический анализ клеток у детей, облученных в антенатальном периоде, с помощью красителя Гимза, выявил в 7 случаях хроматидные разрывы и пробелы, в 3 случаях другие аберрации хромосом. На этом этапе исследования авторы сделали вывод о том, что облучение плода не

является показанием к прерыванию беременности, если доза не превышала 10 сГр. В дальнейшем при 10-летнем наблюдении 73 детей, подвергшихся антенатальному облучению в дозе до 10 сГр, не было выявлено врожденных пороков развития, которые могли быть связаны с облучением. Клиническое и лабораторное обследование этих детей не выявило нарушений в состоянии их здоровья [27].

Исследование проводилось у 30 детей в возрасте от 10 месяцев до 7,5 лет. Цитогенетические показатели у детей, облученных внутриутробно, не отличались от таковых в контрольной группе [23].

Исследования лиц, подвергшихся внутриутробному облучению в дозе не менее 1 Гр в период атомного взрыва лиц в Хиросиме и Нагасаки в Японии, выявили значительное повышение уровня хромосомных нарушений по сравнению с контролем. Так, у жителей Хиросимы и Нагасаки, облученных внутриутробно в дозе 104─477 рад, в 13 раз чаще по сравнению с контролем (0,52 % и 0,04 % соответственно) в культуре лимфоцитов выявлялись хромосомные аберрации типа дицентриков, транслокаций, кольцевых хромосом, свободных парных фрагментов. Эти результаты свидетельствуют о том, что как предшественники лимфоцитов, так и зрелые лимфоциты были поражены в утробе матери ионизирующем излучением. Доля аномальных клеток составила 0–37 % у детей, чьи матери подверглись воздействию доз от 100–150 рад и 0–77 %, у которых доза матери превышала 300 рад. Зависимости числа аномальных клеток от дозы выявлено не было. Судя по типам обнаруженных аномалий, некоторые из исследованных клеток находились в своем первом постэкспозиционном делении. Было обнаружено, что дицентрические хромосомы и кольца имеют связанные фрагменты, указывающие на то, что с момента образования кольца или дицентрической хромосомы разделения не произошло. Это говорит о том, что лимфоциты, сформированные в раннем возрасте, могут обладать способностью к долгосрочному, возможно, пожизненному выживанию [28, 29].

При обследовании группы лиц, подвергшихся антенатальному облучению в дозе не менее 1 Гр в период атомного взрыва, в 39 % случаев выявлены хромосомные нарушения при 4 % в контроле [25].

Цитогенетические исследования [30] лиц, подвергшихся внутриутробному облучению во время взрыва атомной бомбы в Хиросиме, проводились методом G-band для определения частоты анеуплоидных клеток через 40 лет после облучения. Исследование состояло из основной группы лиц (74 мужчины и 50 женщин), доза облучения которых составила в среднем 0,201 Зв, и контрольной группы (76 мужчин и 64 женщины). Не было обнаружено зависимости частоты анеуплоидных клеток от дозы облучения [30].

Исследование [31] проводилось через 6 лет после аварии на ЧАЭС, в Брянской области. Загрязненность радионуклидами ^{137}Cs данного населенного пункта составляла 322 кБк/м^2 в группе детей, облучившихся во время аварии на ЧАЭС внутриутробно, в различные периоды пренатального развития и проживающих впоследствии на загрязненных радионуклидами территориях. Окрашивание препаратов проводилась по методу Гимза и FISH – методу. Наибольшая частота аберраций была хромосомного типа, а также суммарная частота дицентриков и колец – аберраций-маркеров радиационного воздействия, наблюдалась у детей, облученных в I гестационном периоде развития плода (0–8 нед). Все дети, облученные в период аварии на стадии I гестационного периода, являлись носителями стабильных аберраций (аномальные моноцентрики). Результаты проведенного через 10 лет исследования у этих же подростков позволили сделать следующий основной вывод: частота нестабильных аберраций хромосомного типа за счет процессов элиминации из периферической крови поврежденных клеток незначительно снижается со временем, но остается выше контрольного уровня, в то время как частота стабильных аберраций, наоборот, имеет тенденцию к некоторому повышению [31].

Исследование [32] проводилось с целью изучить генетические эффекты у детей, подвергшихся внутриутробному облучению в результате аварии на ЧАЭС, с учетом суммарных и эквивалентных доз облучения на красный костный мозг. Исследовалась 3 группы, в которые входили 1144 чел: в 1-ю группу вошли дети, рожденные от матерей, которых в момент аварии эвакуировали из г. Припять; во 2-ю группу вошли дети, рожденные от матерей, которые продолжали жить в районах с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs более 555 кБк/м^2; в контрольную группу вошли дети 1986 г. рождения, проживающие в радиологически безопасном регионе Украины. В 1-ой группе общая доза облучения плода, и доза на красный костный мозг не различались и варьировали от 10,0 до 376,0 мЗв. 2-ая группа: кумулятивная доза облучения в течение всего времени проживания на загрязненной территории, включая внутриутробный период, были 10,5–72,1 мЗв, и эквивалентная доза на красный костный мозг была 14,1–81,7 мЗв. Цитогенетические тесты проведены с использованием методов дифференциального окрашивания G-band. В 1 группе частота структурных аномалий составила 9,07±1,34/100 клеток, в контрольной группе – 2,47 ±0,28/100 клеток, p <0,01. Большинство аберраций стабильного типа были представлены делециями – 4,18±0,71/100 клеток, против контрольной группы 0,47±0,13, $p < 0,05$. Средняя частота хромосомных аберраций во 2-ой группе составила 7,63±2,92 на 100 клеток, что превышало эти значения в контрольной группе – 2,47±0,28 на 100 клеток. Частота стабильных аберраций составила 4,23±1,06 на 100 клеток, против 0,43±0,19 в контрольной группе (p<0,05). Количество нестабильных аберраций было 1,75±0,25 на 100 клеток, против 0,47±0,13 в контрольной группе, p<0,05. Среди стабильных аберраций больше всего встречались терминальные делеции [32].

Комплексное исследование [33] геномной нестабильности было проведено у детей, постоянно проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС (16–18 Ки/км^2, ^{137}Cs), подвергшихся низкоинтенсивному облучению на различных стадиях онтогенеза; дети, подвергшиеся постнатальному облучению в 1986 г. (родившиеся до аварии); дети, подвергшиеся внутриутробному облучению во время аварии в 1986 г.; дети облученных родителей, родившиеся после аварии в 1987–1992 гг. и в 1994–2000 гг. Во всех исследуемых группах облученных детей наблюдались повышенные частоты определенных радиационно-индуцированных хромосомных аберраций (парные фрагменты, центромерные разрывы, делеции, дицентрики, кольца, реципрокные транслокации, инверсии). Исследование проводили с помощью дифференциального окрашивания сестринских хроматид, с использованием 5 БДУ (5 – бромдезоксиуридина), а также сниженная активность синтеза геномной ДНК в лимфоцитах, и особенности в индивидуальной гетерозиготности генов, кодирующих структурные и ферментные белки крови. Была обнаружена увеличенная радиочувствительность генома лимфоцитов к облучению *in vitro*

у детей, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях [33].

Проведено экспериментальное изучение экспрессии геномной нестабильности с использованием тестирующего облучения в лимфоцитах периферической крови 15 детей (1986–1998 г.р.), проживающих на территориях с радионуклидными загрязнениями (свыше 15 Ки/км² по ^{137}Cs, Новозыбковский район Брянской области). У 5 детей, облученных внутриутробно в 1986 г., этот феномен изучен в 3 последовательных клеточных генерациях (митозах). Исследование проводили с помощью дифференциального окрашивания сестринских хроматид, с использованием 5 БДУ (5 – бромдезоксиуридина). Во всех вариантах эксперимента существенных различий в частоте хроматидных фрагментов в 1, 2, 3-ем митозах не выявлено, отмечена тенденция к увеличению частоты делетированных хромосом, не сопровождающихся парными фрагментами. Полученные данные свидетельствуют о реальности экспрессируемости индуцированной геномной нестабильности в потомках многократно поделившихся клеток растущего организма, подвергшихся пролонгированному воздействию низких уровней радиации [34].

Изучены соматические и генетические эффекты у детей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в период внутриутробного развития и на последующих этапах онтогенеза, с учетом доз общего облучения и эквивалентных доз облучения красного костного мозга. Обследовано 1144 ребенка. Установлено наличие прямой корреляционной связи между эквивалентной дозой облучения красного костного мозга и частотой повреждений хромосомного аппарата соматических клеток. Для цитогенетического исследования использовали дифференциальную G-окраску хромосом. У обследованных контингентов установлен более высокий уровень стабильных и нестабильных хромосомных аберраций. Увеличение частоты повреждений хромосомного аппарата у детей в отдаленные сроки после острого внутриутробного облучения, по-видимому, обусловлено радиационно-индуцированной хромосомной нестабильностью в потомках многократно поделившихся облученных клеток растущего организма, а также поступлением в периферическую кровь определенной доли аберрантных клеток, происходящих из облученных гемопоэтических предшественников [35].

При медико-биологическом мониторинге состояния здоровья поколений населения из регионов радионуклидного загрязнения в результате Чернобыльской аварии формирование референсных когорт наблюдения детей проводили с учетом особенностей радионуклидного спектра, выхода короткоживущего радионуклида ^{131}I и долгоживущих радионуклидов ^{137}Cs и ^{90}Sr, разнообразные пути их поступления; в референсные когорты были включены дети 1, 2, 3-го поколений, проживающие в радиационно-загрязненных регионах с уровнем загрязнения почв по ^{137}Cs свыше 556 кБк/м² и рожденные от облученных родителей (в том числе подвергшиеся воздействию ионизирующей радиации в период внутриутробного развития). В обследуемой популяции детей встречаются в различных комбинациях все типы хромосомных нарушений, характерные как для прямого мутагенного действия радиации, так и пострадиационной индукции геномной нестабильности. При сравнении цитогенетических показателей у детей из регионов радионуклидной контаминации и проживающих в радиационно-чистых территориях выявлено повышение уровня как нестабильных и структурных хромосомных аберраций, так и особенно стабильных хромосомных аберраций (транслокаций, делеций).Таким образом, к медико-биологическим предикторам, связанным с воздействием ионизирующего излучения в диапазоне малых доз, относятся: геномная нестабильность, хромосомные аберрации, генные и хромосомные мутации, репарация повреждений ДНК, экспрессия генов генной сети *TP53*, структурно-функциональные нарушения генома иммунокомпетентных клеток [36].

В отдаленные сроки после Чернобыльской катастрофы проведено цитогенетическое обследование 42 детей, облученных внутриутробно, и 15 детей контрольной группы с применением метода дифференциальной G-окраски хромосом лимфоцитов периферической крови. Установлено, что среднегрупповая частота аберрантных клеток и хромосомных аберраций у детей, облученных *in utero*, достоверно превышала показатели контроля. Отдаленные цитогенетические последствия острого внутриутробного облучения характеризовались преобладанием аберраций хромосомного типа, главным образом за счет стабильных повреждений хромосом. При хроническом воздействии малых доз ионизирующего излучения наблюдалось увеличение частоты как стабильных, так и нестабильных хромосомных аберраций [37].

В 1950-е гг. ПО «Маяк» жидкие радиоактивные отходы сбрасывал в реку Течу, в результате жители прибрежных сел подверглись повышенным уровням комбинированного (внутреннего и внешнего) хронического облучения. Для цитогенетического исследования использовалась методика G-band. Показано, что в группе лиц, подвергшихся внутриутробному и постнатальному облучению (доза 480 мГр), частота нестабильных хромосомных аберраций (дицентриков и обменных аберраций) была выше, чем у необлученных, и у лиц, подвергшихся только постнатальному облучению (доза 900 мГр). Средняя доза облучения, поглощенная в КМ в группе внутриутробно и постнатально облученных была примерно в два раза ниже, чем у постнатально облученных лиц. Полученные предварительные данные авторы объяснили эффектом повреждения клеток-предшественников Т-лимфоцитов в КМ во время внутриутробного развития [38].

В следующем исследовании оценивались частоты Т-лимфоцитов периферической крови с микроядрами у жителей прибрежных сел реки Течи, которые в 1950-х гг. подвергались хроническому радиационному воздействию. Исследование проводилось в отдаленный период после начала радиационного воздействия – через 40–60 лет. Облученные лица были представлены двумя группами: лица, облучение которых началось внутриутробно и продолжилось в постнатальный период; лица, облучение которых пришлось только на постнатальный период. Кумулятивная доза облучения красного костного мозга (ККМ) варьировала от 0,001 до 4 Гр. Результаты исследования показали, что частота лимфоцитов с микроядрами у облученных женщин была значимо выше, чем у облученных мужчин. Частота лимфоцитов с микроядрами у внутриутробно облученных людей была значительно ниже, чем у постнатально облученных людей, и ниже, чем в группе сравнения. При исследовании влияния кумулятивной дозы излучения на ККМ было выявлено повышение частоты лимфоцитов с микроядрами у женщин, подвергшихся воздействию в дозах 0,1–0,49 Гр [39].

Qing-Jie Liu et al (2013), изучали инцидент, который произошел в Китае. Женщина на 19-ой неделе беременности периодически подвергалась воздействию источника внешнего облучения, найденного ее мужем, в тече-

ние нескольких дней. Девочка родилась на 37-ой неделе беременности. У девочки, по результатам анализа методом подсчета дицентрических хромосом (ДХ), через 7,5 лет биодозиметрическая доза составила 0,47 Гр, через 16 лет – 0 Гр. По FISH анализу, через 16 лет – 0,6 Гр. Доза внутриутробного облучения, рассчитанная для девочки в момент радиационного воздействия составила 1,82 Гр (поглощённая доза в тканях плода, подвергшегося внутриутробному воздействию, была ретроспективно оценена в соответствии с поправочным коэффициентом дозы, рассчитанной по данным матери). Радиационно-индуцированные ДХ со временем элиминировались; частота транслокаций, определенных на основе FISH метода, также снизилась [40].

Заключение

Таким образом, анализ доступных литературных данных позволяет заключить, что, ионизирующее излучение приводит к изменениям генома, проявляющимся нестабильными и стабильными хромосомными аберрациями, которые зависят от вида излучения и мощности, фазы внутриутробного развития в момент облучения. В то же время следует отметить, что информация о состоянии генома у людей, подвергшихся внутриутробному облучению, крайне ограничена.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. ICRP. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84 // Ann ICRP. 2000. V.30, No. 1. P. 1–43.
2. UNSCEAR 2006 Report. Effects of Ionizing Radiation. V.2. New York: United Nations, 2009. 334 p.
3. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Ann ICRP. 2012. V.41, No. 1–2. P. 1–332. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
4. Биологические эффекты пренатального облучения // Материалы Научного комитета ООН по воздействию атомной радиации. Тридцать четвертая сессия НКДАР ООН. Вена: НКДАР ООН, 1985. 161–182 с.
5. Сивочалова О.В., Радионова Г.К. Медико-экологические аспекты проблемы охраны репродуктивного здоровья, работающих России // Мед. труда и пром. экол. 1999. № 3. С. 1–5.
6. Wakeford R., Little M.P. Risk Coefficients for Childhood Cancer after Intrauterine Irradiation: a Review // Int. J. Radiat. Biol. 2003. V.79, No. 5. P. 293–309. DOI: 10.1080/0955300031000114729.
7. Окладникова Н.Д. Изучение хромосом в лейкоцитах культуры периферической крови подростков, подвергавшихся облучению в антенатальном периоде развития // Бюллетень радиационной медицины. 1972. № 2. С. 86–91.
8. Окладникова Н.Д., Бурак Л.Е., Патрушева Н.В. Состояние хромосомного аппарата лимфоцитов периферической крови внуков работников, подвергавшихся профессиональному радиационному воздействию // Бюллетень радиационной медицины. 1989. № 3. С. 101–107.
9. Бурак Л.Е., Окладникова Н.Д., Петрушкина Н.П., Мусаткова О.Б. Частота хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови внуков лиц, подвергавшихся профессиональному радиационному воздействию // Мед. радиология. 1993. Т.38, № 8. С. 19–20.
10. Окладникова Н.Д., Бурак Л.Е., Дудченко Н.Н. Цитогенетическая характеристика соматических клеток у первого поколения облученных людей // Вопросы радиационной безопасности. 2005. № 1. С. 45–48.
11. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1988. 375 с.
12. Радиационная медицина / Под ред. Ильина Л.А. М.: АТ, 2004. 992 с.
13. Upton A.C. Historical Perspectives on Radiation Carcinogenesis // Radiation Carcinogenesis. Ed. Upton A.C., Albert R.E., Burns F.J., Shire R.E., eds. New York, NY: Elsevier, 1986. P. 1–10.
14. Little J.B. Radiation Induced Genomic Instability // Int. J. Radiat. Biol. 1998. V.74, No. 6. P. 663–671. DOI: 10.1080/095530098140925.
15. Kozlowski R., Bouffler S.D., Haines J.W., Harrison J.D., Cox R. In Utero Haemopoietic Sensitivity to Alpha, Beta or X–Irradiation in CBA/H mice // Int. J. Radiat. Biol. 2001. V.77, No. 7. P. 805–815. DOI: 10.1080/09553000110053161.
16. Nakano M., Kodama Y., Ohtaki K., Nakashima E., Niwa O., Toyoshima M., Nakamura N. Chromosome Aberrations do not Persist in the Lymphocytes or Bone Marrow Cells of Mice Irradiated in Utero or Soon after Birth Source // Int. J. Radiation Research. 2007. V.167, No. 6. P. 693–702. DOI: 10.1667/RR0718.1.
17. Rönnbäck C. Dominant and Recessive Effects of Induced-Lethals in Female Mice by Exposure to Gamma-Irradiation During the 10th to 14th Day of Intrauterine Life // Int. J. Mutat Res. 1978. V.49, No. 1. P. 61–70. DOI: 10.1016/0027-5107(78)90078-7.
18. Derradji H., Bekaert S., De Meyer T., Jacquet P., El-Ardat K. A., Ghardi M., Arlette M., Baatout S. Ionizing Radiation-Induced Gene Modulations, Cytokine Content Changes and Telomere Shortening in Mouse Fetuses Exhibiting Forelimb Defects // Int. J. Developmental Biology. 2008. V.322, No. 2. P. 302–313. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.07.032.
19. Weissenborn U., Streffer C. Analysis of Structural and Numerical Chromosomal Anomalies at the First, Second, and Third Mitosis after Irradiation of One-Cell Mouse Embryos with X-Rays or Neutrons // Int. J. Radiat. Biol. 1988. V.54, No. 3. P. 381–394. DOI: 10.1080/09553008814551771.
20. Streffer C. Chromosomal Damage in Preimplantation Mouse Embryos and Its Development Through the Cell Cycle // Int. J. Mutat. Res. 1993. V.299, No. 3–4. P. 313–315. DOI: 10.1016/0165-1218(93)90108-p.
21. Wright E.G. Inherited and Inducible Chromosomal Instability: A Fragile Bridge Between Genome Integrity Mechanisms and Tumorigenesis // Int. J. Pathol. 1999. V.187, No. 1. P. 19–27. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:1<19::AID-PATH233>3.0.CO;2-1.
22. Hamasaki K., Landes R.D., Noda A., Nakamura N., Kodama Y. Irradiation at Different Fetal Stages Results in Different Translocation Frequencies in Adult Mouse Thyroid Cells // Int. J. Radiation Research. 2016. V.186, No. 4. P. 360–366. DOI: 10.1667/RR14385.1.
23. Neumeister K., Wasser S. Clinical Data for Radiation Embryology. Investigation Programme 1967, Report 1984 // Int. J. Radiat Environ Biophys. 1985. V.24, No. 3. P. 227–237. DOI: 10.1007/BF01209526.
24. Gustavson K.H., Jagell S., Blomquist H.K., Nordenson I. Microcephaly, Mental Retardation and Chromosomal Aberrations in a Girl FollowingRadiation Therapy During Late Fetal Life // Int. J. Acta Radiologica: Oncology. 1981. V.20, No. 3. P. 209–212. DOI: 10.3109/02841868109130197.
25. Kucerova M. Long-Term Cytogenetic and Clinical Control of a Child Following Intraurine Irradiation. Acta Radiol. Therap. Phys. Biol. 1970;9;4:353–361. DOI: 10.3109/02841867009129111.
26. Kucerova M. Chromosome Analysis of an Infant after Intrauterine Irradiation // Acta Radiol. 1967. V.6, No. 5. P. 410–413.
27. Neumeister K., Wasser S. Findings in Children after Radiation Exposure in Utero from X-Ray Examination of Mothers: Results from Children Studied after One to Ten Years. In: Effects of Prenatal Irradiation with Special Emphasis on Late Effects. CEC Report 8067-EN. Brussels: Commission of the European Communities, 1984.
28. Bloom A.D., Neriishi S., Archer P.G. Cytogenetic of the in-Utero Exposed of Hiroshima and Nagasaki // Lancet. 1968. V.2, No. 7558. P. 10–12. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92887-0.
29. Miller R.W. Delayed Radiation Effects in Atomic-Bomb Survivors. Major Observations by the Atomic Bomb Casualty Commission are Evaluated // Science. 1969. V.166, No. 3905. P. 569-574. DOI: 10.1126/science.166.3905.569.
30. Ohtaki K., Sposto R., Kodama Y., Nakano M., Awa A.A. Aneuploidy in Somatic Cells of in Utero Exposed A-Bomb Survivors in Hiroshima // Mutation Research. 1994. V.316, No. 1. P. 49–58. DOI: 10.1016/0921-8734(94)90007-8.
31. Михайлова Г.Ф. Сравнительный анализ нестабильных и стабильных хромосомных аберраций в группах лиц, облучившихся внутриутробно во время аварии на ЧАЭС в различные периоды пренатального развития // Радиация и риск. 2006. Т.15, № 3–4. С. 157–163.
32. Stepanova Ye.I., Vdovenko V.Yu., Misharina Zh.A., Kolos V.I., Mischenko L.P. Genetic Effects in Children Exposed in Prenatal Period to Ionizing Radiation after the Chernobyl Nuclear Power Plant // Exp. Oncol. 2016. V.38, No. 4. P. 272–275.
33. Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С., Балева Л.С., Сипягина А.Е. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т.46, № 2. С. 167–177.
34. Кузьмина Н.С., Сусков И.И. Экспрессирование геномной нестабильности в лимфоцитах детей, проживающих в условиях длительного действия радиационного фактора // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т.42, № 6. С. 735–739.
35. Степанова Е.И., Вдовенко В.Ю., Мишарина Ж.А. Постнатальные эффекты у детей, облученных в период внутриутробного развития, в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, № 5. С. 523–529.
36. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Егорова Н.И. Медико-биологический мониторинг состояния здоровья поколений населения из регионов радионуклидного загрязнения // Экологическая, промышленная и энергетическая безопасность – 2019: Материалы международной научно-практической конференции 23 – 26 сентября 2019 г. Севастополь: СевГУ, 2019. 215–221.
37. Степанов Е.И., Мишарина Ж.А., Вдовенко В.Ю. Отдаленные цитогенетические эффекты у детей, облученных внутриутробно в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т.46, № 6. С. 700–703.
38. Киселева Е.В., Возилова А.В. Влияние хронического облучения на частоту нестабильных хромосомных аберраций у населения прибрежных сел реки Теча // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины: Сборник материалов конгресса молодых ученых, 24–25 мая 2018 г. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2018. 101–102.
39. Ахмадуллина Ю.Р., Возилова А.В., Аклеев А.В. Исследование повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови методом микроядерного теста у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому облучению внутриутробно и постнатально // Генетика. 2020. Т.56, № 4. С. 463–470.
40. Liu Q.J., Lu X., Zhao H., Chen S., Wang M.M., Bai Y., Zhang S.L., Feng J.B., Zhang Z.H., Chen D.Q., Ma L.W., Jia T.Z., Liang L. Cytogenetic Analysis in 16-Year Follow-up Study of a Mother and Fetus Exposed in a Radiation Accident in Xinzhou, China // Mutat Res. 2013. V.755, No. 1. P. 68–72. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.05.015.

REFERENCES

1. ICRP. Pregnancy and Medical Radiation. ICRP Publication 84. Ann ICRP. 2000;30;1:1–43.
2. UNSCEAR 2006 Report. Effects of Ionizing Radiation. V.2. New York, United Nations, 2009. 334 p.
3. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. Ann ICRP. 2012;41;1–2:1–332. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.
4. Biological Effects of Prenatal Radiation. Materials of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Thirty-Fourth Session of UNSCEAR. Vena, UNSCEAR, 1985. 161–182 p.
5. Sivochalova O.V., Radionova G.K. Medical and Ecological Aspects of the Problem of Reproductive Health Protection of Workers in Russia. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 1999;3:1–5. (In Russ.).
6. Wakeford R., Little M.P. Risk Coefficients for Childhood Cancer after Intrauterine Irradiation: a Review. Int. J. Radiat. Biol. 2003;79;5:293–309. DOI: 10.1080/0955300031000114729.
7. Okladnikova N.D. Study of Chromosomes in Leukocytes of Peripheral Blood Culture of Adolescents Exposed to Irradiation During the Antenatal Period of Development. *Byulleten Radiacionnoy Mediciny.* 1972;2:86–91 (In Russ.).
8. Okladnikova N.D., Burak L.Ye., Patrusheva N.V. The State of the Chromosomal Apparatus of Peripheral Blood Lymphocytes of the Grandchildren of Workers Exposed to Occupational Radiation Exposure. *Byulleten Radiacionnoy Mediciny.* 1989;3:101–107 (In Russ.).
9. Burak L.Ye., Okladnikova N.D., Petrushkina N.P., Musatkova O.B. Frequency of Chromosomal Aberrations in Peripheral Blood Lymphocytes of Grandchildren of Persons Exposed to Occupational Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya*. 1993;38;8:19–20 (In Russ.).
10. Okladnikova N.D., Burak L.Ye., Dudchenko N.N.. Cytogenetic Characteristics of Somatic Cells in the First Generation of Irradiated People. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Journal of Radiation Safety Issues 2005;1:45–48 (In Russ.).
11. Yarmonenko S.P. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh* = Radiobiology of Humans and Animals. Moscow Publ., 1988. 375 p. (In Russ.).
12. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Ed. Ilin L.A. Moscow Publ., 2004. 992 p. (In Russ.).
13. Upton A.C. Historical Perspectives on Radiation Carcinogenesis // Radiation Carcinogenesis. Ed. Upton A.C., Albert R.E., Burns F.J., Shire R.E. New York, NY, Elsevier, 1986. P. 1–10.
14. Little J.B. Radiation Induced Genomic Instability. Int. J. Radiat. Biol. 1998;74;6:663–671. DOI: 10.1080/095530098140925.
15. Kozlowski R., Bouffler S.D., Haines J.W., Harrison J.D., Cox R. In Utero Haemopoietic Sensitivity to Alpha, Beta or X–Irradiation in CBA/H mice. Int. J. Radiat. Biol. 2001;77;7:805–815. DOI: 10.1080/09553000110053161.
16. Nakano M., Kodama Y., Ohtaki K., Nakashima E., Niwa O., Toyoshima M., Nakamura N. Chromosome Aberrations do not Persist in the Lymphocytes or Bone Marrow Cells of Mice Irradiated in Utero or Soon after Birth Source. Int. J. Radiation Research. 2007;167;6:693–702. DOI: 10.1667/RR0718.1.
17. Rönnbäck C. Dominant and Recessive Effects of Induced-Lethals in Female Mice by Exposure to Gamma-Irradiation During the 10th to 14th Day of Intrauterine Life. Int. J. Mutat Res. 1978;49;1:61–70. DOI: 10.1016/0027-5107(78)90078-7.
18. Derradji H., Bekaert S., De Meyer T., Jacquet P., El-Ardat K. A., Ghardi M., Arlette M., Baatout S. Ionizing Radiation-Induced Gene Modulations, Cytokine Content Changes and Telomere Shortening in Mouse Fetuses Exhibiting Forelimb Defects. Int. J. Developmental Biology. 2008;322;2:302–313. DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.07.032.
19. Weissenborn U., Streffer C. Analysis of Structural and Numerical Chromosomal Anomalies at the First, Second, and Third Mitosis after Irradiation of One-Cell Mouse Embryos with X-Rays or Neutrons. Int. J. Radiat. Biol. 1988;54;3:381–394. DOI: 10.1080/09553008814551771.
20. Streffer C. Chromosomal Damage in Preimplantation Mouse Embryos and Its Development Through the Cell Cycle. Int. J. Mutat. Res. 1993;299;3-4:313–315. DOI: 10.1016/0165-1218(93)90108-p.
21. Wright E.G. Inherited and Inducible Chromosomal Instability: A Fragile Bridge Between Genome Integrity Mechanisms and Tumorigenesis. Int. J. Pathol. 1999;187;1:19–27. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:1<19::AID-PATH233>3.0.CO;2-1.
22. Hamasaki K., Landes R.D., Noda A., Nakamura N., Kodama Y. Irradiation at Different Fetal Stages Results in Different Translocation Frequencies in Adult Mouse Thyroid Cells. Int. J. Radiation Research. 2016;186;4:360–366. DOI: 10.1667/RR14385.1.
23. Neumeister K., Wasser S. Clinical Data for Radiation Embryology. Investigation Programme 1967, Report 1984. Int. J. Radiat Environ Biophys. 1985;24;3:227–237. DOI: 10.1007/BF01209526.
24. Gustavson K.H., Jagell S., Blomquist H.K., Nordenson I. Microcephaly, Mental Retardation and Chromosomal Aberrations in a Girl FollowingRadiation Therapy During Late Fetal Life. Int. J. Acta Radiologica: Oncology. 1981;20;3:209–212. DOI: 10.3109/02841868109130197.
25. Kucerova M. Long-Term Cytogenetic and Clinical Control of a Child Following Intraurine Irradiation. Acta Radiol. Therap. Phys. Biol. 1970;9;4:353–361. DOI: 10.3109/02841867009129111.
26. Kucerova M. Chromosome Analysis of an Infant after Intrauterine Irradiation. Acta Radiol. 1967;6;5:410–413.
27. Neumeister K., Wasser S. Findings in Children after Radiation Exposure in Utero from X-Ray Examination of Mothers: Results from Children Studied after One to Ten Years. In: Effects of Prenatal Irradiation with Special Emphasis on Late Effects. CEC Report 8067-EN. Brussels, Commission of the European Communities, 1984.
28. Bloom A.D., Neriishi S., Archer P.G. Cytogenetic of the in-Utero Exposed of Hiroshima and Nagasaki. Lancet. 1968;2;7558:10–12. DOI: 10.1016/s0140-6736(68)92887-0.
29. Miller R.W. Delayed Radiation Effects in Atomic-Bomb Survivors. Major Observations by the Atomic Bomb Casualty Commission are Evaluated. Science. 1969;166;3905:569-574. DOI: 10.1126/science.166.3905.569.
30. Ohtaki K., Sposto R., Kodama Y., Nakano M., Awa A.A. Aneuploidy in Somatic Cells of in Utero Exposed A-Bomb Survivors in Hiroshima. Mutation Research. 1994;316;1:49–58. DOI: 10.1016/0921-8734(94)90007-8.
31. Mihaylova G.F. Comparative Analysis of Unstable and Stable Chromosomal Aberrations in Groups of Persons Irradiated in Utero During the Chernobyl Accident at Different Periods of Prenatal Development. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2006;15;3–4:157–163 (In Russ.).
32. Stepanova Ye.I., Vdovenko V.Yu., Misharina Zh.A., Kolos V.I., Mischenko L.P. Genetic Effects in Children Exposed in Prenatal Period to Ionizing Radiation after the Chernobyl Nuclear Power Plant. Exp. Oncol. 2016;38;4:272–275.
33. Suskov I.I., Kuzmina N.S., Suskova V.S., Baleva L.S., Sipyagina A.Ye. The Problem of Induced Genomic Instability as the Basis of Increased Morbidity in Children Exposed to Low-Intensity Radiation in Low Doses. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2006;46;2:167–177 (In Russ.).
34. Kuzmina N.S., Suskov I.I. Expression of Genomic Instability in lymphocytes of Children Living Under Conditions of Prolonged Exposure to Radiation Factors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2002;42;6:735–739 (In Russ.).
35. Stepanova Ye.I., Vdovenko V.Yu., Misharina Zh.A. Postnatal Effects in Children Exposed During Intrauterine Development as a Result of an Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2007;47;5:523–529 (In Russ.).
36. Baleva L.S., Sipyagina A.Ye., Karakhan N.M., Yegorova N.I Biomedical Monitoring of the Health Status of Generations of the Population from the Regions of Radionuclide Contamination. *Ekologicheskaya, Promyshlennaya i Energeticheskaya Bezopasnost – 2019* = Environmental, Industrial and Energy Security – 2019. Materials of the International Scientific and Practical Conference September 23 - 26, 2019. Sevastopol Publ., 2019. 215–221 (In Russ.).
37. Stepanov Ye.I., Misharina Zh.A., Vdovenko V.Yu. Long-Term Cytogenetic Effects in Children Irradiated in Utero as a Result of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2002;46;6:700–703 (In Russ.).
38. Kiseleva Ye.V., Vozilova A.V. Influence of Chronic Irradiation on Cases of Unstable Chromosomal Aberrations in the Population of the Villages of the Techa Rivers. *Aktualnyye Voprosy Fundamentalnoy i Klinicheskoy Meditsiny* = Actual Issues of Fundamental and Clinical Medicine. Proceedings of the Young Scientists Congress, May 24–25, 2018. Tomsk Publ., 2018. 101–102 (In Russ.).
39. Akhmadullina Yu.R., Vozilova A.V., Akleyev A.V. Investigation of DNA Damage in Peripheral Blood Lymphocytes by the Micronucleus Test in Residents of Coastal Villages of the Techa River Exposed to Chronic Irradiation in Utero and Postnatally. *Genetika* = Russian Journal of Genetics. 2020;56;4:463–470. (In Russ.).
40. Liu Q.J., Lu X., Zhao H., Chen S., Wang M.M., Bai Y., Zhang S.L., Feng J.B., Zhang Z.H., Chen D.Q., Ma L.W., Jia T.Z., Liang L. Cytogenetic Analysis in 16-Year Follow-up Study of a Mother and Fetus Exposed in a Radiation Accident in Xinzhou, China. Mutat Res. 2013;755;1:68–72. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2013.05.015.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-75-79

Г.В. Жунтова, Т.В. Азизова, М.В. Банникова, Е.С. Григорьева

ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПИЩЕВОДА В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, 456783 Россия, Озерск, Челябинская область

Контактное лицо: Галина Вадимовна Жунтова, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить влияние нерадиационных факторов и профессионального облучения на риск заболеваемости раком пищевода, включая отдельные гистологические типы, у работников предприятия атомной промышленности.
Материал и методы: Выполнено ретроспективное исследование в когорте работников реакторов, радиохимического и плутониевого заводов ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк»), 1948–1982 гг. найма. Число участников исследования 21645 чел. На основе регрессии Пуассона с помощью программы EPICURE получены оценки относительного риска (ОР) заболеваемости раком пищевода, а также избыточного относительного риска на единицу накопленной дозы внешнего гамма-облучения (ИОР/Гр).
Результаты: В изучаемой когорте на 31.12.2018 зарегистрировано 47 случаев рака пищевода, среди которых преобладал плоскоклеточный рак. Риск заболеваемости раком пищевода у женщин был ниже по сравнению с мужчинами и увеличивался с достигнутым возрастом. Повышенный риск рака пищевода (все случаи) был связан с текущим курением – ОР=12,6 (95 % ДИ 4,21; 42,13); гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) – ОР=3,96 (95 % ДИ 1,60; 8,48); избыточной массой тела и ожирением – ОР=1,21 (95 % ДИ 1,13; 2,08). Статистически значимое увеличение ОР плоскоклеточного рака пищевода обнаружено у текущих курильщиков и работников с ГЭРБ. Статистически значимое увеличение ОР аденокарциномы пищевода выявлено у курящих и прекративших курение работников. Риск рака пищевода (все случаи и плоскоклеточный рак) был выше у работников, злоупотреблявших алкоголем, но оценки ОР не являлись статистически значимыми. Установлена статистически значимая линейная зависимость между дозой внешнего гамма-облучения работников и риском рака пищевода: все случаи – ИОР/Гр=1,28 (95 % ДИ 0,21; 4,11) и плоскоклеточный рак – ИОР/Гр=1,01 (95 % ДИ 0,01; 3,95), оценки приведены с учетом поправок на пол, возраст, курение, алкоголь, ГЭРБ, индекс массы тела. Влияния профессионального облучения на риск аденокарциномы пищевода не выявлено.
Заключение: Подтверждены полученные ранее данные о влиянии профессионального внешнего гамма-облучения на риск заболеваемости раком пищевода у работников ПО «Маяк». Уточнены оценки ИОР/Гр внешнего гамма-облучения с учетом поправок на наиболее значимые нерадиационные факторы.

Ключевые слова: *рак пищевода, профессиональное облучение, внешнее гамма-облучение, ПО «Маяк», факторы риска, избыточный относительный риск*

Для цитирования: Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В., Григорьева Е.С. Факторы риска заболеваемости раком пищевода в когорте работников предприятия атомной промышленности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 75–79. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-75-79

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-75-79

G.V. Zhuntova, T.V. Azizova, M.V. Bannikova, E.S. Grigoryeva

Risk Factors for Esophageal Cancer in the Cohort of Nuclear Facility Workers

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia

Contact person: Galina Vadimovna Zhuntova, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

Purpose: To assess the influence of non-radiation factors and occupational radiation exposure on the incidence risk of esophageal cancer in nuclear workers considering various histological types of the cancer.
Material and methods: The study was designed as a retrospective analysis that considered data on the cohort of workers employed at reactors, radiochemical and plutonium production facilities of the Mayak Production Association (PA) who had been hired during 1948–1982. The total number of workers included in the cohort was 21645. Using the EPICURE software, the relative risk (RR) and excess relative risk of the esophageal cancer incidence per unit of the accumulated gamma dose from external exposure (ERR/Gy) were estimated based on the Poisson regression.
Results: By 31.12.2018, 47 esophageal cancers were reported in members of the study cohort; the majority of these cancers were squamous cell carcinomas. The incidence risk of esophageal cancer was lower in females than in males and it increased with attained age. The increased risk of esophageal cancer (all cases) was associated with current smoking (RR=12.6, 95 % CI 4.21, 42.13), gastroesophageal reflux disease (GERD) (RR=3.96, 95 % CI 1.60, 8.48), excess body weight and obesity (RR=1.21, 95 % CI 1.13, 2.08). The significantly increased RR of squamous cell esophageal carcinoma was found in current smokers and workers had GERD. The significantly increased RR of esophageal adenocarcinoma was found in current and former smokers. The risk of esophageal cancer (all cases and squamous cell carcinomas) was higher in workers who abused alcohol but the RR estimates were not statistically significant. A significant linear association of the esophageal cancer risk with gamma dose from external exposure was found: ERR/Gy=1.28 (95 % CI 0.21, 4.11) for all cases and ERR/Gy=1.01 (95 % CI 0.01, 3.95) for squamous cell carcinoma; these estimates are the risks adjusted for sex, age, smoking, alcohol, GERD and body mass index. No effect of occupational radiation exposure on the esophageal adenocarcinoma risk was found.
Conclusion: This study confirmed obtained earlier data on the impact of occupational external gamma exposure on the risk of esophageal cancer in Mayak PA workers. The estimates of ERR/Gy of external gamma-ray exposure were updated having made adjustments for the most important non-radiation factors.

Keywords: *esophageal cancer, occupational radiation exposure, external gamma ray exposure, Mayak PA, risk factors, excess relative risk*

For citation: Zhuntova GV, Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES. Risk Factors for Esophageal Cancer in the Cohort of Nuclear Facility Workers. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):75–79. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-75-79

Введение

Рак пищевода занимает восьмое место в структуре заболеваемости и шестое место в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) в мире [1]. Рак пищевода отличается агрессивным течением, часто выявляется в поздней стадии и имеет плохой прогноз (пятилетняя выживаемость составляет 15–25 %) [2]. Показатели заболеваемости, а также соотношение между основными гистологическими типами ЗНО пищевода (плоскоклеточный рак и аденокарцинома) значительно отличаются в разных странах и зависят от распространенности факторов риска [1, 2].

Повышенный риск плоскоклеточного рака пищевода, главным образом, связан с курением, употреблением алкоголя и горячих напитков [3]. Наиболее значимыми факторами риска развития аденокарциномы пищевода являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Барретта, ожирение и употребление табака [4].

Увеличение риска рака пищевода, обусловленное воздействием ионизирующего излучения, обнаружено у жителей городов Хиросима и Нагасаки, переживших атомные бомбардировки [5], а также у пациентов, перенесших лучевую терапию [6]. Данные о влиянии хронического облучения риск рака пищевода неоднозначны. В исследовании, включавшем работников ядерных предприятий Франции, Соединенного королевства и США (INWORKS), не выявлено связи между профессиональным хроническим облучением и смертностью от рака пищевода [7]. В когорте персонала первого отечественного предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» установлена статистически значимая зависимость между дозой хронического гамма-облучения работников и риском заболеваемости и смертности от рака пищевода [8, 9].

В настоящее время расширена и уточнена информация о нерадиационных факторах, которые могли оказывать влияние на заболеваемость раком пищевода у работников ПО «Маяк», доступны сведения о морфологии новообразований пищевода, что послужило основанием для настоящего исследования.

Целью исследования являлась оценка влияния нерадиационных факторов и профессионального хронического облучения на риск заболеваемости раком пищевода (с учетом гистологического типа опухоли) у работников предприятия атомной промышленности.

Материал и методы

Исследование выполнено в когорте персонала реакторов, радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк» и охватывает период с даты найма работников (1948–1982 гг.) до 31.12.2018. Для работников, заболевших раком пищевода, период наблюдения ограничен датой установления диагноза этого заболевания, для умерших или выбывших из-под наблюдения до конца 2018 г. – датой смерти или датой последней медицинской информации. Детальное описание изучаемой когорты, а также базы данных «Клиника», являющейся источником сведений о заболеваемости, факторах риска и дозах профессионального облучения, использованных в настоящем исследовании, было опубликовано ранее [10].

В исследование включено 21645 работников изучаемой когорты (доля мужчин 75,6 %), для которых доступны сведения о перенесенных заболеваниях в течение всего периода наблюдения и которые не подвергались острому гамма-нейтронному облучению в высоких дозах (исключены работники, перенесшие острую лучевую болезнь).

Для характеристики профессионального облучения разработаны и постоянно совершенствуются дозиметрические системы работников ПО «Маяк» (ДРСМ) [11, 12]. В процессе анализа была использована поглощенная в стенке пищевода суммарная доза внешнего гамма-излучения (далее доза гамма-облучения), рассчитанная на дату окончания наблюдения (установления диагноза рака пищевода) [11].

Часть работников изучаемой когорты наряду с внешним гамма-облучением могла также подвергаться внутреннему альфа-облучению от плутония, поступившего в организм ингаляционным путем. Однако ДРСМ не содержат оценок поглощенных в стенке пищевода доз альфа-облучения, т.к. предполагается, что они чрезвычайно малы [12]. Ранее при анализе канцерогенных эффектов со стороны пищевода у работников ПО «Маяк» использовались поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения, но влияния этого фактора на заболеваемость и смертность от рака пищевода не было обнаружено [8, 9]. Учитывая перечисленное выше, в рамках настоящего исследования оценивался риск, связанный с внешним гамма-облучением работников, с учетом действия нерадиационных факторов.

Сведения о курении и употреблении алкоголя были получены при опросе работников во время периодических профилактических медицинских осмотров [10]. К злоупотреблявшим алкоголем относили работников, в медицинской документации которых были зафиксированы диагнозы «хронический алкоголизм» или «бытовое пьянство». Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как ИМТ = масса, кг/рост, м^2. Рассматривались категории ИМТ < 25 кг/м^2 (норма) и ≥ 25 кг/м^2 (избыточная масса тела и ожирение).

Оценки риска заболеваемости раком пищевода (все случаи и отдельные гистологические типы) получены на основе регрессии Пуассона с помощью программы EPICURE [13]. При расчете относительного риска (ОР) проводилась стратификация по полу и достигнутому возрасту.

Для оценки избыточного относительного риска заболеваемости раком пищевода на единицу дозы облучения (ИОР/Гр) использована модель вида:

$$\lambda = \lambda_0 (s, a, x_1 \ldots . x_n) \times (1 + bD),$$

где λ_0 – фоновый риск, s – пол, a – достигнутый возраст, $x_1 \ldots x_n$ – другие исследованные нерадиационные факторы, b – ИОР/Гр, D –доза гамма-облучения. При расчете фонового риска влияние нерадиационных факторов учитывалось с помощью стратификации. Методом максимального правдоподобия для ОР и ИОР/Гр вычислен 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

В течение периода наблюдения в изучаемой когорте зарегистрировано 47 случаев рака пищевода (из них 93,6 % подтверждены результатами гистологического исследования), среди заболевших было 39 мужчин и 8 женщин. Преобладали новообразования нижней (36,2 % случаев) и средней (31,9 % случаев) трети пищевода, в 19,1 % случаев опухоль локализовалась в верхней трети пищевода, и в 12,8 % случаев опухолевый процесс распространялся на несколько отделов. Среди морфологически верифицированных новообразований пищевода наиболее часто встречался плоскоклеточный рак – 77,3 % случаев, на долю аденокарциномы приходилось 18,2 % случаев и в двух случаях (4,5 %) в протоколе гистологического исследования был указан «рак без дополнительного уточнения».

По данным мировой статистики, плоскоклеточный рак пищевода преобладает, и в большинстве регионов составляет около 80 % случаев ЗНО пищевода, на долю аденокарциномы приходится около 20 % [1–4]. Плоскоклеточный рак развивается из многослойного плоского эпителия верхней или средней трети пищевода, а в нижней трети обычно локализуется аденокарцинома.

Результаты анализа ОР заболеваемости раком пищевода у работников изучаемой когорты в зависимости от нерадиационных факторов и гамма-облучения представлены в табл. 1. Оценки ОР заболеваемости раком пищевода (все случаи и плоскоклеточный рак) были статистически значимо ниже у женщин по сравнению с мужчинами, а также у работников в возрасте моложе 50 лет по отношению к референсной категории 60–69 лет. Статистически значимое снижение ОР аденокарциномы пищевода выявлено у работников в возрасте 50–59 лет (относительно категории 60–69 лет).

По данным исследования GLOBOCAN, в 2020 г. в мире стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком пищевода у мужчин были в 2,58 раза выше по сравнению с женщинами [1]. Гендерные различия в заболеваемости раком пищевода связаны с разной распространенностью отдельных факторов, в первую очередь курения и злоупотребления алкоголем среди мужчин и женщин [2]. Показано, что среди населения риск заболеваемости раком пищевода увеличивается с возрастом, около 60 % случаев диагностируется у лиц старше 65 лет и только 12 % случаев выявляется в возрасте до 55 лет [1, 2].

В изучаемой когорте статистически значимое увеличение ОР заболеваемости раком пищевода (все случаи, плоскоклеточный рак и аденокарцинома) обнаружено у активных курильщиков по сравнению с работниками, которые никогда не курили, кроме этого, ОР аденокарциномы был выше у работников, прекративших курение (табл. 1).

В многочисленных исследованиях продемонстрирована роль курения в этиологии рака пищевода, включая отдельные гистологические типы этого заболевания. Опубликованы результаты мета-анализа, свидетельствующие об увеличении ОР плоскоклеточного рака в 4,18 раза и ОР аденокарциномы пищевода в 2,34 раза у текущих курильщиков по сравнению с теми, кто никогда не курил [2]. У лиц, прекративших курение, ОР был ниже, чем у текущих курильщиков, и уменьшался с увеличением периода времени, прошедшего после отказа от курения [2].

Таблица 1

Относительный риск заболеваемости раком пищевода

Relative risk of esophageal cancer

Фактор	Все случаи рака пищевода			Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
	Случаи	Человеко-годы	ОР (95 % ДИ)	ОР (95%ДИ)	ОР (95 % ДИ)
Пол:					
мужчины	39	418859	1	1	1
женщины	8	178412	0,31 (0,13; 0,63)	0,20 (0,06; 0,50)	0,47 (0,07; 2,10)
Достигнутый возраст, лет:					
< 50	3	361337	0,03 (0,01; 0,09)	0,03 (0,01; 0,12)	–
50-59	14	14 / 109788	0,51 (0,25; 1,02)	0,70 (0,31; 1,62)	0,13 (0,01; 0,82)
60-69	18	75532	1	1	1
70-79	8	39607	0,94 (0,38; 2,09)	1,18 (0,41; 3,10)	0,41 (0,02; 2,55)
≥ 80	4	11006	1,95 (0,56; 5,26)	2,55 (0,57; 8,25)	1,62 (0,08; 10,38)
Статус курения:					
не курил	7	258253	1	1	1
прекратил	8	126946	3,22 (0,90; 12,03)	1,79 (0,39; 9,06)	21,69 (1,45; 564,4)
курит	31	205835	12,6 (4,21; 42,13)	8,84 (2,64; 38,59)	28,4 (2,05; 714,6)
Употребление алкоголя:					
редко	8	153354	1	1	1
умеренно	20	274915	0,95 (0,37; 2,66)	1,30 (0,39; 5,39)	0,30 (0,05; 2,14)
злоупотребляет	17	152317	1,52 (0,56; 4,57)	2,43 (0,70; 10,75)	0,18 (0,01; 2,01)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:					
нет	40	586840	1	1	1
да	7	10431	3,96 (1,60; 8,48)	4,88 (1,79; 11,28)	2,72 (0,14; 16,28)
Индекс массы тела, кг/м^2:					
< 25	15	110789	1	1	1
≥ 25	30	458048	1,21 (1,13; 2,08)	0,53 (0,25; 1,21)	1,94 (0,92; 8,64)
Гамма-облучение, Гр:					
0-0,2	15	333936	1	1	1
> 0,2–0,5	10	106722	1,49 (0,64; 3,29)	1,37 (0,50; 3,50)	0,75 (0,04; 5,92)
> 0,5–1,0	8	72569	1,67 (0,67; 3,86)	1,38 (0,43; 3,82)	2,06 (0,27; 12,61)
> 1,0	14	65884	2,99 (1,42; 6,29)	3,08 (1,31; 7,26)	2,17 (0,28; 13,34)

В изучаемой когорте оценки ОР рака пищевода (все случаи и плоскоклеточный рак) были выше у работников, злоупотреблявших алкоголем, по сравнению с теми, кто употреблял спиртные напитки редко и умеренно, но не достигали уровня статистической значимости (табл. 1). Следует отметить, что употребление алкоголя, особенно крепких спиртных напитков в больших количествах, является доказанным фактором риска плоскоклеточного рака пищевода [2, 3]. Однако риск рака пищевода, связанный с употреблением алкоголя, зависит от индивидуальных особенностей метаболизма этанола в организме и состояния микробиома. Обнаружен синергический эффект курения и употребления алкоголя в отношении развития рака пищевода [2].

У работников изучаемой когорты наличие в анамнезе ГЭРБ статистически значимо увеличивало риск заболеваемости раком пищевода (все случаи и плоскоклеточный рак) (табл. 1). Повышение ОР аденокарциномы у работников с ГЭРБ не достигало уровня статистической значимости. Риск заболеваемости раком пищевода (все случаи и аденокарцинома) был выше у работников с избыточной массой тела и ожирением, однако оценка ОР являлась статистически значимой, только если в анализ включались все случаи ЗНО без деления по морфологии (табл. 1).

В настоящее время накоплены убедительные доказательства увеличения риска аденокарциномы пищевода, обусловленного ГЭРБ и ожирением. Показано, что риск аденокарциномы пищевода зависит от выраженности клинической картины ГЭРБ и возрастает с увеличением ИМТ на каждые 5 кг/см^2 [4]. Только в отдельных исследованиях была выявлена связь между ГЭРБ и риском плоскоклеточного рака [3].

В изучаемой когорте обнаружено статистически значимое увеличение ОР заболеваемости раком пищевода (все случаи и плоскоклеточный рак) у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозе более 1,0 Гр, по сравнению с референсным диапазоном 0–0,2 Гр (табл. 1). Установлена положительная статистически значимая линейная зависимость между дозой внешнего гамма-облучения работников и риском заболеваемости раком пищевода (все случаи, плоскоклеточный рак) (табл. 2). Если при расчете фонового риска учитывался пол и достигнутый возраст, ИОР/Гр для всех случаев рака пищевода был равен 1,45 (95 % ДИ 0,30; 4,38) и 1,43 (95 % ДИ 0,19; 5,19) – для плоскоклеточного рака.

Оценки ИОР/Гр (все случаи и плоскоклеточный рак) оставались статистически значимыми при различных комбинациях исследованных нерадиационных факторов в модели фонового риска (табл. 2). В том случае, когда фоновый риск был вычислен с учетом всех исследованных нерадиационных факторов (пол, возраст, курение, алкоголь, ГЭРБ, ИМТ) получены следующие оценки ИОР/Гр: 1,28 (95 % ДИ 0,21; 4,11) – все случаи рака пищевода и 1,01 (95 % ДИ 0,01; 3,95) – плоскоклеточный рак. Связи между внешним гамма-облучением и риском аденокарциномы пищевода у работников изучаемой когорты не выявлено (табл. 1 и 2).

Ранее, в исследованиях, включавших помимо персонала реакторов, радиохимического и плутониевого заводов, работников вспомогательных производств ПО «Маяк», была установлена статистически значимая зависимость между риском заболеваемости и смертности от рака пищевода и дозой внешнего гамма-облучения [8, 9]. В этих исследованиях оценки ИОР/Гр, вычисленные с учетом пола, достигнутого возраста и статуса курения составили 1,83 (95 % ДИ 0,55; 4,79) – заболеваемость и 1,26 (95 % ДИ 0,36; 3,27) – смертность от рака пищевода.

В когорте работников Лос-Аламосской национальной лаборатории, подвергавшихся гамма- и нейтронному облучению, а также воздействию трития и альфа-активных изотопов плутония, обнаружена статистически значимая положительная зависимость между дозой профессионального облучения и риском смертности от рака пищевода (ИОР/100 мГр = 0,29 (95 % ДИ 0,02; 0,55) [14]. Средняя поглощенная в стенке пищевода доза составила 12,9 мГр. Основной вклад в дозу облучения пищевода вносили фотоны (83,2 %) и нейтроны (14,4 %), вклад трития (1,4 %) и плутония – 0,9 % (с учетом взвешивающего коэффициента 20) был минимальным.

В других крупных исследованиях, включавших персонал ядерной промышленности зарубежных стран, не установлено влияния профессионального облучения на риск заболеваемости и смертности от рака пищевода, однако дозы облучения этих работников были ниже, чем у работников ПО «Маяк» [7, 15]. В объединенной когорте персонала ядерных предприятий Франции, Соединенного Королевства и США (исследование INWORKS), а также в когорте Национального регистра радиационных работников Соединенного королевства (регистр NRRW) средние дозы облучения составляли соответственно 22,8 мЗв и 25,3 мЗв [7, 15]. У работников ПО «Маяк», включенных в настоящее исследование, средняя поглощенная в стенке пищевода доза внешнего гамма-излучения была равна 727 мГр (медиана 480 мГр).

Увеличение риска рака пищевода в зависимости от дозы острого гамма-нейтронного облучения обнаружено в когорте лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии [5, 16]. На основе линейных моделей были получены следующие оценки риска: заболеваемость (оба пола с поправками на курение и употребление алкоголя) –

Таблица 2

Избыточный относительный риск заболеваемости раком пищевода в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения (ИОР/Гр)

Excessive relative risk of esophageal cancer incidence depending on the dose of external gamma radiation (ERR/Gy)

Факторы, учтенные при расчете фонового риска	ИОР/Гр (95 % ДИ)		
	Все случаи рака пищевода	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
Возраст, пол	1,45 (0,30; 4,38)	1,43 (0,19; 5,19)	1,07 (–1,29; 42,11)
Возраст, пол, курение	1,25 (0,21; 3,90)	1,16 (0,08; 4,33)	0,85 (–1,17; 27,02)
Возраст, пол, курение, алкоголь	1,16 (0,17; 3,68)	0,95 (0,003; 3,66)	1,47 (–1,52; 212,6)
Возраст, пол, курение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1,33 (0,24; 4,12)	1,25 (0,11; 4,63)	0,91 (–1,20; 30,8)
Возраст, пол, курение, индекс массы тела	1,26 (0,21; 3,97)	1,19 (0,09; 4,49)	0,79 (–1,14; 23,97)
Возраст, пол, курение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, индекс массы тела	1,31 (0,23; 4,10)	1,22 (0,10; 4,60)	0,87 (–1,18; 27,55)
Возраст, пол, курение, алкоголь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, индекс массы тела	1,28 (0,21; 4,11)	1,01 (0,01; 3,95)	1,93 (–1,93; 846)

ИОР/Гр=0,36 (95 % ДИ 0,01; 0,86); смертность (только у женщин) – ИОР/Гр=1,1 (95 % ДИ 0,04; 3,0) [5, 16].

Накоплены данные о том, что рак пищевода является осложнением лучевой терапии ЗНО молочной железы. Мета-анализ результатов исследований, включавших 413650 пациентов, перенесших радиотерапию по поводу ЗНО молочной железы, свидетельствовал об увеличении риска рака пищевода: ОР через 5 лет после облучения составил 1,53 (95 % ДИ 1,01–3,7), а спустя 15 лет возрос до 2,17 (95 % ДИ 1,11–4,25) [6].

В многоцентровом исследовании случай–контроль обнаружено статистически значимое увеличение риска плоскоклеточного рака пищевода при дозах облучения, приходящихся на этот орган, свыше 20 Гр, а риска аденокарциномы пищевода – при дозах облучения более 25 Гр. В отдаленном периоде лучевой терапии, приведшей к облучению пищевода в дозах более 35 Гр, риск плоскоклеточного рака был повышен в 8,3 раза, риск аденокарциномы – в 8,8 раз [17]. В отдельных исследованиях выявлено увеличение риска рака пищевода у рентгенологов [18].

В когорте жителей прибрежных сел реки Течи Челябинской области, подвергшихся внешнему гамма-облучению, а также внутреннему облучению за счет поступления с пищей радиоактивных изотопов стронция и цезия-137 в результате аварии 1957 г. на ПО «Маяк», выявлено увеличение риска заболеваемости раком пищевода, статистически значимо связанное с дозой облучения – ИОР/100 мГр=0,46 (95 % ДИ 0,04; 1,2) [19]. Авторы исследования отметили, что эта оценка риска может быть завышена за счет недоучета влияния нерадиационных факторов, в частности, особенностей питания.

Причиной увеличения пропорционального коэффициента заболеваемости раком пищевода в когорте участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции из стран Балтии, по мнению авторов, могло послужить употребление алкоголя, которое не учитывалось в процессе исследования [20].

Следует отметить, что настоящее исследование имеет ряд ограничений: в изучаемой когорте число случаев рака пищевода было невелико, не учитывались характер питания работников и другие факторы, которые могли оказать влияние на риск рака пищевода, не оценивалось взаимодействие отдельных факторов между собой. Преимуществами данного исследования являются: длительный период наблюдения; наличие данных о дозах внешнего гамма-облучения для всех работников, полученных на основании результатов индивидуального дозиметрического контроля; полная и качественная информация о заболеваемости и факторах риска.

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что риск заболеваемости раком пищевода у работников изучаемой когорты зависел от нерадиационных факторов (пол, достигнутый возраст, курение, ГЭРБ, избыточная масса тела и ожирение) и накопленной дозы профессионального внешнего гамма-облучения. На основе линейной модели радиогенного риска с учетом поправок на нерадиационные факторы получены статистически значимые оценки ИОР/Гр внешнего гамма-облучения для всех случаев рака пищевода и для плоскоклеточного рака. Влияния профессионального облучения на риск аденокарциномы пищевода не установлено.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., et al. Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. Int. J. Cancer. 2021;149;4:778-789. doi:10.1002/ijc.33588.
2. Marabotto E., Pellegatta G., Sheijani A.D., Ziola S., Zentilin P., De Marzo M.G., et al. Prevention Strategies for Esophageal Cancer-An Expert Review. Cancers (Basel). 2021;13;9:2183. doi:10.3390/cancers13092183.
3. Abnet C.C., Arnold M., Wei W.Q. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Gastroenterology. 2018;154;2:360-373. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.023.
4. Coleman H.G., Xie S.H., Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology. 2018;154;2:390-405. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.0460.
5. Sakata R., Preston D.L., Brenner A.V., Sugiyama H., Grant E.J., Rajaraman P., et al. Radiation-Related Risk of Cancers of the Upper Digestive Tract among Japanese Atomic Bomb Survivors. Radiat Res. 2019;192;3:331-344. doi:10.1667/RR15386.1.
6. Grantzau T., Overgaard J. Risk of Second Non-Breast Cancer among Patients Treated with and Without Postoperative Radiotherapy for Primary Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies Including 522,739 Patients. Radiother Oncol. 2016;121;3:402-413. doi:10.1016/j.radonc.2016.08.017.
7. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., O'Hagan J.A., Hamra G.B., et al. Risk of Cancer from Occupational Exposure to Ionising Radiation: Retrospective Cohort Study of Workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). BMJ. 2015;351:h5359. doi:10.1136/bmj.h5359.
8. Сокольников М.Э., Кошурникова Н.А., Юркин А.М., Мартиненко И.А., Денисова Е.В., Царева Ю.В. и др. Заболеваемость солидными раками (без учёта раков лёгкого, печени и скелета) в когорте работников ПО "Маяк", 1948-2017 гг. // Вопросы радиационной безопасности. 2021. Т.3, № 103. С. 56-71. [Sokolnikov M.E., Koshurnikova N.A., Yurkin A.M., Martinenko I.A., Denisova Ye.V., Tsareva Yu.V., et al. The of Solid Cancer Incidence (Excluding Lung, Liver and Bone Cancers) in the Mayak PA Worker Cohort, 1948-2017. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Journal of Radiation Safety Issues. 2021;3;103:56-71 (In Russ.)].
9. Sokolnikov M., Preston D., Stram D.O. Mortality from Solid Cancers other than Lung, Liver, and Bone in Relation to External Dose among Plutonium and Non-Plutonium Workers in the Mayak Worker Cohort. Radiat Environ Biophys. 2017;56;1:121-125. doi:10.1007/s00411-016-0670-5.
10. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., et al. The "Clinic" Medical-Dosimetric Database of Mayak Production Association Workers: Structure, Characteristics and Prospects of Utilization. Health Phys. 2008;94;5:449-458. doi:10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
11. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C., Eckerman K., Choe D.O., Gorelov M., et al. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview. Health Phys. 2007;93;3:190-206. doi:10.1097/01.HP.0000266071.43137.0e.
12. Vostrotin V.V., Napier B.A., Zhdanov A.V., Miller S.C., Sokolova A.B., Bull R.K., et al. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2016): Internal Dosimetry Results and Comparison with MWDS-2013. Radiat Prot Dosimetry. 2019;184;2:201-210. doi:10.1093/rpd/ncy200.
13. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. Epicure Users Guide. Seattle, WA: Hirosoft; 1993:335.
14. Boice J.D. Jr., Cohen S.S., Mumma M.T., Golden A.P., Howard S.C., Girardi D.J., et al. Mortality among Workers at the Los Alamos National Laboratory, 1943-2017. Int. J. Radiat. Biol. 2022;98;4:722-749. doi:10.1080/09553002.2021.1917784.
15. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., Zhang W., Phillipson M. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: an Update of the 3rd Analysis of the UK National Registry for Radiation Workers. Br. J. Cancer. 2018;119;5:631-637. doi:10.1038/s41416-018-0184-9.
16. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., Kasagi F., Soda M., Grant E.J., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950-2003: an Overview of Cancer and Noncancer Diseases. Radiat. Res. 2012;177;3:229-243. doi:10.1667/rr2629.1.
17. Morton L.M., Gilbert E.S., Hall P., Andersson M., Joensuu H., Vaalavirta L., et al. Risk of Treatment-Related Esophageal Cancer among Breast Cancer Survivors. Ann. Oncol. 2012;23;12:3081-3091. doi:10.1093/annonc/mds144.
18. Wang F.R., Fang Q.Q., Tang W.M., Xu X.S., Mahapatra T., Mahapatra S., et al. Nested Case-control Study of Occupational Radiation Exposure and Breast and Esophagus Cancer Risk among Medical Diagnostic X Ray Workers in Jiangsu of China. Asian. Pac. J. Cancer Prev. 2015;16;11:4699-4704. doi:10.7314/apjcp.2015.16.11.4699.
19. Davis F.G., Yu K.L., Preston D., Epifanova S., Degteva M., Akleyev A.V. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007. Radiat Res. 2015;184;1:56-65. doi:10.1667/RR14023.1.
20. Rahu K., Hakulinen T., Smailyte G., Stengrevics A., Auvinen A., Inskip P.D., Boice J.D. Jr., Rahu M. Site-Specific Cancer Risk in the Baltic Cohort of Chernobyl Cleanup Workers, 1986-2007. Eur. J. Cancer. 2013;49;13:2926-2933. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.014.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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

Financing. The study was sponsored by the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

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

Article received: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-80-84

И.М. Петоян, Н.К. Шандала, А.М. Лягинская, Е.Г. Метляев

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В СЕМЬЯХ МУЖЧИН ПЕРСОНАЛА АТОМНЫХ СТАНЦИЙ

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

Контактное лицо: Иван Матвеевич Петоян, e-mail: jpeto@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Дать общую характеристику доз облучения персонала и оценить состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций (АЭС).
Материал и методы: Работа включает результаты исследований репродуктивного здоровья мужчин персонала четырех атомных станций: Смоленской и Курской с реакторами типа РБМК-1000 и Калининской и Нововоронежской с реакторами типа ВВЭР-1000/1200. Источником информации о годовых дозах профессионального облучения персонала служили данные из Федерального банка индивидуальных доз облучения персонала организаций и населения на территориях, обслуживаемых ФМБА России. Состояние новорождённых оценивали по показателям физического развития и частоте рождения ребёнка с патологией. В структуре патологических состояний отмечали задержку внутриутробного развития, врожденные пороки развития (ВПР), и другие заболевания перинатального состояния. Источником медицинских данных служили сведения из медицинских карт «История родов» и «История развития новорожденного» за 2007–2018 гг.
Результаты: Состояние здоровья новорожденных детей 2007–2018 гг. рождения в семьях мужчин персонала рассмотренных АЭС и в контрольных группах по выбранным показателям, характеризующим адаптационные возможности новорожденных детей к внеутробной жизни, достоверно не различались. Доля здоровых детей составляла от 60 до 73 % от их общего числа. В структуре патологических состояний наибольший вклад вносили перинатальные состояния (от 10 до 17 %). Частота рождения детей с ВПР не превышала 34,0±8,9 на 1 тыс. новорожденных и была значительно ниже уровня, принятого МКРЗ для расчета радиационного риска (60 на 1 тыс.). Не выявлено различий влияния материнского фактора (возраст и осложнения в период беременности) на развитие плода и здоровье новорожденных в семьях мужчин персонала и контрольных группах.
Накопленные индивидуальные дозы профессионального облучения мужчин персонала до зачатия детей, согласно расчетам, в среднем не превышали 30 мЗв и у более чем 95 % персонала – 100 мЗв, что ниже доз облучения (выше 100 мЗв), при которых в радиационно-эпидемиологических исследованиях у потомства достоверно наблюдали негативные последствия облучения мужчин.
Заключение: Не выявлено влияния профессионального облучения на состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций. Вместе с тем, предлагается вести мониторинговые наблюдения за состоянием репродуктивного здоровья немногочисленной группы мужчин персонала атомных станций, накопленные эффективные дозы у которых могут превышать 100 мЗв.

Ключевые слова: *новорожденные дети, задержка внутриутробного развития, врожденные пороки развития, мужчины, персонал, атомные станции*

Для цитирования: Петоян И.М., Шандала Н.К., Лягинская А.М., Метляев Е.Г. Состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 80–84. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-80-84

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-80-84

I.M. Petojan, N.K. Shandala, A.M. Lyaginskaya, E.G. Metlyaev

Newborn Children Health Status in Families of Male Nuclear Power Plants Personnel

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: I.M. Petoyan, e-mail: jpeto@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To give a general description of personnel exposure doses and assess the health status of newborn children in families of male nuclear power plants personnel.
Material and methods: The work includes the results of studies of the reproductive health of male personnel of Smolensk, Kursk, Kalinin and Novovoronezh NPPs. The source of information on annual doses of occupational exposure of personnel was the data from the Federal Bank of individual exposure doses of personnel of organizations and the population in the territories served by the FMBA of Russia. The state of newborns was assessed by indicators of physical development and the frequency of birth of a child with pathology. Intrauterine growth retardation, congenital malformations, and other perinatal diseases were noted in the structure of pathological conditions. The source of medical data was information from the individual medical records “History of childbirth” and “History of the development of the newborn” for 2007–2018.

Results: The health status of newborn children born in 2007–2018 in the families of male personnel of the considered NPPs and in control groups did not differ significantly in terms of selected indicators characterizing the adaptive capabilities of newborn children to extrauterine life. The proportion of healthy children ranged from 60 to 73 % of their total number. In the structure of pathological conditions, perinatal conditions made the greatest contribution (from 10 to 17 %). The birth rate of children with congenital malformations did not exceed 34,0±8,9 per 1000 newborns and was significantly lower than the level adopted by the ICRP for calculating radiation risk (60 per 1000). There were no differences in the influence of the maternal factor (age and complications during pregnancy) on the development of the fetus and the health of newborns in the families of male staff and control groups.
According to calculations, the accumulated individual doses of occupational exposure of male personnel before conception of children did not exceed 30 mSv (on average) and for more than 95 % of the personnel – 100 mSv, which is lower than the exposure doses (above 100 mSv) when the negative consequences of exposure of men were reliably observed in the offspring in radiation-epidemiological studies.
Conclusion: No influence of occupational exposure on the health status of newborn children in families of male nuclear power plant personnel has been identified. At the same time, it is proposed to conduct monitoring observations of the state of reproductive health of a small group of male personnel of nuclear power plants, whose accumulated effective doses may exceed 100 mSv.

Keywords: *newborn babies, intrauterine growth restriction, congenital malformations, men, personnel, nuclear power plants*

For citation: Petoyan IM, Shandala NK, Lyaginskaya AM, Metlyaev EG. Newborn Children Health Status in Families of Male Nuclear Power Plants Personnel. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):80–84. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-80-84

Введение

В последние два десятилетия опубликованы данные [1–6], свидетельствующие о том, что облучение отцов до зачатия детей является одним из серьезных факторов риска для развития плода, состояния новорожденных детей и детей в последующие периоды жизни. Так, у детей в семьях мужчин участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской атомной станции (АЭС) выявлены повышенная общая заболеваемость и хронизация болезней [3–5], а также относительно высокая частота рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) и онкопатологией [6].

Достоверно последствия облучения наблюдались и у новорожденных детей в семьях участников ЛПА на Чернобыльской АЭС (при дозах облучения выше 100 мЗв), проявляющиеся повышенной общей заболеваемостью, более частыми случаями рождения детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и ВПР [1, 7]. Более высокая частота ВПР выявлена у новорожденных детей 1989–1998 гг. рождения в семьях мужчин персонала Смоленской АЭС, годовые дозы профессионального облучения которых в среднем составляли 4–6 мЗв/год, а расчетная накопленная доза до зачатия детей к концу активного репродуктивного возраста (40 лет) достигала в среднем 60–70 мЗв, при этом у 15–20 % персонала индивидуальная накопленная доза до зачатия детей существенно превышала 100 мЗв [8]. С принятием Норм радиационной безопасности НРБ-99/2009 [9], вступивших в действие в 2000 г., уровни доз облучения персонала в атомной отрасли существенно снизились [10], соответственно снизились и накопленные дозы, характерные для лиц репродуктивного возраста.

С учетом изложенного, цель настоящей работы – дать общую характеристику доз облучения персонала и оценить состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций.

Материал и методы

Работа включает результаты исследования репродуктивного здоровья мужчин персонала четырех атомных станций, Смоленской и Курской АЭС (САЭС и КуАЭС), функционирующих с реакторами типа РБМК-1000, и Калининской и Нововоронежской АЭС (КАЭС и НВАЭС) – с реакторами типа ВВЭР-1000/1200.

Основным источником информации о дозах профессионального облучения мужчин персонала атомных станций служили данные из Федерального банка индивидуальных доз облучения персонала организаций и населения на территориях, обслуживаемых ФМБА России [11] за 2007–2018 гг., по которым рассчитаны средние и 95 % квантили распределения индивидуальных годовых доз облучения, характерные для мужчин персонала активного репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет) на указанных АЭС.

Суммарную (накопленную) дозу облучения (DC_{cum}), которую в среднем получали мужчины персонала данной возрастной группы до зачатия детей, оценивали по формуле:

$$DC_{cum} = D_{mean} \times WE_{year},$$

где: D_{mean} – среднегодовая за определенные годы эффективная доза облучения мужчин персонала данной возрастной группы; WE_{year} – средний стаж работы во вредных условиях труда (ВУТ) мужчин персонала данной возрастной группы до зачатия детей, который оценивали по результатам анкетирования-опроса более 2 тыс. мужчин персонала на четырех АЭС[1].

Для оценки состояния новорождённых детей анализировали физическое развитие, частоту рождения ребёнка с патологией, структуру патологических состояний.

Источником необходимых медицинских данных служили сведения из медицинских индивидуальных карт «История родов» (форма 096/у) и «История развития новорожденного» (форма 097/у), находившихся в акушерских отделениях региональных медицинских организаций ФМБА России в городах-спутниках атомных станций: Смоленская АЭС (Медико-санитарная часть ФГБУЗ МСЧ-135, г. Десногорск, карты за 2007–2018 гг.); Калининская АЭС (ФГБУЗ ЦМСЧ-141, г. Удомля, 2007–2013 гг.); Курская АЭС (ФГБУЗ МСЧ-125, г. Курчатов, 2007–2013 гг.); Нововоронежская АЭС (ФГБУЗ Клиническая больница КБ-33, г. Нововоронеж, 2014–2018 гг.).

Методом сплошной выборки в целом было выявлено более 1,6 тыс случаев деторождений в семьях мужчин персонала основных цехов указанных АЭС. Кроме того, методом случайной выборки было отобрано более 2,2 тыс. случаев деторождений в семьях населения в городах спутниках атомных станций.

В числу наиболее информативных показателей, характеризующих адаптационные возможности новорожденных детей к факторам внеутробной жизни, отнесены:
1) доля (%) новорожденных детей с малой массой тела (менее 3000 г);
2) доля (%) новорожденных детей с выявленными патологиями;
3) доля (%) детей с ЗВУР (гипотрофией и с задержкой морфофункционального состояния);
4) доля (%) детей с заболеваниями (инфекционные болезни, заболевания органов и систем организма);

[1] Анкетирование-опрос включал анонимные сведения о месте работы (цех подразделение), возрасте мужчины, стаже работы в ВУТ, наличии детей и дате их рождения

5) доля (в %) детей с перинатальными состояниями;
6) частота ВПР (согласно МКБ-10 [12]) на 1 тыс. новорожденных.

Частоту ВПР у новорожденных детей рассматривали в качестве показателя возможных генетических эффектов, связанных с облучением отца [1].

Анализ состояния здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала и населения (контроля) осуществляли с учетом накопленных доз профессионального облучения мужчин персонала до зачатия детей (потенциальный фактор риска), а также материнских факторов риска (возраст роженицы и осложнения в период беременности)[2].

Результаты и обсуждение

Численность и уровни доз облучения мужчин персонала репродуктивного возраста

Анализ данных [11] о возрастном составе и годовых индивидуальных дозах профессионального облучения мужчин персонала на четырех АЭС за 2007–2018 гг. показал (табл. 1), что:

1) порядка 50 % мужчин персонала атомных станций – это мужчины активного репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет), в котором реализуется до 95–97 % всех деторождений [13]. При этом среди мужчин активного репродуктивного возраста доля мужчин старше 30 лет составляет 55–60 %;
2) в среднем годовые дозы облучения персонала в возрасте 25–40 лет были несколько выше (до 5–10 %) средних годовых доз облучения персонала в целом на каждой из АЭС;
3) в период с 2007 по 2018 гг. годовые эффективные дозы облучения персонала на Смоленской и Курской атомных станциях (с реакторами типа РБМК), постепенно снижались с 3,2 до 2,6 и с 2,8 до 2,0 мЗв/год соответственно, а на Калининской и Нововоронежской атомных станциях (с реакторами типа ВВЭР-1000) – находились на уровне 0,7–0,9 и 0,9–1,5 мЗв/год соответственно. Среднегодовые значения этих доз за двенадцатилетний период составляли по станциям соответственно 2,8, 2,3, 0,8 и 1,3 мЗв/год (табл.1);
4) основным видом облучения персонала АЭС являлось внешнее гамма-излучение; внутреннему облучению подвергалось менее 1 % персонала.
5) индивидуальные годовые дозы облучения у 95 % мужчин персонала репродуктивного возраста не превышали среднюю годовую дозу (D_{mean}) в 3,5–4,5 раза на Смоленской и Курской АЭС и в 5–6 раз на Калининской и Нововоронежской АЭС, так что годовые дозы у 95 % персонала в целом по четырем АЭС не превышали $D_{<95}$=11 мЗв. При этом годовые дозы выше 10 мЗв/год на Смоленской АЭС получали не более 5,3 % мужчин персонала, на Курской АЭС – 4,5 %, а на Калининской и Нововоронежской – не более 1.0 и 1,5 % соответственно. Максимальные индивидуальные дозы для отдельных лиц на всех станциях не превышали дозового предела 20 мЗв/год, принятого в НРБ-99/2009 [9];
6) характер распределения индивидуальных накопленных доз облучения у персонала за длительный период работы во вредных условиях труда принципиально не отличался от распределения годовых индивидуальных доз на данной атомной станции.

[2] Исключение доминирующей роли материнских факторов риска в одной их сравниваемых групп является принципиально важным условием в оценке влияния отцовского фактора (накопленной дозы до зачатия ребенка) на состояние здоровья новорожденных детей

Таблица 1

Общая численность и средние эффективные дозы облучения персонала атомных станций за 2007–2018 гг. среди мужчин активного репродуктивного возраста (20–40 лет)

Total number and effective exposure doses of nuclear power plant personnel in 2007–2018 among men of active reproductive age (from 20 to 40 years)

Показатель	САЭС	КуАЭС	КАЭС	НВАЭС
Средняя численность мужчин персонала, тыс чел	2,3	3,2	2,0	2,1
Мужчин репродуктивного возраста (20–40 лет), %	42–46	46–50	54–56	44–48
Среднегодовая эффективная доза, мЗв	2,8	2,3	0,8	1,3
95 % квантиль ($D_{<95}$), мЗв	10–11	8–10	4–5	5–7
Персонал, получавший годовые дозы > 10 мЗв/год, %	4,8–5,3	3,0–4,5	0,9–1,0	1,0–1,5

Стаж работы и характерные для мужчин персонала значения накопленных доз облучения до зачатия детей

Анализ более чем 2 тыс. анкет–опросов мужчин персонала на четырех атомных станциях позволил заключить, что средний стаж работы (WE_{year}) в ВУТ для мужчин активного репродуктивного возраста (20–40 лет) до зачатия детей составлял WE_{year} = 7–8 лет, в то время как для мужчин в возрасте 25–29 лет WE_{year} = 5–6 лет, а для мужчин в возрасте 30–40 лет WE_{year} = 9–10 лет.

С учетом представленных данных об уровнях профессионального облучения персонала (табл. 1) средняя доза за весь репродуктивный период (WE_{year} =10 лет) оценивается для персонала САЭС и КАЭС на уровне DC_{cum} =25 мЗв , а для персонала КАЭС и НВАЭС – на уровне 8 и 13 мЗв соответственно. При этом у более чем 95 % мужчин персонала (в возрасте 30–40 лет) на САЭС и КуАЭС наколенные дозы не превышали 100 мЗв, а на КАЭС и НВАЭС – у более чем 99 % Расчетные средние значения DC_{cum} за весь репродуктивный период для мужчин персонала рассмотренных АЭС приведены в табл. 2 и 3 (1-я строка).

Показатели состояния здоровья новорожденных детей

Основные показатели состояния здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала и контрольной группе представлены в табл. 2 и 3. В табл. 2 приведены показатели состояния здоровья новорожденных детей 2007–2013 гг. рождения мужчин персонала Смоленской, Калининской и Курской атомных станций, а в табл. 3 – аналогичные показатели для новорожденных детей 2014–2018 гг. рождения персонала Смоленской и Нововоронежской атомных станций.

Полученные данные показывают (табл. 2 и 3), что доля маловесных новорожденных детей (с весом до 3000 г.), которые относятся к группе риска по адаптационным возможностям при внеутробной жизни, в группах персонала (13,3–15,5 %) и контроля (14,7–16,2 %) соответствовала популяционному уровню среди доношенных детей (15 %) по данным отечественной статистики [14].

Сравнительный анализ частоты и структуры неблагоприятных отклонений в состоянии новорождённых в группах персонала не выявил существенных различий (p>0,05) с аналогичными показателями в соответствующих группах контроля. Доля детей, родившихся с патологией в группах персонала и контроля, находилась в пределах от 26,8 до 40,6 %. В структуре патологий у новорожденных детей ведущее место как в группах персонала, так и в группах контроля занимали перинатальные

Таблица 2

Состояние новорождённых детей 2007–2013 гг. рождения и беременных женщин в семьях мужчин персонала Смоленской, Калининской и Курской атомных станций в сравнении с группами контроля

The state of newborns children born in 2007–2013 and pregnant women in the families of male personnel of the Smolensk Kalinin and Kursk NPPs in comparison with control groups

Показатели	Смоленская АЭС		Калининская АЭС		Курская АЭС	
	Персонал	Контроль	Персонал	Контроль	Персонал	Контроль
Средняя доза до зачатия детей	30 мЗв	–	8 мЗв		26 мЗв	
Всего новорожденных	317	361	316	471	416	650
ВЕС НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, %						
Дети с малым весом (менее 3000 г)	13,2	15,7	15,5	16,2	13,7	15,3
СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, %						
Родились здоровыми	65,9	59,4	71,6	73,2	68,3	70,0
С патологией, в том числе:	34,1	40,6	28,5	26,8	31,7	30,0
ВПР	1,9	2,2	1,6	2,3	3,4	2,7
ЗВУР	11,7	14,7	6,4	7,4	7,7	7,4
С заболеваниями	4,1	5,8	7,0	6,2	5,2	4,8
Перинатальные состояния	16,4	17,8	13,0	10,8	15,4	15,1
СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, %						
Возраст рожениц (20–35 лет), %	90,7	93,0	91,1	87,3	92,6	87,9
Беременность с осложнениями	49,8	43,5	56,6	54,7	48,7	51,8
Угроза прерывания беременности	32,9	28,9	36,2	33,7	35,9	35,2

Примечание: Здесь и в табл. 3 различия с контролем не достоверны (p>0,05)

Таблица 3

То же, что таблица 2 для новорожденных детей 2014–2018 гг. рождения в семьях мужчин персонала Смоленской и Нововоронежской атомных станций

The same as table 2 for newborn children born in 2014–2018 in families of male personnel of the Smolensk and Novovoronezh NPPs

Показатель	Смоленская АЭС		Нововоронежская АЭС	
	Персонал	Контроль	Персонал	Контроль
Средняя доза до зачатия детей	26 мЗв		13 мЗв	
Всего новорожденных	320	375	246	299
ВЕС НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, %				
Дети с малым весом (менее 3000 г)	14,1	14,7	13,8	15,9
СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, %				
Здоровые	70,0	66,1	70,7	66,2
С патологией, в том числе:	30,0	33,9	29,3	33,8
ВПР	3,1	2,9	1,6	1,8
ЗВУР	11,9	13,5	10,4	11,5
С заболеваниями	1,9	2,3	3,4	3,4
Перинатальные состояния	13,1	15,2	13,9	17,1
СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, %				
Возраст рожениц (20-35 лет)	90,9	87,5	91,6	89,0
Беременность с осложнениями	51,7	59,1	56,8	64,3
Угроза прерывания беременности	25,3	33,5	30,1	28,5

состояния, которые были выявлены у 10,8–17,8 % новорожденных детей. Доля новорожденных детей с ЗВУР – важный показатель, характеризующий адаптационные возможности новорожденных детей к внеутробной жизни – в группах персонала (6,4–11,9 %) и группах контроля (от 7,4 до 14,7 %) также существенно не отличались.

Частота ВПР – как показатель возможного генетического риска – достоверно не превышала того же показателя в группах контроля (p>0,05), а максимальное ее значение у детей в семьях мужчин персонала Курской АЭС (34,0±8,9 на 1 тыс.) было значительно ниже спонтанного уровня 60 на 1 тыс. новорожденных, принятого, как отмечалось выше, для расчета радиационного риска.

Возраст и состояние здоровья беременных женщин, как факторы риска для плода и здоровья новорожденных

Анализ данных о состоянии здоровья беременных женщин (табл. 2 и 3) не выявил существенных различий (p>0,05) в когортах персонала и контроле, ни по числу рожениц с осложнениями, ни по частоте угроз прерывания беременности, а также по возрасту, рожениц, что позволяет рассматривать обе группы новорожденных детей как равнозначные по данному фактору риска.

Профессиональное облучение и здоровье новорожденных детей в семьях персонала

Таким образом, по всем рассмотренным показателям состояния здоровья новорожденных детей, характеризующим их адаптационные возможности к внеутробной жизни, в семьях мужчин персонала четырех атомных станций не выявлено существенных различий с аналогичными показателями в группах контроля – среди новорожденных детей в семьях, проживавших в городах-спутниках АЭС, чьи родители не работали на атомных стациях и иных вредных производствах.

Согласно [11], среднегодовые дозы облучения персонала атомных станций после 2007 г. не превышали 2–3 мЗв/год (табл.1). При таких уровнях накопленные дозы профессионального облучения у мужчин персонала репродуктивного возраста до зачатия детей, согласно расчетам (табл. 2 и 3), в среднем не превышали 30 мЗв и у более чем 95 % персонала – 100 мЗв, т.е. были ниже доз облучения (более 100 мЗв), при которых в радиационно-эпидемиологических исследованиях у потомства достоверно наблюдали негативные последствия облучения мужчин [1].

Вместе с тем, среди персонала на каждой из АЭС сформировались немногочисленные группы (на САЭС и КуАЭС не более 5 %, на КАЭС и НВАЭС менее 1,5 %) мужчин персонала репродуктивного возраста (в основном в возрасте старше 30 лет), у которых накопленные дозы профессионального облучения могли превышать 100 мЗв.

С учетом изложенного выше представляется целесообразным вести учет немногочисленной группы мужчин репродуктивного возраста персонала АЭС, накопленные дозы у которых могут превысить 100 мЗв, с целью оценки возможного риска возникновения генетических эффектов у потомства.

Предлагаемый подход к ведению контроля отдельных лиц мужчин персонала АЭС в равной степени может относиться и к работникам других радиационно-опасных производств отрасли. Так, по данным [10] на 2014 г. средние индивидуальные накопленные дозы по производствам Госкорпорации «Росатом» составляли около 30–50 мЗв при годовых дозах, которые снижались от уровня 2,8 (2001 г.) до 1,7 мЗв/год (2014 г.). Общее число работников по атомной отрасли в целом с накопленными дозами выше 100 мЗв ограничено.

Заключение

Совокупность приведенных данных свидетельствует об отсутствии влияния профессионального облучения на состояние новорожденных детей у мужчин персонала, работающего на атомных станциях, функционирующих с реакторами типа РБМК-1000 и ВВЭР-1000/1200.

Вместе с тем, предлагается вести мониторинговые наблюдения за состоянием репродуктивного здоровья немногочисленной группы мужчин персонала атомных станций, накопленные эффективные дозы у которых могут превышать 100 мЗв.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Лягинская А.М., Туков А.Р., Осипов В.А. и др. Врожденные пороки развития у потомства ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т.49, № 6. С. 694–702.
2. Соснина С.Ф., Сокольников М.Э. Наследуемые эффекты у потомков, связанные с вредным воздействием на родителей (обзор литературы) // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 3. С. 84–95. DOI 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84–95.
3. Сависько А.А. Эпидемиологический мониторинг и медико-генетические основы формирования здоровья детей участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Автореф. дис. … канд. мед. наук. 14.00.09. М., 2008. 38 с.
4. Зотова С.А. Роль радиационного фактора в формировании нервно-психических нарушений у детей, родившихся в семьях ликвидаторов аварии на ЧАЭС и обоснование тактики диагностических и лечебно-профилактических мероприятий: Автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2007.
5. Коренев Н.М., Бориско Г.А., Кашина-Ярмак В.А. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // Здоровье ребенка (Украина) 2012. № 6. С. 66-70.
6. Балева Л.С. Роль геномной нестабильности в формировании стохастической патологии у детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4, № S. С. 65–66.
7. Лягинская А.М., Ермалицкий А.П., Осипов В.А., Петоян И.М. Репродуктивное здоровье человека в системе радиационной безопасности // Сборник, посвященный 70-летию ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (1946–2016 г.). М., 2016.
8. Осипов, В.А. Лягинская А.М., Петоян И.М. и др. Врожденные пороки развития у детей персонала Смоленской АЭС и их связь с профессиональным облучением отцов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2014. Т. 59, № 4. С. 18–24.
9. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 100 с.
10. Панфилов А.П. Эволюция системы обеспечения радиационной безопасности атомной отрасли страны и ее современное состояние // АНРИ. 2016. № 1. С. 2–14.
11. Цовьянов А.Г., Костерев В.В., Крючков В.В. и др. Дозы облучения персонала организаций и населения на территориях, обслуживаемых ФМБА России и Минобороны России, в 2010 г.: Информационно-аналитический справочник. М., 2012. 86 с.
12. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Электронный ресурс: https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases. (Accessed 27.05.2022).
13 Лягинская А.М., Петоян И.М., Ермалицкий А.П., и др. Радиационно-гигиенические аспекты состояния репродуктивного здоровья мужчин персонала АЭС // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96, № 9. С. 883–887. DOI 10.18821/0016-9900-2017-96-9-883-887.
14. Росстат. Здоровье матери и ребенка за 2013–2018 г.
15. Публикация 103 МКРЗ. Пер. с англ./ Под ред. Киселева М.Ф., Шандалы Н.К. М.: Алан, 2009. 312 с.

REFERENCES

1. Lyaginskaya A.M., Tukov A.R., Osipov V.A., et al. Congenital Malformations in the Offspring of the Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2009;49;6:694–702 (In Russ.).
2. Sosnina S.F., Sokolnikov M.E. Heritable Effects in Offspring Associated with Harmful Exposure to Parents (Literature Review). *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2019;12;3:84–95. DOI 10.21514/1998-426X-2019-12-3-84–95 (In Russ.).
3. Savisko A.A. *Epidemiologicheskiy Monitoring i Mediko-Geneticheskiye Osnovy Formirovaniya Zdorovya Detey Uchastnikov Likvidatsii Posledstviy Avarii na Chernobylskoy Atomnoy Elektrostantsii* = Epidemiological Monitoring and Medical Genetic Foundations for the Formation of the Health of Children Involved in the Liquidation of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. Extended Abstract of Candidate's thesis in Medicine. 14.00.09. Moscow Publ., 2008. 38 p. (In Russ.).
4. Zotova S.A. *Rol Radiatsionnogo Faktora v Formirovanii Nervno-Psikhicheskikh Narusheniy u Detey, Rodivshikhsya v Semyakh Likvidatorov Avarii na Chaes i Obosnovaniye Taktiki Diagnosticheskikh i Lechebno-Profilakticheskikh Meropriyatiy* = The Role of the Radiation Factor in the Formation of Neuropsychiatric Disorders in Children Born in the Families of the Liquidators of the Chernobyl Accident and the Rationale for the Tactics of Diagnostic and Therapeutic Measures. Extended Abstract of Candidate's thesis in Medicine. Moscow Publ., 2007 (In Russ.).
5. Korenev N.M., Borisko G.A., Kashina-Yarmak V.A. Health Status of Children, Born in Families of Parents Which Were Irradiated Due to Chernobyl Npp Accident. *Zdorovye Rebenka*. (Ukr.) 2012;6:66-70 (In Russ.).
6. Baleva L.S. The Role of Genomic Instability in the Formation of Stochastic Pathology in the Children of the Liquidators of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. *Meditsina: Teoriya i Praktika* = Medicine: Theory and Practice. 2019;4;S:65–66 (In Russ.).
7. Lyaginskaya A.M., Yermalitskiy A.P., Osipov V.A., Petoyan I.M. Reproductive Health of a Person in the System of Radiation Safety. *Sbornik, Posvyashchennyy 70-Letiyu FGBU GNTS RF FMBTS im. A.I. Burnazyana (1946–2016 g.)* = Collection Dedicated to the 70th Anniversary of the Federal State Budgetary Institution State Scientific Center of the Russian Federation of the FMBTS im. A.I. Burnazyan (1946–2016). Moscow Publ., 2016 (In Russ.).
8. Osipov, V.A. Lyaginskaya A.M., Petoyan I.M., et al. Innate Development Defects in Children of Smolensk NPP Personnel and their Connection with the Occupational Exposure to the Fathers. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety 2014;59;4:18–24 (In Russ.).
9. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). Sanitary and Epidemiological Rules and Regulations. Moscow Publ., 2009. 100 p. (In Russ.).
10. Panfilov A.P. Evolution of the System Supporting Radiation Safety in Nuclear Industry of Russia and its Current Status. *Apparatura i Novosti Radiatsionnykh Izmereniy* = ANRI. 2016;1:2–14. (In Russ.).
11. Tsovyanov A.G., Kosterev V.V., Kryuchkov V.V., et al. *Dozy Oblucheniya Personala Organizatsiy i Naseleniya na Territoriyakh, Obsluzhivayemykh Fmba Rossii i Minoborony Rossii, v 2010 g.* = Exposure Doses of Personnel of Organizations and the Population in the Territories Served by the FMBA of Russia and the Ministry of Defense of Russia, in 2010. Information and Analytical Reference Book. Moscow Publ., 2012. 86 p. (In Russ.).
12. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). URL: https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases. (Accessed 27.05.2022).
13. Lyaginskaya A.M., Petoyan I.M., Yermalitskiy A.P., et al. Radiation-Hygienic Aspects of the State of Reproductive Health of Male Npp Personnel. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2017;96;9:883–887. DOI 10.18821/0016-9900-2017-96-9-883-887 (In Russ.).
14. *Rosstat. Zdorovye Materi i Rebenka za 2013–2018 g.* = Rosstat. Maternal and Child Health 2013–2018 (In Russ.).
15. Publication 103 ICRP. Ed. Kiselev M.F., Shandala N.K. Moscow Publ., 2009. 312 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-85-91

Р.М. Тахауов[1, 2], Д.Е. Калинкин[1, 2], А.П. Блинов[1], Г.В. Горина[1], О.В. Литвинова[1], И.В. Мильто[1, 2]

ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТЫ ПЕРСОНАЛА СИБИРСКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА В ПЕРИОД 1950–2010 гг.

[1]Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск
[2]Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Контактное лицо: Иван Васильевич Мильто, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Дать дозиметрическую характеристику персонала Сибирского химического комбината (СХК), подвергавшегося длительному техногенному профессиональному облучению ионизирующим излучением (ИИ) в период 1950–2010 гг., а также когорты персонала СХК, задействованного в работе с соединениями урана.
Материал и методы: СХК является одним из крупнейших и старейших в мире комплексов предприятий атомной отрасли, имеющий опыт непрерывного дозиметрического наблюдения за персоналом на протяжении более чем 60 лет. База данных регионального медико-дозиметрического регистра персонала СХК содержит сведения обо всех работниках СХК за всю историю деятельности предприятия, в т. ч. персональные данные медицинского, дозиметрического и профессионального характера 65 350 работников СХК, из которых более 32 000 человек подвергались хроническому техногенному профессиональному облучению в диапазоне малых доз. Архив медицинской документации Северского биофизического научного центра (СБН) содержит 55 569 историй болезни работников СХК, 29 800 амбулаторных карт и 11 953 протокола аутопсии.
Результаты: Работники радиохимического, плутониевого, сублиматного и разделительного производств СХК подвергались сочетанному (внешнему и внутреннему) облучению, в то время как персонал реакторного производства подвергался исключительно внешнему облучению. Работники вспомогательного производства в основном подвергались воздействию нерадиационных факторов. Индивидуальный дозиметрический контроль (ИДК) внешнего облучения проводили для всех работников, находившихся в зоне воздействия источников внешнего облучения. Средняя накопленная доза внешнего облучения для работников СХК была 28,3 мЗв. ИДК внутреннего облучения осуществляли для всех работников, занятых на участке производства, на котором выявляли превышение регламентного уровня концентрации радионуклидов в воздухе рабочей зоны. Среднее значение активности радионуклидов в моче работников СХК не превышает 0,74 Бк. Жизненный статус уточнен в отношении 80,8 % работников СХК. Около 3 500 работников СХК имеют ИДК внутреннего облучения от урана по результатам биофизического обследования. Жизненный статус установлен для 75 % работников урановой когорты.
Заключение: Впервые дана дозиметрическая характеристика когорты из 65 350 работников СХК (21 % женщины), которые приступили к работе в период 1950–2010 гг. Когорта персонала СХК соответствует необходимым требованиям для проведения эпидемиологических исследований с целью установления рисков, связанных с воздействием на организм человека техногенного профессионального облучения ИИ.

Ключевые слова: *профессиональное облучение, ионизирующее излучение, уран, плутоний, дозиметрические данные*

Для цитирования: Тахауов Р.М., Калинкин Д.Е., Блинов А.П., Горина Г.В., Литвинова О.В., Мильто И.В. Дозиметрическая характеристика когорты персонала Сибирского химического комбината в период 1950–2010 гг. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 85–91. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-85-91

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-85-91

R.M. Takhauov[1, 2], D.E. Kalinkin[1, 2], A.P. Blinov[1], G.V. Gorina[1], O.V. Litvinova[1], I.V. Milto[1, 2]

Dosimetric Characteristics of the Cohort of the Siberian Chemical Plant Personnel in the Period 1950–2010

[1]Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia
[2]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact person: I.V. Milto, e-mail: mail@sbrc.seversk.ru

ABSTRACT

Purpose: To give a dosimetric characterization of the personnel of the Siberian Chemical Plant (SCP) subjected to prolonged technogenic occupational exposure to ionizing radiation (IR) in the period 1950–2010, as well as the cohort of the personnel of the SCP involved in working with uranium compounds.
Material and methods: SCP is one of the largest and oldest complexes of nuclear industry enterprises in the world, having experience in continuous dosimetric monitoring of personnel for more than 60 years. The database of the regional medical-dosimetric register of employees of the SCP (RMDR) contains information about all employees of the SCP for the entire history of the enterprise, including personal data of medical, dosimetric and professional nature of 65.350 employees of the SCP, of which more than 32.000 people were exposed to chronic technogenic occupational radiation in the range of low doses. The archive of the medical documentation of the Seversk Biophysical Research Center contains 55.569 medical histories of the employees of the SCP, 29.800 outpatient records and 11.953 autopsy protocols.
Results: Employees of the radiochemical, chemical-metallurgical, sublimate and separation industries of the SCP were subjected to combined (external and internal) irradiation, while the personnel of the reactor production were exposed exclusively to external irradiation. Auxiliary production workers were mainly exposed to non-radiation factors. Individual dosimetric control (IDC) of external exposure was carried out for all workers who were in the zone of exposure to external radiation sources. The average accumulated dose of external radia-

tion for employees of the SCP was 28.3 mSv. IDC of internal irradiation was carried out for all workers employed at the production site, where the excess of the regulatory level of the concentration of radionuclides in the air of the working area was detected. The average value of the activity of radionuclides in the urine of SCP workers does not exceed 0.74 Bq. The life status has been clarified for 80.8 % of the employees of the SCP. About 3.500 employees of the agricultural complex have an IDC for internal irradiation from uranium based on the results of a biophysical examination. The life status is established for 75 % of employees of the uranium cohort.
Conclusion: For the first time, a dosimetric characteristic of a cohort of 65.350 workers of the SCP (21 % women) who started work in the period 1950–2010 was given. The cohort of the staff of the SCP is suitable for conducting epidemiological studies in order to establish the risks associated with the impact on the human body of technogenic occupational exposure to IR.

Keywords: *occupational exposure, ionizing radiation, uranium, plutonium, dosimetric data*

For citation: Takhauov RM, Kalinkin DE, Blinov AP, Gorina GV, Litvinova OV, Milto IV. Dosimetric Characteristics of the Cohort of the Siberian Chemical Plant Personnel in the Period 1950–2010. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):85–91. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-85-91

Введение

Канцерогенные эффекты радиационного воздействия хорошо известны и оценены в различных популяциях [1, 2]. При этом остается множество неопределенностей относительно степени выраженности эффектов воздействия ионизирующего излучения (ИИ) в диапазоне малых доз. Для прогнозирования рисков у работников объектов использования атомной энергии (ОИАЭ) международные организации рекомендуют применять линейную беспороговую модель [1], которая предполагает линейную зависимость доза–эффект. Однако результаты современных эпидемиологических исследований зачастую противоречат этой модели [3]. Таким образом, существует необходимость проведения широкомасштабных эпидемиологических исследований работников, подвергавшихся хроническому внешнему профессиональному техногенному облучению ИИ, для получения более обоснованных оценок рисков.

Отдельные исследования работников, подвергавшихся профессиональному облучению в диапазоне малых доз ИИ, имеют низкую статистическую мощность для выявления рисков [4], поэтому представляется необходимым проведение исследований, объединяющих указанные категории работников различных ОИАЭ. Большинство опубликованных работ содержат данные анализа радиационных рисков у работников предприятий ядерно-топливного цикла (ЯТЦ), которые осуществляли свою профессиональную деятельность на атомных реакторах. Современный анализ когорт персонала ОИАЭ явно свидетельствует о значимом повышении риска заболевания солидными раками и лейкемией при внешнем облучении (гамма-излучение) и противоречиво о повышении риска болезней системы кровообращения и неонкологических заболеваний органов дыхания [5, 6]. В последние несколько лет получены важные доказательства относительно рисков внешнего и внутреннего облучения, преимущественно от плутония [7].

Работники, занятые на производстве по измельчению урановой руды, изготовлению топлива, реконверсии, составляют около 10–15 % от всей численности работников предприятий ЯТЦ [8]. Средние годовые эффективные дозы облучения в этой группе зарегистрированы на уровне 10 мЗв по сравнению с < 5 мЗв для других работников предприятий ЯТЦ [9]. Таким образом, складывается консенсус в отношении того, что облучение работников в ураноперерабатывающей промышленности существенно отличается от облучения работников других ОИАЭ, и что эти работники должны быть тщательно оценены в отдельных исследованиях.

На сегодняшний день лишь в нескольких исследованиях были изучены риски облучения персонала в ураноперерабатывающей промышленности [7, 10–13], еще меньше проведенных исследований зависимости доза–эффект у работников, занятых на переработке урана с индивидуальными дозами облучения [11–14]. Эти исследования показали противоречивые результаты, что потребовало дальнейших исследований в этой области.

В отчете НКДАР ООН были рассмотрены опубликованные эпидемиологические исследования эффектов внутреннего облучения за счет соединений урана. В дополнение к известным эффектам важно оценить долгосрочные последствия для здоровья от облучения соединениями урана, которые зависят от степени его обогащения, растворимости химических веществ и способа инкорпорации. Органами, наиболее подверженными химической токсичности урана, являются почки [15].

Когорта персонала Сибирского химического комбината (СХК) идеально подходит для установления онкологических рисков, связанных с хроническим внешним профессиональным техногенным облучением ИИ.

Целью работы является дозиметрическая характеристика персонала СХК, а также когорты персонала, задействованного в работе с соединениями урана, при длительном техногенном профессиональном облучении ИИ.

Материал и методы

СХК располагается в г. Северске (Россия) недалеко от областного центра – г. Томска и ведет свою историю с 1950 г. В структуру СХК входят предприятия основного производства (ОП) – (реакторное (РП), радиохимическое (РХП), плутониевое (ПП), сублиматное (СП) и разделительное (РдП)), а также предприятия вспомогательного производства (ВП).

Персонал четырех производств СХК (РХП, ПП, СП и РдП) подвергается сочетанному (внешнее и внутреннее) облучению ИИ. Персонал РП подвергается исключительно внешнему облучению ИИ и может служить группой контроля при оценке вклада внутреннего облучения в формирование радиационно обусловленных эффектов. Только внешнему облучению подвергались 14 959 работников, только внутреннему – 2 426 работников, 6 923 работника контролировались как по внешнему, так и по внутреннему облучению.

В дополнение к ИИ работники ОП СХК подвергались воздействию различных химических и физических производственных факторов, таких как азотная кислота, серная кислота, аммиак, сварочные аэрозоли, угольная и древесная пыль, шум, вибрация, повышенная температура. Уровень химических и физических факторов измерялась на рабочих местах в соответствии с действующими нормативными документами, регламентирующими предельно допустимые уровни или концентрации производственных факторов.

Работники ВП СХК подвергались преимущественно воздействию нерадиационных физических и химических производственных факторов, таких как серная кислота, угольная и древесная пыль, сварочные аэрозоли, оксиды железа и марганца, ксилол, ацетон, уайт-спирит, шум, вибрация, повышенная температура. В период

выполнения ремонтных работ на предприятиях ОП работники ВП могли также подвергаться внешнему и внутреннему облучению ИИ.

Основой для проведения исследования служила информация, содержащаяся в базе данных регионального медико-дозиметрического регистра населения ЗАТО Северск и персонала СХК (далее – РМДР) и архиве медицинской документации Северского биофизического научного центра (далее – СБН Центр). РМДР – это одна из крупнейших в мире исследовательских эпидемиологических баз данных лиц, подвергавшихся длительному радиационному воздействию низкой интенсивности. РМДР представляет собой систему сбора и хранения персональных данных жителей ЗАТО Северск и работников СХК. База данных РМДР содержит сведения обо всех работниках СХК за всю историю деятельности предприятия, в т. ч. персональные данные медицинского, дозиметрического и профессионального характера около 65 350 работников СХК, из которых более 32 000 человек подвергались хроническому профессиональному облучению в диапазоне малых доз ИИ.

База данных РМДР содержит персональную информацию обо всех работниках СХК, зарегистрированных в отделе кадров предприятия с начала работы до момента увольнения или смерти в период 1950–2021 гг. Все данные хранятся в электронном формате и на бумажных носителях в архиве медицинской документации СБН Центра. Медико-биологический блок базы данных РМДР содержит данные о медицинском наблюдении работников СХК, включая информацию о датах и причинах смерти, диагнозах, результатах периодических медицинских осмотров, а также о поведенческих факторах риска (курение, употребление алкоголя) и др.

Архив медицинской документации СБН Центра был создан для оценки долговременных медико-биологических эффектов профессионального облучения. Архив медицинской документации СБН Центра содержит 55 569 историй болезни работников СХК (1976–2021 гг.), 29 800 амбулаторных карт (1952–2021 гг.) и 11 953 протокола аутопсии (1954–2021 гг.).

Дозиметрический контроль внешнего облучения

ИДК внешнего и внутреннего облучения был начат на СХК в 1953 г.; ИДК внешнего облучения проводился для всех работников, находившихся в зоне воздействия источников внешнего облучения или на участках, где работники могли получить дозу облучения, превышающую регламентные уровни, установленные на данный период времени. В период 1953–1972 гг. ИДК по внешнему облучению проводился с использованием фотопленочных дозиметров. С 1972 г. по 1999 г. данный контроль был дополнен методом термолюминесцентной дозиметрии. С 2000 г. с применением метода трековой дозиметрии осуществляется контроль доз от нейтронного излучения. С 2014 г. по настоящее время контроль за внешним облучением персонала (гамма- и нейтронное излучение) ведется с применением метода термолюминесцентной дозиметрии.

ИДК проводился с различной частотой, которая варьировала от еженедельных измерений до одного раза в три месяца, что зависело от характера профессиональной деятельности работника и источников ИИ, с которыми он контактировал. В начальный период работы СХК, когда дозы внешнего облучения могли превышать регламентные уровни, ИДК производился ежедневно. Поскольку считывание отдельных дозиметров может занять некоторое время, работникам с высоким риском воздействия внешнего облучения также были выданы дозиметры прямого считывания, которые предоставляли актуальную информацию о дозе облучения и ее мощности. Оперативный контроль внешнего облучения проводился в тех случаях, когда допустимые уровни облучения могли быть превышены, а также в случаях, когда они превышали данные ежедневного ИДК. В период 1962–2001 гг. оперативный контроль проводился с использованием конденсаторных ионизационных камер. С 2001 г. по настоящее время применяются метод газоразрядных счетчиков и метод кремниевых полупроводниковых детекторов.

Результаты ИДК по внешнему облучению хранятся на бумажных носителях в дозиметрической картотеке отдела охраны труда, ядерной и радиационной безопасности СХК. Начиная с 2005 г., данные ежегодного ИДК по внешнему облучению СБН Центр получает от СХК в электронном формате.

Дозиметрический контроль внутреннего облучения (изотопы плутония и урана)

Основными дозообразующими радионуклидами для работников СХК являются плутоний и уран. Систематический контроль за содержанием этих альфа-излучающих радионуклидов в организме работников СХК осуществляется специализированной биофизической лабораторией с помощью косвенного метода, основанного на радиохимическом анализе биологических проб (преимущественно мочевых). Метод основан на химическом разделении радионуклидов урана и смеси плутония и америция. Разделение проводилось методом центрифугирования и соосаждения радионуклидов урана с фторидом лантана, а смеси плутония и америция с нитратом висмута. Последующее радиометрическое измерение проводилось в слое твердого сцинтиллятора на низкофоновых альфа-радиометрах.

Биофизическое обследование, устанавливающее содержание/активность урана и плутония в моче, осуществлялось для всех работников СХК одинаково. Мочевые пробы для биофизического исследования у работников СХК брались с момента запуска производства. С 1953 г. определяли содержание (мкг/л) плутония и урана в моче люминесцентным методом, а с 1965 г. по настоящее время определяют активность (нКи) этих радионуклидов радиохимическим методом. Количество работников СХК, которым проводили амбулаторное или стационарное биофизическое обследование, постепенно сокращалось в течение периода 1953–2010 гг. (максимум исследований пришелся на 1960-е гг.).

Один раз в год, как правило, после отпуска, работники СХК контролировались во время планового амбулаторного и/или стационарного обследования, в зависимости от ранее определенного содержания радионуклидов в организме. При превышении регламентного уровня концентрации радионуклидов в воздухе рабочей зоны на определенном участке производства на биофизическое обследование направлялись все работники данного участка. По результатам данного обследования группа разделилась на тех работников, у которых содержание радионуклида в моче было ниже регламентных уровней и тех, у кого это значение превышало нормативный уровень. После ежегодного отпуска тем работникам, у которых содержание радионуклидов в моче было ниже нормативных уровней, проводилось амбулаторное биофизическое обследование, а другой группе – стационарное. В случае амбулаторного обследования работником самостоятельно собирался суточный объем мочи, в которой проводилось определение содержания радионуклидов. Если активность радионуклидов в моче была ниже

регламентного уровня (40 нКи), работник допускался к работе, если значения измерений превышали регламентный уровень, работник направлялся на стационарное обследование в течение трех суток (исследовалась отдельно каждая суточная порция мочи). С целью повышения чувствительности метода и ускорения выведения радионуклида из организма в большинстве случаев применяется комплексон пентацин (Са-ДТПА), который вводится внутривенно. Если содержание радионуклидов плутония и америция не превышало регламентный уровень (40 нКи), работник допускался к выполнению должностных обязанностей.

Данные результатов биофизических обследований на уран и плутоний хранятся в картотеке и электронной базе данных лаборатории внутренней дозиметрии (ранее биофизической лаборатории) Центра гигиены и эпидемиологии № 81 ФМБА России. Копии индивидуальных карт биофизического исследования всех работников СХК, находившихся на ИДК по внутреннему облучению в период 1967–2000 гг., были переданы в СБН Центр и использованы для формирования базы данных РМДР. С 2001 г. результаты ежегодных биофизических обследований работников СХК передаются в СБН Центр в электронном формате.

Результаты и обсуждение

Изученная когорта работников СХК включает 64 934 работника, нанятых в период 1950–2010 гг., из числа которых 53,8 % (34 917 работников) были наняты на 5 предприятий основного производства (РП, РХП, ПП, РдП, СП) и 46,2 % (30 017 работников) – на предприятия вспомогательного производства (табл. 1). Количество работников ОП СХК, находившихся на ИДК по внешнему облучению, составляет 18 797 человек (53,8 %), по внутреннему – 8 575 (24,6 %) (табл. 1).

На 2014 г. жизненный статус уточнен в отношении 80,8 % работников ОП СХК и в отношении 65,7 % работников ВП СХК. Доля женщин, работающих на предприятиях ОП и ВП, составляет соответственно 20,6 и 29,0 %. Помимо данных, представленных в табл. 1, база данных РМДР содержит информацию о профессиях всех работников, местах работы в течение всего периода трудовой деятельности, продолжительности производственного стажа, а также данные о динамике накопления доз внешнего облучения и результатах биофизических обследований.

Средняя накопленная доза внешнего облучения для всех работников СХК, находившихся на ИДК, была 28,3 мЗв. Средняя накопленная доза внешнего облучения среди работников СХК с дозами выше 0 составляла 88,6 мЗв. Жизненный статус уточнен в отношении 80,8 % работников СХК.

В табл. 2 представлена численность работников СХК, находившихся на ИДК по внешнему и внутреннему облучению, в зависимости от предприятия ОП и периода работы. В течение более 60 лет на СХК от 20 до 30 % работников контролировались по внутреннему облучению.

Работники СХК, находящиеся на ИДК по внутреннему облучению в период 1950–2010 гг., у которых зарегистрирована суммарная активность плутония и америция в организме, превышающая 40 нКи, в основном работали на ПП. Во время пика производственной продуктивности в 1970–2000 гг. на СХК ежегодно на дозиметрическом контроле находилось от 1 000 до 2 000 работников.

Численность персонала, контролировавшегося по внутреннему облучению, существенно ниже в сравнении с количеством работников, находившихся на ИДК по внешнему облучению. В табл. 3 представлено распределение работников СХК, контролировавшихся по внешнему и внутреннему облучению (21 855 и 4 119 работников соответственно). Данные по внешнему облучению относятся ко всем работникам СХК (ОП и ВП), имеющим зарегистрированные индивидуальные дозы внешнего облучения. Категория «0» в таблице 3 содержит данные о работниках, у которых измеренная доза облучения ниже предела обнаружения либо равна «0». Как следует из данных, представленных в табл. 3, более 3/4 работников (78,3 %), подвергавшихся внешнему облучению, имеют суммарную накопленную дозу облучения менее 100 мЗв. Следует отметить, что в исследуемый период деятельности СХК (1950–2010 гг.), на нем не было значимых радиационных инцидентов, которые могли бы вызвать переоблучение больших групп персонала. Кроме того, дозы облучения прогрессивно снижались с течением времени вследствие совершенствования производственных технологий.

Характеристика урановой когорты персонала СХК

Как отмечалось выше, внутреннему облучению вследствие поступления радионуклидов урана могут подвергаться работники РХП, ПП, РдП и СП (более 3 500 работников).

Следует подчеркнуть, что работники СХК, формирующие урановую когорту, могли подвергаться не только воздействию облучения от соединений урана, но и внешнему облучению (приблизительно 60 % когорты), а также внутреннему облучению за счет инкорпорированного плутония. В отдельных случаях основной вклад в дозовую нагрузку может быть внесен внутренним облучением работника, обусловленным поступлением радионуклидов урана. Это касается преимущественно работников СП и РдП. В когорту включены работники, которые имеют данные амбулаторного и/или стационарного биофизического обследования и результаты измерений содержания урана в моче или рассчитанные значения содержания радионуклида в организме.

В табл. 4 представлена характеристика работников СХК, подвергавшихся внутреннему облучению за счет поступления радионуклидов урана. Большинство работников, имеющих данные индивидуальных измерений урана в моче, имеют содержание радионуклида не превышающее 0,74 Бк (диапазон: 0–255,4 Бк). В табл. 4 также представлено распределение работников данной когорты в зависимости от содержания радионуклида в моче и суммарной накопленной дозы внешнего облучения. Жизненный статус установлен для 75 % работников урановой когорты.

Заключение

Когорта работников СХК является крупнейшей когортой персонала атомной отрасли в России и одной из крупнейших когорт в мире. С момента начала деятельности предприятия работники СХК подвергались воздействию радиационных и нерадиационных производственных факторов, которое контролировалось, начиная с 1953 г.

В работе приведена дозиметрическая характеристика когорты персонала СХК, подвергавшегося длительному техногенному профессиональному облучению ИИ, за более чем 60-летний период, что предоставляет уникальную возможность проводить исследования по оценке медико-биологических эффектов долговременного профессионального облучения.

Кроме того, сформирована и охарактеризована когорта персонала СХК, задействованного в работе с соеди-

Таблица 1

Характеристика когорты работников СХК, нанятых в период 1950–2010 гг., в зависимости от вида производства
Characteristics of the cohort of the SCP employees hired in the period 1950-2010, depending on the type of production

Производство	Начало деятельности	Кол-во работников	Возраст найма, лет		Жизненный статус	Контроль внеш. облучения	Возраст увольнения, лет		Контроль внутр. облучения*	Вредные профессиональные факторы
РП	1955	8 002	15–20	2 160	Известен: 6 673 (83,4 %): живы: 4 579, умерли: 2 094, из них от ЗНО: 368 (17,6 %)	5 907 (73,8 %)	< 55	5 008	–	γ- и нейтронное излучение, шум, абразивная пыль, ксилол, толуол и др. углеводороды
			20–24	3 206			55–64	708		
			25–29	1 475			65–74	189		
			30–65	1 161			75+	2		
РХП	1961	6 232	15–20	1 836	Известен: 5 296 (85,0 %): живы: 3 769, умерли: 1 527, из них от ЗНО: 254 (16,6 %)	5 227 (83,8 %)	< 55	4 251	2 307 (37,0 %)	α-активные аэрозоли U и Pu, α-, β- и γ-радиоактивные нуклиды, α-, β- и γ-излучение, вредные химические вещества, шум
			20–24	2 279			55–64	749		
			25–29	952			65–74	225		
			30–65	1 165			75+	2		
ПП	1961	9 666	15–20	3 086	Известен: 8 487 (87,8 %): живы: 6 338, умерли: 2 149, из них от ЗНО: 439 (20,4 %)	3 904 (40,4 %)	< 55	3 101	4 315 (44,6 %)	α-активные аэрозоли U и Pu, ионизирующее и электромагнитное излучение, вредные химические вещества, пыль, шум
			20–24	2 967			55–64	711		
			25–29	1 477			65–74	91		
			30–65	2 136			75+	1		
РдП	1953	6 431	15–20	2,542	Известен: 4 530 (70,4 %): живы: 3 003, умерли: 1 527, из них от ЗНО: 299 (19,6 %)	1 424 (22,1 %)	< 55	961	755 (11,7 %)	α-активные аэрозоли U и Pu, фтор, фтористый водород, сварочные аэрозоли, бензин, ацетон, аммиак, шум, повышенные температуры
			20–24	1 991			55–64	338		
			25–29	882			65–74	123		
			30–65	1 016			75+	2		
СП	1954	4 586	15–20	1 433	Известен: 3 229 (70,4 %): живы: 2 124, умерли: 1 105, из них от ЗНО: 205 (18,6 %)	2 335 (50,9 %)	< 55	1 936	1 198 (26,1 %)	α-активные аэрозоли U и Pu, газообразный гексафторид урана; α-, β-, нейтронное излучение, фтор, фтористый водород
			20–24	1 630			55–64	327		
			25–29	770			65–74	71		
			30–65	753			75+	1		
Все предприятия ОП		34 917	15–20	11 057	Известен: 28 215 (80,8 %): живы: 19 813, умерли: 8 402, из них от ЗНО: 1 565 (18,6 %)	18 797 (53,8 %)	< 55	15 255	8 575 (24,6 %)	
			20–24	12 073			55–64	2 833		
			25–29	5 556			65–74	699		
			30–65	6 231			75+	10		
ВП	1954–1961	30 017	20–24	10 749	Известен: 19 731 (65,7 %): живы: 13 207, умерли: 6 524, из них от ЗНО: 1 382 (21,2 %)	3 058 (10,2 %)	< 55	2 559	–	серная кислота, угольная и древесная пыль, сварочные аэрозоли, ксилол, ацетон, уайт-спирит, шум, вибрация, повышенные температуры
			25–29	4 962			55–64	434		
			30–65	5 765			65–74	63		
							75+	2		

Примечание: * – приведено количество работников, контролировавшихся по внутреннему облучению (по данным биофизического обследования)

Таблица 2

Количество работников СХК, находившихся на индивидуальном дозиметрическом контроле в период 1950–2010 гг., в зависимости от предприятия и периода контроля

The number of employees of the SCP who were under individual dosimetric control in the period 1950-2010, depending on the company and the period of control

Период, годы	Количество контролируемых / общая численность (%)					
	РП	РХП	ПП	СП	РдП	Все предприятия
Внешнее облучение						
1953–1959	785/1 230 (63,8)	75/815 (9,2)	31/333 (9,3)	203/1 436 (14,1)	3/2 411 (0,1)	1 097/6 225 (17,6)
1960–1969	3 358/4 592 (73,1)	2 742/3 454 (79,4)	324/4 283 (7,6)	396/1 961 (20,2)	36/3 054 (1,2)	6 856/17 344 (39,5)
1970–1979	2 860/3 970 (72,0)	2 434/2 920 (83,4)	1 055/4 604 (22,9)	861/2 149 (40,1)	28/2 885 (1,0)	7 238/16 528 (43,8)
1980–1989	2 299/3 376 (68,1)	1 914/2 268 (84,4)	1 536/4 611 (33,3)	546/1 848 (29,5)	75/2 633 (2,8)	6 370/14 736 (43,2)
1990–1999	1 513/2 403 (63,0)	1 606/1 909 (84,1)	1 162/3 751 (31,0)	411/1 490 (27,6)	95/2 110 (4,5)	4 787/11 663 (41,0)
2000–2010	1 366/1 758 (77,7)	1 567/1 780 (88,0)	2 077/3 114 (66,7)	870/1 386 (62,8)	1 188/2 004 (59,3)	7 068/10 042 (70,4)
Внутреннее облучение						
1956–1959	0	0/815 (0,0)	1/333 (0,3)	45/1 436 (3,1)	0/2 411 (0,0)	46 / 6 225 (0,7)
1960–1969	0	305/3 454 (8,8)	546/4 283 (12,7)	356/1 961 (18,2)	3/3 054 (0,1)	1 210/17 344 (7,0)
1970–1979	0	908/2 920 (31,1)	1 987/4 604 (43,2)	775/2 149 (36,1)	426/2 885 (14,8)	4 096/16 528 (24,8)
1980–1989	0	1 172/2 268 (51,7)	2 186/4 611 (47,4)	701/1 848 (37,9)	407/2 633 (15,5)	4 466/14 736 (30,3)
1990–1999	0	971/1 909 (50,9)	1 650/3 751 (44,0)	85/1 490 (5,7)	36/2 110 (1,7)	2 742/11 663 (23,5)
2000–2010	0	918/1 780 (51,6)	1 886/3 114 (60,6)	206/1 386 (14,9)	162/2 004 (8,1)	3 172/8 284 (38,3)

Таблица 3

Распределение работников СХК, находившихся на индивидуальном дозиметрическом контроле в период 1950–2010 гг., в зависимости от пола, суммарной накопленной дозы внешнего облучения и содержания плутония в моче

Distribution of employees of the SCP who were under individual dosimetric control in the period 1950-2010, depending on gender, the total accumulated dose of external radiation and the content of plutonium in urine

Суммарная накопленная доза внешнего облучения, мЗв							
	0	(0–100]	(100–200]	(200–500]	(500–1 000]	> 1 000	Всего
Мужчины	470 (2,6 %)	13 093 (73,0 %)	1 916 (10,7 %)	1 841 (10,3 %)	533 (3,0 %)	81 (0,5 %)	17 934
Женщины	105 (2,7 %)	3 444 (87,8 %)	266 (6,8 %)	102 (2,6 %)	4 (0,1 %)	–	3 921
Всего	575 (2,6 %)	16 537 (75,7 %)	2 182 (10,0 %)	1 943 (8,9 %)	537 (2,5 %)	81 (0,4 %)	21 855
Содержание плутония в моче, Бк							
	[0–0,046]	(0,046–0,74]	(0,74–1,48]	(1,48–3,70]	> 3,70		Всего
Мужчины	844 (23,1 %)	2 047 (56,0 %)	249 (6,8 %)	235 (6,4 %)	281 (7,7 %)		3 656
Женщины	333 (39,2 %)	465 (54,8 %)	31 (3,7 %)	13 (1,5 %)	7 (0,8 %)		849
Всего	1 177 (26,1 %)	2 512 (55,8 %)	280 (6,2 %)	248 (5,5 %)	288 (6,4 %)		4 505

Таблица 4

Характеристика урановой когорты работников СХК нанятых в период 1950–2010 гг.

Characteristics of the uranium cohort of SCP employees hired in the period 1950-2010

Показатель	Пол	РХП	ПП	РдП	СП	ВП	Всего
Общее количество работников	М/Ж	238/70	1 877/533	353/113	637/134	80/57	
	Всего	308	2,410	542	821	137	4 218
Численность работников с данными амбулаторного биофизического обследования	М/Ж	119/18	1 337/375	267/164	464/141	50/36	
	Всего	137	1 712	431	605	86	2 971
Численность работников с данными стационарного биофизического обследования	М/Ж	124/53	910/201	70/18	269/56	44/19	
	Всего	177	1 111	88	325	63	1 764
Численность работников, контролировавшихся по внешнему облучению	М/Ж	235/63	1 193/240		122/67	554/150	41/31
	Всего	298	1 433	189	704	72	2 696
Содержание урана в моче, Бк							
Показатель	[0–0,046]	(0,046–0,74]	(0,74–1,48]	(1,48–3,70]	> 3,70		
Мужчины	563	740	72	28	14		
Женщины	162	169	10	2	4		
Всего	725	909	82	30	18		
Суммарная накопленная доза внешнего облучения, мЗв							
Показатель	0	(0–50]	(50–150]	(150–200]	(200–300]	(300–500]	> 500
Мужчины	26	1124	455	119	175	150	96
Женщины	7	393	90	25	23	11	2
Всего	33	1517	545	144	198	161	98

нениями урана, которая содержит уникальные данные, необходимые для установления эффектов долговременного влияния этого радионуклида на организм человека.

Таким образом, когорта работников СХК является уникальным исследовательским ресурсом для оценки эффектов долговременного профессионального облучения в диапазоне малых доз ИИ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2. Washington, DC, NRC, The National Academies Press, 2006. DOI: 10.17226/11340.
2. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. V.I. Annex A. Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York, UNSCEAR, 2008.
3. Calabrese E.J., O'Connor M.K. Estimating Risk of Low Radiation Doses – a Critical Review of the Beir Vii Report and Its Use of the Linear No-Threshold (Lnt) Hypothesis. Radiat. Res. 2014;182;5:463–474. DOI: 10.1667/RR13829.1.
4. Lane R.S., Frost S.E., Howe G.R., Zablotska L.B. Mortality (1950–1999) and Cancer Incidence (1969–1999) in the Cohort of Eldorado Uranium Workers. Radiat. Res. 2010;174;6:773–785. DOI: 10.1667/RR2237.1.
5. Haylock R.G.E., Gillies M., Hunter N., et al. Cancer Mortality and Incidence Following External Occupational Radiation Exposure: An Update of the 3rd Analysis of the Uk National Registry for Radiation Workers. Brit. J. Cancer. 2018;119;5:631–637. DOI: 10.1038/s41416-018-0184-9.
6. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., et al. Site-Specific Solid Cancer Mortality after Exposure to Ionizing Radiation: A Cohort Study of Workers (INWORKS). Epidemiology. 2018;29;1:31–40. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000761.
7. Gillies M., Haylock R. The Cancer Mortality and Incidence Experience of Workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005. J. Radiol. Prot. 2014;34;3:595–623. DOI: 10.1088/0952-4746/34/3/595.
8. Exposures of the Public and Workers from Various Sources of Radiation. V.I. Annex B. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. New York, UNITED NATIONS, 2010.
9. Bouville A., Kryuchkov V. Increased Occupational Radiation Doses: Nuclear Fuel Cycle. Health Phys. 2014;106;2:259–271. DOI: 10.1097/HP.0000000000000066.
10. Silver S.R., Bertke S.J., Hein M.J., et al. Mortality and Ionising Radiation Exposures Among Workers Employed at the Fernald Feed Materials Production Center (1951–1985). Occup. Environ. Med. 2013;70;7:453–463. DOI: 10.1136/oemed-2012-100768.
11. Yiin J.H., Anderson J.L., Bertke S.J., Tollerud D.J. Dose-Response Relationships between Internally-Deposited Uranium and Select Health Outcomes in Gaseous Diffusion Plant Workers, 1948–2011. Am. J. Ind. Med. 2018;61;7:605–614. DOI: 10.1002/ajim.22858.
12. Zhivin S., Guseva Canu I., Davesne E., et al. Circulatory Disease in French Nuclear Fuel Cycle Workers Chronically Exposed to Uranium: A Nested Case-Control Study. Occup. Environ. Med. 2018;75;4:270–276. DOI: 10.1136/oemed-2017-104575.
13. Golden A.P., Ellis E.D., Cohen S.S., et al. Updated Mortality Analysis of the Mallinckrodt Uranium Processing Workers, 1942–2012 . Int. J. Radiat. Biol. 2022;98;4:701–721. DOI: 10.1080/09553002.2019.1569773.
14. Kreuzer M., Dufey F., Laurier D., et al. Mortality from Internal and External Radiation Exposure in a Cohort of Male German Uranium Millers, 1946–2008. Int. Arch. Occ. Env. Hea. 2015;88;4:431–441. DOI: 10.1007/s00420-014-0973-2.
15. Biological Effects of Selected Internal Emitters-Uranium. Annex D. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2016 Report to the General Assembly. New York, United Nations, 2017. DOI: 10.18356/2055d684-e.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания, тема НИР: «Оценка радиационной обстановки и состояния здоровья персонала Сибирского химического комбината, задействованного в работе с соединениями урана».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the state task, the topic of research: «Assessment of the radiation situation and the state of health of the personnel of the Siberian Chemical Plant involved in working with uranium compounds.»

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

Article received: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-92-94

Б.Е. Серебряков

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВНЕСЕНИЮ ИЗМЕНЕНИЙ В НРБ-99/2009 И В ОСПОРБ-99/2010

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

Контактное лицо: Борис Ефимович Серебряков, e-mail: bserebr@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: В России происходит корректировка основных нормативных документов по радиационной безопасности – Норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009) и Основных санитарных правил (ОСПОРБ-99/2010). Целью работы является устранение и исправление отдельных некорректных положений этих документов.
Результаты: Выявлены и обоснованы недостатки НРБ-99/2009, связанные с величинами минимально значимой активности и минимально значимой удельной активности радионуклидов.
В ОСПОРБ-99/2010 выявлена и обоснована недопустимость введения в Санитарные правила минимально лицензируемой активности радионуклидов в закрытых источниках ионизирующего излучения. Недопустимо большая величина этой активности может приводить к переоблучению персонала и населения при инцидентах с этими источниками.
Выводы: Сделаны следующие рекомендации по корректировке НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99-2010:
– в НРБ-99/2009 рекомендовано исключить минимально значимые удельные активности, а минимально значимые активности использовать в соответствии с НРБ-76/87.
– в ОСПОРБ-99/2010 рекомендовано исключить положения, связанные с минимально лицензируемой активности радионуклидов в закрытых источниках ионизирующего излучения.

Ключевые слова: *радиационная безопасность, нормативная документация, минимально значимая активность, минимально значимая удельная активность, закрытые источники ионизирующего излучения*

Для цитирования: Серебряков Б.Е. Рекомендации по внесению изменений в НРБ-99/2009 и в ОСПОРБ-99/2010 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 92–94. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-92-94

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-92-94

B.E. Serebryakov

Recommendations for Amendments to the NRB-99/2009 and to the OSPORB-99/2010

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: B.E. Serebryakov, e-mail: bserebr@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: In Russia, the main regulatory documents on radiation safety are being adjusted: Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) and Basic Sanitary Rules (OSPORB-99/2010). The purpose of the work is to remove and correct certain incorrect provisions of these documents.
Results: The disadvantages of NRB-99/2009 related to the values of the minimum significant activity and the minimum significant specific activity of radionuclides were identified and justified.
In OSPORB-99/2010, the inadmissibility of introducing minimally licensed activity of radionuclides in closed sources of ionizing radiation into Sanitary Rules was identified and justified. An unacceptably large amount of this activity can lead to overexposure of personnel and the public in incidents with these sources.
Conclusions: The following recommendations were made for the adjustment of NRB-99/2009 and OSPORB-99-2010:
– in NRB-99/2009, it is recommended to completely remove the minimally significant specific activities, and use the minimally significant activities in accordance with NRB-76/87.
– in OSPORB-99/2010, it is recommended to remove all provisions related to the minimum licensed activity of radionuclides in closed sources of ionizing radiation.

Key words: *radiation safety, regulatory documents, minimally significant activity, minimally significant specific activity, closed sources of ionizing radiation*

For citation: Serebryakov BE. Recommendations for Amendments to the NRB-99/2009 and to the OSPORB-99/2010. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):92–94. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-92-94

Введение

В России происходит корректировка основных нормативных документов по радиационной безопасности – Норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009) [1] и Основных санитарных правил (ОСПОРБ-99/2010) [2]. Для корректировки разрабатываются соответствующие предложения. Эти предложения касаются как отдельных положений документов, так и общей схемы построения этих документов.

В статье [3] была обоснована рекомендация о корректировке Норм радиационной безопасности НРБ-99/2009 – было предложено удалить из пункта 5.3.4 положения, регламентирующие использование материалов для дорожного строительства.

В той же статье был сделан вывод, что для материалов ограниченного использования и очень низко активных отходов в ОСПОРБ-99/2010 следует установить нижние пределы суммарной альфа-активности и

суммарной бета-активности по 300 Бк/кг, как это было в ОСПОРБ-99.

В данной статье показано, что использующиеся в НРБ-99/2009 величины минимально значимой активности (МЗА) и минимально значимой удельной активности (МЗУА) не следует использовать в Нормах. Вместо этого рекомендуется использовать величины МЗА, такие, как были в НРБ-76/87, поделенные приблизительно на 2,5.

В ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 года были введены активности радионуклидов в закрытых источниках, при превышении которых на обращение с источником необходима лицензия. В данной статье показано, что такие активности могут приводить к переоблучению персонала и населения, поэтому они должны быть исключены из Основных санитарных правил.

Некорректности минимально значимых удельных активностей

В Основных нормах безопасности МАГАТЭ [4] приведены пределы удельной и общей активности радионуклидов, которые могут присутствовать на рабочих местах. Эти предельные активности приведены в Приложении 4 НРБ-99/2009, где они названы минимально значимыми удельными активностями (МЗУА) и минимально значимыми активностями (МЗА). В [5] было показано, что расчеты МЗА и МЗУА методически были выполнены, мягко говоря, некорректно.

Величины МЗУА были приняты для нижней границы активности твердых радиоактивных отходов (ТРО) с известным составом. Наряду с величинами МЗУА для отнесения отходов к ТРО используются значения общей альфа- и бета-активности, что зачастую приводит к столкновению интересов. Поэтому использовать МЗУА для отнесения отходов к ТРО недопустимо.

В Нормах радиационной безопасности НРБ-76/87 [6] активность радионуклидов на рабочем месте ограничивалась только величинами МЗА. Величины МЗУА просто отсутствовали в НРБ-76/87. В основном нормативном документе по радиационной безопасности Комиссии по ядерному регулированию (NRC) США [7] также используются величины, аналогичные МЗА, а величины, аналогичные МЗУА, отсутствуют.

На основании вышесказанного рекомендуется величины МЗУА удалить из НРБ-99/2009. Во-первых, как некорректно рассчитанные. Во-вторых, как ненужные для ограничения активности на рабочем месте. В-третьих, из-за вреда, связанного с их использованием в качестве нижней границы активности ТРО. Для нижней границы ТРО рекомендуется использовать только общую альфа- и бета-активность.

Некорректности минимально значимых активностей

Выше было приведен вывод работы [5] о том, что величины МЗУА и МЗА были методически некорректно рассчитаны. Чтобы судить о применимости величин МЗУА и МЗА для ограничения активности на рабочих местах, нужно выяснить, в чем количественно проявляется некорректность расчетов.

Для оценки корректности величин МЗА и МЗУА можно сравнить отношения активности стрнция-90 к цезию-137 в различных документах, эти радионуклиды зачастую определяют опасность радиоактивных веществ. В НРБ-99/2009 отношение активностей для МЗА равно 1, а для МЗУА – 10. В других упомянутых здесь документах МЗУА не используется. В НРБ-76/87 для МЗА отношение активности стронция-90 к активности цезия-137 равно 0,1, а в документе США для NRC [7] отношение равно 0,01.

Получается, что в документе США стронций-90 в 100 раз опаснее, чем цезий-137, а в старом отечественном документе – в 10 раз. Это связано с внутренним облучением, которое у стронция-90 значительно опаснее, чем у цезия-137. И только в отечественных Нормах в МЗА стронций-90 имеет такаю же опасность как цезий-137, а в МЗУА опасность стронция-90 в 10 раз меньше, чем цезия-137. На основании этого можно сделать вывод, что расчеты МЗА и МЗУА, приведенные в Нормах МАГАТЭ [4], являются абсолютно некорректными.

На основании вышеизложенного, рекомендуется в НРБ-99/2009 использовать величины МЗА, приведенные в НРБ-76/87. Однако, в НРБ-76/87 предел облучения персонала категории А для 1-й группы критических органов был 50 мЗв/год, а в НРБ-99/2009 для персонала установлен предел по эффективной дозе 20 мЗв/год. Приближенно можно поделить величину МЗА на 2,5. Для более корректной оценки делителя следует провести специальные исследования.

Недопустимые активности радионуклидов в закрытых источниках

В редакции Основных санитарных правил за 2013 год [2] в Приложении 6 появилась новая величина под названием «*активности радионуклидов в закрытых источниках, при превышении которых на обращение с источником необходима лицензия (минимально лицензируемая активность – МЛА)*». Разъяснение по этим величинам приведено в пункте 1.8, из которого можно понять, что только при превышении МЛА для обращения с закрытыми источниками требуется лицензия, то же относится к закрытым источникам, считающимися РАО.

Эта величина появилась из требований по безопасности МАГАТЭ [8], где она названа опасная активность в закрытых источниках излучения. В самих требованиях безопасности только описаны некоторые закрытые источники, и приведены величины опасной активности для ограниченного числа радионуклидов. Методы расчета этих активностей и полный список радионуклидов с опасными активностями в закрытых источниках представлены в отчете МАГАТЭ [9].

В России система обращения с источниками ионизирующего излучения (ИИИ) весьма детально прописана. Неизвестно зачем потребовалось введение МЛА, скорее всего, раз эта величина появилась в основополагающем документе МАГАТЭ [8], то ее нужно куда-то пристроить. Лицензии на генерирующие источники излучения выдает Роспотребназор, а на источники, содержащие радионуклиды, выдает Ростехнадзор. Получается, что введение МЛА может порождать конфликт интересов.

Кроме создания лишних проблем, введение МЛА может сказаться на безопасности населения и персонала, если предположить, что вероятность облучения от нелицензированных ИИИ выше, чем от лицензированных. Поэтому имеет смысл оценить величины безопасной активности в закрытых ИИИ, приведенных в отчете МАГАТЭ [9].

В Приложении Е американского документа Министерства энергетики (DOE) [10] есть требования по учету закрытых источников излучения. При превышении активностей, приведенных в Приложении Е, закрытые источники становятся подотчетными, они должны маркироваться, и доступ к этим источникам возможен только ограниченному числу лиц. Это несколько напоминает МЛА. В американском документе [10] для цезия-137

установлен предел активности в закрытом источнике 2,2 МБк, а в ОСПОРБ-99/2010 [2] – 0,1 ТБк, т.е. больше примерно в 45 000 раз!!!.

Такое астрономическое различие позволяет предположить, что расчеты в отчете МАГАТЭ [9] завышают «безопасную активность» на порядки. В этом отчете расчеты проведены для двух вариантов: первый вариант – источник остается герметичным, и второй вариант – источник диспергированный, т.е. герметичность нарушена. Для цезия-137 герметичный источник оказался в 200 раз опаснее диспергированного, т.е. полный абсурд. Поэтому меньшая активность, полученная для диспергированного источника, была приведена в качестве «безопасной».

В [9] для оценки дозы от диспергированного источника цезия-137 была использована авария в бразильской Гоянии в 1987 г. Согласно [9] тогда был раскурочен источник с 51 ТБк цезия-137, часть людей умерла, намазавшись этим веществом, а ребенок умер от перорального поступления примерно 1 ГБк, что составляет примерно 10^{-5} от общей активности источника. Поэтому в [9] посчитали, что от любого диспергированного источника только 10^{-5} активности может попасть в организм пероральным путем. Спрашивается, чем руководствовались авторы [9], предположив такое? Например, если «безопасную активность» 0,1 ТБк разделить поровну на 100 частей, то летальный исход может случиться у 100 детей. Но от американских 2,2 МБк не умрет никто.

Можно сделать вывод, что расчеты в отчете МАГАТЭ [9] являются очень некорректными, способными приводить к переоблучению населения вплоть до летальных исходов. Использование этих «безопасных активностей» в ОСПОРБ-99/2010 может создать ненужные проблемы при взаимодействии с Ростехнадзором. Но главное, что может случиться при использовании «безопасных активностей» – это очень серьезное переоблучение населения и персонала при инцидентах с закрытыми ИИИ.

Можно сделать вывод, что Приложение 6 с разъяснительными пунктами должно быть удалено из ОСПОРБ-99/2010. Во-первых, система обращения с ИИИ в России достаточно хорошо разработана, и нет необходимости дополнительно вводить «безопасные активности» для закрытых ИИИ. Во-вторых, введение МЛА может привести к конфликту интересов между Роспотребнадзором и Ростехнадзором. В-третьих, самое главное, очень большие активности МЛА могут приводить к серьезным переоблучениям персонала и населения при инцидентах с закрытыми ИИИ.

Выводы

1. Рекомендуется полностью удалить величины минимально значимой удельной активности из НРБ-99/2009.
2. В НРБ-99/2009 рекомендуется использовать величины минимально значимой активности в соответствии с НРБ-76/87, которые следует уменьшить в соответствии с уменьшением предела годовой дозы облучения персонала.
3. В ОСПОРБ-99/2010 рекомендуется удалить Приложение 6 и все связанные с ним положения об активности радионуклидов в зарытых источниках, при превышении которых на обращение с источником необходима лицензия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. СанПиН 2.6.1.2523 – 09 Нормы радиационной безопасности НРБ –99/2009.
2. СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010). Изменение № 1: Утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 16.09.2013 N 43.
3. Серебряков Б.Е. О необходимости корректировки НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 3. С. 27–30.
4. Международные основные нормы безопасности для защиты от ионизирующих излучений и безопасного обращения с источниками излучения // Серия изданий по безопасности № 115. Вена: МАГАТЭ, 1997.
5. Серебряков Б.Е. О необходимости пересмотра Постановления Правительства №1069 от 19.10.2012 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 2. С. 83-88.
6. Нормы радиационной безопасности НРБ-76/87 и Основные санитарные правила работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующих излучений ОСП-72/86. М.: Энергоатомиздат, 1988.
7. 10 CFR Part 20 – Standards for Protection Against Radiation.
8. Радиационная защита и безопасность источников излучения // Общие требования безопасности № GSR P. 3. Вена: МАГАТЭ, 2015.
9. Опасные количества радиоактивного материала (D-величины) // Серия изданий по аварийной готовности и реагированию. EPR-D-VALUES 2006, МАГАТЭ, Вена (2010).
10. 10 CFR Part 835 - Occupational Radiation Protection.

REFERENCES

1. SanPiN 2.6.1.2523 – 09 Radiation Safety Standards (NRB-99/2009) (In Russ.).
2. SP 2.6.1.2612-10 Basic Sanitary Rules for Radiation Safety (OSPORB-99/2010) (In Russ.).
3. Serebryakov B.Ye. About of the Necessary of Corrections of the NRB-99/2009 and OSPORB-99/2010. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;3:27–30 (In Russ.).
4. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. Safety Series № 115. IAEA, Vienna, 1997.
5. Serebryakov B.Ye. About of the Necessary the Review of the Government Decision of the Russian Federation from October 19, 2012 No. 1069. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;2:83–88 (In Russ.).
6. Radiation Safety Standards NRB-76/87 and Basic Sanitary Rules for Working with Radioactive Substances and Other Sources of iONIZING Radiation OSP-72/86. Moscow Publ., 1988 (In Russ.).
7. 10 CFR Part 20 – Standards for Protection Against Radiation.
8. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. General Safety Requirements No. GSR Part 3. Vienna, IAEA, 2015.
9. Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-Values) Emergency Preparedness and Response. EPR-D-VALUES 2006. Vienna, IAEA, 2010.
10. 10 CFR Part 835 - Occupational Radiation Protection.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-95-98

В.Н. Клочков, С.М. Шинкарев, О.А. Кочетков, В.Г. Барчуков, А.В. Симаков

К ДИСКУССИИ О ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ В НРБ-99/2009 И В ОСПОРБ-99/2010

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

Контактное лицо: Владимир Николаевич Клочков, e-mail: vnklochkov22@mail.ru

Для цитирования: Клочков В.Н., Шинкарев С.М., Кочетков О.А., Барчуков В.Г., Симаков А.В. К дискуссии о внесении изменений в НРБ-99/2009 и в ОСПОРБ-99/2010 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 95–98. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-95-98

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-95-98

V.N. Klochkov, S.M. Shinkarev, O.A. Kochetkov, V.G. Barchukov, A.V. Simakov

To the Discussion on Amendments to NRB-99/2009 and to OSPORB-99/2010

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Vladimir Nikolaevich Klochkov, e-mail: vnklochkov22@mail.ru

For citation: Klochkov VN, Shinkarev SM, Kochetkov OA, Barchukov VG, Simakov AV. To the Discussion on Amendments to NRB-99/2009 and to OSPORB-99/2010. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):95–98. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-95-98

Дискуссия о необходимости совершенствования радиационной безопасности персонала и населения с использованием современных международных достижений и переработка на этой основе Федерального закона от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения», НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010 ведется уже несколько лет [1]. Ряд статей был опубликован с участием авторов настоящей публикации [2–8]. Свои предложения опубликовали А.Т. Губин и В.А. Сакович [9]. Б.Е. Серебряков в статье «Рекомендации по внесению изменений в НРБ-99/2009 и в ОСПОРБ-99/2010», представленной в настоящем номере журнала, развивает свои предложения, опубликованные в 2020 и 2021 гг. [10, 11].

Нормы радиационной безопасности и Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности были разработаны в конце 1990-х годов и были утверждены в 1999 г. как НРБ-99 и ОСПОРБ-99. В 2009–2010 гг. эти документы были частично переработаны и утверждены под названиями НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010. В последний документ в 2013 г. были внесены изменения, касающиеся, главным образом, обращения с радиоактивными отходами. Но в целом эти документы основаны на подходах и международных документах 1990-х годов, поэтому проблема переработки НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010 является актуальной.

На наш взгляд, главной задачей при разработке современных Норм радиационной безопасности и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности является введение в эти документы реализованных в документах МКРЗ и МАГАТЭ новых понятий, к которым в первую очередь относятся ситуации облучения, категории облучаемых лиц, референсные уровни. Необходимо также в полном объеме использовать разработанные на международном уровне новые критерии классификации радиоактивных сред и источников ионизирующего излучения. **Нужно двигаться вперед** на основе мировых достижений первых двух десятилетий 21-го века.

В этом плане диссонансом выглядят предложения Б.Е. Серебрякова вернуться назад, в 1970-е годы, которые он сформулировал в выводах в статье, публикуемой в настоящем номере журнала:

1. *Рекомендуется полностью удалить величины минимально значимой удельной активности из НРБ-99/2009.*
2. *В НРБ-99/2009 рекомендуется использовать величины минимально значимой активности в соответствии с НРБ-76/87, которые следует уменьшить в соответствии с уменьшением предела годовой дозы персонала.*

С этим нельзя согласиться. МЗА и МЗУА являются основными параметрами, вытекающими из **Концепции «исключения, изъятия, освобождения»** {the criteria for clearance, exemption or exclusion from regulatory control}, которая в настоящее время является краеугольным камнем для построения всей системы нормативов МАГАТЭ. Она изложена в ряде документов МАГАТЭ [12–14], последним и наиболее полным документом являются Основные нормы безопасности [15], в которых этому вопросу посвящено Приложение I.

Категория «Исключение» {exclusion}основана на следующем постулате:

Любое облучение, величина или вероятность которого практически не поддаются контролю на основе установленных МАГАТЭ норм, рассматривается как исключенное из их сферы действия. Примерами исключенного облучения являются: облучение от ^{40}K в организме, от космических лучей на поверхности Земли и от неизмененных человеком радионуклидов в большинстве сырьевых материалов.

«Изъятие» {exemption} означает определение регулирующим органом того, что в отношении источника или практической деятельности нет необходимости применять некоторые или все аспекты регулирующего контроля на том основании, что облучение (в том числе потенциальное облучение) от источника является незначительным и не требует применения регулирующего контроля, или что это – оптимальный вариант

защиты независимо от фактического уровня доз или рисков.

Критерии изъятия сводятся к следующему:

а) эффективная доза, которая, как ожидается, будет получена любым лицом из состава населения за счет изымаемой практической деятельности или изымаемого источника, составляет порядка 10 мкЗв в год или менее, и/или

б) ожидаемая коллективная эффективная доза за один год осуществления практической деятельности не превышает приблизительно 1 чел·Зв, либо оценка оптимизации защиты показывает оптимальность варианта изъятия.

Концепция изъятия может применяться к радионуклидам как природного, так и искусственного происхождения.

«Освобождение» (от контроля) {clearance} означает освобождение радиоактивных материалов в рамках разрешенной практической деятельности от любого дальнейшего радиационного контроля регулирующего органа.

Концептуально освобождение от контроля, т.е. освобождение некоторых материалов в разрешенной практической деятельности от дальнейшего контроля, тесно связано с изъятием – определением того, что применение мер контроля не требуется в отношении некоторых источников и видов практической деятельности, но отличается от него, и эти два понятия не следует путать.

В документе МАГАТЭ [15] в приложении I представлена таблица I.1 «Уровни изъятия для умеренных количеств материала без дальнейшего рассмотрения: по удельной активности (Бк/г) и активности (Бк) радионуклидов». Первоисточником значений уровней освобождения, представленных в [15] в таблице I.1, является отчет, подготовленный для Европейской комиссии в 1993 г. [16], в котором приведен **дозовый критерий для расчета уровней освобождения**:

– индивидуальная эффективная доза для наиболее облучаемого индивидуума 10 мкЗв/год;
– коллективная доза 1 человеко-Зв/год;
– выборочное локализованное воздействие на кожу при обращении с радиоактивным источником (чтобы исключить возможность каких-либо детерминированных эффектов), равное 50 мЗв/год; этот предел применяется к площади кожи, контактирующей с источником, т.е. нескольким десяткам квадратных сантиметров.

Значения уровней освобождения по удельной активности и по активности источника, рассчитанные в отчете [16], были признаны мировым научным сообществом и затем неоднократно повторены в документах МАГАТЭ. В России эти значения уровней освобождения реализованы в НРБ-99/2009 в качестве значений МЗУА.

Являются ли признанные МАГАТЭ значения уровней освобождения результатами точного расчета – безусловно нет. Эти значения получены из расчетов по принятым сценариям воздействия [16], которые отражают наиболее вероятные пути вредного воздействия радионуклидов на человека, но могут быть ситуации, когда дозы (при других сценариях воздействия) будут значительно отличаться. Этот факт отражает, в частности то, что значения уровней освобождения в международных документах округлены до порядка величины.

Документы МАГАТЭ – плод коллективного разума большого количества специалистов разных стран. Проекты документов предварительно подробно обсуждаются в странах-членах МАГАТЭ. Очень часто, как и в случае значений уровней освобождения, принятые цифры являются результатам соглашения экспертного сообщества, и целью принятия конкретных значений уровней освобождения является установление единообразной практики для всех стран мира. Важно, чтобы во всех странах критерии были одинаковыми – это обеспечивает возможность трансграничного перемещения радиоактивных веществ, оборудования и радиационных технологий.

Нельзя согласиться с доказательством некорректности величин **МЗУА**, опубликованным Б.Е. Серебряковым в статье [11], в которой значения МЗУА из НРБ-99/2009 сопоставлены с величинами из документа США [17], имеющего название «Licensing Requirements for Land Disposal of Radioactive Wastes» (Лицензионные требования к захоронению радиоактивных отходов на суше). Из самого названия документа [17] видно, что представленные в нем величины, определяющие безопасность захоронения радиоактивных отходов, и МЗУА – принципиально разные величины.

Б.Е. Серебряков в статье [11] приводит значения МЗУА из НРБ-99/2009 в Бк/г, а активность радионуклидов для отнесения к классу А из нормативного документа США [17] в Ки/м^3. При этом Б.Е. Серебряков подчеркивает, что *активности характеризуют разные критерии*, но делает вывод о некорректности значений МЗУА в НРБ-99/2009. Такой вывод не обоснован, и с ним нельзя согласиться.

Считаем необходимым остановиться также на понятии «**минимально лицензируемая активность**», которое анализирует Б.Е. Серебряков в статье в данном номере журнала под заголовком «Недопустимые активности радионуклидов в закрытых источниках». Понятие «минимально лицензируемая активность» появилось в ОСПОРБ-99/2010 при внесении изменений в 2013 г. в виде Приложения 6 «Активности радионуклидов в закрытых радионуклидных источниках, при превышении которых на обращение с источником необходима лицензия (минимально лицензируемая активность – МЛА)».

В этом вопросе следует согласиться с основными аргументами Б.Е. Серебрякова, главным из которых является отсутствие четких и понятных разъяснений, зачем МЛА введена в ОСПОРБ-99/2010 и как она должна использоваться на практике.

Анализ величин в Приложении 6 ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 г. показывает, что источником значений МЛА является документ МАГАТЭ [18], в котором представлены руководящие материалы относительно количеств радиоактивного материала, которые можно считать опасными.

Опасное количество, которое в публикации [18] названо **D-величиной** (Dangerous Quantity – опасное количество) – это такое количество радиоактивного вещества, которое в отсутствие контроля может быть задействовано в осуществлении сценария, приводящего к смерти облученного человека или нанесению его здоровью постоянного вреда, снижающего качество его жизни.

Опасный источник определен как такой источник, «который, если он выходит из-под контроля, может приводить к облучению, достаточному для возникновения серьезных детерминированных эффектов».

Серьезный детерминированный эффект определен как такой эффект, который «является смертельным или угрожающим для жизни или приводит к постоянному ущербу, снижающему качество жизни».

С учетом смысла документа МАГАТЭ [18] действительно трудно понять, почему в российских ОСПОРБ-99/2010 в редакции 2013 г. эти величины интерпретированы как количества радиоактивного вещества, требующие лицензирования.

Согласно сложившейся в России практике, роспотребнадзор выдает лицензии в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 25.01.2022 № 45 «Положение о лицензировании деятельности в области использования источников ионизирующего излучения (генерирующих) (за исключением случая, если эти источники используются в медицинской деятельности)».

Лицензии на медицинскую деятельность выдает Росздравнадзор.

Лицензию на использование ИИИ, (за исключением генерирующих ИИИ), выдает Ростехнадзор.

Получение какой лицензии предусматривает Приложение 6 ОСПОРБ-99/2010 и кто ее выдает – не ясно.

Однако вызывает критику приведенное в статье Б.Е. Серебрякова сопоставление D-величин из документа МАГАТЭ [18], с величинами, приведенными в американском документе [19], который имеет название: «Values for Establishing Sealed Radioactive Source Accountability and Radioactive Material Posting and Labeling Requirements» (Значения для установления учета закрытых радиоактивных источников и требования к размещению и маркировке радиоактивных материалов). В рецензируемой статье Б.Е. Серебрякова написано.

В Приложении Е американского документа Министерства энергетики (DOE) [19] есть требования по учету закрытых источников излучения. При превышении активностей, приведенных в Приложении Е, закрытые источники становятся подотчетными, они должны маркироваться, и доступ к этим источникам возможен только ограниченному числу лиц. Это несколько напоминает МЛА.

На самом деле (это видно даже из названия) в американском документе речь идет о подотчетности и маркировке источников при превышении активности источника, превышающего значения в Приложении Е – это аналог предусмотренного п. 3.4 ОСПОРБ-99/2010 знака радиационной опасности, который, в частности, наносится на источники и материалы, превышающие по активности МЗА. Поэтому критерии американского документа логично сопоставлять с МЗА, но никак не с D-величинами. Поэтому различие в «45000 раз», указанное в рецензируемой статье Б.Е. Серебрякова с тремя восклицательными знаками, не позволяет делать какие-либо выводы.

В заключение необходимо еще раз отметить **своевременность и актуальность проведения дискуссии** о переработке Норм радиационной безопасности и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности. При этом важно правильно формулировать и обосновывать предлагаемые изменения. Для выполнения этой работы на высоком уровне необходима консолидация усилий всех компетентных специалистов из различных организаций, в том числе практиков, у которых накопилось много обоснованных претензий к действующим документам, и есть конкретные предложения по совершенствованию системы обеспечения радиационной безопасности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ведерникова М.В., Линге И.И., Панченко С.В., Стрижова С.В., Супатаева О.А., Уткин С.С. Актуальные вопросы внесения изменений в федеральный закон от 9 января 1996 г. № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения». М.: ИБРАЭ РАН, 2020. 22 с. ISBN 978-5-6041296-5-4.
2. Кочетков О.А., Клочков В.Н., Панфилов А.П., Усольцев В.Ю. Научно-методическое обеспечение радиационной безопасности в организациях Госкорпорации «Росатом» Т.1 // Методическое обеспечение радиационного контроля в атомной отрасли. М.: НПП «Доза», 2016. С. 24-40.
3. Кочетков О.А., Панфилов А.П., Усольцев В.Ю., Клочков В.Н., Шинкарев С.М., Цовьянов А.Г., Симаков А.В. Радиационная гигиена и безопасность атомной отрасли // Гигиена и санитария. 2017. Т.69, № 9. С. 868-874.
4. Абрамов Ю.В., Клочков В.Н., Кочетков О.А., Симаков А.В., Нурлыбаев К. Современные требования к организации системы радиационного контроля // Аппаратура и новости радиационных измерений (АНРИ). 2019. № 3. С. 3-10.
5. Симаков А.В., Абрамов Ю.В. К разработке новых редакций норм радиационной безопасности и основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 5. С. 15-19. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-15-19.
6. Шинкарев С.М., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Барчуков В.Г. К дискуссии о внесении изменений в Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 3. С. 77-78. DOI 10.12737/1024-6177-2020-65-3-77-78.
7. Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К. Гармонизация законодательных актов Российской Федерации с современными международными рекомендациями // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 6. С. 111–115. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-111-115.
8. Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К, Барчуков В.Г., Шинкарев С.М. Общие принципы правового и нормативно-методического регулирования радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.61, № 1. С. 19–26. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26.
9. Губин А.Т., Сакович В.А. О некоторых концептуальных вопросах изменения ФЗ «О радиационной безопасности населения» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 6. С. 83-84. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-6-83-84.
10. Серебряков Б.Е. О необходимости корректировки НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65, № 3. С.27-30. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-27-30.
11. Серебряков Б.Е. О необходимости пересмотра Постановления Правительства №1069 от 19.10.2012 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 2. С. 83-88.
12. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, Safety Series No. 115. Vienna: IAEA, 1996. ISBN 92-0-401497-0.
13. Application of the Concepts of Exclusion, Exemption and Clearance: Safety Guide. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2004. ISBN 92-0-109404-3.
14. Derivation of Activity Concentration Values for Exclusion, Exemption and Clearance. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005. ISBN 92–0–113104–6.
15. Radiation: Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2014. ISBN 978–92–0–135310–8.
16. Principles and Methods for Establishing Concentrations and Quantities (Exemption values) below which Reporting is not Required in the European Directive. Commission of the European Communities, 1993, Doc. XI-028/93.
17. Licensing Requirements for Land Disposal of Radioactive Wastes: Code of Federal Regulations, Title 10, Part 61, U.S. Nuclear Regulatory Commission, Government Printing Office, Washington, DC, 1987.
18. IAEA-EPR-D-Values 2006. Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-Values). Vienna: IAEA, 2006.
19. Электронный ресурс: https://www.ecfr.gov/current/title-10/chapter-III/part-835?toc=1.

REFERENCES

1. Vedernikova M.V., Linge I.I., Panchenko S.V., Strizhova S.V., Supatayeva O.A., Utkin S.S. *Aktualnyye Voprosy Vneseniya Izmeneniy v Federalnyy Zakon ot 9 Yanvarya 1996 g. № 3-FZ «O Radiatsionnoy Bezopasnosti Naseleniya»* = Topical Issues of Amending the Federal Law Dated January 9, 1996 No. 3-FZ "On Radiation Safety of the Population" Moscow Publ., 2020. 22 p. ISBN 978-5-6041296-5-4 (In Russ.).
2. Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Panfilov A.P., Usoltsev V.Yu. Scientific and Methodological Support of Radiation Safety in the Organizations of the State Corporation "Rosatom" V.1. *Metodicheskoye Obespecheniye Radiatsionnogo Kontrolya v Atomnoy Otrasli* = Methodological Support of Radiation Monitoring in the Nuclear Industry. Moscow Publ., 2016. P. 24-40 (In Russ.).
3. Kochetkov O.A., Panfilov A.P., Usoltsev V.Yu., Klochkov V.N., Shinkarev S.M., Tsovyanov A.G., Simakov A.V. Radiation Hygiene and Safety of Nuclear Industry. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2017;69;9:868-874 (In Russ.).
4. Abramov Yu.V., Klochkov V.N., Kochetkov O.A., Simakov A.V., Nurlybayev K. Current Requirements to Establishment of the Radiation Monitoring System. *Apparatura i Novosti Radiatsionnykh Izmereniy* = ANRI. 2019;3:3-10 (In Russ.).
5. Simakov A.V., Abramov Yu.V. Radiation Safety Standards and Basic Health Rules for Radiation Safety: Proposal on the Development of New Versions. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;5:15-19. DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-15-19 (In Russ.).
6. Shinkarev S.M., Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Barchukov V.G. To Discussion on Amendments to the Federal Law as of 09.01.1996 No. 3-FZ «About Radiation Safety of the Public». *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;3:77-78. DOI 10.12737/1024-6177-2020-65-3-77-78 (In Russ.).
7. Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Samoylov A.S., Shandala N.K. Harmonization of the Russian Federation Legislation with Current International Recommendations. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;6:111–115. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-111-115 (In Russ.).
8. Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Samoylov A.S., Shandala N.K, Barchukov V.G., Shinkarev S.M. General Principles of Legal, Standard and Methodical Regulation of Radiation Safety. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;61;1:19–26. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26 (In Russ.).
9. Gubin A.T., Sakovich V.A. On Some Conceptual Issues of Changing the Federal Law «On Radiation Safety of the Population». *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;6:83-84. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-6-83-84 (In Russ.).
10. Serebryakov B.Ye. About of the Necessary of Corrections of the NRB-99/2009 and OSPORB-99/2010. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;3:27-30. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-27-30 (In Russ.).
11. Serebryakov B.Ye. On the Need to Revise Government Decree No. 1069 dated 10/19/2012. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;2:83-88 (In Russ.).
12. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, Safety Series No. 115. Vienna, IAEA, 1996.
13. Application of the Concepts of Exclusion, Exemption and Clearance: Safety Guide. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2004. ISBN 92-0-109404-3.
14. Derivation of Activity Concentration Values for Exclusion, Exemption and Clearance. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2005. ISBN 92–0–113104–6.
15. Radiation: Protection and Safety of Radiation Sources: International Basic Safety Standards. Vienna, International Atomic Energy Agency, 2014. ISBN 978–92–0–135310–8.
16. Principles and Methods for Establishing Concentrations and Quantities (Exemption values) below which Reporting is not Required in the European Directive. Commission of the European Communities, 1993, Doc. XI-028/93.
17. Licensing Requirements for Land Disposal of Radioactive Wastes: Code of Federal Regulations, Title 10, Part 61, U.S. Nuclear Regulatory Commission, Government Printing Office, Washington, DC, 1987.
18. IAEA-EPR-D-Values 2006. Dangerous Quantities of Radioactive Material (D-Values). Vienna, IAEA, 2006.
19. URL: https://www.ecfr.gov/current/title-10/chapter-III/part-835?toc=1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.

DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-2-99-104

И. Л. Ефимова

ЛЕОНИД АНДРЕЕВИЧ ИЛЬИН (К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И.Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Ирина Леонидовна Ефимова, e-mail: irina19031@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Действительный член Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор Леонид Андреевич Ильин – признанный мировой авторитет в области радиационной медицины, медико-биологических и гигиенических аспектов радиационной защиты. С 1968 по 2008 г. в течение 40 лет – директор и научный руководитель Государственного научного центра ордена Ленина Института биофизики. С 2008 года – почетный президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И Бурназяна» (после объединения Института биофизики и Клинической больницы №6).

Благодаря работам академика Л.А. Ильина, его учеников и сотрудников созданы, испытаны и вошли в отечественную практику высокоэффективные препараты для профилактики и лечения острых радиационных поражений. Неоднократно принимал участие в качестве научного руководителя в испытаниях разработанных препаратов в полигонных условиях. Он – ветеран подразделений особого риска. Л.А. Ильин – первый в мире учёный, который разработал и обосновал прогноз радиологических последствий Чернобыльской катастрофы, в последующем подтвержденный ведущими зарубежными и отечественными специалистами.

Ключевые слова: *биофизика, радиационная безопасность, Чернобыльская катастрофа, Ильин*

Для цитирования: Ефимова И. Л. Леонид Андреевич Ильин (к 95-летию со дня рождения) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 99–104. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-68-2-99-104

DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-2-99-104

Leonid Andreevich Ilyin (on the Occasion of His 95th Birthday)

I.L. Efimova

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

Contact person: Efimova Irina Leonidovna, e-mail: irina19031@yandex.ru

ABSTRACT

Full member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Leonid Andreevich Ilyin is a recognized world authority in the field of radiation medicine, biomedical and hygienic aspects of radiation protection. From 1968 to 2008 for 40 years – director and scientific director of the State Scientific Center of the Order of Lenin of the Institute of Biophysics. Since 2008 – Honorary President of the Federal State Budgetary Institution «State Research Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center» (after the merger of the Institute of Biophysics and Clinical Hospital No. 6).

Thanks to the work of Academician Ilyin, his students and colleagues, highly effective drugs for the prevention and treatment of acute radiation injuries were created, tested and entered into domestic practice. Repeatedly took part as a supervisor in testing the developed drugs in field conditions. He is a veteran of special risk units. L.A. Ilyin is the first scientist in the world who developed and substantiated the forecast of the radiological consequences of the Chernobyl disaster, subsequently confirmed by leading foreign and domestic experts.

Keywords: *biophysics, radiation safety, Chernobyl acsident, Ilyin*

For citation: Efimova IL. Leonid Andreevich Ilyin (on the occasion of his 100th birthday). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):99-104. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-99-104

Л.А. Ильин родился 15 марта 1928 года. Его отец – инженер-строитель мостов, ученик Евгения Патона; дед – машинист паровоза, водивший поезда из Ревеля в Москву – каждый для своего времени – на переднем крае научно-технического прогресса. По стопам родителей пошел и Леонид Андреевич.

«Я окончил школу с золотой медалью, поступил в Питере в Первый Ленинградский институт им. академика И.П. Павлова. Когда учился на пятом курсе, в институте был организован военно-морской факультет, и подавляющее число ребят перешли туда. После окончания института с отличием я получил распределение на Черноморский флот начальником медицинской службы эскадренного миноносца «Боевой».

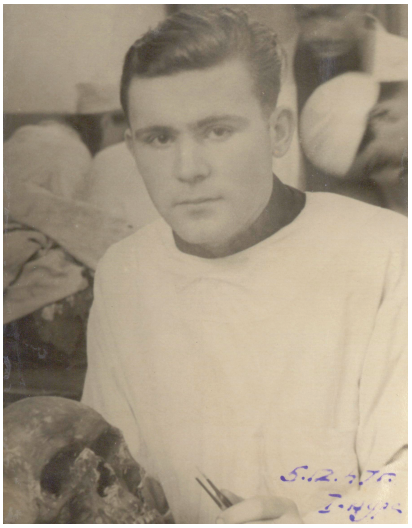
В 1953 – 54-х годах Леонид Андреевич работал старшим научным сотрудником в медико-биологическом отделе одного из институтов Военно-морского флота. Учёные занимались проблемами защиты от атомного оружия. Физики, радиохимики, дозиметристы, медики и биологи во время испытаний исследовали, как после подводных атомных взрывов радиация воздействует на биоту заливов и моря, выясняли какую дозиметрическую аппаратуру нужно применять, занимались донными отложениями. Леонид Андреевич вспоминал: *«Но самое сильное впечатление осталось, пожалуй, от испытаний на Семипалатинском полигоне. Был один уникальный взрыв ядерного устройства в горе, штольня была специальная. И вдруг после этого взрыва гора – сотни тысяч тонн! – поднялась вверх, метров на 50-60, и опустились. И на нас пошло облако… Стало понятно, какая мощь в этом ядерном устройстве…»*

С 1961 по 1968 годы Л.А. Ильин – заведующий лабораторией радиационной защиты, заместитель директора по научной работе Ленинградского НИИ радиационной гигиены. Ему было всего 33 года.

«Там впервые проводились исследования по защите щитовидной железы человека от радиоактивного йода. Сначала была серия экспериментов на животных, а потом вся наша лаборатория – 15 человек – стали добровольцами. На основании этого разработана вся система защиты: какие должны быть дозы, как их принимать, в какие сроки».



Ученик 4-го класса школы №100 г. Харькова (Л.А. Ильин во втором ряду 4-й слева). 1938 год.



Студент Ильин на занятиях в анатомическом театре. 1947 год.



Начальник медицинской службы эскадренного миноносца «Боевой». В походе у берегов Болгарии. 1954 год.



Леонид Андреевич с супругой Жанной Федоровной. Ленинград, 27 июля 1955 года.



Старший научный сотрудник медико-биологического отдела Института ВМФ СССР. Ленинград, 1958 год

После судьбоносной встречи с А.И.Бурназяном, в 1968 году, Леонид Андреевич Ильин стал директором крупного научно-медицинского центра – Института биофизики. Более 4,5 тысяч учёных самых разных научных направлений разрабатывали средства индивидуальной защиты, дозиметрическую аппаратуру, изучали патогенез и клинику лучевой болезни животных и человека, разрабатывали радиозащитные препараты, средства профилактики и лечения радиационных поражений и их последствий, препараты, способствующие ускоренному выведению радиоактивных веществ из организма. Этот огромный научный кластер Леонид Андреевич «вёл за собой» 40 лет.

Из воспоминаний А.К. Гуськовой (с 1974 по 2000 годы – заведующая клиническим отделом ИБФ, член-корреспондент АМН СССР)

«Леонид Андреевич пришёл в ИБФ в 1968 году со значительным опытом работы в военных и гражданских научных учреждениях и с ясным пониманием проблемы. Пришёл в уже сложившийся коллектив, который пытался как-то сплотить, привлекая к работе своих потенциальных соратников и единомышленников (Ю.И. Москалёв, Л.А. Булдаков), частично из военных подразделений (В.Г. Рядов, И.Я. Василенко, П.Г. Жеребченко, П.П. Саксонов). Я возвратилась в ИБФ по настоянию Л.А. Ильина. Он взял на свои плечи и тяжёлую ношу Чернобыля в острый период, работал непосредственно в составе правительственной комиссии на станции в апреле – мае 1986 года».

С именем Л.А. Ильина связаны разработка специальных аптечек для профессионалов и населения с противорадиационными препаратами для применения в случае радиационных аварий, найдены медико-биологические средства и специальные системы защиты личного состава от одного из видов ядерного оружия.

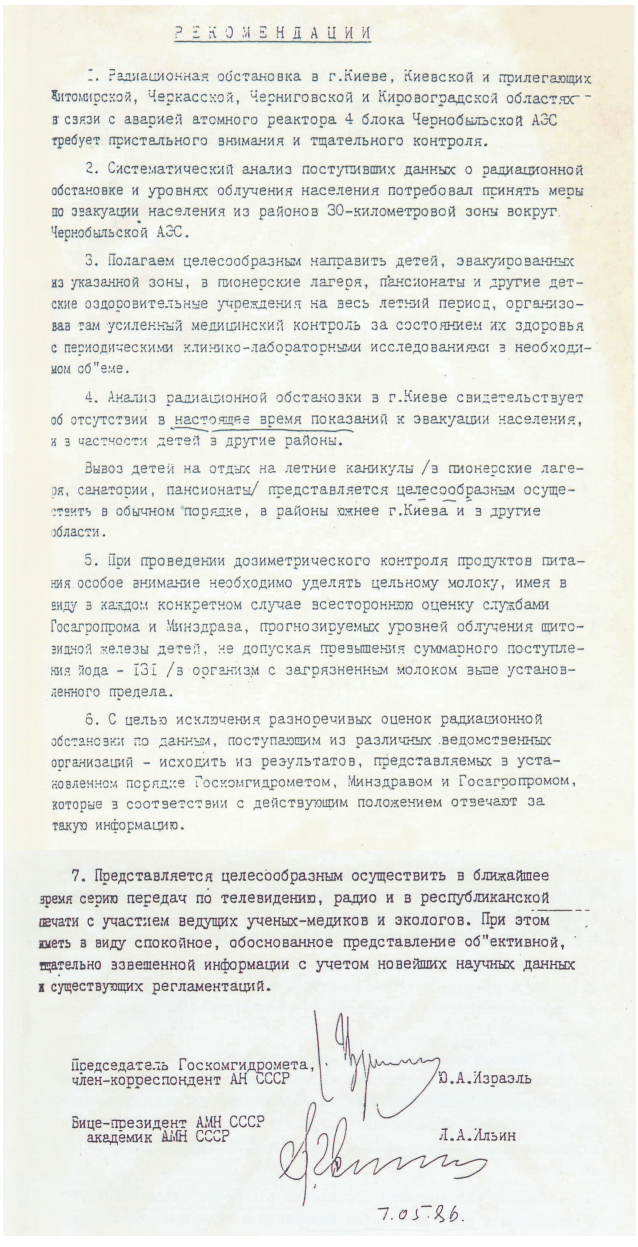
Совместно с Всесоюзным химико-фармацевтическим институтом готовились препараты для защиты кожных покровов человека от загрязнения радиоактивными продуктами. Порошок под названием «Защита» до сих пор входит в состав препаратов, содержащихся в аварийных аптечках на объектах атомной промышленности и энергетики. В этих же аптечках до сих пор в наличии радиопротектор под названием Б-190 (индралин), разработанный под руководством Ильина. Интересно, что буква «Б» в названии препарата фигурирует в честь Аветика Бурназяна. На сегодня это самый эффективный из существующих в мире радиопротекторов. Он обеспечивает сохранение девяти жизней из десяти получивших смертельную дозу облучения.



Участники уникального опыта, проводимого под руководством Л.А. Ильина (В штатском, справа – Начальник III Главного Управления МЗ СССР Е.Б. Шульженко, слева – М.И. Гнеушев, слева от Л.А. Ильина начальник главного военно - медицинского управления Министерства обороны СССР, Герой Социалистического Труда, академик АМН, генерал-полковник Ф.И. Комаров). 14 сентября 1983 года

Исследования сотрудников Института биофизики под руководством Л.А. Ильина часто осуществлялись совместно с другими крупными научными центрами страны. Например, критерии для отбора будущих космонавтов определялись совместно с учёными Института авиационной и космической медицины Минобороны СССР. Команда Ильина также участвовала в подготовке полёта советско-американского космического экипажа «Союз – Апполон».

Под руководством учёного разработаны отечественные регламенты аварийного облучения людей и впервые в мировой практике – методические рекомендации по защите населения в случае аварии на ядерных реакторах.



РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Радиационная обстановка в г.Киеве, Киевской и прилегающих Житомирской, Черкасской, Черниговской и Кировоградской областях в связи с аварией атомного реактора 4 блока Чернобыльской АЭС требует пристального внимания и тщательного контроля.

2. Систематический анализ поступивших данных о радиационной обстановке и уровнях облучения населения потребовал принять меры по эвакуации населения из районов 30-километровой зоны вокруг Чернобыльской АЭС.

3. Полагаем целесообразным направить детей, эвакуированных из указанной зоны, в пионерские лагеря, пансионаты и другие детские оздоровительные учреждения на весь летний период, организовав там усиленный медицинский контроль за состоянием их здоровья с периодическими клинико-лабораторными исследованиями в необходимом об"еме.

4. Анализ радиационной обстановки в г.Киеве свидетельствует об отсутствии в настоящее время показаний к эвакуации населения, и в частности детей в другие районы.

Вывоз детей на отдых на летние каникулы /в пионерские лагеря, санатории, пансионаты/ представляется целесообразным осуществить в обычном порядке, в районы южнее г.Киева и в другие области.

5. При проведении дозиметрического контроля продуктов питания особое внимание необходимо уделять цельному молоку, имея в виду в каждом конкретном случае всестороннюю оценку службами Госагропрома и Минздрава, прогнозируемых уровней облучения щитовидной железы детей, не допуская превышения суммарного поступления йода - 131 /в организм с загрязненным молоком выше установленного предела.

6. С целью исключения разноречивых оценок радиационной обстановки по данным, поступающим из различных ведомственных организаций - исходить из результатов, представляемых в установленном порядке Госкомгидрометом, Минздравом и Госагропромом, которые в соответствии с действующим положением отвечают за такую информацию.

7. Представляется целесообразным осуществить в ближайшее время серию передач по телевидению, радио и в республиканской печати с участием ведущих ученых-медиков и экологов. При этом иметь в виду спокойное, обоснованное представление об"ективной, тщательно взвешенной информации с учетом новейших научных данных и существующих регламентаций.

Председатель Госкомгидромета, член-корреспондент АН СССР Ю.А.Израэль

Вице-президент АМН СССР академик АМН СССР Л.А.Ильин

7.05.86.

Разработки стали основополагающими в обосновании мероприятий по защите людей во время аварии на ЧАЭС.

С первых дней катастрофы на ЧАЭС Л.А.Ильин на переднем крае ликвидации последствий этой страшной катастрофы. После направления аварийной бригады Института биофизики в Чернобыль и госпитализации в клинику Института 27-28 апреля наиболее тяжело пострадавших сотрудников ЧАЭС и пожарных, Л.А. Ильин уже 30 апреля находился на аварийной АЭС. В книге «Реалии и мифы Чернобыля» Леонид Андреевич по дням и часам расписал первые трагические дни этой радиационной катастрофы, похожие на сводки с фронта минувшей войны. На фоне огромных, не терпящих отлагательства проблем по организации, обоснованию и реализации принципов защиты ликвидаторов и нескольких миллионов людей, оказавшихся в зонах радиоактивного загрязнения Европейской части СССР, которыми занимался Ильин, для самого Леонида Андреевича моментом истины стал день 7 мая 1986 г.

На Л.А. Ильина и руководителя Госкомгидромета академика Ю.А. Израэля возложили всю ответственность за судьбоносное решение вопроса об эвакуации 3-миллионного населения г. Киева, подготовленного Политбюро ЦК партии Украины во главе с В.В. Щербицким. На основании анализа динамики дозиметрических данных и научных прогнозов этих учёных, а также их принципиальной позиции относительно несостоятельности предложения Политбюро ЦК партии Украины, население г. Киева не было эвакуировано.

Сохранились воспоминания коллег о том, каким был Леонид Андреевич Ильин в то время — стойким и умеющим быстро принимать решения, от которых зависят миллионы жизней. Эти качества он не утратил и сегодня.

«Я был с ним с первых часов после аварии в Чернобыле и наблюдал за тем, как он принимал решения, понимая, что они чрезвычайно серьезные, значимые для страны и ответственные — но он их принимал. 15 мая 1986 г. мне позвонил замминстра здравоохранения и сказал: "Леонид Андреевич свой срок отработал; слишком много нахватал [радиации — прим. автора-составителя]*, и его надо вернуть в Москву". То есть, я хочу подчеркнуть, что и там работа была с большим риском»*, — вспоминал профессор, доктор медицинских наук, бывший заместитель председателя Научного комитета по радиобиологии РАН Ю.Г. Григорьев.

На протяжении многих лет Л.А. Ильин представлял СССР и Россию в международных организациях по радиационной защите: Научном комитете по действию атомной радиации (НКДАР ООН), в течение 30 лет (1970–2000 гг.) избирался членом главного комитета Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Но самым ярким проявлением гуманной сущности учёных всего мира стало создание международного движения врачей.

Из воспоминаний Л.А.Ильина. «В 1980 году мы, три советских врача – Е.И. Чазов, А.М. Кузин и я, и три известных американских учёных – Б. Лаун, Э. Чевиан и Г. Миллер встретились в Женеве и приняли решение о создании движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». На следующий год было решено провести первый Конгресс движения «Врачи мира против ядерной войны» в США. Успех этого конгресса превзошел все наши ожидания. Я выступил с докладом о санитарных и безвозвратных потерях военного применения термоядерного оружия на территории Европейского континента от Атлантического океана до Уральских гор. Через один год в 1982 году была опубликована монография «Опасность ядерной войны: медико-биологические последствия; точка зрения советских ученых-медиков», написанная совместно с Е.И. Чазовым и А.К. Гуськовой, нашим блестящим клиницистом-радиологом, имевшей самый большой опыт лечения острой лучевой болезни. Второе, дополненное издание монографии вышло в 1984 году. Книга была переведена на английский, немецкий, испанский и французский языки. С этой публикации, как известно, ознакомились и руководители ряда государств,



Члены МКРЗ, участвовавшие в принятии новых норм радиационной безопасности (Л.А. Ильин – стоит пятый слева)



Создатели движения «Врачи против ядерной войны», удостоенного в 1985 году Нобелевской премии мира (третий слева Л.А. Ильин)

обладающих ядерным оружием. Это был наш скромный вклад в наступившую потом разрядку напряженности в ядерной области».

В 1985 году международному движению «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» присуждена Нобелевская премия мира. Никаких денег сами учёные, конечно, не получили: все 300 тысяч долларов направили на развитие движения.

За научные исследования и практические разработки в области защиты персонала и населения во многих сферах и аспектах использования и применения ядерной энергии, академик Л.А. Ильин удостоен Ленинской премии, Государственных премий СССР и Российской Федерации, дважды премии Правительства Российской Федерации.

В 1988 году за заслуги в области науки о действии радиации на организм человека и радиационной защиты Л.А. Ильин удостоен звания Героя Социалистического Труда с вручением ему ордена Ленина и Золотой медали «Серп и Молот». Леонид Андреевич Ильин – кавалер двух орденов Ленина, Трудового Красного Знамени, Октябрьской Революции, трёх благодарностей Президентов Российской Федерации.

Будучи членом интеллектуально-делового клуба Н.И. Рыжкова, награждён орденами Петра Великого I степени и Дмитрия Донского. Имеет нагрудные знаки Росатома: «И.В. Курчатов» 1 степени, «Е.П. Славский, Минздрава РФ: «А.И., Бурназян» , «Золотой крест ФМБА России».

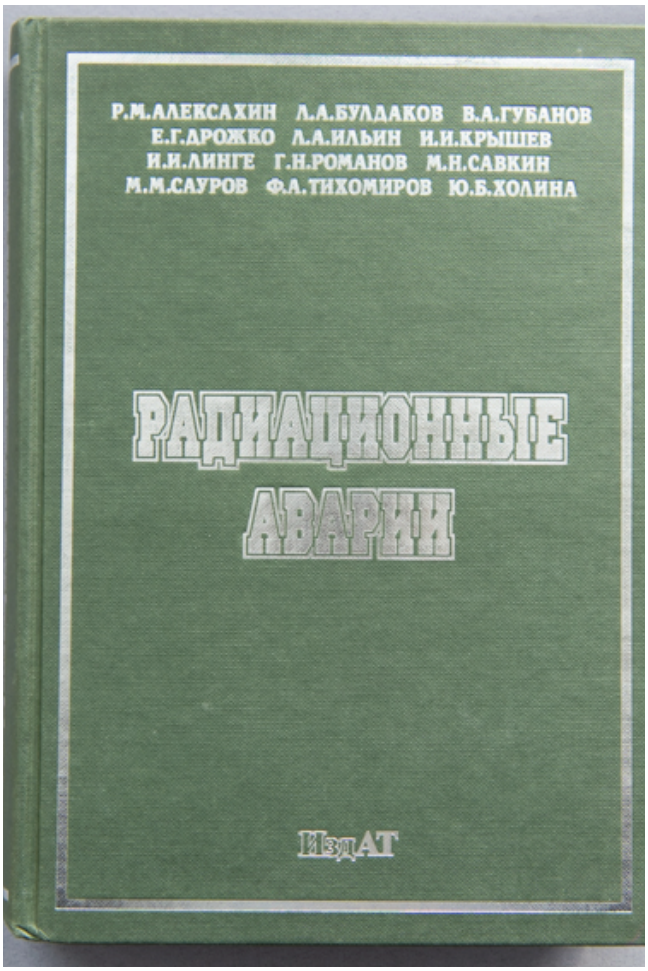
В 2013 году Л.А. Ильин удостоен Фондом Святого Всехвального апостола Андрея Первозванного Международной премии Андрея Первозванного «Вера и Верность» за выдающийся вклад в развитие отечественной науки, спасение человеческих жизней, многолетний труд в деле укрепления мира.

В 2022 году президент РФ В.В. Путин наградил Л.А. Ильина орденом Александра Невского за заслуги в развитии здравоохранения, мужество и самоотверженность, проявленные при исполнении врачебного долга и многолетнюю добросовестную работу.

Академик Л.А. Ильин – признанный мировой авторитет в области радиобиологии и радиационной медицины. В последние годы много внимания уделяет задачам обеспечения безопасности населения и профессионалов в связи с предстоящим увеличением атомных энергомощностей в стране и проблемам радиологического терроризма. Характерной чертой учёного является бескомпромиссность в вопросах отстаивания ценностей истиной науки от невежества и сиюминутной конъюнктуры. Проницательность, смелость и принципиальность в принятии решений в сложных экстремальных условиях, умение отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали Л.А. Ильину высокий авторитет и глубокое уважение его соратников и коллег.

Автор и соавтор более 400 работ, 20 книг, в том числе фундаментальных монографий «Против нейтронной смерти», «Опасность ядерной войны: точка зрения советских ученых-медиков», «Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ», «Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры», «Реалии и мифы Чернобыля». Многие из его трудов были переведены и изданы в разных странах мира. Монография «Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности» (1-е издание – 1972 г.) стала настольной книгой ученых и специалистов по Чернобыльской аварии.

Академик в свои 95 остаётся на переднем крае науки. Под научной редакцией и при соавторстве Л.А. Ильина издано 4-томное «Руководство по радиационной медицине» объемом в 100 печатных листов, а в 2017 г. — учебник «Радиационная гигиена» в соавторстве с профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем. В этом году выходит очередное переиздание учебника. Под руководством Леонида Андреевича защищено более 20 докторских и кандидатских диссертаций.





С 2019 года ежегодно в ФМБЦ им. А.И.Бурназяна проходит школа-конференция молодых ученых «Ильинские чтения». При встречах с молодыми учёными Леонид Андреевич часто цитирует великого русского учёного-физиолога Ивана Петровича Павлова, лауреата Нобелевской премии. Более 100 лет тому назад, в 1914 году, он сказал пророческие слова, актуальные как никогда и в настоящее время: *«Что нам, русским, нужно сейчас в особенности: это пропаганда научных стремлений, обилие научных средств и страстная научная работа. Очевидно, наука становится главнейшим рычагом жизни народов: без неё нельзя удержать ни самостоятельности, ни тем более достойного положения в мире».*

От редации.

Уважаемые читатели!

В этой статье очень кратко изложены основные вехи пути Леонида Андреевича.

К Юбилею Академика сотрудники ГНЦ им. А.И. Бурназяна готовят юбилейное издание, посвященное жизни и творчеству Л.А. Ильина. На страницах книги будут опубликованы редкие фотографии и воспоминания коллег.

Книга выйдет в свет 15 марта 2023 г. – в день Юбилея выдающегося ученого.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ «ИЛЬИНСКИЕ ЧТЕНИЯ 2023»

15–16 МАРТА 2023 ГОДА

Уважаемые коллеги!

Мы рады пригласить вас на «Ильинские чтения 2023» – Международную научно-практическую конференцию молодых ученых и специалистов, организованную в честь выдающегося ученого, пионера радиационной медицины – академика РАН, д.м.н., профессора Леонида Андреевича Ильина. В этом году конференция приурочена к 95-летнему юбилею Леонида Андреевича Ильина и состоится 15-16 марта 2023 года.

Международная научно-практическая конференция «Ильинские чтения» посвящена мультидисциплинарным аспектам радиационной медицины и смежных с ней специальностей. На рабочих секциях будут рассмотрены современные проблемы радиационной медицины, биологии и химии, экологии, радиационной гигиены и безопасности.

На «Ильинских чтениях» молодые ученые из России и стран ЕАЭС представят современные разработки в области медицины, физики, химии, биофизики и нанобиомедтехнологий, компьютерного моделирования и информационных технологий в биологии.

Мы приглашаем вас принять участие в работе конференции и надеемся, что традиции, заложенные Леонидом Андреевичем Ильиным, позволят открыть перед участниками новые горизонты профессионального развития, укрепят успехи российской школы радиационной гигиены и радиационной медицины.

Леонид Андреевич Ильин – почетный президент Государственного научного центра Российской Федерации «Федерального медико-биофизического центра им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. Это человек, вставший у истоков радиационной гигиены и вдохновляющий сегодня молодых специалистов, работающих в этой ответственной, сложной и многогранной области. Блестящий ученый, врач и педагог. Его труды, удостоенные множества наград, в т.ч. премии Правительства Российской Федерации – фундамент образования специалистов, работающих в области радиационной медицины, экологии, дозиметрии и защиты.

Леонид Андреевич не только впервые в мире разработал методические рекомендации по защите населения в случае аварии на ядерных реакторах, но и принимал непосредственное участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС – с первых дней катастрофы он работал в очаге поражения, руководил медико-биологическими и гигиеническими работами для защиты людей.

Леонид Андреевич Ильин – основатель российской научной школы радиационной гигиены. Один из столпов, стоявших у истоков зарождения удостоенного Нобелевской премии мира движения «Врачи против ядерной войны».

Сегодня Леонид Андреевич продолжает активно работать и воспитывать новое поколение ученых медицинских и технических специальностей.

С уважением, научно-организационный комитет

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



УДК 929
ББК 84
И46

Ильин Леонид Андреевич. К 95-летию ученого: книга-альбомю. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБА им. А.И. Бурнозяна ФМБА России, 2023. 186 с.

Автор-составитель: научный журналист Я.Р. Хужина

Под редакцией А.С. Самойлова
Книга-альбом (биография в фотографиях) посвещана 95-летию со дня рождения нобелевского лауреата, академика Леонида Андреевича Ильина.

Действительный член Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор Леонид Андреевич Ильин — признанный мировой авторитет в области радиационной медицины, медико-биологических и гигиенических аспектов радиационной защиты. С 1968 по 2008 г. в течение 40 лет — директор и научный руководитель Государственного научного центра ордена Ленина Института биофизики. С 2008 года — почетный президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна. Благодаря работам академика Л.А. Ильина, его учеников и сотрудников созданы, испытаны и вошли в отечественную практику высокоэффективные препараты для профилактики и лечения острых радиационных поражений. Неоднократно принимал участие в качестве научного руководителя в испытаниях разработанных препаратов в полигонных условиях. Он — ветеран подразделений особого риска. Л.А. Ильин — первый в мире учёный, который разработал и обосновал прогноз радиологических последствий Чернобыльской катастрофы, в последующем подтвержденный ведущими зарубежными и отечественными специалистами.

ISBN 978-5-93064-230-8

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА России, 2023

Л.А. Ильин – один из основоположников новой науки: радиационной гигиены. В учебнике с одноименным названием, вышедшем в соавторстве с профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем, ученый впервые в мире изложил, наряду с основами ядерной физики, дозиметрии и биологического действия ионизирующей радиации, все аспекты использования и применения ионизирующих излучений в промышленности и медицине. Сегодня это одна из главных настольных книг специалистов по радиационной гигиене.

Под руководством и при непосредственном участии Л.А. Ильина были разработаны отечественные регламенты аварийного облучения людей и впервые в мировой практике (1971 г.) – методические рекомендации по защите населения в случае аварии на ядерных реакторах. В 1986 г. ученый участвовал в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, с первых дней находясь в эпицентре катастрофы. Л.А. Ильин вместе с академиком Ю.А. Израэлем спасли многомиллионный город Киев от паники в мае 1986 г. – уберегли население от опасной и срочной эвакуации, в которой не было необходимости.

Сотрудники Института биофизики Минздрава СССР, который Л.А. Ильин возглавлял на протяжении 40 лет, принимали участие в пионерских исследованиях по космической биологии и медицине, в пуске атомных ледоколов и эксплуатации первых атомных электростанций.

Теоретические работы Л.А. Ильина сосредоточены на актуальных проблемах радиационной медицины и гигиены – обосновании реальных рисков облучения людей и создании регламентации уровней низкоинтенсивного хронического облучения. Ученый разработал концепцию «практического порога» в радиационной эпидемиологии и гигиеническом нормировании.

В 1980 г. Л.А. Ильин совместно с отечественными и зарубежными коллегами стоял у истоков международного движения под названием «Врачи против ядерной войны». На первом же конгрессе ученый впервые в мире представил научные данные о возможных последствиях термоядерной войны, победителей в которой, как показали расчеты, быть не может. В 1985 г. движение «Врачи против ядерной войны» было удостоено Нобелевской премии мира: за заслуги в информировании общественности и склонении сознания человечества в пользу мира.

Леонид Андреевич Ильин – академик Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук, почетный президент ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской премии, премий Правительства РФ и Государственных премий СССР и РФ.

В настоящей книге собраны факты из биографии ученого, фрагменты его интервью и выступлений, отзывы коллег, архивные фотографии и поздравления ученых с 95-летием Л.А. Ильина. Некоторые из материалов публикуются в печатном виде впервые. Мы выражаем благодарность институтам Российской академии наук и ФМБА России, а также средствам массовой информации за предоставление сведений, раскрывающих уникальную многогранную личность академика Леонида Андреевича Ильина.

От редактора и автора-составителя.