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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2026

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2026 71 6

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST

КНИГА ВЫШЛА В СВЕТ



УДК 616-001.28(084.3)
ББК 53.6я6
О-769

Острая лучевая болезнь. Атлас. — 3-е изд., доп., перераб. и испр. / Карамуллин М.А., Соловьев В.Ю., Борисевич И.В., Удалов Ю.Д.,[и др.]; Под общ. ред. чл.-корр. РАН, проф. В.И. Скворцовой/ Москва: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026. – 200 с.

Авторский коллектив:
Карамуллин М.А., Соловьев В.Ю., Борисевич И.В., Удалов Ю.Д., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Квачева Ю.Е., Кончаловский М.В., Клочкова И.В., Кретов А.С., Фаткина С.С.

Рецензенты:
Алексанин С.С. – член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России;
Язенок А.В. – профессор, д.м.н., начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Атлас содержит клинические примеры острой лучевой болезни из архива ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, объединившего сведения об острых радиационных поражениях, возникавших в результате радиационных аварий и инцидентов мирного времени на территории бывшего СССР и Российской Федерации в период с 1950 по 2025 гг. В Атласе представлены наиболее распространенные нозологические формы и этиопатогенетические варианты острой лучевой болезни, встречавшиеся в составе сочетанных и комбинированных радиационных поражений. Уникальные исторические материалы рассмотрены в Атласе с позиций современной клинической классификации острой лучевой болезни, учитывающей пространственно-временное распределение дозы в объеме тела пострадавшего в результате радиационной аварии или инцидента, которое определяет индивидуальные особенности поражения. Иллюстративный материал включает анализ индивидуальных условий облучения, результаты специальных методов обследования (физической дозиметрии и радиометрических исследований, методов ретроспективной биоиндикации дозы облучения). В Атласе, наряду с «историческим» клиническим диагнозом, установленным пациентам в специализированном радиологическом медицинском стационаре, предлагается вариант развернутого окончательного (или заключительного при летальном исходе) клинического диагноза поражения, соответствующий современным подходам к диагностике острых радиационных поражений, и сформулированный на основе повторной ретроспективной оценки историй болезни пострадавших с острой лучевой болезнью. По каждому клиническому случаю, представленному в Атласе, дана с современных позиций краткая характеристика проводившегося лечения.

Атлас предназначен для практикующих врачей и научных сотрудников, специализирующихся на диагностике и терапии острой лучевой болезни, возникающей при различных сценариях облучения в ходе радиационных аварий и инцидентов мирного времени.

ISBN 978-5-93064-452-4

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2026
© Коллектив авторов, 2026

Атлас содержит клинические примеры острой лучевой болезни из архива ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, объединившего сведения об острых радиационных поражениях, возникавших в результате радиационных аварий и инцидентов мирного времени на территории бывшего СССР и Российской Федерации в период с 1950 по 2025 гг. В Атласе представлены наиболее распространенные нозологические формы и этиопатогенетические варианты острой лучевой болезни, встречавшиеся в составе сочетанных и комбинированных радиационных поражений. Уникальные исторические материалы рассмотрены в Атласе с позиций современной клинической классификации острой лучевой болезни, учитывающей пространственно-временное распределение дозы в объеме тела пострадавшего в результате радиационной аварии или инцидента, которое определяет индивидуальные особенности поражения. Иллюстративный материал включает анализ индивидуальных условий облучения, результаты специальных методов обследования (физической дозиметрии и радиометрических исследований, методов ретроспективной биоиндикации дозы облучения).

ISBN 978-5-93064-452-4

В Атласе, наряду с «историческим» клиническим диагнозом, установленным пациентам в специализированном радиологическом медицинском стационаре, предлагается вариант развернутого окончательного (или заключительного при летальном исходе) клинического диагноза поражения, соответствующий современным подходам к диагностике острых радиационных поражений, и сформулированный на основе повторной ретроспективной оценки историй болезни пострадавших с острой лучевой болезнью. По каждому клиническому случаю, представленному в Атласе, дана с современных позиций краткая характеристика проводившегося лечения.

Атлас предназначен для практикующих врачей и научных сотрудников, специализирующихся на диагностике и терапии острой лучевой болезни, возникающей при различных сценариях облучения в ходе радиационных аварий и инцидентов мирного времени.

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2026. Том 71. № 6

Периодичность издания: шесть выпусков в год
Учредители:
Российская академия наук
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 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: ***Удалов Ю.Д.*** – д.м.н., доцент;
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

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;
Крылов А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва;
Маткевич Е.И., к.м.н., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
Нурлыбаев К.Н., к.т.н., ООО НПП «Доза», г. Зеленоград;
Тахауов Р.М., д.м.н., проф., ФГБУН «Северский биофизический научный центр» ФМБА России, г. Северск
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;
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., член-корр. РАН, Санкт-Петербург; Балонов М.И. – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;
Забелин М.В. – д.м.н., проф.; Иванов В.К. – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Казымбет П.К. – д.м.н., проф., Казахстан;
Оганесян Н.М. – д.м.н., проф., Армения; 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 11.11.2026. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 22,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 6-2026-1
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

2026. Vol. 71. No 6

Frequency of publication: six issues per year
Founders:
Russian Academy of Sciences
A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center 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: ***Udalov Yu.D.*** – Dr. Sci. Med.;
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

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;
Krylov A.S., PhD. Med, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia;
Matkevich E.I., PhD. Med, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA of Russia, Moscow, Russia;
Nurlybaev K.N., PhD. Tech, Scientific and Producing Company "Doza", Zelenograd, Russia;
Takhauov R.M., Dr. Sci. Med., Prof., Seversk Biophysical Research Center FMBA of Russia, Seversk, Russia;
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;
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., Corresponding Member of RAS; Balonov M.I. – Dr. Sci. Biol., Prof.; 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; Kazymbet P.K. – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; Oganesyan N.M. – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia; 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 11.11.2026. Format 60×90/8. Offset printing. 22,0 printed sheets. 1000 copies. Order 6-2026-1
Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2026. ТОМ 71. № 6

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

7 **Сравнительная противолучевая эффективность радиопротекторов в эксперименте на животных и ее экстраполяция на человека**
Удалов Ю.Д., Васин М.В., Ушаков И.Б.

19 **Анализ влияния типа излучения на жизнеспособность 3D клеточных сфероидов, сформированных из клеток меланомы линии B_{16}/F_{10}**
Мысина Е.А., Пивоваров Н.А., Бокль Б.А., Шемяков А.Е., Попов А.Л.

25 **Влияние некодирующих РНК семейства miR-16 на чувствительность клеточной линии остеосаркомы к рентгеновскому облучению и цисплатину**
Смирнова А.В., Малахов Ф.А., Сюе В., Ван Ю., Розенберг Ю.М., Кузьмин Д.В., Пустовалова М.В., Леонов С.В.

32 **Изменение концентраций тиобарбитуровой кислоты реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканей крыс после воздействия однократного гамма излучения в дозе 1,0 Гр**
Аль Меселмани М.А.

40 **Оценка эффективности золотых наночастиц с покрытием из поливинилпирролидона и конъюгированных с глюкозой в качестве радиосенсибилизаторов при лучевой терапии рака молочной железы**
Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Дрожжин Н.А., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Чигасова А.К., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н.

47 **Оценка эффективности радиосенсибилизации клеток рака молочной железы наночастицами золота, конъюгированными с глюкозой и включенными в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8)**
Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Дрожжин Н.А., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Чигасова А.К., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н.

РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

55 **Обоснование мер по совершенствованию контроля индивидуальных эквивалентных доз облучения персонала предприятий атомного судостроения и судоремонта**
Арефьева Д.В., Натха С.В., Фирсанов В.Б., Петушок А.В., Воробьева Н.М.

61 **Эколого-гигиеническая обстановка в районе расположения предприятия, обеспечивающего работу Северного морского пути**
Исаев Д.В., Шлыгин В.В., Зозуль Ю.Н., Бельских Ю.С., Шандала Н.К

70 **Развитие медико-гигиенических подходов к сопровождению атомной отрасли**
Удалов Ю.Д., Колышкин А.Е., Лебедев А.О., Голобородько Е.В., Шандала Н.К., Цовьянов А.Г., Фомина Т.В., Журавлева В.Е.

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

78 **При длительном низкодозовом контакте человека с различными видами ионизирующего излучения формируются различающиеся профили активности процессов повреждения ДНК, апоптоза поврежденных клеток и элиминации из плазмы крови остатков поврежденной ДНК**
Корзенева И.Б., Панкратова Г.В., Скородумова Е.Н., Чигасова А.К., Ершова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н.

РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

95 **Хроническая сердечная недостаточность у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению**
Брикс К.В., Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Банникова М.В.

101 **Риск развития нарушений сердечного ритма и проводимости в когорте работников атомной промышленности**
Азизова Т.В., Банникова М.В., Брикс К.В., Григорьева Е.С.

109 **Оценка радиогенного сокращения среднепопуляционной ожидаемой продолжительности жизни без онкологических заболеваний в условиях острого и хронического радиационного воздействия**
Васильев Е.В., Соловьев В.Ю., Баранов Л.И., Думанский С.М.

	115	**О некоторых подходах к оценке радиационного риска возникновения злокачественных новообразований** *Шафранский И.Л., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Арчегова М.Г., Туков А.Р.*
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	*122*	**Роль МРТ в планировании и динамическом наблюдении за пациентами с аденомами гипофиза после радиохирургического лечения на установке «Гамма-нож»** *Кани М.С., Пышкина Ю.С.*
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	*127*	**Влияние состава и способа введения радиоконъюгатов, созданных на основе наноантител, на накопление радиоактивности в почках мышей** *Авров К.О., Шатик С.В., Шашкова О.А., Пиневич А.А., Терехина Л.А., Грязева И.В., Зайцев В.В., Станжевский А.А., Самойлович М.П.*
	135	**Влияние стимуляции области левой ножки пучка Гиса на показатели перфузионной сцинтиграфии миокарда (клинический случай)** *Мишкина А.И., Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Баталов Р.Е.*
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	*141*	**Сравнительный анализ дозиметрических показателей стереотаксической лучевой терапии на платформе TrueBeam с MLC120: двухлетний опыт** *Смирнова Ж.Ж., Бобров Д.Ю., Завьялов А.А.*
	149	**Практика использования трековых детекторов CR-39 для измерения содержания плутония в моче** *Сыпко С.А.*
	156	**Параметрическая диагностика рака молочной железы с использованием патч-антенн** *R. Bouchouareb, K. Hadj Amor, S. Berhab*
РЕЦЕНЗИИ	*165*	**Технические спецификации радиотерапевтического оборудования для лечения онкологии** *Лебеденко И.М.*

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2026. VOL 71. № 6

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY

7 **Comparative Radioprotective Efficacy of Radioprotectants in Animal Experiment and its Extrapolation to Humans**
Udalov Yu.D., Vasin M.V., Ushakov I.B.

19 **Influence of Different Type of Radiation on the Cell Survival from 3D Tumour Spheroids Formed from B_{16}/F_{10} Melanoma Cells**
Mysina E.A., Pivovarov N.A., Bokl B.A., Shemyakov A.E., Popov A.L.

25 **The Effect of Non-Coding RNAs of the miR-16 Family on the Sensitivity of an Osteosarcoma Cell Line to X-Ray Irradiation and Cisplatin Treatment**
Smirnova A.V., Malakhov F.A., Xue W., Wang Y., Rozenberg J.M., Kuzmin D.V., Pustovalova M.V., Leonov S.V.

32 **Changes in Concentrations of Thiobarbituric Acid Reacting Substrates in Blood Plasma and Testicular Tissues of Rats after Exposure to a Single Gamma Radiation Dose of 1.0 Gy**
Al Meselmani M.A.

40 **Evaluation of the Efficacy of Polyvinylpyrrolidone-Coated and Glucose-Conjugated Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy**
Pustovalova M.V., Smirnova A.V., Nofal Z., Drozhzhin N.A., Andreev E.V., Fadeikina I.N., Chigasova A.K., Leonov S.V., Nechaev A.N., Osipov A.N.

47 **Evaluation of the Efficiency of Radiosensitization of Breast Cancer Cells by Gold Nanoparticles Conjugated with Glucose and Incorporated Into Zeolitic Imidazolate Frameworks 8 (ZIF-8)**
Pustovalova M.V., Smirnova A.V., Nofal Z., Drozhzhin N.A., Andreev E.V., Fadeikina I.N., Chigasova A.K., Leonov S.V., Nechaev A.N., Osipov A.N.

RADIATION SAFETY

55 **Substantiation of Measures to Improve the Control of Individual Equivalent Radiation Doses for Personnel of Nuclear Shipbuilding and Ship Repair Enterprises**
Arefeva D.V., Natha S.V., Firsanov V.B., Petushok A.V., Vorobyeva N.M.

61 **Environmental and Hygienic Situation in the Area of the Enterprise Operating the Northern Sea Route**
Isaev D.V., Shlygin V.V., Zozul' Yu.N., Belskikh Iu.S., Shandala N.K.

70 **Development of Medical and Hygienic Approaches to Supporting the Nuclear Industry**
Udalov Yu.D., Kolyshkin A.E., Lebedev A.O., Goloborod'ko E.V., Shandala N.K., Cov'yanov A.G., Fomina T.V., Zhuravleva V.E.

RADIATION MEDICINE

78 **The Specific Profiles of Human DNA Damage, Damaged Cells Apoptosis, and Apoptotic Cells Fragments Elimination from Blood Plasma Take Place as a Result of the Protracted Low Dose Contact with Ionizing Radiation of Different Types**
Korzeneva I.B., Pankratova G.V., Skorodumova E.N., Chigasova E.N., Ershova E.S., Kostuyk S.V., Veiko N.N.

RADIATION EPIDEMIOLOGY

95 **Heart Failure in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation During Occupational Activities**
Briks K.V., Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Bannikova M.V.

101 **Risk of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders in a Cohort of Nuclear Workers**
Azizova T.V., Bannikova M.V., Briks K.V., Grigoryeva E.S.

109 **Assessment of Radiogenic Reduction in Average Population Cancer-Free Life Expectancy under Conditions of Acute and Chronic Radiation Exposure**
Vasiliev E.V., Soloviev V.Yu., Baranov L.I., Dumansky S.M.

115 **Approaches to Assessment of the Radiation Cancer Risk**
Shafransky I.L., Ziyatdinov M.N., Prokhorova O.N., Mikhaylenko A.M., Archegova M.G., Tukov A.R.

RADIATION THERAPY

122 **MRI in Planning and Follow-up of Pituitary Adenomas after Gamma Knife Radiosurgery**
Kani M.S., Pyshkina Yu.S.

NUCLEAR MEDICINE

127 **Effect of the Composition and Route of Administration of Nanobody-Based Radioconjugates on Radioactivity Accumulation in Mouse Kidneys**
Avrov K.O., Shatik S.V., Shashkova O.A., Pinevich A.A., Terekhina L.A., Gryazeva I.V., Zaitsev V.V., Stanzhevskiy A.A., Samoylovich M.P.

135 **The Effect of Left Bundle Branch Area Pacing on Myocardial Perfusion Imaging Indices: a Case Report**
Mishkina A.I., Atabekov T.A., Sazonova S.I., Batalov R.E.

RADIATION PHYSICS, TECHNIQUES AND DOSIMETRY

141 **Comparative Analysis of Dosimetric Parameters in Linac-based Stereotactic Radiotherapy Platform TrueBeam MLC120: a Two-Year Experience**
Smirnova Zh.Zh., Bobrov D.Yu., ZavialovA.A.

149 **Practice of Using CR-39 Track Detectors to Measure Plutonium Content in Urine**
Sypko S.A.

156 **Parametric Study of an Antenna Detecting Breast Cancer**
R. Bouchouareb, K. Hadj Amor, S. Berhab

REVIEWS

165 **Technical Specifications of Radiotherapeutic Equipment for Oncology Treatment**
Lebedenko I.M.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-7-18

Ю.Д. Удалов, М.В. Васин, И.Б. Ушаков

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОЛУЧЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОПРОТЕКТОРОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ И ЕЕ ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ НА ЧЕЛОВЕКА

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

Контактное лицо: Михаил Витальевич Васин, e-mail: vv4sin80@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

В представленном обзоре рассмотрено современное состояние исследований по сравнительной оценке противолучевых свойств наиболее активных известных радиопротекторов. Особое внимание уделено защитной активности радиопротекторов на крупных животных (собаках) как важному и необходимому этапу экстраполяции экспериментальных данных на человека. В экспериментах на собаках наибольшую эффективность демонстрировал индралин с фактором уменьшения дозы, равным 3 ед. (ФУД = 3), далее следовали амифостин (ФУД = 2,5), цистамин и нафтизин (ФУД = 1,5). При испытаниях в условиях радиотерапии онкологических больных ФУД амифостина и фенилэфрина составлял 1,4. Единственным радиопротектором, обладающим противолучевыми свойствами при пероральном применении в опытах на собаках, был индралин (ФУД до 1,5).

Второй блок обзора посвящён обоснованию новых подходов к индикации радиозащитных свойств индралина по физиологическим параметрам его действия у человека. Установлено, что циркуляторная гипоксия, обусловленная вазоконстрикторным эффектом индралина как α1-адреномиметика и способная снижать напряжение кислорода в костном мозге до ~50%, сама по себе не обеспечивает противолучевую защиту в экспериментах на собаках, что принципиально важно и для человека. По этой причине изменение артериального давления под воздействием индралина, хотя и является простым и доступным способом регистрации фармакодинамического эффекта препарата у человека, не позволяет существенно повысить точность прогноза его радиозащитной эффективности. Более информативным подходом является сопоставление действия препарата при равных концентрациях в крови у животных и человека с учётом межвидовых различий метаболизма; на этой основе ранее была рассчитана $ЭД_{50}$ индралина у человека при внутримышечном введении, равная 100 мг (1,4–1,5 мг/кг). Дальнейшие исследования были посвящены сравнительному анализу проявлений острой гипоксии при применении индралина у мелких и крупных животных и у человека по развитию острого стресса, регистрируемого по активации СДГ лимфоцитов крови под воздействием выброса адреналина в этих условиях. Показано усиление адренореактивности по «эволюционной лестнице» мышь–собака–человек при острой цитотоксической гипоксии, индуцируемой введением индралина; на участке собака–человек – примерно в 4 раза. На основании этого установлено, что доза индралина 100 мг в/м у человека по выраженности острого стресс-ответа соответствует дозе 10 мг/кг у собак, радиозащитные свойства которой характеризуются ФУД = 2.

При сопоставлении равноэффективных доз, близких к $ЭД_{50}$, при парентеральном и пероральном применении индралина у собак выявлено различие между ними в 4–5 раз. Если принять аналогичное соотношение для человека, то доза 0,45 г внутрь может соответствовать по эффекту дозе 100 мг в/м. Данное соотношение подтверждается сравнением фармакодинамики индралина у человека по изменению артериального давления при парентеральном и пероральном применении. Учитывая, что при пероральном введении индралина собакам противолучевой эффект в экспериментах не превышал ФУД = 1,5, можно в качестве рабочей гипотезы предположить, что доза индралина 0,45 г при приёме внутрь у человека обладает радиозащитными свойствами на уровне ФУД = 1,5.

Ключевые слова*: индралин, амифостин, экстраполяция защитных свойств радиопротекторов на человека, циркуляторная гипоксия, тканевая гипоксия, СДГ лимфоцитов крови*

Для цитирования: Удалов Ю.Д., Васин М.В., Ушаков И.Б. Сравнительная противолучевая эффективность радиопротекторов в эксперименте на животных и ее экстраполяция на человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 7–18. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-7-18

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-7-18

Yu.D. Udalov, M.V. Vasin, I.B. Ushakov

Comparative Radioprotective Efficacy of Radioprotectants in Animal Experiment and its Extrapolation to Humans

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

Contact person: M.V. Vasin, e-mail: vv4sin80@yandex.ru

CONTENT

The presented review considers the current state of the comparative assessment radioprotective properties of the most active known radioprotective agents: among radioprotectors. Particular attention is focused on the protective activity of radioprotectors in large animals (dogs), as an important and necessary stage for extrapolating experimental data to humans. In DRF his series, in experiments on dogs, the first place is occupied by indralin with a dose reduction factor equal to 3 (DRF = 3), then amifostine with a DRF = 2.5, cystamine and naphthysine with a DRF = 1.5. When tested in radiotherapy of cancer patients, the DRF of amifostine and phenylephrine was 1.4. The only radioprotector that has radioprotective properties when used orally was indralin with DRF up to 1.5.

The second question is related to the justification of new approaches to the indication of the radioprotective properties of indralin by physiological parameters of its effect on the human. It was found that circulatory hypoxia due to the vasoconstrictor effect of indralin as an alpha1-adrenergic agonist is able to reduce oxygen tension in the bone marrow to 50% is not able by itself provide radiation protection

in experiments on dogs, which is important in humans. For this reason, the change in blood pressure under the influence of indralin as the simplest and most affordable method for assessing the effect of the radioprotector on a person cannot radically add to the increase in the accuracy of predicting the effectiveness of indralin in humans carried out taking into account the rate of metabolism of the radioprotector when comparing the effect of the drug with equal concentrations in the blood of animals and humans, which was calculated to have its IM administration ED_{50} equal to 100 mg (1.4–1.5 mg/kg).
Our further studies were devoted to a comparative analysis of the manifestation of acute hypoxia with the use of indralin in small and large animals and humans on the development of acute stress recorded by SDH activation of blood lymphocytes under the influence of adrenaline release into the blood. It was found that there was a 4-fold increase in adrenoreactivity along the mouse-dog-human evolutionary ladder for acute cytotoxic hypoxia when indralin was administered at the dog-human site. Based on this fact, it was found that the human dose of indralin 100 mg IM corresponds to the acute stress level of 10 mg/kg in dogs, whose radioprotective properties are equal in DRF = 2. Based on a comparison of equal doses close to ED_{50}, parenteral and oral administration of indralin in experiments in dogs revealed a difference between them by 4–5 times. If the same difference between the doses of the drug is adopted in these methods of using the radioprotector in humans, then its dose of 0.45 g orally will be equal to the effect of 100 mg IM. This relationship is confirmed when comparing the pharmacodynamics of indralin in humans by the change in blood pressure during its parenteral and oral use. Taking into account that when indralin was administered orally to dogs, radioprotective effect of indralin in experiments on dogs did not exceed 1.5 in terms of DRF, it can be taken as a working hypothesis that the dose of 0.45 g of indralin for humans when used orally has radiation protection properties equal to 1.5 in terms of DRF.

Keywords: *indralin, amifostine, extrapolation of protective properties of radioprotectants to humans, circulatory hypoxia, tissue hypoxia, blood lymphocyte SDH,*

For citation: Udalov YuD, Vasin MV, Ushakov IB. Comparative Radioprotective Efficacy of Radioprotectants in Animal Experiment and its Extrapolation to Humans. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):7–18. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-7-18

Введение

Когда мы говорим о возможных пределах модификации лучевого поражения противолучевыми средствами, прежде всего, необходимо установить о каком характере воздействия радиации идет речь и какова цель в достижении ее решения. Один из первых радиационных фармакологов П.П. Саксонов [1] в своей классификации в расширенной позднее нами интерпретации разделял противолучевые средства на следующие группы: радиопротекторы для защиты персонала от смертельных доз высокоинтенсивных излучений при радиационных катастрофах, к которым предъявлялись особые требования по их переносимости для сохранения профессиональной дееспособности в экстремальных условиях; противолучевые препараты при радиотерапии онкологических больных, существенно снижающие локальное лучевое поражение здоровых тканей, при этом, допустимы до определенного предела их побочные эффекты, не влияющие на итоговый терапевтический эффект радиотерапии; лекарственные средства, позволяющие снизить неблагоприятные последствия длительного несмертельного низкоинтенсивного облучения на загрязненных радионуклидами территорий.

Вопросам практического применения современных противолучевых средств посвящен ряд обзоров [2–5]. Речь идет об использовании радиопротекторов для защиты здоровых тканей в условиях, как правило, фракционированного облучения в практике радиотерапии онкологических больных [6]. По материалам данных испытаний противолучевых лекарственных средств в этих условиях экспериментально показано снижение защитных свойств радиопротекторов [7–9]. По этой причине для более точной оценки противолучевой эффективности радиопротекторов для человека в условиях однократного высокоинтенсивного общего облучения при радиационных катастрофах необходима разработка методов экстраполяции экспериментальных данных на основании современных достижений в области знаний механизма действия конкретных противолучевых средств, чему посвящен настоящий аналитический обзор.

Сравнительная радиозащитная активность радиопротекторов на мелких и крупных животных

За 75 лет после открытия бельгийским фармакологом Зеноном Баком [10] первого радиопротектора цистамина было множество предложений по разделению противолучевых средств по механизму реализации их фармакологических свойств. Тем не менее, по общему согласию радиологов [11] было принято делить противолучевые средства на радиопротекторы, применяемые до облучения, радиомитигаторы, вводимые в ранние сроки после облучения, в принципе, до клинического проявления лучевого поражения, и средства терапии острой лучевой болезни. Нами [12–15] ранее была предложена классификация противолучевых средств, уже модернизированная по современной терминологии, которая предусматривала их разделение на: (1) радиопротекторы, реализующие свое действие непосредственно во время поглощения энергии ионизирующего излучения биообъектом, вмешиваясь в первичные радиационно-химические процессы, прежде всего, ограничивая проявление кислородного эффекта как феномена, и с этой целью принимаемые до или во время действия радиации; (2) радиомитигаторы, механизм действия которых осуществляется на системном уровне организма, вызывая стимуляцию синтеза цитокинов, в конечном итоге, стимулирующих регенерацию поврежденных радиацией радиочувствительных тканей, рекомендуемые для применения в первые часы и дни после облучения до развития клиники отрой лучевой болезни; (3) радиомодуляторы, средства, позволяющие повышать общую радиорезистентность организма за счет субстратной терапии антиоксидантных механизмов борьбы организма с «окислительным» стрессом, который может возникать не только при действии радиации, а при любых других обстоятельствах и экстремальных воздействиях на организм, что лежит в основе профилактики развития, в том числе, заболеваний и при решении задач профессионального долголетия, применение их возможно профилактически, во время радиации или после ее воздействия; (4) средства, предотвращающие или купирующие проявления первичной реакции на облучение (противорвотные, антидиарейные, противосудорожные препараты, средства детоксикации при проявлении первичной радиационной токсемии); (5) препараты, препятствующие инкорпорации радионуклидов в организм (адсорбенты, йодистый калий и др.).

Радиопротекторы обладают наибольшим противолучевым действием при внешнем облучении. Принятый наиболее объективный показатель противолучевого эффекта – фактор уменьшения дозы (ФУД или DRF) представляет собой отношение $ЛД_{50}$ радиации при при-

менении радиопротектора к $ЛД_{50}$ облучения контрольной группы без применения препарата. Максимальным достижимым для радиопротекторов показателем их противолучевой активности является ФУД = 3, если рассматривать основным механизмом их действия нейтрализацию проявления кислородного эффекта [16]. Суть феномена кислородного эффекта состоит в том, что при существующем в организме уровне напряжения кислорода в тканях, являющегося радиосенсибилизатором, возможно усиление лучевого поражения радиочувствительных тканей до 3 раз по смещению $ЛД_{50}$ ионизирующего излучения. За нижнюю границу учета противолучевого действия радиопротектора принято значение ФУД более 1,2.

До недавнего времени в мире были только три лекарственных препарата, разрешенных для применения в качестве радиопротектора, – это цистамин, амифостин (WR3721, этиол, гаммафос) и индралин (препарат Б-190), являющийся по химической структуре индолилметиламиноэтанолом, или индольным аналогом адреналина [17, 18]. К радиопротекторам можно также отнести лекарственные препараты нафтизин и мезатон (фенилэфрин), являющиеся альфа1-адреномиметиками, как и индралин. Сравнительная характеристика эффективности радиопротекторов представлена в табл. 1. Необходимо отметить, поскольку во многих случаях не проводилась сравнительная оценка данных препаратов в идентичных условиях, то существует возможность вариации представленных показателей по отношению друг к другу. Так или иначе, это наиболее объективная оценка эффективности средств защиты от радиации.

Существующие как лекарственные средства два радиопротектора индралин и амифостин по своим противолучевым свойствам являются наиболее активными среди широкого спектра известных в настоящее время радиозащитных средств. По представленным данным, на мелких лабораторных животных амифостин занимает лидирующее место, в то время как в опытах на собаках преимущество за индралином. Индралин на собаках достигает предельной теоретически возможной величины противолучевого эффекта по ФУД = 3 с учетом, если рассматривать его механизм реализации защитного действия исключительно как нейтрализацию кислородного эффекта за счет острой гипоксии радиочувствительных тканей под его воздействием. Однако в арсенале его возможных противолучевых действий есть и другие механизмы повышения радиорезистентности организма [46]. Другой радиопротектор нафтизин так же, как и индралин, α1-адреномиметик уступает по противолучевым свойствам данным двум радиопротекторам, прежде всего в плане возможности по защите крупных животных [42].

Выраженность сродства (аффинности) радиопротектора с мишенью (рецептором) его действия проявляется не только в достижении максимальной возможной величины его фармакологического эффекта по ФУД, но и в широте терапевтического (радиозащитного) действия, оцениваемой по терапевтическому индексу (ТИ) как отношение $ЛД_{50}$ препарата или максимально переносимой дозы ($ЛД_{10}$) к $ЛД_{50}$ достигаемого защитного действия при абсолютно смертельной дозе облучения. По сути ТИ и предопределяет переносимость лекарственного препарата. В табл. 2 представлены данные по ТИ среди известных радиопротекторов среди аминотиолов и биогенных аминов.

Как можно отметить исходя из данных табл. 2, наибольшая широта действия среди радиопротекторов из ряда аминотиолов имеет место у амифостина. Мексамин

Таблица 1

Противолучевые свойства по различным показателям при парентеральном введении различным животным

Radioprotective properties of radioprotectors on different animals by various parameters during parenteral administration

Противолучевые средства	Вид животных	Показатели, органы, эффекты	ФУД	Ссылки
Индралин	Мыши	Выживаемость	1,5–1,8	19, 20
		КОЕ костного мозга	1,5	21
		КОЕ селезенки	2,0	
		Кариоциты	1,5	
		Спленоциты	2,0	
		Лучевой ожог кожи	1,7	22, 23
		Контрактура лапы	1,9	
		Ампутация лапы	1,5	
	Крысы	Слюнные железы	1,5	24
		Лучевой ожог кожи	1,4	25
		Контрактура лапы	1,4–1,5	
		Ампутация лапы	1,4–1,5	
	Сирийские хомячки	Выживаемость	1,4–1,5	19
	Собаки	Выживаемость	3,0	26
		Лейкоциты	2,0	21
	Обезьяны	Выживаемость	5 из 6 при 100% гибели в контроле	27
Амифостин	Мыши	Выживаемость	1,6–2,7	28–34
		КОЕ костного мозга	2,3	35
		Кишечник	1,6	36
		Кожа	1,6	37, 38
	Крысы	Слюнные железы	2,9	39
	Собаки	Выживаемость	2,2–2,5	38
	Обезьяны	Выживаемость	5 из 5 при 100% гибели в контроле	38
	Человек	Слюнные железы	1,4	40
Цистамин	Мыши	Выживаемость	1,5	41
	Собаки	Выживаемость	1,5	Собственные данные
Нафтизин	Мыши	Лучевой ожог кожи	1,1	25
	Собаки	Выживаемость	1,5? 60–85% при дозе 3–3,3 Гр	42
Фенилэфрин	Мыши	Лучевой ожог кожи	1,6	25
		Контрактура лапы	1,5	25
		Ампутация лапы	1,3	25
		Радиационный мукозит	100% защита	43
	Человек	Лучевой ожог кожи	1,4	44
		Радиационный мукозит при общем облучении	0% при 60% парентерального питания в контрольной группе*	45

Примечание: * – Отсутствие парентерального питания у больных с применением фенилэфрина при 60% случаев парентерального питания из-за выраженного мукозита слизистой ротовой полости в контрольной группе при общем облучении человека в процессе лечения острого лейкоза

обладает наибольшим ТИ среди биогенных аминов в опытах на мышах, но его ТИ резко многократно снижается в опытах на крысах, и его нельзя посчитать у собак, поскольку противолучевой эффект мексамина у них не достигает 50%. У индралина противоположная картина: отмечается рост ТИ у собак по отношению к данным у мелких грызунов [47]. В целом, на рис. 1 наглядно представлены сравнительные тенденции изменения ТИ у данных соединений.

Важно заметить, что у аминотиолов при переходе от мышей к крысам и далее к собакам широта противолучевого действия радиопротекторов сужается, в то время

Таблица 2

Терапевтический индекс [$ЛД_{50}/ЭД_{50}$] радиопротекторов из ряда аминотиолов и индолилалкиламинов при парентеральном применении

Therapeutic index [LD_{50}/ED_{50}] of radioprotectors from aminothiol and indolylalkylamine series for parenteral use

	Мыши		Крысы		Собаки	
	$ЛД_{50}$ мг/кг	ТИ	$ЛД_{50}$ мг/кг	ТИ	$ЛД_{50}$ мг/кг	ТИ
Цистамин	400	4	135	1,5	73.3	1,5
Меркаптопропиламин	850	4	400	2	125	1,4
АЭТ	470	5	322	3	100	1,6
Цистафос	950	6	260	4	–	–
Амифостин	525	9	360	5	321	4
Мексамин	186	54	135	6	–	–
Индралин	336	19	1039	17	187	31

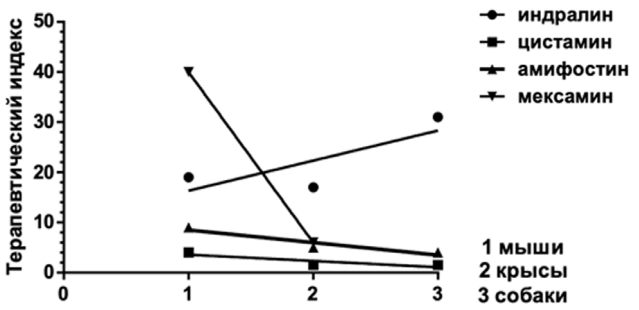


Рис. 1. Изменение терапевтического индекса радиопротекторов при переходе от мелких грызунов к собакам

Fig. 1. Change in therapeutic index of radioprotectants during transition from small rodents to dogs

как у индралина при переходе к собакам увеличивается. Причины данного явления тесно связаны с механизмом реализации защитного действия радиопротекторов.

Во-первых, роль циркуляторной гипоксии, имеющей место при действии на организм радиопротекторов как радиомодифицирующего фактора, снижается из-за повышения устойчивости животных к воздействию острой гипоксии при более низком исходном уровне интенсивности метаболизма и соответственно потребления организмом кислорода при переходе от мелких к более крупным животным. Это имеет прямое отношение и к человеку. По этой причине мексамин мало или совсем неэффективен как радиопротектор в опытах на собаках и не нашел соответственно применения в клинике [48].

Во-вторых, у аминотиолов элиминация токсического эффекта длится значительно дольше, чем время проявления противолучевых свойств [49]. При переходе к крупным животным с менее интенсивным метаболизмом можно ожидать удлинения временной фазы токсического последействия аминотиола с отрицательным влиянием на проявление защитного действия радиопротектора [50–52]. Это хорошо видно по кумуляции токсического эффекта при ежедневном повторном применении радиозащитных доз аминотиолов [7, 53]. В определенной степени ФУД амифостина у человека, равный 1,4 по нашим подсчетам, также снижен по той же причине в условиях повторного применения препарата при фракционированном облучении в случае радиотерапии онкологических больных (табл. 1). Амифостин сразу после внутривенного введения в дозах более 300 мг/м^2 поверхности тела у человека может вызвать преходящую гипотензивную реакцию вплоть до обморочного состояния, часто рвоту, реже сонливость и головокружение, редко чихание, икоту, аллергическую реакцию с покраснением кожных покровов, эозинофилией и повышением температуры тела в течение 5 ч, гипокальциемию с судорожной реакцией в области кистей рук и стоп ног. В крови может снижаться уровень магния [54].

Механизм противолучевого действия индралина принципиально отличается от реализации действия аминотиолов и мексамина. Как видно из рис. 1, при переходе от мелких грызунов к собакам ТИ не снижается, как у радиопротекторов из ряда аминотиолов и мексамина, а напротив увеличивается, что обеспечивает его хорошую переносимость при выраженной противолучевой активности. Этот факт лишний раз подтверждается выраженными противолучевыми свойствами индралина в опытах на собаках при его пероральном применении (табл. 3) [19]. Из-за выраженных побочных эффектов цистамин и амифостин были неэффективны на крупных животных при применении внутрь [55]. В частности, это обусловлено весьма трудно переносимым резким раздражающим действием аминотиолов на слизистую желудка, что вызывало рвоту у собак с удалением препарата из организма. Индралин – пока единственный радиопротектор, обладающий защитным эффектом на собаках при его применении внутрь.

Таблица 3

Противолучевые свойства радиопротекторов при пероральном введении крупным животным

Radioprotective properties in large animals due oral administration

Препарат	Вид животного	Доза, мг/кг	Выживаемость, %	ФУД
Индралин	Собаки	20	47,8	1,4
		28	78,2	1,5?
Контроль облучения		–	5,7	–
Цистамин	Собаки	100	0 (собственные данные)	–
Амифостин	Собаки	300	0	–
	Обезьяны	300	0	–

При пероральном применении амифостина у человека потенциально защитных дозах более 0,8 г возможны диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, спазмы в животе), гипотензивная реакция до величин АД 60/40, редко лихорадка, кожная реакция, анафилаксия, судорожные сокращения в области кистей и стопы, транзиторные нарушения функции почек [56].

С точки зрения практического применения средств первой позиции классификации радиопротекторов (по П.П. Саксонову) известные радиопротекторы из ряда аминотиолов из-за плохой переносимости и отсутствия эффективности при пероральном применении не могут применяться при радиационных авариях и катастрофах.

Эвристические подходы к экстраполяции экспериментальных данных по противолучевой эффективности отечественного радиопротектора экстренного действия индралина (препарата Б-190)

Первый этап межвидовой экстраполяции экспериментальных данных по фиксируемому фармакологическому эффекту препарата ($ЭД_{50}$) связан с переводом дозы вещества из мг/кг на единицу массы тела в мг/м^2 поверхности животного с тем, чтобы установить приблизительно его равную концентрацию в крови для всех анализируемых животных путем устранения в определенной мере влияния различий между ними в скорости метаболизма [57]. Именно дозами на единицу поверхности тела оперируют с особо токсичными средствами

в клинической практике лечения онкологических больных. Ранее на данной основе была рассчитана величина $ЭД_{50}$ индралина при внутримышечном применении для человека, равная 100 мг (1,4–1,5 мг/кг при массе тела 60–70 кг) или 54 мг/м^2 [19].

Второй этап анализа связан с изучением межвидовых особенностей реагирования на данное средство среди разных животных. Например, выявлена более слабая реакция крыс на индралин, у них более высокая $ЭД_{50}$ радиозащиты по сравнению с мышами [19]. Когда встает вопрос экстраполяции противолучевых свойств радиопротектора, которые нельзя адекватно оценить в клинических исследованиях, необходимо обратить пристальное внимание на физиологические изменения в организме при реализации фармакологического действия препарата, которые имеют непосредственное отношение к его защитному действию. На такой основе вполне корректно провести экстраполяцию. Когда мы изучаем фармакологические эффекты индралина как α1-адреномиметика, по химической структуре являющегося индолилметиламиноэтанолом, или индольным аналогом адреналина, прежде всего обращают на себя внимание его вазоконстрикторные свойства, вызывающие у животных и человека повышение АД при снижении регионарного кровотока в радиочувствительных тканях с развитием в них острой циркуляторной гипоксии.

На рис. 2 и 3 представлены данные по изменению АД у человека и собаки при различных дозах индралина. Как видно, пределом повышения АД для животных и человека при переносимых дозах индралина является его рост на 40%. Подобный вазоконстрикторный эффект индралина приводит к двукратному снижению кровотока в костном мозге собаки (табл. 4) и соответствующему двукратному снижению в нем напряжения кислорода [19]. Более резкое снижение кровотока в селезенке у собак связано с дополнительным влиянием сокращения гладких мышц селезенки под действием альфа1-адреномиметика индралина.

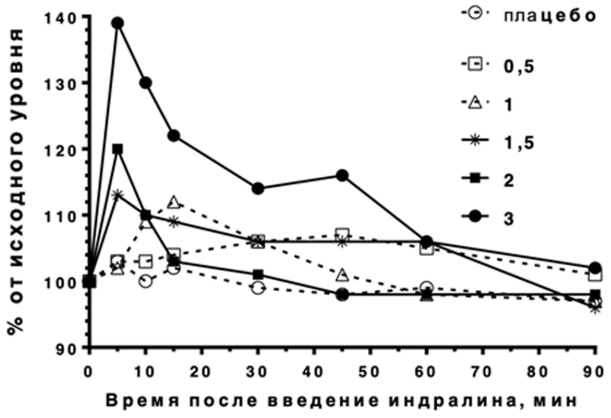


Рис. 2. Влияние индралина при внутримышечном введении на диастолическое АД у человека
Примечание: Справа на графике представлены дозы индралина в мг/кг.

Fig. 2. Intramuscular effect of indralin on diastolic BP in humans
Note: Indralin doses in mg/kg are plotted on the right

Проведенный нами сравнительный межвидовой анализ состояния адренореактивности сосудистой системы в ряду кролик–собака–человек представлен на рис. 4. Как видно, имеет место усиление адренореактивности сосудистой системы в эволюционной лестнице кролик–собака–человек.

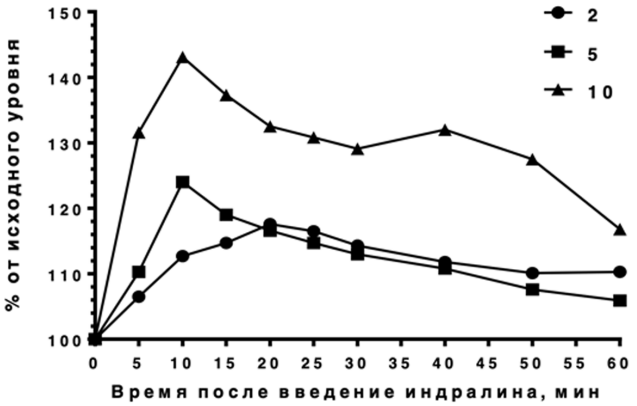


Рис. 3. Изменение среднего АД у собак при внутримышечном введении индралина
Примечание: Справа на графике представлены дозы индралина в мг/кг

Fig. 3. Change in dog BP with intramuscular administration of indralin
Note: Indralin doses in mg/kg are plotted on the right

Таблица 4
Влияние индралина (в/м) на снижение кровотока в костном мозге и селезенке собак

Effect of indralin (IM) on blood flow in dog's bone marrow and spleen

Препарат	Количество собак	Кровоток, % к биологическому контролю	
		Костный мозг	Селезенка
Индралин 10 мг/кг (в/м)	8	54,8	18,3
Мексамин 10 мг/мг (в/м)	18	49,1	36.3

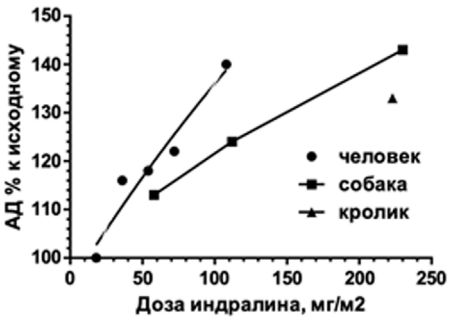


Рис. 4. Сравнительная характеристика адренореактивности сосудистой системы у кроликов, собак и человека при использовании индралина
Примечание: ДАД человека = 96,1 + 0,4x ; АД собаки = 103,4 + 0,172x,
где x – доза индралина, мг/м^2

Fig. 4. Comparative characterization of vascular adrenoreactivity in rabbits, dogs, and humans using indralin
Note: human DBP = 96.1 + 0.4x; Dog BP = 103.4 + 0.172x,
where x is the dose of indralin, mg/m^2

Какова значимость сдвигов АД под действием индралина в реализации его противолучевых свойств? В табл. 5 представлены данные по радиозащитному эффекту гипоксической гипоксии для радиопротекторов индралина, мексамина и цистамина в оптимальных дозах. Как видно, двукратное снижение доставки кислорода в костный мозг собаки при дыхании во время облучения ГГС-10, а также при циркуляторном нарушении гемодинамики под действием мексамина не оказывает существенного влияния на изменение радиорезистентности организма. При равном нарушении кровотока в радиочувствительных кроветворных тканях под действием индралина и мексамина, мексамин оказался не-

Таблица 5

Сравнительная противолучевая эффективность газовой гипоксической гипоксии (ГГС) с различным содержанием кислорода (O_2+N_2) и радиопротекторов при облучении собак гамма-квантами в дозе 4 Гр (10–11 Гр/мин)

Comparative radioprotective efficacy in experiments on dogs with gas hypoxic hypoxia (GHG) with different oxygen content in gas mixture (O_2+N_2) and radioprotectors with gamma-radiation at a dose of 4 Gy at dose rate 10–11 Gy/min

Группы	Доза препарата, мг/кг	Количество собак	Выживаемость, %
Контроль облучения	–	24	8,3
ГГС-10	–	27	8,0
ГГС-8	–	10	40,0
ГГС-7	–	10	40,0
Мексамин	30,0 (в/м)	8	12,5
Цистамин	90,0 (в/в)	8	50,0
Индралин	30,0 (в/м)	11	91,4

эффективным, а индралин проявил высокую противолучевую активность в тех же условиях. Дыхание ГГС-10 во время облучения так же, как и в случае с мексамином, не оказывало противолучевого действия. Что касается 4-кратного снижения кровотока в селезенке собак при применении индралина, то опыты на спленэктомированных собаках продемонстрировали небольшой вклад защиты селезенки в изменении радиорезистентности под действием радиопротектора [58]. Снижение эффективности гипоксической и циркуляторной гипоксии под действием радиопротекторов, как видно из рис. 5, напрямую связано со снижением интенсивности метаболизма или скорости потребления кислорода при переходе от мелких к крупным животным, что непосредственно касается и человека.

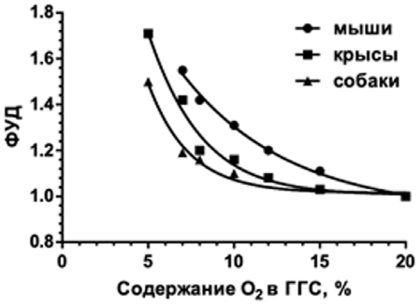


Рис. 5. Противолучевой эффект при дыхании газовой гипоксической смесью в зависимости от содержания в ней кислорода у животных разных видов

Fig. 5: Radiation protection effect of breathing with a gaseous hypoxic mixture depending on its oxygen content in different species

В итоге можно сделать вывод, что применение весьма простого и доступного метода измерения АД с целью экстраполяции эффекта индралина в опытах с собаками на человека дает мало надежды на усиление достоверности ранее достигнутых расчетов $ЭД_{50}$ индралина для человека [19].

Следующим этапом исследований было изучение роли тканевой (цитотоксической) гипоксии в защитном действии индралина [59]. О ней мы могли корректно судить по острой стрессовой реакции организма, сопровождаемой выбросом адреналина в кровь, который в свою очередь регистрировался по активации СДГ в лимфоцитах периферической крови под действием катехоламина, что имело место также в опытах *in vitro* [59]. О тесной взаимосвязи стресс-реакции и выраженности гипоксии, прежде всего, локальной тканевой гипоксии при тяжелой патологии у человека, свидетельствуют клинические данные у больных онкологического профиля, регистрируемого по росту АД и активности СДГ лимфоцитов крови [60].

На рис. 6 представлена сравнительная характеристика адренореактивности у мышей, собак и человека, определяемой по острой стресс-реакции на тканевую цитотоксическую гипоксию под воздействием индралина. Как видно из рисунка, существует четкая зависимость выраженности адренореактивности при воздействии индралина с выраженным усилением в ряду мышь–собака–человек. Она никак не связана с циркуляторной гипоксией под действием радиопротектора. Это следует из данных рис. 7, где представлена зависимость маркерной стресс-реакции (по активации СДГ лимфоцитов) в условиях острой гипоксической гипоксии при разной ее степени у крыс и собак. Отмечается характерная закономерность – реактивность адреноструктур на стресс-реакцию при острой гипоксии резко снижается при сокращении интенсивности метаболизма в ряду крыса–собака [61]. На рис. 8 представлена корреляционная связь между изменениями АД и активностью СДГ лимфоцитов крови у собаки и человека при внутримышечном применении индралина. Очевидно, что выраженная стресс-реакция на гипоксию у человека в таких условиях происходит при небольших изменениях АД по сравнению с теми же данными у собаки, что подчерки-

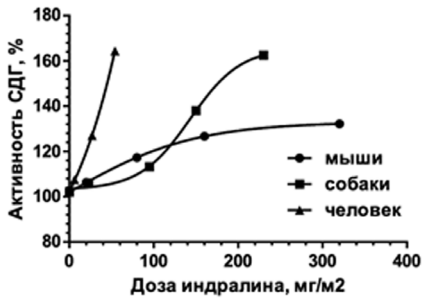


Рис 6. Сравнительная характеристика адренореактивности у мышей, собак и человека при внутримышечном введении индралина

Y =Bottom + (Top – Bottom)/(1 + $10^{(lgED50 - x) \cdot Slope}$)

СДГ мыши = 71,03 + (133–71,03)/(1 + $10^{(-0,1226 - x) \cdot 0,00588}$)

СДГ собаки = 103,1 + (165,8–103,1)/(1 + $10^{(143,4 - x) \cdot 0,01452}$)

СДГ человека = 52,86 + (149,9–52,86)/(1 + $10^{(376,4 - x) \cdot 0,00658}$),

где x – доза индралина, мг/м^2

Fig. 6. Comparative characterization of adrenoreactivity in acute stress response in mice, dogs and humans on intramuscular indralin

Y =Bottom + (Top – Bottom)/(1 + $10^{(lgED50 - x) \cdot Slope}$)

SDH mouse = 71.03 + (133–71.03)/(1 + $10^{(-0.1226 - x) \cdot 0.00588}$)

SDH dog = 103.1 + (165.8–103.1)/(1 + $10^{(143.4 - x) \cdot 0.01452}$)

Human SDH = 52.86 + (149.9–52.86)/(1 + $10^{(376.4 - x) \cdot 0.00658}$),

where x is the dose of indralin, mg/m^2

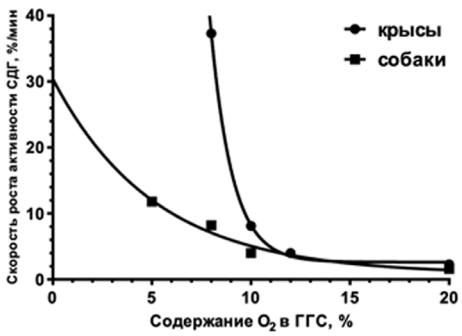


Рис. 7. Стресс-реакция на острую гипоксическую гипоксию, регистрируемая по активации СДГ лимфоцитов крови у крыс и собак

Fig. 7: Stress response to acute hypoxic hypoxia recorded by SDH activation of blood lymphocytes in rats and dogs

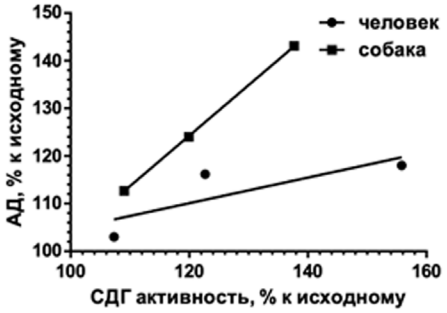


Рис. 8. Корреляционная взаимосвязь изменений АД и активности СДГ лимфоцитов крови у собак и человека при внутримышечном введении индралина

Fig. 8. Correlation between BP changes and blood lymphocyte SDH activity in dogs and humans with intramuscular indralin

вает большую роль тканевой гипоксии в формировании маркерной стресс-реакции у человека.

Таким образом, усиление адренореактивности по тесту стресс-реакции на введение индралина в ряду мышь–собака–человек обусловлено иным видом гипоксии, а именно тканевой (цитотоксической) гипоксией. При этом необходимо заметить, что усиление адренореактивности сосудистой системы (примерно в 1,5 раза) значительно уступает ее 4-кратному усилению при действии индралина в процессе эволюционного перехода от собаки к человеку. Это различие связано с функциональной гетерогенностью подтипов α1-адренорецепторов (α1A-, α1B- и α1D-адренорецепторов [62, 63]. α1B-адренорецепторы представлены по всей сосудистой системе, участвуют в повышении АД, в развитии гипертрофии миокарда и его фиброза. С ними связан чрезмерный спазм гладких мышц селезенки под действием индралина, сокращающий в ней кровоток до 1/5 от исходного (табл. 4). α1A-адренорецепторы присутствуют в 60% сосудов, из них в 15% случаев с высоким аффинитетом, играют важную роль в защите миокарда от апоптоза при его ишемии, сенсибилизируют β1-адренорецепторы в стимуляции термогенеза в условиях холода. Благодаря им идет запуск адаптивных процессов с активацией АМРК при патологии и стрессе различного генеза [64]. В процессе эволюции усиление адренореактивности, вероятно, проходило дифференцировано по отношению к разным подгруппам адренорецепторов.

На рис. 6 продемонстрировано, что острая (в основе цитотоксическая) гипоксия после внутримышечного введения человеку индралина в дозе 100 мг равна по своей выраженности острой гипоксии при введении его собакам в дозе 10 мг/кг. Исходя из графика доза–эффект проявления защитных свойств индралина у собаки (рис. 9), противолучевые свойства радиопротектора (в/м в дозе 10 мг/кг) характеризуются ФУД, равным 2. Из этого следует, что противолучевой эффект индралина у человека при дозе 100 мг в/м, вызывающий равный стрессовый ответ от острой гипоксии при дозе 10 мг/кг у собаки, также будет достигать величины по ФУД = 2.

Экстраполяция данных по защитному эффекту индралина с парентерального на пероральный путь его применения

Главная задача, которую было необходимо решить, – как соотнести дозы при внутримышечном введении и при пероральном применении (п/о), при которых устанавливаются примерно равные концентрации радиопротектора в крови, приводящие к равному противолучевому эффекту. Таким параметром является доза индралина при пероральном применении, близкая к $ЭД_{50}$ и равная 20 мг/кг, защитное действие которой, исходя из дозы облучения собак 3,65 Гр, соответствует по ФУД = 1,4. По графику доза–эффект зависимости противолучевых свойств индралина на собаках (рис. 9) находим величину дозы препарата, равную по защитному эффекту (ФУД = 1,4) при внутримышечном введении. Она близка к дозе индралина 5 мг/кг внутримышечно. Данное соотношение доз 5 мг/кг в/м к 20 мг/кг п/о по равному их эффекту подтверждается анализом фармакодинамики индралина на основе изменений АД у собак (рис. 10).

Таким образом, для достижения равного эффекта от дозы при пероральном введении дозу индралина при внутримышечном применении нужно умножить на 4. Эта величина не выходит за пределы колебаний возможных ее значений при сопоставлении фармакокинетики индралина в опытах на собаках при данных способах применения препарата [19]. Это соотношение поддерживается также при сравнении фармакодинамики индралина по величинам АД у человека в случае парентерального и перорального применения индралина в дозах 100 мг в/м и 0,45 г внутрь (рис. 11). Различие в динамике роста АД при таких вариантах состоит в том, что подъем АД при пероральном применении происходит на 10 мин

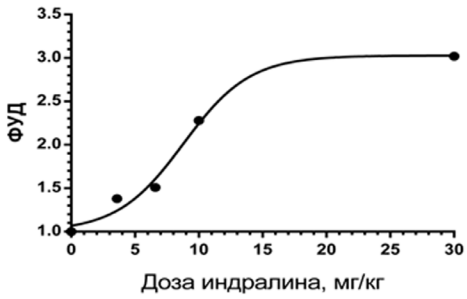


Рис. 9. Зависимость доза–эффект противолучевой защиты индралином в опытах на собаках

Примечание: дозовая зависимость описывается следующей функцией:

$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom})/(1 + 10^{(\lg ED50 - x) \cdot \text{Slope}})$, где Bottom=0,9947; Top=3,035; $\log ED_{50}$=8,8; Slope=0,1335 (R^2=0,97; $S \times Y$=0,16); Y – ФУД, x – доза индралина, мг/кг

Расчет ФУД проводился исходя из $ЛД_{50}$ гамма-облучения у собак, равной 2,65 Гр [72–74]

Fig. 9. Dose–response relationship of the radioprotective effect of indralin in dog experiments

Note: dose dependence is described by the following function:

$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom})/(1 + 10^{(\lg ED50 - x) \cdot \text{Slope}})$, where Bottom=0,9947; Top=3,035; $\log ED_{50}$=8,8; Slope=0,1335 (R^2=0,97; $S \times Y$=0,16); Y = Food, x = Indralin dose, mg/kg

The DRF was calculated based on the LD_{50} of gamma irradiation in dogs equal to 2.65 Gy [72–74]

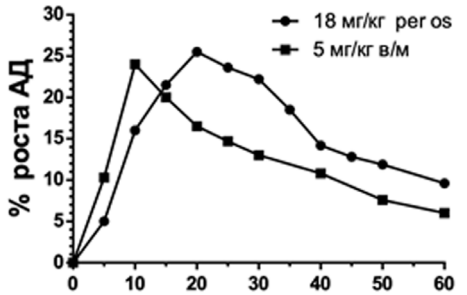


Рис.10. Сравнительная фармакодинамика индралина по изменению АД у собак при внутримышечном и пероральном введении препарата в дозах 5 мг/кг и 20 мг/кг соответственно

Fig. 10: Comparative pharmacodynamics of indralin by change in dog BP at intramuscular and oral doses of 5 mg/kg and 20 mg/kg, respectively

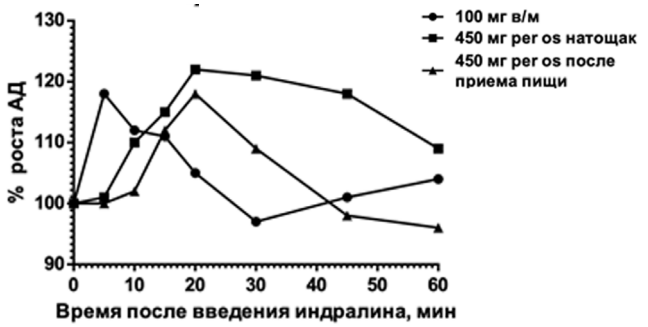


Рис.11. Сопоставление реакции АД человека при различных способах применения индралина

Fig. 11: Comparison of Human BP Response Across Indralin Routes

позже и может продолжаться до 1 ч, в то время как при внутримышечном введении радиопротектора длительность эффекта ограничена 20 минутами.

Вторая важная задача – оценить – может ли эта доза индралина 0,45 г внутрь достигать защитного эффекта с величиной ФУД = 2, как это должно происходить при использовании дозы у человека 100 мг в/м. Нужно отметить, как видно из данных табл. 3, что есть ограничения в росте противолучевых свойств индралина у собак при приеме радиопротектора внутрь. В условиях увеличения в 1,5 раза дозы препарата, равной $ЭД_{50}$, защитный эффект ограничен величиной ФУД = 1,5. По нашим данным, при увеличении дозы индралина в опытах собаках при приеме внутрь до 150 мг/кг (в 20 раз больше $ЭД_{50}$), ФУД препарата не превышал параметра 1,5. Данное ограничение также подтверждается сравнением фармакодинамики индралина, анализируемой по росту АД у собак и человека при его приеме внутрь (рис. 12 и 13).

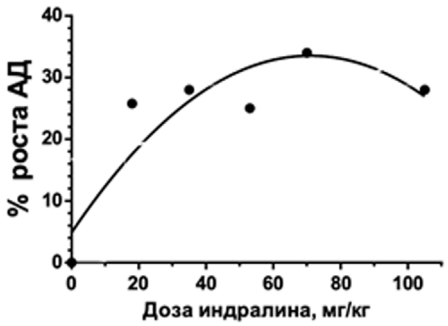


Рис. 12. Изменение АД у собак при пероральном введении индралина в зависимости от дозы препарата

Fig. 12: Dose-dependent change in dog BP with oral indralin

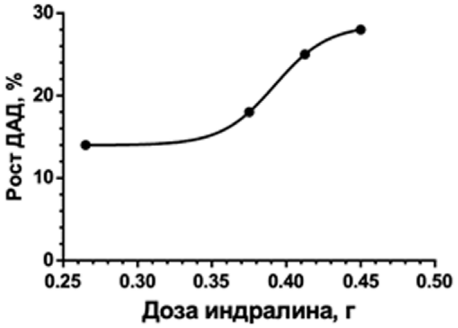


Рис. 13. Изменение ДАД у человека при пероральном введении индралина в зависимости от дозы препарата

Fig. 13: Dose-dependent change in human DBP with oral indralin

Если при внутримышечном введении индралина имеет место прямая зависимость роста АД от дозы до максимально переносимых (рис. 4), то при пероральном применении радиопротектора подъем АД ограничен величиной 30 %, сколько бы не увеличивать дозу препарата.

Причина ограничений в росте защитного эффекта индралина при приеме внутрь скрывается в том, что рост скорости всасывания вещества из желудка в кровь при увеличении дозы радиопротектора имеет свои пределы. В этом случае увеличение дозовой нагрузки препаратом приводит только к увеличению времени противолучевого действия вещества. После приема пищи человеком возникают дополнительные ограничения в данном процессе (рис. 11). Исходя из всего проведенного анализа, мы полагаем, что при пероральном применении индралина у человека в дозе 0,45 г его защитный противолучевой эффект равен по ФУД = 1,5.

Заключение

В представленном обзоре рассмотрены современные представления по сравнительной оценке противолучевых свойств наиболее активных препаратов из известных радиопротекторов. Особое внимание сосредоточено на сравнении защитной активности радиопротекторов в опытах на крупных животных (собаках). Это важный и необходимый этап для проведения корректной экстраполяции экспериментальных данных на человека. При этом в анализ включались те случаи, когда можно было оценить противолучевые свойства по ФУД или когда была достигнута защита половины опытных собак при минимальной абсолютно смертельной дозе облучения для расчета $ЭД_{50}$ радиопротектора.

В этом ряду опытов на собаках первое место занимает индралин с ФУД = 3, далее следует амифостин с ФУД = 2,5, а затем цистамин и нафтизин с ФУД = 1,5. При испытании в условиях радиотерапии онкологических больных ФУД амифостина и фенилэфрина составил величину 1,4. Единственным радиопротектором, обладающим противолучевыми свойствами у собак при пероральном применении, является индралин с ФУД до 1,5.

Другой важный вопрос связан с обоснованием новых подходов к индикации радиозащитных свойств индралина по физиологическим параметрам и показателям его действия на организм человека. Установлено, циркуляторная гипоксия под действием вазоконстрикторного эффекта индралина как α1-адреномиметика, способная снизить напряжение кислорода в костном мозге до 50%, не в состоянии сама по себе обеспечить выраженную противолучевую защиту в опытах на собаках, что важно для экстраполяции на человека. По этой причине изменение АД под воздействием индралина, как наиболее простой и доступный метод оценки действия радиопротектора на человека, не может существенно повысить точность прогноза эффективности индралина у человека. Остается актуальным наш расчет, проведенный с учетом скорости метаболизма радиопротектора при сопоставлении действия препарата в равных концентрациях в крови животных и человека. Таким экстраполяционным путем была установлена $ЭД_{50}$ индралина у человека при внутримышечном введении, равная 100 мг (1,4–1,5 мг/кг).

Наши дальнейшие исследования были посвящены сравнительному анализу проявления острой гипоксии при введении индралина мелким и крупным животным, а также человеку с развитием стрессового ответа, регистрируемого по активации СДГ лимфоцитов крови под воздействием выброса в кровь адреналина. Установлено, что в эволюционной лестнице мышь–собака–

человек имеет место усиление адренореактивности на острую цитотоксическую гипоксию при введении индралина. Коэффициент экстраполяции собака–человек составляет величину – 4 раза. На основании данного факта следует обоснованно считать, что доза индралина для человека 100 мг в/м соответствует по выраженности острой стресс-реакции дозе 10 мг/кг у собак, противолучевые характеристики которой оцениваются ФУД = 2. Данная оценка приводит к выводу, что противолучевой эффект индралина у человека при дозе 100 мг в/м может достигать величины ФУД = 2.

При сопоставлении равноэффективных доз, близких к $ЭД_{50}$, при парентеральном и пероральном применении индралина в опытах на собаках выявлено различие между ними в 4–5 раз. Если принять такое же различие между дозами препарата при данных способах применения радиопротектора у человека, то его доза 0,45 г внутрь будет равна по эффекту 100 мг в/м. Установленное соотношение подтверждается фармакодинамикой индралина у человека, оцениваемой по изменению АД при парентеральном и пероральном его применении. Принимая во внимание, что при пероральном применении индралина у собак противолучевой эффект индралина не превышал по ФУД величины 1,5, можно полагать, что индралин в дозе 0,45 г у человека при применении внутрь обладает радиозащитными свойствами с ФУД, примерно равным 1,5.

Учитывая высокую противолучевую эффективность индралина при парентеральном применении, целесообразно в будущем изучить противолучевые свойства индралина и его переносимость в опытах на кроликах и собаках при внутривенном введении применительно к клинической практике радиохимиотерапии онкологических больных [65]. Доклинические и первые клинические испытания свидетельствуют о перспективности использования альфа1-адреномиметиков для повышения эффективности радиохимиотерапии и снижения ее побочных эффектов [66–71].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В. Радиационная фармакология. М.: Медицина, l976. 255 с.
2. Singh V.K., Romaine P.L.P., 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 Physics 2015. V.108. No.6. P. 607-630. Doi: 10.1097/HP.0000000000000279.
3. Mishra K., Alsbeih G., Appraisal of Biochemical Classes of Radioprotectors: Evidence, Current Status and Guidelines for Future Development // Biotech. 2017. V.7. No.5. P. 292. Doi: 10.1007/s13205-017-0925-0.
4. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J.I., et al. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice // Biomedicines. 2020. V.8. No.11. P. 461. Doi: 10.3390/biomedicines8110461.
5. Palkar P.A., John G., Chekuri G., et al. Radioprotectors & Mitigators in Radiation Therapy: Harnessing Diverse Pathways for Optimizing Clinical Outcomes // Indian J. Med. Res. 2025. V.162. No.3. P. 343-366. Doi: 10.25259/IJMR_542_2025.
6. Koukourakis M.I., Kyrias G., Kakolyris S., et al. Subcutaneous Administration of Amifostine during Fractionated Radiotherapy: a Randomized Phase II Study // J. Clin. Oncol. 2000. V.18. No.11. P. 2226-33. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.11.2226.
7. Васин М.В., Чернов Ю.Н., Семенова Л.А. Противолучевые свойства радиопротекторов, иммуномодуляторов и средств, влияющих на тканевой обмен, при фракционированном облучении // Радиобиология. 1991. Т.31. №2. С. 271–275.
8. Zois C.E., Giatromanolaki A., Sivridis E., et al. Narrow Amifostine Dose Windows Define Radioprotection Outcome, Following Fractionated Whole-body Irradiation of Mice // In Vivo. 2011. V.25. No.2. P. 191-196.
9. Васин М.В., Ушаков И.Б., Чернов Ю.Н. и др. Противолучевые свойства индралина и эссенциале Н при раздельном и сочетанном применении в условия фракционированного γ-облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т.61. №6. С. 645–651.
10. Bacq Z.M., Herve A., Lecomte J., et al. Protection Contre le Rayonnement X par la Beta-Mercaptoethylamine // Arch. Int. Physiol. l95l. V.59. No.4. P. 442-447.
11. Stone H.B., Moulder J.E., Coleman C.N., et al. Models for Evaluating Agents Intended for the Prophylaxis, Mitigation and Treatment of Radiation Injuries // Radiat. Res. 2004. No.162. P. 711–728.
12. Васин М.В. Классификация средств профилактики лучевых поражений как формирование концептуального базиса современной радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. l999. Т.39. №2-3. С. 2l2-222
13. Vasin M.V. The Non-Uniformity of the Absorption of Ionizing Radiation Energy in the Body Potentiates the Radioprotective Effects of Drugs: Influence on the Post-Radiation Recovery of Radiosensitive Tissues with High-Dose Total-Body Irradiation // Med. Hypotheses Res. 2012. No.8. P. 39–49.
14. 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.
15. Vasin M.V. Comments on the Mechanisms of Action of Radiation Protective Agents: Basis Components and Their Polyvalence // Springer Plus. 2014. No.3. P. 414. URL: http://www.springerplus.com/content/3/1/414.
16. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М.: Книга-Мемуар, 2020. 238 с.
17. Васин М.В., Антипов В.В., Суворов Н.Н. и др. Радиозащитные свойства идолилалкиламиноэтанолов // Радиобиология. 1971. Т.11. №5. С. 779-781
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Б-190 (таблетки 150 мг). РУ № ЛП (008789)-(РГ-RU) от 21.10.2021.
19. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др. Индралин – радиопротектор экстренного действия: противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Минздрав России, 1994. 435 с.
20. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М. и др. Сравнительная оценка противолучевых свойств медного хлорофиллина, тролокса и индралина в опытах на мышах // Бюллетень экспериментальной биологической медицины. 2014. Т.177. №3. С. 328-332
21. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и др. Исследование радиозащитного эффекта индралина на кроветворной системе у различных видов животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т.36. №2. С. 168–189.
22. Васин М.В., Ушаков И.Б., Суворов Н.Н. Противолучевая эффективность индралина при локальном γ-облучении кожи // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т.38. №1. С. 42–54.
23. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. Радиопротектор индралин при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений // Вопросы онкологии. 2016. Т.62. №3. С. 406-412.
24. Васин М.В., Ушаков И.Б., Коровкина Э.П., Ковтун В.Ю. Противолучевые свойства индралина по снижению тяжести лучевого поражения слюнных желез // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т.44. №3. С. 333–335.
25. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А. и др. Противолучевая эффективность $α_1$-адреномиметиков при локальном γ-облучении кожи // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. №2-3. С. 249–253.
26. Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека // Медицинская радиология. Радиационная безопасность. 2022. Т.67. №3. С. 5–12. Doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12.
27. Vasin M.V., Semenov L.F., Suvorov N.N., et al. Protective Effect and the Therapeutic Index of Indralin in Juvenile Rhesus Monkeys // J. Radiat. Res. 2014. No.55. P. 1048-1055. Doi: 10.1093/jrr/rru046.
28. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome // Expert Opinion Drug Safety. 2019. V.18. No.11. P. 1077-1090. Doi: 10.1080/14740338.2019.1666104.
29. Yuhas J.M., Storer J.B. Chemoprotection Against Three Modes of Radiation Death in the Mouse // Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1969. No.15. P. 233–237.
30. Rasey J.S., Nelson N.J., Mahler P., et al. Radioprotection of Normal Tissues Against Gamma Rays and Cyclotron Neutrons with WR-2721: LD50 Studies and 35S-WR-2721 Biodistribution // Radiat Res. 1984. No.97. P. 598–607.
31. Brown D.Q., Pittock J.W. 3rd, Rubinstein J.S. Early Results of the Screening Program for Radioprotectors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. No.8. P. 565–570.

32. Kuna P. Duration and Degree of Radioprotection of WR-2721 in Mice Following its Intraperitoneal, Intramuscular and Subcutaneous Administration // Radiobiol Radiother (Berl). 1983. No.24. P. 357–364.
33. Выгодская А.Л., Ярмоненко С.П. Эффективность гаммафоса при облучении в условиях нормальной оксигенации и гипоксии // Медицинская радиология. 1984. Т. 29. №8. С. 38-43.
34. Терехов А.В., Беседина Л.Н., Жеребченко П.Г. и др. Токсичность и противолучевая активность аминопропиламиноэтилтиофосфата // Радиобиология. 1976. Т.16. №2. С. 249-252.
35. Travis E.L., Fang M.Z., Basic I. Protection of Mouse Bone Marrow by WR2721 after Fractionated Irradiation // Int. J. Radat. Oncol. Biol. Phys. 1988. No.15. P. 377-382.
36. Ito H., Meistrich M.L., Barkley H.T. Jr., et al. Protection of Acute and Late Radiation Damage of the Gastrointestinal Tract by WR2721 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.1986. No.12. P. 211-219
37. Lowy R.O., Baker D.G. Protection Against Local Irradiation Injury to the Skin by Locally and Systemically Applied Drugs // Radiobiology. 1972. V.105. No.2. P. 425-428. Doi: 10.1148/105.2.425.
38. Stewart F.A., Roias A. Protection of Mouse Skin by WR2721 in Single and Fractionated Treatments // Br. J. Radiol. 1982. No.55. P. 42-47
39. Menard T.W., Isutsu K.T., Ensign W.Y., et al. Radioprotection by WR2721 of Gamma-Irradiated Rat Parotid Gland Effect on Gland Weight and Secretion at 8-10 Days Post Irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. 1984. No.10. P. 1555-1559.
40. Trog D., Bank P., Wendt T.G., et al. Daily Amifostine Given Concomitantly to Chemoradiation in Head and Neck Cancer. A Pilot Study // Strahlentherapie Oncol. 1999. V.175. No.9. P. 444-449.
41. Васин М.В., Саксонов П.П., Антипов В.В., Шашков В.С. Противолучевая активность аминотиолов и зависимость от дозы и срока его применения при различных условиях облучения // Радиобиология. 1970. Т.10. №3. С. 380-385.
42. Красильников И.И. Радиозащитное средство: Патент RU2144357C1. СПб.: НИИ военной медицины, 20.01.2000.
43. Soref C.M., Fahl W.E. A New Topical Vasoconstrictor-Based Strategy for Prevention of Oral Mucositis // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2014. V.117. No.4. P. 454-61. Doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.005.
44. Cleary J.F., Anderson B.M., Jens C Eickhoff J.C., et al. Significant Suppression of Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Using a Topically Applied Adrenergic Vasoconstrictor // Radiat Oncol. 2017. V.12. No.1. P. 201. Doi: 10.1186/s13014-017-0940-7.
45. Graul-Conroy A., Hoover-Regan M., DeSantes K.B., et al. Reduction in Oral Mucositis Severity Using a Topical Vasoconstrictor: a Case Report of Three Bone Marrow Transplant Patients // Integr. Cancer Sci. Ther. 2018. V.5. No.6. P. 10.15761/ICST.1000293. Doi: 10.15761/ICST.1000293.
46. 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.
47. Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. Широта радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т.37. №6. С. 896–904.
48. Войткевич Н.Д., Палыга Г.Ф. Противолучевая эффективность мексамина // Медицинская радиология. 1974. Т.19. №1. 74-86.
49. Васин М.В., Давыдов Б.И., Антипов В.В. Сравнительная элиминация радиозащитного и токсического эффекта цистамина // Радиобиология. 1971. Т.11. №4. С. 517-521.
50. Palmer T.E., Glaza S.M., Dickie B.C., et al. Toxicity Studies on the Radioprotective Agent WR-2721 in CDF1 Mice and Beagle Dogs // Toxicol. Pathol. 1985. V.13. No.1. P. 58-65. Doi: 10.1177/019262338501300108.
51. Wagner M., Sedlmeier H., Metzger E., et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischen Strahlenschutzsubstanz WR-2721 Bei Beagle-Hunden. Teil II: Strahlenschutzeffekt des WR-2721 // Strahlentherapie. 1980. V.156. No.9. P. 655-662.
52. Wagner M., Sedlmeier H., Wustrow T., et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischen Strahlenschutzsubstanz WR-2721 Bei Beagle-Hunden. Teil I: Toxizität des WR-2721 // Strahlentherapie. 1980. V.156. No.7. P. 486-491.
53. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю., Семенова Л.А., Комарова С.Н. Влияние мелатонина, аскорбиновой и янтарной кислот на кумуляцию токсического эффекта гаммафоса (амифостина) при его повторном применении // Бюллетень экспериментальной биологической медицины. 2004. Т.137. №5. С. 515–518.
54. Turrisi A.T., Kligerman S., Glover J., et al. I Phase of Clinical Investigation of WR-2721 // Radioprotectors and Cancirogens / Ed. Negaard P.F. New York: Ac. Press, 1983. P. 681-694.
55. Lu Z. Optimization of Amifostine Administration for Radioprotection: Doctor's Thesis (Ph.). Michigan: University of Michigan, 2007. 143 p.
56. Czerwinski A.W., Clark M.L. Report MCA 1-33. Fort Detrick: U.S. Army Med. Res. Develop. Command, 1972.
57. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н. Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2020. Т.10. №1. С. 10-28.
58. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и др. Роль вазоконстрикторного эффекта в реализации противолучевых свойств индралина в опытах на собаках // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т.37. №1. С. 46–55.
59. Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В. Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. №2–3. С. 238–248.
60. Удалов Ю.Д. Гипоксия в развитии фатальных осложнений у пациентов онкохирургического профиля. М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2019. 252 с.
61. Антипов В.В., Васин М.В., Гайдамакин А.Н. Видовые особенности реагирования СДГ лимфоцитов у животных на острую гипоксическую гипоксию и ее связь с радиорезистентностью организма // Космическая биология. Авиакосмическая медицина. 1989. Т.23. №2. С. 63-66.
62. Doherty J.R. The Pharmacology of α_1-Adrenoceptor Subtypes // Eur. J. Pharmacol. 2019. No.855. P. 305-320. Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.047.
63. Perez D.M. Current Developments on the Role of α_1-Adrenergic Receptors in Cognition, Cardioprotection, and Metabolism // Front. Cell Dev. Biol. 2021. No.9. P. 652152. Doi: 10.3389/fcell.2021.652152.
64. Васин М.В., Ушаков И.Б. Потенциальная роль участия адаптивной реакции со стороны клеточного сенсора биоэнергетических процессов АМФ-активируемой протеинкиназы в реализации действия радиопротекторов из ряда альфа- адренергических агонистов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2024. Т.64. №1. С. 10-20. Doi: 10.31857/S0869803124010022.
65. Удалов Ю.Д., Данилова Л.А., Удалова М.А., Тихомиров Н.Е. Применение протонной лучевой терапии и методов ядерной медицины в ФГБУ ФНКЦРИО ФМБА России: итоги и перспективы // Вопросы онкологии. 2023. Т.69. №3S. С. 425-426.
66. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. Радиопротектор индралин при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений // Вопросы онкологии. 2016. Т.62. №3. С. 406-412.
67. Васин М.В., Ермакова Н.П., Кримкер В.М. Адреномиметики как компонент полирадиомодификации при лучевой терапии опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т.56. №1. С. 5-10
68. Fahl W.E. Effect of Topical Vasoconstrictor Exposure Upon Tumoricidal Radiotherapy // Int. J. Camcer. 2014. V.135. No.4. P. 981-988. Doi: 10.1002/Ijc.28739.
69. Soref C.M., Fahl W.E. A New Topical Vasoconstrictor-Based Strategy for Prevention of Oral Mucositis // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2014. V.117. No.4. P. 454-61. Doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.005.
70. Cleary J.F., Anderson B.M., Jens C Eickhoff J.C., et al. Significant Suppression of Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Using a Topically Applied Adrenergic Vasoconstrictor // Radiat Oncol. 2017. V.12. No.1. P. 201. Doi: 10.1186/s13014-017-0940-7.
71. Graul-Conroy A., Hoover-Regan M., DeSantes K.B., et al. Reduction in Oral Mucositis Severity Using a Topical Vasoconstrictor: a Case Report of Three Bone Marrow Transplant Patients // Integr. Cancer Sci. Ther. 2018. V.5. No.6. Doi: 10.15761/ICST.1000293.
72. Norris W.P., Fritz T.E., Rehfeld C.E., Poole G.M. Response of Reagle Dog to Cobalt-60 Gamma-Radiation. Determination of the LD50 and Description of Associated Changes // Radiat. Res. 1968. No.35. P. 681-708.
73. MacVittie T.J., Monroy R., Vigmeulle R.M., et al. The Relative Biological Effectiveness of Fission-Neutron-Gamma Radiation on Hematopoietic Syndrome in the Canine: Effect of Therapy on Survival // Radiat. Res. 1991. V.128. No.1. P. S29-S36.
74. MacVittie T.J., Jackson W. Acute Radiation-Induced GI-ARS and H-ARS in a Canine Model of Mixed Neutron/Gamma Relative to Reference Co-60 Gamma Radiation: a Retrospective Study // Health Phys. 2020. V.119. No.3. P. 351-357. Doi: 10.1097/HP.0000000000001215.

REFERENCES

1. Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeyev P.V. *Radiatsionnaya Farmakologiya* = Radiation Pharmacology. Moscow, Meditsina Publ., l976. 255 p. (In Russ.).
2. Singh V.K., Romaine P.L.P., 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 Physics 2015;108;6:607-630. Doi: 10.1097/HP.0000000000000279.
3. Mishra K., Alsbeih G., Appraisal of Biochemical Classes of Radioprotectors: Evidence, Current Status and Guidelines for Future Development. Biotech. 2017;7;5:292. Doi: 10.1007/s13205-017-0925-0.

4. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J.I., et al. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. Biomedicines. 2020;8;11:461. Doi: 10.3390/biomedicines8110461.
5. Palkar P.A., John G., Chekuri G., et al. Radioprotectors & Mitigators in Radiation Therapy: Harnessing Diverse Pathways for Optimizing Clinical Outcomes. Indian J. Med. Res. 2025;162;3:343-366. Doi: 10.25259/IJMR_542_2025.
6. Koukourakis M.I., Kyrias G., Kakolyris S., et al. Subcutaneous Administration of Amifostine during Fractionated Radiotherapy: a Randomized Phase II Study. J. Clin. Oncol. 2000;18;11:2226-33. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.11.2226.
7. Vasin M.V., Chernov Yu.N., Semenova L.A. Anti-Radiation Properties of Radioprotectors, Immunomodulators and Agents Affecting Tissue Metabolism during Fractionated Irradiation. *Radiobiologiya* = Radiobiology. 1991;31;2:271–275 (In Russ.).
8. Zois C.E., Giatromanolaki A., Sivridis E., et al. Narrow Amifostine Dose Windows Define Radioprotection Outcome, Following Fractionated Whole-Body Irradiation of Mice. In Vivo. 2011;25;2:191-196.
9. Vasin M.V., Ushakov I.B., Chernov Yu.N., et al. Radiation Protection Properties of Indralin and Essentiale N when Used Separately and in Combination Under Conditions of Fractionated γ-Irradiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;6:645–651 (In Russ.).
10. Bacq Z.M., Herve A., Lecomte J., et al. Protection Contre le Rayonnement X par la Beta-Mercaptoethylamine. Arch. Int. Physiol. l95l;59;4:442-447.
11. Stone H.B., Moulder J.E., Coleman C.N., et al. Models for Evaluating Agents Intended for the Prophylaxis, Mitigation and Treatment of Radiation Injuries. Radiat. Res. 2004;162:711–728.
12. Vasin M.V. Classification of Means for the Prevention of Radiation Injuries as the Formation of a Conceptual Basis for Modern Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. l999;39;2-3:212-222 (In Russ.).
13. Vasin M.V. The Non-Uniformity of the Absorption of Ionizing Radiation Energy in the Body Potentiates the Radioprotective Effects of Drugs: Influence on the Post-Radiation Recovery of Radiosensitive Tissues with High-Dose Total-Body Irradiation. Med. Hypotheses Res. 2012;8:39–49.
14. Vasin M.V. Classification of Radiation Protection 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.).
15. Vasin M.V. Comments on the Mechanisms of Action of Radiation Protective Agents: Basis Components and Their Polyvalence. Springer Plus. 2014;3:414. URL: http://www.springerplus.com/content/3/1/414.
16. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Lekarstvennyye Sredstva* = Radiation Protection Drugs. Moscow, Kniga-Memuar Publ., 2020. 238 p. (In Russ.).
17. Vasin M.V., Antipov V.V., Suvorov N.N., et al. Radioprotective Properties of Idolylalkylaminoethanols. *Radiobiologiya* = Radiobiology. 1971;11;5:779-781 (In Russ.).
18. Instructions for Medical Use of B-190 (150 mg Tablets). RU No. LP (008789)-(RG-RU) dated October 21, 2021 (In Russ.).
19. Il'in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., et al. *Indralin – Radioprotektor Ekstrennogo Deystviya: Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Indralin – an Emergency-Action Radioprotector: Radiation Protection Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinical Features. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 1994. 435 p. (In Russ.).
20. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., et al. Comparative Evaluation of the Radiation-Protective Properties of Copper Chlorophyllin, Trolox, and Indralin in Experiments on Mice. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologicheskoy Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biological Medicine. 2014;177;3:328-332 (In Russ.).
21. Vasin M.V., Antipov V.V., Chernov G.A., et al. Study of the Radioprotective Effect of Indralin on the Hematopoietic System in Various Animal Species. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1996;36;2:168-189 (In Russ.).
22. Vasin M.V., Ushakov I.B., Suvorov N.N. Radiation Protection Efficacy of Indralin during Local γ-Irradiation of the Skin. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1998;38;1:42–54 (In Russ.).
23. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. Radioprotector Indralin in Early and Late Manifestations of Local Radiation Injuries. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2016;62;3:406–412 (In Russ.).
24. Vasin M.V., Ushakov I.B., Korovkina E.P., Kovtun V.Yu. Radiation Protection Properties of Indralin in Reducing the Severity of Radiation Injury to the Salivary Glands. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2004;44;3:333–335 (In Russ.).
25. Vasin M.V., Ushakov I.B., Semenova L.A., et al. Radiation Protection Efficacy of α1-Adrenergic Agonists during Local γ-Irradiation of the Skin. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;2-3:249–253 (In Russ.).
26. Vasin M.V., Il'in L.A., Ushakov I.B. The Phenomenon of Radiation Protection by Indralin in Large Animals (Dogs) and its Extrapolation to Humans. *Meditsinskaya Radiologiya. Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology. Radiation Safety. 2022;67;3:5–12 (In Russ.). Doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12.
27. Vasin M.V., Semenov L.F., Suvorov N.N., et al. Protective Effect and the Therapeutic Index of Indralin in Juvenile Rhesus Monkeys. J. Radiat. Res. 2014;55:1048-1055. Doi: 10.1093/jrr/rru046.
28. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome. Expert Opinion Drug Safety. 2019;18;11:1077-1090. Doi: 10.1080/14740338.2019.1666104.
29. Yuhas J.M., Storer J.B. Chemoprotection Against Three Modes of Radiation Death in the Mouse. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1969;15:233–237.
30. Rasey J.S., Nelson N.J., Mahler P., et al. Radioprotection of Normal Tissues Against Gamma Rays and Cyclotron Neutrons with WR-2721: LD50 Studies and 35S-WR-2721 Biodistribution. Radiat Res. 1984;97:598–607.
31. Brown D.Q., Pittock J.W. 3rd, Rubinstein J.S. Early Results of the Screening Program for Radioprotectors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982;8:565–570.
32. Kuna P. Duration and Degree of Radioprotection of WR-2721 in Mice Following its Intraperitoneal, Intramuscular and Subcutaneous Administration. Radiobiol Radiother (Berl). 1983;24:357–364.
33. Vygodskaya A.L., Yarmonenko S.P. Efficiency of Gammaphos during Irradiation Under Conditions of Normal Oxygenation and Hypoxia. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1984;29;8:38-43 (In Russ.).
34. Terekhov A.V., Besedina L.N., Zherebchenko P.G., et al. Toxicity and Radiation Protection Activity of Aminopropylaminoethylthiophosphate. Radiobiologiya = Radiobiology. 1976;16;2:249-252 (In Russ.).
35. Travis E.L., Fang M.Z., Basic I. Protection of Mouse Bone Marrow by WR2721 after Fractionated Irradiation. Int. J. Radat. Oncol. Biol. Phys. 1988;15:377-382.
36. Ito H., Meistrich M.L., Barkley H.T. Jr., et al. Protection of Acute and Late Radiation Damage of the Gastrointestinal Tract by WR2721. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.1986;12:211-219
37. Lowy R.O., Baker D.G. Protection Against Local Irradiation Injury to the Skin by Locally and Systemically Applied Drugs. Radiobiology. 1972;105;2:425-428. Doi: 10.1148/105.2.425.
38. Stewart F.A., Roias A. Protection of Mouse Skin by WR2721 in Single and Fractionated Treatments. Br. J. Radiol. 1982;55:42-47
39. Menard T.W., Isutsu K.T., Ensign W.Y., et al. Radioprotection by WR2721 of Gamma-Irradiated Rat Parotid Gland Effect on Gland Weight and Secretion at 8-10 Days Post Irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. 1984;10:1555-1559.
40. Trog D., Bank P., Wendt T.G., et al. Daily Amifostine Given Concomitantly to Chemoradiation in Head and Neck Cancer. A Pilot Study. Strahlentherapie Oncol. 1999;175;9:444-449.
41. Vasin M.V., Saksonov P.P., Antipov V.V., Shashkov V.S. Antiradiation Activity of Aminothiols and Dependence on the Dose and Duration of its Use Under Various Irradiation Conditions. *Radiobiologiya* = Radiobiology. 1970;10;3:380-385 (In Russ.).
42. Krasil'nikov I.I. *Radiozashchitnoye Sredstvo* = Radioprotective Agent. Patent RU2144357C1. St. Petersburg, Nauchno Isledovatel'skiy Institut Voyennoy Meditsiny Publ., 20.01.2000 (In Russ.).
43. Soref C.M., Fahl W.E. A New Topical Vasoconstrictor-Based Strategy for Prevention of Oral Mucositis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2014;117;4:454-61. Doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.005.
44. Cleary J.F., Anderson B.M., Jens C Eickhoff J.C., et al. Significant Suppression of Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Using a Topically Applied Adrenergic Vasoconstrictor. Radiat Oncol. 2017;12;1:201. Doi: 10.1186/s13014-017-0940-7.
45. Graul-Conroy A., Hoover-Regan M., DeSantes K.B., et al. Reduction in Oral Mucositis Severity Using a Topical Vasoconstrictor: A Case Report of Three Bone Marrow Transplant Patients. Integr. Cancer Sci. Ther. 2018;5;6:10.15761/ICST.1000293. Doi: 10.15761/ICST.1000293.
46. Vasin M.V. Drug B-190 (Indralin) in Light of the History of the Formation of Concepts on the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;4:378–395 (In Russ.).
47. Vasin M.V., Chernov G.A., Antipov V.V. The Breadth of the Radioprotective Effect of Indralin in Comparative Studies on Various Animal Species. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1997;37;6:896–904 (In Russ.).
48. Voytkevich N.D., Palyga G.F. Radiation Protection Efficiency of Mexamine. Meditsinskaya Radiologiya = Medical Radiology. 1974;19;1:74–86 (In Russ.).
49. Vasin M.V., Davydov B.I., Antipov V.V. Comparative Elimination of the Radioprotective and Toxic Effect of Cystamine. *Radiobiologiya* = Radiobiology. 1971;11;4:517-521 (In Russ.).
50. Palmer T.E., Glaza S.M., Dickie B.C., et al. Toxicity Studies on the Radioprotective Agent WR-2721 in CDF1 Mice and Beagle Dogs. Toxicol. Pathol. 1985;13;1:58-65. Doi: 10.1177/019262338501300108.

51. Wagner M., Sedlmeier H., Metzger E., et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischen Strahlenschutzsubstanz WR-2721 Bei Beagle-Hunden. Teil II: Strahlenschutzeffekt des WR-2721. Strahlentherapie. 1980;156;9:655-662.
52. Wagner M., Sedlmeier H., Wustrow T., et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischen Strahlenschutzsubstanz WR-2721 Bei Beagle-Hunden. Teil I: Toxizität des WR-2721. Strahlentherapie. 1980;156;7:486-491.
53. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.YU., Semenova L.A., Komarova S.N. The Influence of Melatonin, Ascorbic and Succinic Acids on the Cumulation of the Toxic Effect of Gammaphos (Amifostine) during its Repeated Use. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologicheskoy Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2004;137;5:515–518 (In Russ.).
54. Turrisi A.T., Kligerman S., Glover J., et al. I Phase of Clinical Investigation of WR-2721. Radioprotectors and Cancirogens. Ed. Negaard P.F. New York, Ac. Press, 1983. P. 681-694.
55. Lu Z. Optimization of Amifostine Administration for Radioprotection. Doctor's Thesis (Ph.). Michigan, University of Michigan, 2007. 143 p.
56. Czerwinski A.W., Clark M.L. Report MCA 1-33. Fort Detrick, U.S. Army Med. Res. Develop. Command, 1972.
57. Shekunova Ye.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N. Makarov V.G. Selecting a Drug Dose for Preclinical Studies: Interspecies Dose Transfer. *Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya* = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2020;10;1:10-28 (In Russ.).
58. Vasin M.V., Antipov V.V., Chernov G.A., et al. The Role of the Vasoconstrictor Effect in the Implementation of the Radiation-Protective Properties of Indralin in Experiments on Dogs. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1997;37;1:46-55 (In Russ.).
59. Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., Antipov V.V. The Role of Cellular Hypoxia in the Radiation-Protective Effect of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;2–3:238–248 (In Russ.).
60. Udalov Yu.D. *Gipoksiya v Razvitii Fatal'nykh Oslozhneniy u Patsiyentov Onkokhirurgicheskogo Profilya* = Hypoxia in the Development of Fatal Complications in Patients with Oncosurgical Profile. Moscow, FMBTS im. A.I. FMBA Rossii Publ., 2019. 252 p. (In Russ.).
61. Antipov V.V., Vasin M.V., Gaydamakin A.N. Species Features of the Response of SDH Lymphocytes in Animals to Acute Hypoxic Hypoxia and its Relationship with the Radioresistance of the Organism. *Kosmicheskaya Biologiya. Aviakosmicheskaya Meditsina* = Space Biology. Aerospace Medicine. 1989;23;2:63–66 (In Russ.).
62. Doherty J.R. The Pharmacology of α_1-Adrenoceptor Subtype. Eur. J. Pharmacol. 2019;855:305-320. Doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.047.
63. Perez D.M. Current Developments on the Role of α_1-Adrenergic Receptors in Cognition, Cardioprotection, and Metabolism. Front. Cell Dev. Biol. 2021;9:652152. Doi: 10.3389/fcell.2021.652152.
64. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential Role of Participation of the Adaptive Response of the Cellular Sensor of Bioenergetic Processes AMP-Activated Protein Kinase in the Action of Alpha-Adrenergic Agonist Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2024;64;1:10-20 (In Russ.). Doi: 10.31857/S0869803124010022.
65. Udalov Yu.D., Danilova L.A., Udalova M.A., Tikhomirov N.Ye. Use of Proton Beam Therapy and Nuclear Medicine Methods in the Federal Scientific Center of Radiology and Oncology of the Federal Medical and Biological Agency: Results and Prospects. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2023;69;3S:425-426 (In Russ.).
66. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. Radioprotector Indralin in Early and Late Manifestations of Local Radiation Injuries. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology. 2016;62;3:406-412 (In Russ.).
67. Vasin M.V., Yermakova N.P., Krimker V.M. Adrenergic Agonists as a Component of Polyradiomodification in Tumor Radiation Therapy. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2011;56;1:5-10 (In Russ.).
68. Fahl W.E. Effect of Topical Vasoconstrictor Exposure Upon Tumoricidal Radiotherapy. Int. J. Camcer. 2014;135;4:981-988. Doi: 10.1002/Ijc.28739.
69. Soref C.M., Fahl W.E. A New Topical Vasoconstrictor-Based Strategy for Prevention of Oral Mucositis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. 2014;117;4:454-61. Doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.005.
70. Cleary J.F., Anderson B.M., Jens C Eickhoff J.C., et al. Significant Suppression of Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Using a Topically Applied Adrenergic Vasoconstrictor. Radiat Oncol. 2017;12;1:201. Doi: 10.1186/s13014-017-0940-7.
71. Graul-Conroy A., Hoover-Regan M., DeSantes K.B., et al. Reduction in Oral Mucositis Severity Using a Topical Vasoconstrictor: a Case Report of Three Bone Marrow Transplant Patients. Integr. Cancer Sci. Ther. 2018;5;.6. Doi: 10.15761/ICST.1000293.
72. Norris W.P., Fritz T.E., Rehfeld C.E., Poole G.M. Response of Reagle Dog to Cobalt-60 Gamma-Radiation. Determination of the LD50 and Description of Associated Changes. Radiat. Res. 1968;35:681-708.
73. MacVittie T.J., Monroy R., Vigmeulle R.M., et al. The Relative Biological Effectiveness of Fission-Neutron-Gamma Radiation on Hematopoietic Syndrome in the Canine: Effect of Therapy on Survival. Radiat. Res. 1991;128;1:S29-S36.
74. MacVittie T.J., Jackson W. Acute Radiation-Induced GI-ARS and H-ARS in a Canine Model of Mixed Neutron/Gamma Relative to Reference Co-60 Gamma Radiation: A Retrospective Study. Health Phys. 2020;119;3:351-357. Doi: 10.1097/HP.0000000000001215.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-19-24

Е.А. Мысина[1], Н.А. Пивоваров[1], Б.А. Бокль[1], А.Е. Шемяков[1, 2], А.Л. Попов[1]

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТИПА ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ 3D КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ, СФОРМИРОВАННЫХ ИЗ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ ЛИНИИ B_{16}/F_{10}

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия
[2] ФТЦ ФИАН им. П.Н. Лебедева, Протвино, Россия

Контактное лицо: Антон Леонидович Попов, e-mail: antonpopovleonid@gmail.com

РЕФЕРАТ

Актуальность: Протонная терапия рассматривается как один из наиболее перспективных методов в лечении сложно локализованных опухолей, но до сих пор имеет некоторые недостатки, что требует разработки новых подходов к повышению ее эффективности. Одним из наиболее перспективных подходов является использование радиосенсибилизаторов, способных усиливать радиационно-индуцированные эффекты пучка протонов. При этом использование 2D моделей опухолевых клеток при скрининге потенциальных радиосенсибилизаторов является недостаточным для эффективной трансляции полученных экспериментальных данных на уровень *in vivo*. 3D клеточные сфероиды являются удобной и релевантной моделью для исследования новых подходов в терапии солидных опухолей, так как позволяют смоделировать условия микроокружения опухолевых клеток и смоделировать условия *in vivo*, включая наличие межклеточного матрикса и формирование определенной зональности, путем создания экспериментальной модели опухолевого сфероида на основе опухолевых клеток линии B_{16}/F_{10} при их облучении рентгеновскими лучами и пучком протонов для дальнейшего использования в скрининге потенциальных нанорадиосенсибилизаторов.
Цель: Исследовать влияние рентгеновского излучения и облучения протонами в пике Брэгга в широком диапазоне доз (0–12 Гр) на жизнеспособность 3D клеточных опухолевых сфероидов, сформированных из клеток меланомы мыши линии B_{16}/F_{10}.
Материал и методы: Для формирования клеточных сфероидов использовался метод «висячей капли». Облучение клеточных сфероидов проводили пучком протонов в пике Брэгга на терапевтической протонном комплексе «Прометеус» в дозе 0–12 Гр и с использованием терапевтической рентгеновской установки РУТ-15 в дозе 0–12 Гр. Клоногенный тест использовали для анализа жизнеспособности клеток после облучения. Оценку внешнего вида сфероидов после облучения оценивали путем анализа микроморфометрии через 24 ч после облучения.
Результаты: Показано дозозависимое снижение клоногенной активности клеток после облучения рентгеновским излучением и пучком протонов в дозе от 1 до 12 Гр в модифицированном пике Брэгга. Установлено, что доза 6 Гр является оптимальной для анализа эффективности потенциальных радиосенсибилизаторов методом клоногенного теста для сфероидов, сформированных из клеток линии B_{16}/F_{10}.
Заключение: Определен дозовый ответ клеточных сфероидов, сформированных из опухолевых клеток линии B_{16}/F_{10}, на воздействие рентгеновского излучения и облучения протонами в модифицированном пике Брэгга путем анализа их клоногенной активности и проведения микроморфометрического анализа. Определена оптимальная доза облучения для экспресс-скрининга или исследования потенциальных веществ-радиосенсибилизаторов.

Ключевые слова: *клеточные сфероиды, фотонная терапия, протонная терапия, меланома, зависимость доза–эффект*

Для цитирования: Мысина Е.А., Пивоваров Н.А., Бокль Б.А., Шемяков А.Е., Попов А.Л. Анализ влияния типа излучения на жизнеспособность 3D клеточных сфероидов, сформированных из клеток меланомы линии B_{16}/F_{10} // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 19–24. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-19-24

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-19-24

E.A. Mysina[1], N.A. Pivovarov[1], B.A. Bokl[1], A.E. Shemyakov[1, 2], A.L. Popov[1]

Influence of Different Type of Radiation on the Cell Survival from 3D Tumour Spheroids Formed from B_{16}/F_{10} Melanoma Cells

[1] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia
[2] P.N. Lebedev Physical Institute, Protvino, Russia

Contact person: A.L. Popov, e-mail: antonpopovleonid@gmail.com

ABSTRACT

Relevance: Proton therapy is considered one of the most promising methods for treating difficult-to-localize tumors, although it still has some drawbacks, which requires the development of new approaches to improve its effectiveness. One of the most promising approaches is the use of radiosensitizers capable of enhancing the radiation-induced effects of a proton beam. At the same time, the use of 2D tumor cell models for screening potential radiosensitizers is insufficient for effectively translating the obtained experimental data to the *in vivo* level. 3D cell spheroids are a convenient and relevant model for studying new approaches to the therapy of solid tumors, as they allow simulating the microenvironment of tumor cells and modeling *in vivo* conditions, including the presence of the intercellular matrix and the formation of a specific zonality.
The main goal of this study was to create an experimental model of a tumor spheroid based on tumor cells of the B_{16}/F_{10} line, which would be irradiated with X-rays and a proton beam, for subsequent use in screening potential nanoradiosensitizers.
Purpose: To investigate the effect of X-ray radiation and proton irradiation at the Bragg peak over a wide dose range (0–12 Gy) on the viability of 3D cellular tumor spheroids formed from B_{16}/F_{10} mouse melanoma cells.

Material and methods: The biological effect of the radiation was assessed *in vitro* using a culture of B_{16}/F_{10} cells (mouse melanoma). The hanging drop method was used to form cellular spheroids. The cell spheroids were irradiated with a proton beam at the Bragg peak using the Prometeus therapeutic proton complex at a dose of 0–12 Gy, and with the RUT-15 therapeutic X-ray unit at a dose of 0–12 Gy. The clonogenic test was used to analyze cell viability after irradiation. The appearance of the spheroids after irradiation was assessed by analyzing micromorphometry 24 hours after irradiation.
Results: A dose-dependent reduction in the clonogenic activity of cells was demonstrated after irradiation with X-rays and a proton beam at doses ranging from 1 to 12 Gy in the modified Bragg peak. It has been established that a dose of 6 Gy is optimal for analyzing the effectiveness of potential radiosensitizers using the clonogenic assay method for spheroids formed from B_{16}/F_{10} cells.
Conclusion: The dose response of cell spheroids formed from tumor cells of the B_{16}/F_{10} line to X-ray irradiation and proton irradiation in a modified Bragg peak has been determined by analyzing their clonogenic activity and conducting micromorphometric analysis. The optimal radiation dose has been determined for rapid screening or for studying potential radiosensitizing substances.

Keywords: *cellular spheroids, photon therapy, hadron therapy, melanoma, dose response*

For citation: Mysina EA, Pivovarov NA, Bokl BA, Shemyakov AE, Popov AL. Influence of Different Type of Radiation on the Cell Survival from 3D Tumour Spheroids Formed from B_{16}/F_{10} Melanoma Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):19–24. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-19-24

Введение

Меланома – крайне агрессивная и опасная форма рака кожи, вызываемая трансформацией меланоцитов, которая является следствием генетической предрасположенности и/или повреждающего действия различных факторов окружающей среды (УФ-излучения, онкогенных вирусов и т.п.) [1]. Несмотря на то, что меланома встречается относительно редко (на нее приходится около 1% от всех случаев рака кожи) [2], она является причиной наибольшего количества смертей среди всех форм рака кожи [3] ввиду своей высокой метастатической активности, значительно ухудшающей прогноз для пациентов, страдающих данной формой рака [4]. В частности, для меланомы наиболее характерны метастазы в легкие, печень, мозг и кости [5].

На данный момент высокие темпы роста заболеваемости и смертности делают меланому глобальной проблемой – к 2040 г. прогнозируется 50% рост заболеваемости меланомой и 68% рост смертности от данной формы рака кожи [6]. Таким образом, повышение эффективности терапии меланомы является важной задачей.

На сегодняшний день наиболее популярной стратегией терапии меланомы на I–III стадиях является ее удаление хирургическим путем [2]. Наибольшую эффективность данный метод показывает тогда, когда возможна радикальная резекция опухолевого узла [2]. В некоторых случаях хирургическая резекция применяется также для удаления солитарных метастазов, однако такой подход не рекомендован в случае множественных метастазов в жизненно важных органах [7]. Для повышения выживаемости пациентов и терапии метастатической меланомы хирургия зачастую применяется в комбинации с другими терапевтическими подходами: радиотерапией, иммунотерапией, а также химиотерапией [8].

Радиотерапия меланомы является перспективным лечебным подходом в виду локального характера своего действия, позволяющего поражать глубоко локализованные метастазы или опухолевые узлы, недоступные для полной хирургической резекции, не подвергая систематическому токсическому воздействию организм пациента [9]. Согласно литературным данным, прохождение хотя бы одного курса радиотерапии может значительно улучшить прогноз для 23% пациентов, страдающих меланомой [10]. Ионизирующее излучение может применяться как основной способ терапии первичной опухоли, как адъювантная терапия при хирургическом вмешательстве или как паллиативная терапия [11]. Радиотерапия меланомы позволяет избежать косметических или функциональных повреждений, ассоциированных с хирургическим вмешательством, обеспечить высокую степень локорегионального контроля первичных и вторичных опухолей [11].

Наиболее перспективным подходом к лечению меланомы является протонная терапия. Протонная терапия обладает рядом преимуществ по сравнению с более распространённой фотонной радиотерапией. В частности, протоны высвобождают максимальную энергию строго в заданной глубине (в пике Брэгга), что позволяет минимизировать поражение здоровых тканей, окружающих опухолевый узел, что расширяет спектр локализаций опухоли, доступных для лечения, позволяет использовать более высокие дозы ионизирующего излучения, а также снижает вероятность наступления негативных последствий для пациента [12, 13]. Благодаря этой особенности, протонная терапия получила наиболее широкое распространение в сфере лечения увеальных меланом [12, 14, 15]. Облучение опухоли пучком протонов в пике Брэгга в качестве основной терапии увеальной меланомы значительно снижало вероятность локального рецидива, предотвращало развитие метастазов, а также позволяло сохранить глаз [14, 15]. Схожие результаты были получены при применении протонов в качестве адъювантной терапии конъюктивальной меланомы [16]. Также протонная терапия продемонстрировала высокие показатели локального контроля опухоли и выживаемости пациентов в случае с синонозальной меланомой [17]. К сожалению, радиотерапия данной формы рака зачастую осложнена тем, что клетки меланомы проявляют низкую чувствительность к ионизирующему излучению ввиду своей высокой способности к репарации разрывов ДНК [18]. Эффективность радиотерапии также может быть ограничена тем фактом, что сублетальные дозы радиации могут привести к повышению метастатической активности и риска рецидива опухоли за счет индукции гипоксии [19]. Таким образом, разработка новых эффективных подходов к радиотерапии меланомы необходима.

Перспективным подходом к решению проблемы опухолевой радиорезистентности является применение радиосенсибилизаторов – терапевтических агентов (низкомолекулярных соединений, макромолекул, наночастиц), способных повысить чувствительность опухолевых клеток к ионизирующему излучению. Использование радиосенсибилизаторов в рамках протонной терапии является сравнительно новым направлением в рамках лечения рака. В литературе встречаются данные о радиосенсибилизирующем эффекте олапариба и нирапариба (ингибиторов goли(АДФ-рибоза)-полимеразы(PARP)): комбинированное действие данных препаратов и протонного облучения приводило к увеличению числа двунитевых разрывов ДНК и к

аресту клеточного цикла в фазе G2/M, снижало выживаемость клеток [20, 21]. Также было показано, что PARP-ингибиторы проявили значительный радиосенсибилизирующий эффект в комбинации с фотонным облучением [22]. Однако неселективность механизма действия PARP-ингибиторов и других низкомолекулярных радиосенсибилизаторов может приводить к широкому спектру побочных эффектов [23].

Другим многообещающим подходом является применение наночастиц на основе металлов (Au, Pt, Gd) и оксидов металлов. На сегодняшний день применение наночастиц в качестве радиосенсибилизаторов в рамках протонной и фотонной терапии представляет большой научный интерес ввиду их многофункциональности, простоты их модификации, а также способности наночастиц к пассивному (за счет эффекта повышенного удержания и проницаемости опухоли (ERP-эффекта)) и активному (обеспечиваемого молекулами, обладающими сродством к опухолевым клеткам) таргетингу [24, 25]. Основными механизмами радиосенсибилизации для препаратов на основе металлических наночастиц является их способность к эффективному рассеянию ионизирующего излучения за счет большого атомного радиуса металлов в составе данных наночастиц и их способность к генерации активных форм кислорода (АФК) в раковых клетках [26]. Примером высокоэффективного нанорадиосенсибилизатора, является уже одобренный к применению препарат на основе наночастиц оксида гафния NBTXR3. Применение данного препарата в комбинации с ионизирующим фотонным излучением приводило к значительному улучшению состояния пациентов, страдающих саркомой мягких тканей, в контролируемых клинических испытаниях 3 фазы [27]. Однако на сегодняшний день многие радиосенсибилизаторы все еще находятся на стадии доклинических испытаний. Скрининг наиболее эффективных радиосенсибилизаторов для протонной и фотонной терапии является важной задачей на пути к созданию новых препаратов для борьбы с меланомой. Для выполнения этой задачи необходима разработка релевантной *in vitro* модели протонного и фотонного облучения опухоли.

Перспективной моделью для исследования противораковых свойств различных терапевтических агентов являются трехмерные клеточные сфероиды. Данная модель широко применяется для моделирования различных видов рака, включая меланому [28, 29]. Современные исследователи все чаще обращаются к трехмерным моделям раковых опухолей, поскольку такие модели обладают рядом преимуществ по сравнению с классическими двумерными клеточными моделями: для сфероидов характерна высокая степень сходства экспрессии генов с солидными опухолями *in vivo* [30], они воспроизводят архитектуру, межклеточные взаимодействия и патофизиологические градиенты, характерные для настоящих опухолей [31]. Трехмерные клеточные сфероиды являются крайне перспективной моделью для изучения воздействия ионизирующего излучения на раковые опухоли ввиду их повышенной радиорезистентности по сравнению с двухмерными культурами, что обеспечивается наблюдаемыми в сфероидах градиентами кислорода и pH, пространственной организации, экспрессии генов и метаболических особенностей сфероида [32]. Таким образом, моделирование протонного и фотонного облучения на модели трехмерных клеточных сфероидов может стать ключом к эффективному скринингу новых радиосенсибилизаторов для протонной терапии меланомы.

Материал и методы

Культура клеток

В качестве объекта исследований была использована культура клеток линии B16/F10 (линия меланомы мыши). Данная культура широко используется при исследовании влияния ионизирующего излучения *in vitro* и *in vivo*.

Формирование сфероидов

Клеточные сфероиды готовили с использованием техники «висячей капли». Клетки открепляли от субстрата с помощью раствора трипсин-ЭДТА (0,05%), а затем промывали три раза центрифугированием при 1000 об/мин в течение 5 минут. Затем к клеткам добавляли ростовую среду DMEM/F12 с 10% сыворотки. Затем к клеточной суспензии добавляли метилцеллюлозу (1% в среде DMEM/F12) для того, чтобы общая концентрация метилцеллюлозы не превышала 0,25%. Количество клеток составляла 100 000 клеток/мл. Клетки высевали для формирования сфероида на крышку 60-миллиметровой пластиковой чашки Петри каплями объемом 20 мкл. Для предотвращения высыхания капель на дно чашки помещали 10-мл буфер Хэнкса. Затем крышку чашки аккуратно накрыли сверху и инкубировали в течение 72 ч в инкубаторе CO_2. После 24 часов инкубации клетки собрались в центре капли, сформировав сферическую структуру будущего сфероида.

Облучение клеточных сфероидов

Облучение проводили в центре коллективного пользования на базе комплекса протонной терапии (КПТ) «Прометеус» (ФТЦ ФИАН, Россия) в модифицированном пике Брэгга, сформированного методом сканирования (pencil beam) пучками протонов с энергией от 110 до 125 МэВ. При облучении пробирки типа эппендорф (2 мл), содержащие сфероиды, полностью заполняли питательной средой, и помещали в специально разработанный водный фантом. Подготовку и дозиметрический контроль облучения осуществляли с использованием радиохромной пленки EBT3 (США) и ионизационной камеры PTW PinPoint (Германия). Облучение рентгеновским излучением проводили в стандартном режиме на установке (ИТЭБ РАН, Пущино) с мощностью дозы 1 Гр/мин.

Анализ морфологии сфероидов

Анализ морфологии клеточных сфероидов проводили путем получения микрофотографий на инвертированном микроскопе Celena S (Корея) при увеличении ×40.

Клоногенный анализ

Анализ клоногенной активности клеток проводили сразу после облучения рентгеновскими фотонами и протонным пучком. Сфероиды дезагрегировали на единичные клетки с помощью раствора трипсин-версен 0,025% (ПанЭко, Россия). Клетки высевали на 6-луночный планшет (SPL, Корея) с плотностью 1000 клеток на лунку. Через 8 сут образовавшиеся колонии клеток фиксировали 4% параформальдегидом (ПанЭко, Россия) и окрашивали 0,1% раствором метиленового синего (ПанЭко, Россия). Затем вручную подсчитывали количество колоний клеток. Колониями считали клеточные агрегаты численностью 50 и более клеток.

Статистическая обработка

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Значимость отклонений между экспериментальной и

контрольной группами подтверждалась с помощью t-критерия Стьюдента с соответствующими значениями *p*: $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***).

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена схема проведения эксперимента. 3D клеточные сфероиды облучали в 2 мл пробирках типа эппендорф, которые транспортировали в пенопластовых термоконтейнерах до источника облучения, соблюдая температурный режим 37°С. На КПТ «Прометеус» (Протвино, Россия) до сеанса облучения пробирки хранились в термостате при температуре 37°С. Перед каждым сеансом облучения проводили необходимые дозиметрические исследования.

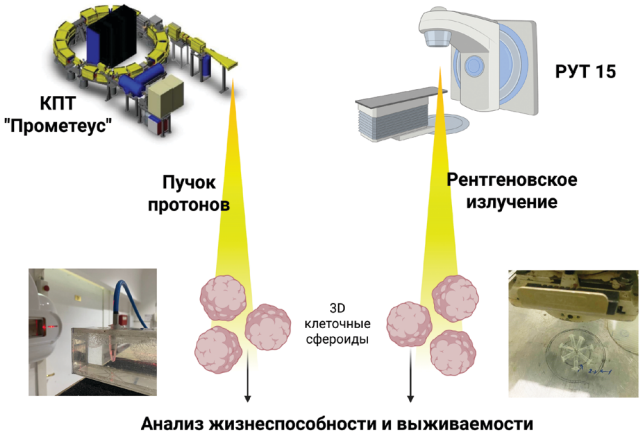


Рис. 1 Схема облучения клеточных сфероидов на протонном терапевтическом комплексе «Прометеус» и рентгеновской терапевтической установке РУТ-15

Fig. 1. Scheme of irradiation of cellular spheroids on the Prometheus proton therapy complex and the RUT-15 X-ray therapeutic unit

На первом этапе методом «висячей капли» были сформированы 3D клеточные сфероиды. Стоит отметить, что сфероиды, сформированные из клеток меланомы мыши линии B_{16}/F_{10}, зачастую имеют неправильную форму из-за низкой соадгезии клеток ввиду недостаточного количества белков внеклеточного матрикса. При этом опухолевый узел, сформированный из данного типа клеток в модели *in vivo*, также зачастую характеризуется неправильной формой и низкой клеточной плотностью, что приводит к высокой степени метастазирования данного вида опухоли. Полученные сфероиды имели в среднем размер от 400 до 600 мкм, что достаточно для формирования в них определенной зональности (зона некроза, зона гипоксии и зона пролиферации). Внешний вид 3D клеточных сфероидов представлен на рис. 2 (а, б). Облучение клеточных сфероидов как с использованием рентгеновского излучения, так и пучком протонов в пике Брэгга приводит к разрушению сфероидов и формированию небольших клеточных агрегатов, имеющих слабые межклеточные контакты (нижняя панель на рис. 2).

Для выявления вклада дозы облучения на митотическую активность клеток в облученном 3D клеточном сфероиде мы проводили стандартный клоногенный тест, результаты которого представлены на рис. 3. Выявлено, что облучение клеточных сфероидов как рентгеновскими фотонами, так и пучками протонов в дозе 2 Гр незначительно снижает клоногенную активность клеток. Доза 4 Гр для облучения обоих типов продемонстрировала статистически значимое снижение числа образовавшихся колоний ($p<0,01$), но сохранила клоногенную активность на высоком уровне. Более высокие дозы облучения, начиная с 6 Гр и выше, привели к значительному снижению клоногенной активности клеток меланомы линии B_{16}/F_{10}, что подтверждает развитие необратимых повреждений молекулы ДНК и невозможность дальнейшей митотической активности большей части клеток. Таким образом, можно сделать вывод о то, что диапазон доз от 4 до 6 Гр может быть использован для экспресс-скрининга потенциальных веществ радиосенсибилизаторов с использованием данной экспериментальной модели 3D клеточных сфероидов.

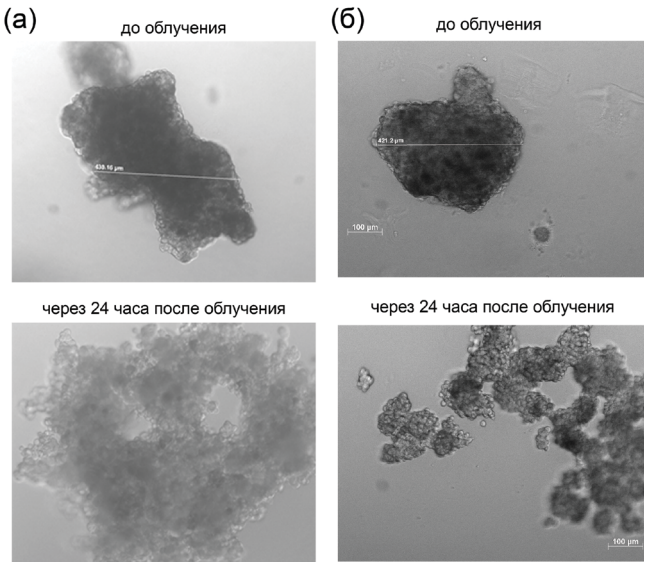


Рис. 2 Внешний вид 3D клеточных сфероидов до и через 24 ч после облучения пучком протонов (а) и рентгеновскими излучением (б) в дозе 8 Гр

Fig. 2. Appearance of 3D cell spheroids formed from mouse melanoma cells before and 24 hours after irradiation (a) at a dose of 0–12 Gy (б)

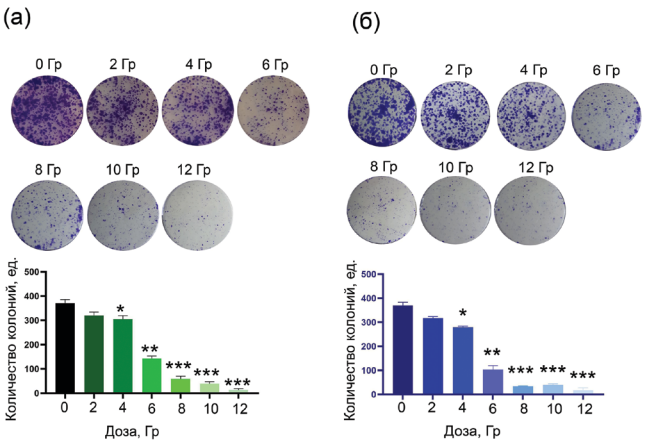


Рис. 3. Анализ клоногенной активности клеток из облученных (0–12 Гр) 3D сфероидов: после облучения пучком протонов (а) и рентгеновскими излучением (б) $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***)

Fig. 3 Clonogenic analysis of 3D cell spheroid cells after X-ray (a) and proton beam irradiation (б) at doses of 0–12 Gy

Обсуждение

На сегодняшний день 3D клеточные сфероиды являются широко используемой валидной экспериментальной моделью для исследования эффективности цитотоксических свойств противоопухолевых соединений [32] или эффективности потенциальных соединений-радиосенсибилизаторов [33]. В частности, мы ранее показали, что такая модель является удобной и релевантной для исследования цитотоксического и радиосенсибилизиру-

ющего действия наноформуляций на основе соединений церия [34]. Разработка новых бинарных подходов (усиление с помощью наночастиц) для протонной радиотерапии также требует создания широкого спектра валидированных моделей с использованием 3D клеточных сфероидов, сформированных из опухолевых клеток различных типов [35].

При этом стоит отметить, что стандартный морфологический анализ 3D клеточных сфероидов как после облучения, так и после воздействия различных цитотоксических агентов, предоставляет важную информацию о жизнеспособности клеток, пролиферативной активности и метаболическом статусе, а также позволяет провести оценку влияния действующего вещества/излучения на межклеточные контакты, так как этот параметр является одним из определяющих для способности опухолевых клеток к метастазированию [36]. Между тем, оценка параметра размера клеточного сфероида в различные сроки после воздействия облучения может давать ложноположительные результаты [37]. В частности, внешнее негативное воздействие в виде гипертермии или облучения может останавливать деление опухолевых клеток и замедлять/останавливать рост размера сфероида, однако такое наблюдается не всегда. Например, 3D-сфероиды могут «разбухать» после воздействия цитотоксических агентов или облучения из-за накопления внеклеточного матрикса и жидкости из-за повреждения клеток [33]. Клетки, которые не смогли полностью восстановиться, либо погибают, либо остаются поврежденными, переставая делиться. Ключевым механизмом такого увеличения размеров сфероидов является накопление внеклеточного матрикса (ВКМ) и осмотический эффект, который реализуется при повреждении клеточной мембраны и вымывании внутриклеточного содержимого. Таким образом, оценка размера 3D клеточного сфероида после воздействия облучения не является надежным параметром и требует использования дополнительных методов анализа, включая анализ миграционной, клоногенной, пролиферативной и метаболической активности клеток.

Анализ клоногенной активности клеток из облученного сфероида является одним из стандартных способов оценки степени жизнеспособности сфероида в целом [38]. Анализ митотической активности дает возможность оценить количество цитогенетических повреждений опухолевых клеток, а также оценить прогресс роста опухолевого узла. Таким образом, использование нескольких взаимодополняющих методов исследования является оптимальной стратегией при формировании и валидации экспериментальных моделей для скрининга потенциальных радиосенсибилизаторов.

Заключение

В рамках данной работы проведен цикл работ по анализу дозового ответа 3D клеточных сфероидов, сформированных из культуры клеток меланомы мыши линии B_{16}/F_{10}, после облучения рентгеновским излучением и пучком протонов в пике Брэгга в широком диапазоне доз 0–12 Гр. Выявлено, что доза 2 Гр не оказывает статистически значимого снижения клоногенной активности клеток в облученном сфероиде, тогда как в диапазоне доз от 4 Гр и выше статистически достоверно снижается клоногенная активность клеток меланомы. Оптимальной дозой облучения для экспресс-скрининга потенциальных радиосенсибилизирующих агентов являются дозы в диапазоне 4–6 Гр как для рентгеновского излучения, так и для пучка протонов в пике Брэгга.

Благодарности

Облучение протонами выполнено в центре коллективного пользования на базе Комплекса протонной терапии «Прометеус». Облучение рентгеновскими лучами выполнено на базе ЦКП ФИЦ ПНЦБ РАН (Рентгеновская установка РУТ-15).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Djavid A.R., Stonesifer C., Fullerton B.T., et al. Etiologies of Melanoma Development and Prevention Measures: a Review of the Current Evidence. Cancers (Basel). 2021;13;19:4914. Doi: 10.3390/cancers13194914.
2. Domingues B., Lopes J.M., Soares P., Pópulo H. Melanoma Treatment in Review. Immunotargets Ther. 2018;7:35-49. Doi: 10.2147/ITT.S134842.
3. Arrangoiz R. Melanoma Review: Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Staging. JCTR. 2016;4;1:1. Doi: 10.11648/j.jctr.20160401.11.
4. Zhou C., Louwman M., Wakkee M., et al. Primary Melanoma Characteristics of Metastatic Disease: a Nationwide Cancer Registry Study. Cancers. 2021;13;17:4431. Doi: 10.3390/cancers13174431.
5. Caldaria A., Giuffrida R., Di Meo N., et al. Diagnosis and Treatment of Melanoma Bone Metastasis: a Multidisciplinary Approach. Dermatologic Therapy. 2020;33:6. Doi: 10.1111/dth.14193.
6. Arnold M., Singh D., Laversanne M., et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. JAMA Dermatol. 2022;158;5:495-503. Doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
7. Deboever N., Feldman H.A., Hofstetter W.L., et al. The Role of Surgery in the Treatment of Melanoma Pulmonary Metastases in the Modern Era. Journal of Surgical Research. 2022;277:125-130. Doi: 10.1016/j.jss.2022.04.021.
8. Garbe C., Peris K., Hauschild A., et al. Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-Based Interdisciplinary Guideline – Update 2016. European Journal of Cancer. 2016;63:201-217. Doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.005.
9. Benkhaled S., Schiappacasse L., Awde A., Kinj R. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Fractionated Radiotherapy in the Management of Brain Metastases. Cancers. 2024;16;6:1093. Doi: 10.3390/cancers16061093.
10. Delaney G., Barton M., Jacob S. Estimation of an Optimal Radiotherapy Utilization Rate for Melanoma: a Review of the Evidence. Cancer. 2004;100;6:1293-1301. Doi: 10.1002/cncr.20092.
11. Strojan P. Role of Radiotherapy in Melanoma Management. Radiol Oncol. 2010;44;1:1-12. Doi: 10.2478/v10019-010-0008-x.
12. Chan A.W., Lin H., Yacoub I., Chhabra A.M., Choi J.I., Simone C.B. Proton Therapy in Uveal Melanoma. Cancers (Basel). 2024;16;20:3497. Doi: 10.3390/cancers16203497.
13. Lin A., Swisher-McClure S., Millar L.B., Kirk M., Yeager C., Kassaee A. Proton Therapy for Head and Neck Cancer: Current Applications and Future Directions. Transl Cancer Res. 2012;1: 255-263. Doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2012.12.01.
14. Gollrad J., Böker A., Vitzthum S., et al. Proton Therapy for 166 Patients with Iris Melanoma. Ophthalmology Retina. 2023;7;3:266-274. Doi: 10.1016/j.oret.2022.08.026.
15. Verma V., Mehta M.P. Clinical Outcomes of Proton Radiotherapy for Uveal Melanoma. Clinical Oncology. 2016;28;8:e17-e27. Doi: 10.1016/j.clon.2016.01.034.
16. Thariat J., Salleron J., Maschi C., et al. Oncologic and Visual Outcomes after Postoperative Proton Therapy of Localized Conjunctival Melanomas. Radiat Oncol. 2019;14;1:239. Doi: 10.1186/s13014-019-1426-6.
17. Zenda S., Kawashima M., Nishio T., et al. Proton Beam Therapy as a Nonsurgical Approach to Mucosal Melanoma of the

Head and Neck: a Pilot Study. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2011;81;1:135-139. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.071.
18. McKay M.J., Kefford R.F. The Spectrum of in Vitro Radiosensitivity in Four Human Melanoma Cell Lines in not Accounted for by Differential Induction or Rejoining of DNA Double Strand Breaks. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1995;31;2:345-352. Doi: 10.1016/0360-3016(94)E0147-C.
19. Rofstad E.K., Mathiesen B., Galappathi K. Increased Metastatic Dissemination in Human Melanoma Xenografts after Subcurative Radiation Treatment. Cancer Research. 2004;64;1:13-18. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2658.
20. Hirai T., Saito S., Fujimori H., et al. Radiosensitization by PARP Inhibition to Proton Beam Irradiation in Cancer Cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2016;478;1:234-240. Doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.062.
21. Wang L., Cao J., Wang X., et al. Proton and Photon Radiosensitization Effects of Niraparib, a PARP-1/-2 Inhibitor, on Human Head and Neck Cancer Cells. Head & Neck. 2020;42;9:2244-2256. Doi: 10.1002/hed.26155.
22. Luo X., Gao S., Sun K., Dong Z., Yang S. PARP Inhibitors as Radiosensitizers: a Comprehensive Review of Preclinical Evidence and Clinical Applications. Front Oncol. 2025;15:1702121. Doi: 10.3389/fonc.2025.1702121.
23. Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Ostrava, Czech Republic, Romanová M, Klát J. Adverse Events of PARP Inhibitors. Ceska Gynekol. 2021;86;1:54-60. Doi: 10.48095/cccg202154.
24. Babu B., Stoltz S.A., Mittal A., et al. Inorganic Nanoparticles as Radiosensitizers for Cancer Treatment. Nanomaterials. 2023;13;21:2873. Doi: 10.3390/nano13212873.
25. Matsumoto Y., Fukumitsu N., Ishikawa H., Nakai K., Sakurai H. A Critical Review of Radiation Therapy: from Particle Beam Therapy (Proton, Carbon, and BNCT) to Beyond. JPM. 2021;11;8:825. Doi: 10.3390/jpm11080825.
26. Ma J., Shen H., Mi Z. Enhancing Proton Therapy Efficacy through Nanoparticle-Mediated Radiosensitization. Cells. 2024;13;22:1841. Doi: 10.3390/cells13221841.
27. Bonvalot S., Rutkowski P.L., Thariat J., et al. NBTXR3, a First-in-Class Radioenhancer Hafnium Oxide Nanoparticle, Plus Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Patients with Locally Advanced Soft-Tissue Sarcoma (Act.In.Sarc): a Multicentre, Phase 2–3, Randomised, Controlled Trial. The Lancet Oncology. 2019;20;8:1148-1159. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30326-2.
28. Wagner M., Koyasu S. A 3D Skin Melanoma Spheroid-Based Model to Assess Tumor-Immune Cell Interactions. Bio-Protocol. 2020;10;23. Doi: 10.21769/BioProtoc.3839.
29. Saleh N.A., Rode M.P., Sierra J.A., et al. Three-Dimensional Multicellular Cell Culture for Anti-Melanoma Drug Screening: Focus on Tumor Microenvironment. Cytotechnology. 2021;73;1:35-48. Doi: 10.1007/s10616-020-00440-5.
30. Cordeiro S., Oliveira B.B., Valente R., et al. Breaking the Mold: 3D Cell Cultures Reshaping the Future of Cancer Research. Front Cell Dev Biol. 2024;12:1507388. Doi: 10.3389/fcell.2024.1507388.
31. Kapałczyńska M., Kolenda T., Przybyła W., et al. 2D and 3D Cell Cultures – a Comparison of Different Types of Cancer Cell Cultures. Aoms. 2018 Jun;14;4:910-919. Doi: 10.5114/aoms.2016.63743.
32. Sogomonyan A.S., Shipunova V.O., Soloviev V.D., Larionov V.I., Kotelnikova P.A., Deyev S.M. 3D Models of Cellular Spheroids as a Universal Tool for Studying the Cytotoxic Properties of Anticancer Compounds in Vitro. Acta Naturae. 2022;14;1:92-100. Doi: 10.32607/actanaturae.11603.
33. Raitanen J., Barta B., Hacker M., Georg D., Balber T., Mitterhauser M. Comparison of Radiation Response between 2D and 3D Cell Culture Models of Different Human Cancer Cell Lines. Cells. 2023;12;3:360. Doi: 10.3390/cells12030360.
34. Мысина Е.А., Колманович Д.Д. и др. Трехмерный клеточный сфероид как релевантная экспериментальная модель для скрининга потенциальных нанорадиосенсибилизаторов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т.70. №5. С. 11–17 [Mysina Ye.A., Kolmanovich D.D., et al. Three-Dimensional Cellular Spheroid as a Relevant Experimental Model for Screening Potential Nanoradiosensitizers. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70;5:11–17 (In Russ.)]. Doi: 10.33266/1024-6177-2025-70-5-11-17.
35. Мысина Е.А., Попова Н.Р. и др. Исследование влияния пучка протонов на динамику роста и жизнеспособность трехмерных клеточных сфероидов, сформированных из клеток карциномы 4Т1 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т.70. №4. С. 16–20 [Mysina Ye.A., Popova N.R., et al. Study of the Effect of a Proton Beam on the Growth Dynamics and Viability of Three-Dimensional Cellular Spheroids Formed from 4T1 Carcinoma Cells. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70;4:16–20 (In Russ.)]. Doi: 10.33266/1024-6177-2025-70-4-16-20.
36. Sant S., Johnston P.A. The Production of 3D Tumor Spheroids for Cancer Drug Discovery. Drug Discovery Today: Technologies. 2017;23:27-36. Doi: 10.1016/j.ddtec.2017.03.002.
37. Brüningk S.C., Rivens I., Box C., Oelfke U., Ter Haar G. 3D Tumour Spheroids for the Prediction of the Effects of Radiation and Hyperthermia Treatments. Sci Rep. 2020;10;1:1653. Doi: 10.1038/s41598-020-58569-4.
38. Kumar M., Nassour-Caswell L.C., Alrefai H., et al. A High-Throughput Neurosphere-Based Colony Formation Assay to Test Drug and Radiation Sensitivity of Different Patient-Derived Glioblastoma Lines. Cells. 2024;13;23:1995. Doi: 10.3390/cells13231995.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках гранта РНФ № 22-73-10231-П, https://rscf.ru/project/22-73-10231-P/.

Участие авторов. *Е.А.Мысина* – работа со сфероидами (культивировнаие, облучение, анализ жизнеспособности), *А.Л. Попов*– научное редактирование текста, *А.Е. Шемяков* –дозиметрия на протонном терапевтическом комплексе «Прометеус», *Н.А. Пивоваров* – облучение сфероидов и дозиметрия на КПТ «Прометеус», *Б.А. Бокль* – облучение сфероидов на рентгеновской терапевтической установке РУТ-15, *А.Л. Попов* – разработка дизайна исследования, научное руководство, написание манускрипта.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. The article was prepared within the framework of the RSCF grant No. 22-73-10231-P, https://rscf.ru/project/22-73-10231-P/.

Contribution. *E.A.Mysina* – work with spheroids (cultivation, irradiation, viability analysis), A.L. Popov – scientific text editing, *A.E. Shemyakov* – dosimetry at the proton therapeutic complex "Prometheus", *N.A. Pivovarov* – irradiation of spheroids and dosimetry at the Prometheus CBT, *B.A. Bokle* – irradiation of spheroids at X-ray therapeutic unit RUT–15, *A.L. Popov* – research design development, scientific guidance, manuscript writing.

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-25-31

А.В. Смирнова, Ф.А. Малахов, В. Сюе, Ю. Ван, Ю.М. Розенберг, Д.В. Кузьмин, М.В. Пустовалова, С.В. Леонов

ВЛИЯНИЕ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК СЕМЕЙСТВА miR-16 НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ОСТЕОСАРКОМЫ К РЕНТГЕНОВСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ И ЦИСПЛАТИНУ

Институт биофизики будущего, Долгопрудный, Московская область

Контактное лицо: Маргарита Витальевна Пустовалова, e-mail: pu.margo@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка влияния повышенной экспрессии микроРНК miR-16, а также ее пассажирских цепей miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на ключевые характеристики клеточной линии HOS остеосаркомы (ОС) человека: пролиферацию, миграционную (прометастатическую) активность, способность к репопуляции (туморогенность) и химио- и радиочувствительность.
Материал и методы: На основе линии клеток HOS были получены стабильные сублинии с повышенной экспрессией лидерной (miR-16-5p) и двух пассажирских (miR-16-1-3p и miR-16-2-3p) цепей miR-16 с использованием лентивирусных векторов. В качестве контроля был выбран пустой (не содержащий вставки) вектор. Сублинии оценивали с помощью клоногенного анализа, миграционного теста в камерах Бойдена для оценки радиочувствительности, SRB-теста для определения чувствительности к цисплатину, динамического анализа пролиферации RTCA по измерениям клеточного импеданса на установке xCELLigence, а также анализа уровня метаболических изменений методом Alamar Blue.
Результаты: Повышенная экспрессия лидерных и пассажирских цепей miR-16 приводила к значительному снижению колониеобразующей способности как до, так и после облучения клеток, причём наиболее выраженный эффект наблюдался у пассажирских цепей. Повышение экспрессии тех же микроРНК значительно снижало способность клеток к миграции в ограниченном пространстве пор мембраны и повышала чувствительность к цисплатину, что проявлялось в снижении значений IC50. Выявлено значительное замедление пролиферации и более чем двухкратное увеличение времени удвоения клеток с повышенной экспрессией miR-16-1-3p. Повышенная экспрессия лидерных и пассажирских цепей miR-16 приводила к значительному снижению метаболизма клеток как до, так и после рентгеновского облучения.
Заключение: Повышение экспрессии лидерной и пассажирских цепей miR-16 повышало чувствительность клеток ОС человека к воздействию рентгеновского облучения и цисплатину, подавляя их способность к миграции и репопуляции. Полученные в работе данные позволяют предположить, что микроРНК семейства miR-16 могут быть использованы в качестве перспективных агентов в составе комбинированной таргетной терапии ОС.

Ключевые слова: *остеосаркома, метастазирование, микроРНК, рентгеновское облучение, цисплатин, пролиферация, miR-16, miR-16-1-3p, miR-16-2-3p*

Для цитирования: Смирнова А.В., Малахов Ф.А., Сюе В., Ван Ю., Розенберг Ю.М., Кузьмин Д.В., Пустовалова М.В., Леонов С.В. Влияние некодирующих РНК семейства miR-16 на чувствительность клеточной линии остеосаркомы к рентгеновскому облучению и цисплатину // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 25–31. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-25-31

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-25-31

A.V. Smirnova, F.A. Malakhov, W. Xue, Y. Wang, J.M. Rozenberg, D.V. Kuzmin, M.V. Pustovalova, S.V. Leonov

The Effect of Non-Coding RNAs of the miR-16 Family on the Sensitivity of an Osteosarcoma Cell Line to X-Ray Irradiation and Cisplatin Treatment

Institute of Future Biophysics, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia

Contact person: M.V. Pustovalova, e-mail: pu.margo@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to examine how increased expression of microRNAs miR-16 and its passenger strands miR-16-1-3p and miR-16-2-3p influences key biological characteristics of the human osteosarcoma HOS cell line.
Material and methods:Stable HOS sublines overexpressing the guide strand (miR-16-5p) and the two passenger strands (miR-16-1-3p and miR-16-2-3p) were generated using lentiviral vectors, with an empty vector serving as the control. The sublines were analyzed using clonogenic assays to assess colony-forming ability before and after irradiation, Boyden chamber migration assays to evaluate changes in motility and radiosensitivity, SRB assays to determine cisplatin sensitivity, real-time proliferation analysis with the xCELLigence RTCA system, and metabolic activity assessment using the Alamar Blue assay.
Results: Elevated expression of both guide and passenger strands of miR-16 significantly reduced colony formation under baseline conditions and following X-ray irradiation, with the strongest effect observed for the passenger strands. All three microRNAs reduced cell migration through membrane pores and increased sensitivity to cisplatin, as reflected by decreased IC_{50} values. Notably, overexpression of miR-16-1-3p led to marked proliferation slowdown and more than a two-fold increase in doubling time. Enhanced miR-16 expression also reduced metabolic activity both before and after irradiation.

Conclusion: Increased expression of miR-16 family microRNAs enhanced the sensitivity of osteosarcoma cells to radiation and cisplatin, while impairing their migratory and repopulation capacities. These findings indicate that miR-16 microRNAs may represent promising candidates for inclusion in combined targeted therapeutic approaches for osteosarcoma.

Keywords: *osteosarcoma, metastasis, microRNA, X-ray irradiation, cisplatin, proliferation,miR-16, miR-16-1-3p, miR-16-2-3p*

For citation: Smirnova AV, Malakhov FA, Xue W, Wang Y, Rozenberg JM, Kuzmin DV, Pustovalova MV, Leonov SV. The Effect of Non-Coding RNAs of the miR-16 Family on the Sensitivity of an Osteosarcoma Cell Line to X-Ray Irradiation and Cisplatin Treatment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):25–31. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-25-31

Введение

Остеосаркома – одно из наиболее агрессивных злокачественных новообразований костной ткани, преимущественно возникающее у детей и подростков. Несмотря на успехи в хирургическом лечении и химиотерапии, выживаемость пациентов с метастатической формой заболевания остаётся крайне низкой [1–3]. В подавляющем большинстве случаев метастазы формируются в лёгких, что является ведущей причиной смертности при остеосаркоме. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение молекулярных механизмов опухолевой прогрессии и метастазирования, в том числе на уровне некодирующих РНК.

МикроРНК (miRNA) представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК длиной около ~18–25 нуклеотидов, регулирующие экспрессию генов на пост-транскрипционном уровне. Последовательности микроРНК распределены по всему геному, локализуясь в экзонных и интронных областях, а также в межгенных участках [4]. Их биогенез начинается с транскрипции с помощью РНК-полимеразы II, в некоторых случаях – РНК-полимеразы III, в результате чего образуется первичный транскрипт – при-миРНК [5]. Этот транскрипт характеризуется шпилечной структурой длиной 33 п.н. После транскрипции ядерный белок Drosha – РНКаза III класса катализирует первичную обработку пре-миРНК. В результате расщепления формируется промежуточная молекула – пре-миРНК, содержащая ~22 нуклеотида в стволе и ~48 нуклеотидов в терминальной петле, которая затем транспортируется в цитоплазму для дальнейшего созревания [6]. После выхода в цитоплазму пре-миРНК подвергается дальнейшей обработке с участием Dicer, другого фермента семейства РНКаз III, который расщепляет пре-миРНК до зрелой двухцепочечной миРНК длиной ~22 нуклеотида (miRNA:miRNA*, где miRNA* обозначает так называемую «пассажирскую» цепь) [7] .

После образования двухцепочечной молекулы микроРНК её цепи подвергаются разделению в АТФ-независимом процессе, механизмы которого до конца не изучены. Одна из цепей, называемая лидерная (направляющая или guide или lead strand), взаимодействует с РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC), содержащим белки семейства AGO, тем самым образуя комплекс – miRSC (miRNA-induced silencing complex) [8]. У млекопитающих выбор лидерной цепи обусловлен термодинамической стабильностью концов дуплекса: цепь, имеющая наименее стабильное спаривание на 5’–конце, с большей вероятностью будет включена в RISC. Оставшаяся цепь, обозначаемая как пассажирская (обозначаемая как miRNA* или “passenger” strand), традиционно считалась подверженной деградации [9]. Однако данные, полученные методами глубокого секвенирования микроРНК, а также экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что значительное количество пассажирских цепей (miRNA*) не подвергается деградации, а экспрессируется на уровне, сопоставимом с уровнем соответствующей направляющей цепи. Эти наблюдения позволяют предположить, что пассажирская цепь также может загружаться в RISC, что указывает на возможность функционального участия обеих цепей.

Семейство miR-16 относится к числу наиболее изученных онко-супрессорных микроРНК. Впервые его роль в онкогенезе была показана при хроническом лимфоцитарном лейкозе, где делеция 13q14, включающая локус *MIR-16-1*, приводит к снижению уровня miR-16 и нарушению регуляции клеточного цикла и апоптоза. [10] В дальнейшем было продемонстрировано участие miR-16 в патогенезе различных солидных опухолей, включая рак молочной железы, простаты, лёгких и толстой кишки [11].

В геноме человека miR-16 кодируется двумя локусами, *MIR-16-1* (13q14.3) и *MIR-16-2* (3q25.33), которые формируют общую ведущую цепь miR-16-5p и две различные пассажирские цепи – miR-16-1-3p (13q14.3) и miR-16-2-3p (3q25.33). Эти пассажирские цепи имеют отличающиеся наборы мишеней и могут обладать самостоятельной функциональной активностью в регуляции опухолевого роста и метастазирования [12, 13].

Недавние данные свидетельствуют о снижении экспрессии miR-16-5p и miR-16-2-3p в клетках остеосаркомы, что указывает на потенциальную значимость этого семейства микроРНК в генезе ОС и формировании метастатического фенотипа [1]. Однако молекулярные механизмы участия как ведущей, так и пассажирских цепей miR-16 в чувствительности остеосаркомы к ДНК-повреждающему действию цисплатина и рентгеновского облучения остаются недостаточно изученными.

Данное исследование было направлено на изучение того, как повышенная экспрессия miR-16-5p, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p влияет на восприимчивость к цисплатине и радиочувствительность опухолевых клеток, меняя их клоногенную выживаемость, миграционную способность, а также пролиферацию и метаболическую активность. Наши результаты показали, что повышенные уровни экспрессии как пассажирских miR-16-1-3p и miR-16-2-3p, так и лидерной miR-16 оказывают мощный опухолево-супрессирующий эффект, повышая чувствительность клеток ОС к действию цисплатина и рентгеновсокго облучения.

Материал и методы

Клеточные линии и условия их культивирования

Клетки HOS и HEK293T, полученные из American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) культивировались в среде DMEM, обогащенной 10% инактивированной при нагревании эмбриональной бычьей сывороткой (FBS), L-глутамином, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина в стандартных условиях (37°C, 5% CO_2).

Получение клеточных сублиний с повышенной экспрессией микроРНК. Клонирование плазмид

Лентивирусный вектор pLKO.3G был любезно предоставлен Кристофом Бенуа и Дианой Матис (Addgene

plasmid #14748; http://n2t.net/addgene:14748; RRID: Addgene_14748). Упаковочные плазмиды pLP1, pVSVG и pLP2 приобретены в компании Invitrogen (Thermo Fisher Scientific, США).

Лентивирусные конструкции pLKO.3G-miR-16, pLKO.3G-miR-16-1*, pLKO.3G-miR-16-2* и контрольная конструкция – пустой вектор pLKO.3G, содержащие репортёрный ген EGFP для идентификации и последующей селекции популяций клеток, экспрессирующих соответствующие микроРНК, с помощью проточного сортера клеток, были получены следующим образом:

Дуплексы (1) miR-16, (2) miR-16-1*, (3) miR-16-2* были синтезированы путём отжига комплементарных олигонуклеотидов: (1) hsa-miR-16-F и miR-16-R; (2) hsa-miR-16-1*-F и miR-16-1*-R; (3) hsa-miR-16-2*-F и miR-16-2*-R. Полученные дуплексы клонировали в сайты рестрикции Acc36I и EcoRI вектора pLKO.3G, что позволило сконструировать векторы pLKO.3G-miR-16, pLKO.3G-miR-16-1* и pLKO.3G-miR-16-2*.

Корректность полученных конструкций подтверждали ПЦР с праймерами PLKO-Dir и PLKO-Rev, а также секвенированием по Сэнгеру с использованием праймеров LKO.1-5′ и PLKO-Rev.

Получение лентивирусов и клеточная трансдукция

Лентивирусы получали путем ко-трансфекции лентивирусного вектора и упаковывающих лентивирус плазмид 3-го поколения (pLP1, pLP2 и pVSVG) в клетках HEK293T с помощью Lipofectamine-3000 согласно инструкции производителя. Культуральную среду с лентивирусами собирали каждые 24 ч в течение 3 сут, фильтровали через фильтр PES 0,45 мкм и хранили при –80°C. Клетки линий HOS трансдуцировали лентивирусами в лунках 6-луночных планшетов. В дальнейшем EGFP-положительные клетки линий HOS сортировали с помощью BIO-RAD S3e (BIO-RAD, США). В дальнейших экспериментах использовались только отсортированные EGFP-положительные клетки.

Клоногенный анализ

Для анализа клоногенной выживаемости (способности к репопуляции) родительские клетки и клетки каждой сублинии, экспрессирующие соответствующие микроРНК, высевали в 6-луночные планшеты по 3×10^5 клеток на лунку. Высаженные за 24 ч до облучения клетки облучали на рентгеновской биологической установке РУСТ-М1 при параметрах: 200 кВ, 0,85 Гр/мин, ток 2 × 5 мА, фильтрация алюминием 1,5 мм (ОАО «Росэлектроника», Москва, Россия). Необлученные клетки анализировались через те же промежутки времени, что и после облучения.

После воздействия ионизирующего излучения клетки высевали на 6-луночные планшеты с различной плотностью посева, соответствующей используемым дозам 100 и 2000 клеток для 0 и 6 Гр соответственно. Культивирование осуществляли в течение 12 сут до формирования отчетливых колоний. Затем клетки фиксировали метанолом (15 мин) и окрашивали красителем Гимза (15 мин).

Колонии, содержащие не менее 50 клеток, подсчитывали. Параметры клоногенной активности рассчитывали на основе трёх независимых экспериментов. Эффективность образования колоний (PE) определяли по формуле:

$$PE = \frac{\text{число сформированных колоний}}{\text{число посеянных клеток}} \times 100\% . \quad (1)$$

Анализ миграции с использованием камер Бойдена

Для анализа миграционной активности клетки предварительно инкубировали в безсывороточной среде в течении 12 ч в CO_2 инкубаторе (5% CO_2) при 37°C, после чего высевали по 1×10^4 клеток в 100 мкл бессывороточной среды в верхние камеры 24-луночных трансвелл-вставок с полупроницаемой мембраной (с порами размером 8 мкм, EDM Millipore). В нижние лунки добавляли среду, содержащую 10% FBS и создающую хемоаттрактантный градиент. Инкубацию проводили 24 ч при 37°C и 5% CO_2. Немигрировавшие клетки с апикальной стороны мембраны вставки удаляли ватным аппликатором, а промигрировавшие клетки на базальной стороне мембраны фиксировали в 70% метанолом в течение 10–15 мин и высушивали. Мембраны вставок окрашивали 0,2% раствором кристаллического фиолетового (3–5 минут), промывали PBS и повторно высушивали. Количество мигрировавших клеток определяли с помощью микроскопа Leica DM2000 при увеличении ×20 путём подсчёта окрашенных клеток в трёх репрезентативных полях зрения для каждой вставки.

Определение массы клеток окрашиванием сульфородамином B (SRB тест)

Клетки высевали в 96-луночные планшеты по 1×10^4 клеток в 100 мкл среды на лунку и инкубировали 24 ч при 37 °C. Затем в лунки добавляли цисплатин (Цисплатин-ЛЕНС®, ООО «Верофарм», Россия или цис-ДДП), разведённый в полной среде до конечных концентраций 0,25–80 мкМ; каждая концентрация анализировалась как минимум в трех повторностях.

Клеточную массу в результате цитотоксического действия цис-ДДП оценивали через 48 ч методом окрашивания сульфородамином B (SRB). Клетки фиксировали 5% трихлоруксусной кислотой (1 ч, 4°C), промывали водой и после высушивания окрашивали раствором SRB (20 мин, комнатная температура). Несвязанный с клеточной массой краситель удаляли промывкой 1% уксусной кислотой, после чего количество связанного с массой красителя определяли путем экстракции Tris-буфером, pH 10,5 и измерением оптической плотности при 510 нм на спектрофотометре CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия). Количество выживших клеток определяли по количеству связанного SRB, который пропорционален общей клеточной массе в каждой лунке. Значения IC_{50} рассчитывали регрессионным анализом кривых «доза–ответ» с использованием программного пакета GraphPad Prism 8.

Оценка пролиферации клеток с помощью анализатора импеданса клеточного монослоя xCELLigence RTCA

Для оценки влияния повышенной экспрессии микроРНК на пролиферацию родительской линии и сублиний клеток HOS использовался анализатор xCELLigence RTCA, который позволяет регистрировать импеданс клеточного монослоя в режиме реального времени.

Перед началом эксперимента E-Plate 16 подготовили путем добавления 50 мкл среды в каждую лунку и регистрации базового импеданса. После этого в каждую лунку планшета высевали по 1000 клеток в объеме 100 мкл и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин для равномерного оседания клеток на дно лунки. Планшет помещали в анализатор xCELLigence RTCA для мониторинга клеточной динамики в реальном времени. Измерения импеданса (индекс клеток) проводили каждые 15 мин в течение первых 4 ч и затем каждые 30 мин на протяжении 150 ч. Все эксперименты про-

водили в трех биологических повторах для повышения достоверности результатов. Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения xCELLigence RTCA Software. Влияние повышенной экспрессии микроРНК на пролиферацию интерпретировали по изменению индекса клеток относительно контрольной группы на различных временных интервалах.

Оценка метаболической активности клеток ОС с использованием теста Alamar Blue

Для исследования влияния микроРНК на метаболизм клеток остеосаркомы без и в результате ионизирующего облучения, клетки высевали в 96-луночные планшеты из расчёта 1 × 10^4 клеток на 100 мкл ростовой среды. Через 24 часа инкубации клетки либо оставляли в инкубаторе (0 Гр), либо подвергали рентгеновскому облучению в дозе 10 Гр на биологической установке РУСТ-М1 (200 кВ, 0,85 Гр/мин, 2 × 5 мА, фильтр 1,5 мм Al; ОАО «Росэлектроника», Москва, Россия). Через 48 ч после облучения в каждую лунку с облученными и необлученными клетками добавляли 10 мкл реагента Alamar Blue. Интенсивность флуоресценции измеряли спустя 3 часа при 530 нм с использованием спектрофотометра CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия). Полученные значения нормировали относительно контроля – родительских клеток, не подвергавшихся облучению.

Результаты и обсуждение

Клоногенный анализ

Для оценки влияния повышенной экспрессии miR-16-5p, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на колониеобразующую способность клеток до и после облучения были получены стабильные клеточные сублинии с использованием трансдукции клеток лентивирусными векторами, кодирующими соответствующие последовательности микроРНК. В качестве отрицательного контроля использовали клетки, трансдуцированные пустым вектором pLKO.3G.

Как представлено на рис. 1 А, в отсутствие облучения повышенная экспрессия пассажирских цепей miR-16-1-3p и miR-16-2-3p в клетках приводит к статистически значимому снижению эффективности образования колоний примерно в три раза по сравнению с контролем. Те же клеточные сублинии под влиянием облучения в дозе 6 Гр продемонстрировали более чем 70- и 130-кратное снижение способности к репопуляции соответственно (рис. 1 Б). Эти результаты могут указывать на то, что экспрессия именно пассажирских цепей miR-16-1-3p и miR-16-2-3p имеет наиболее существенное значение для репопуляции клеток после ДНК-повреждающего действия рентгеновского излучения на клетки ОС. При тех же условиях повышенная экспрессия лидерной цепи miR-16-5p либо не демонстрирует (без облучения), либо только в 68 раз снижает (6 Гр) этот параметр, что может указывать на ее менее существенную роль в процессе репопуляции клеток ОС в ответ на повреждения ДНК. Таким образом, повышенная экспрессия особенно пассажирских цепей miR-16-1-3p и miR-16-2-3p и в меньшей степени лидерной цепи miR-16-5p значительно сенсибилизирует клетки ОС к воздействию ионизирующего излучения.

В целом наши данные свидетельствуют о том, что такая высокая функциональная активность miR-16-1-3p и miR-16-2-3p указывает на особую биологическую значимость пассажирских цепей, роль которых долгое время оставалась недооцененной. Таким образом, модуляция экспрессии микроРНК семейства miR-16 представляется перспективной стратегией для повышения эффективности лучевой терапии, особенно при использовании комбинированных подходов к лечению ОС.

Анализ миграции с использованием камер Бойдена

Метастатические клетки характеризуются повышенной подвижностью и деформируемостью, что позволяет им преодолевать плотные тканевые барьеры через узкие пространства между тяжами внеклеточного матрикса (ВКМ) вокруг опухоли. Для оценки способности опухолевых клеток к миграции в условиях физического ограничения применяется анализ с использованием камеры Бойдена. В этой системе клетки проходят через пористую мембрану (с размером пор около 8 мкм) под

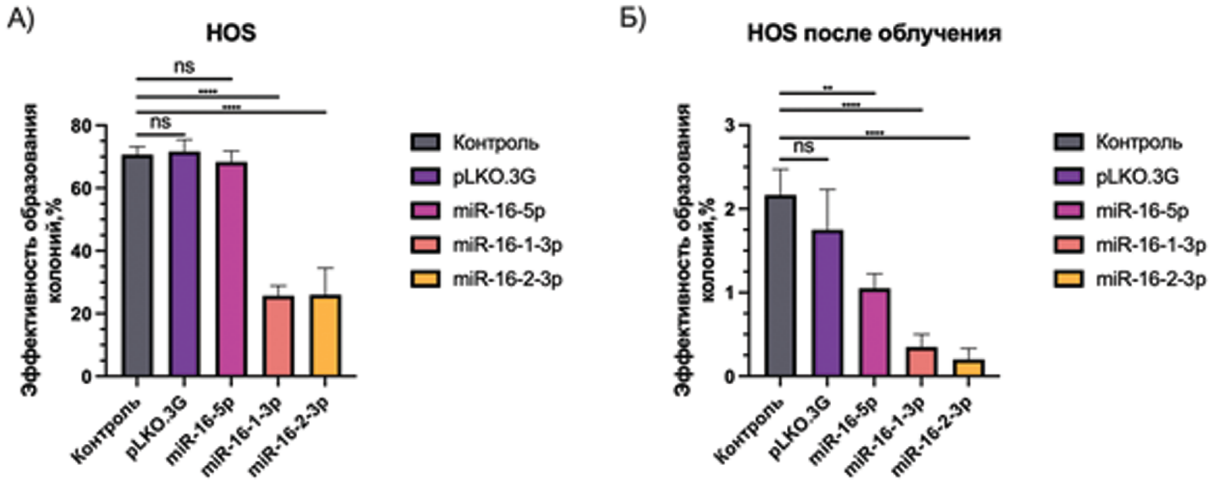


Рис. 1. Влияние повышенной экспрессии miR-16-5p, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на эффективность образования колоний клетками HOS до (А) и после (Б) облучения в дозе 6 Гр. В качестве контролей использованы клетки, трансдуцированные исходным (без вставки какой-либо miR последовательности) вектором pLKO.3G, и родительские не трансдуцированные клетки HOS. Значения по оси ординат представляют собой средние значения ± стандартное отклонение по результатам трех независимых экспериментов. * $p < 0,05$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,00001$

Fig. 1. Effect of increased expression of miR-16-5p, miR-16-1-3p, and miR-16-2-3p on the colony-forming efficiency of HOS cells before (A) and after (Б) irradiation at a dose of 6 Gy. As controls, HOS cells transduced with the original pLKO.3G vector (lacking any miRNA insert) and parental non-transduced HOS cells were used. The values on the Y-axis represent the mean ± standard deviation from three independent experiments. * $p < 0.05$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.00001$

влиянием трофического градиента концентрации эмбриональной сыворотки. Количество клеток, проникнувших сквозь поры мембран, отражает их миграционный потенциал и коррелирует с инвазивностью и метастатической активностью.

Повышенная экспрессия как miR-16-5p, так и пассажирских цепей – miR-16-1-3p и miR-16-2-3p – приводит к значительному снижению числа мигрировавших клеток в соответствующих сублиниях HOS клеток, как показано на рис. 2. Проведение данного эксперимента с использованием камер Бойдена особенно важно в контексте канцерогенеза, поскольку миграция клеток злокачественных новообразований через плотные ткани и базальные мембраны ВКМ – критический этап метастазирования. Поэтому способность клеток преодолевать такие барьеры напрямую связана с их инвазивным потенциалом. Таким образом, выявленное значительное снижение миграции при экспрессии лидерной и пассажирских цепей miR-16 может указывать на их функциональную роль в метастазировании опухолевых клеток, что еще раз подчеркивает их значимость как потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии, направленной на предотвращение распространения опухоли.

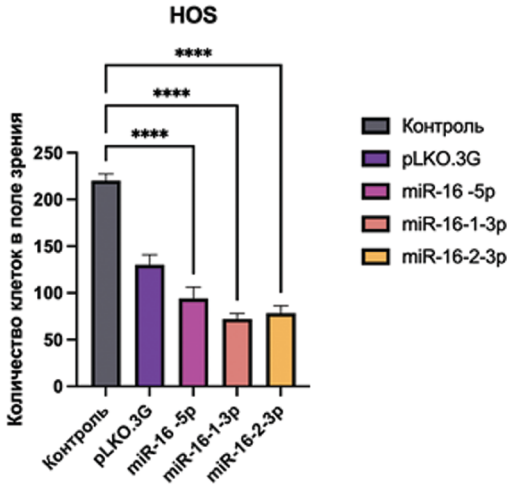


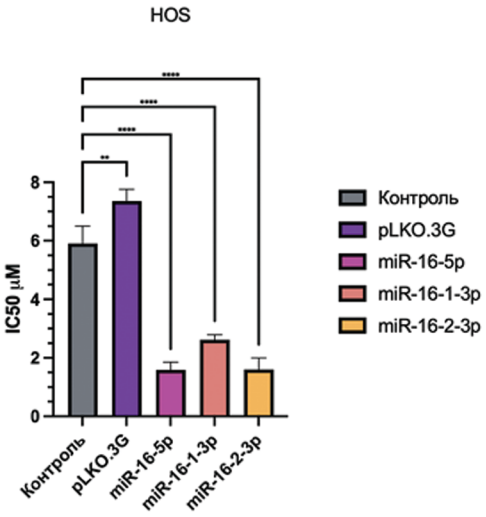
Рис. 2. Способность клеток HOS к миграции в ограниченном пространстве вдоль градиента хемоаттрактанта, определенная с помощью камер Бойдена с порами 8 мкм. Количество мигрировавших клеток по оси ординат представляют собой средние значения ± стандартное отклонение по результатам трех независимых экспериментов. ****$p < 0{,}0001$

Fig. 2. Migration ability of HOS cells in a confined space along a chemoattractant gradient, assessed using Boyden chambers (8-μm pore size). The number of migrated cells shown on the Y-axis represents the mean ± standard deviation from three independent experiments. **** $p < 0.0001$

Влияние повышенной экспрессии miR-16-5p, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на чувствительность клеточной линии HOS к цисплатину

Цисплатин является одним из наиболее эффективных и широко применяемых химиотерапевтических препаратов для лечения остеосаркомы. Поэтому мы проанализировали возможное влияние повышенной экспрессии микроРНК на чувствительность клеток к цисплатину.

Мы показали, что повышенная экспрессия miR-16-5p, miR-16-1-3p или miR-16-2-3p в клетках HOS снижала концентрацию цисплатина, необходимую для 50% гибели клеток, в 3,6, 2,5 и 3,1 раза соответственно (рис. 3). Значительное снижение значений IC50 может свидетельствовать о существенном повышении чувствительности клеточных сублиний к действию цисплатина по сравнению с их родительскими клетками. Таким образом, эти результаты позволяют сделать предположение о том, что экспрессия лидерной и пассажирских цепей miR-16 может влиять на чувствительность клеток ОС к химиотерапии через модуляцию апоптозных или пролиферативных механизмов. Более того, полученные данные открывают перспективу использования микроРНК семейства miR-16 в качестве терапевтических агентов при адъювантной или комбинированной химиотерапии.



	Контроль	pLKO.3G	miR-16-5p	miR-16-1-3p	miR-16-2-3p
IC50 (мкМ)	5.916	7.257	1.665	2.455	1.994

Рис. 3. Анализ чувствительности к цисплатину у трансдуцированных либо контрольным (pLKO.3G), либо микроРНК кодирующим лентивирусом, а также не трансдуцированных (контроль) клеток. Дозозависимое от концентрации цисплатина количество клеток HOS оценивали с помощью теста с сульфородамином В. Значения IC50 (мкМ) для всех типов клеток вычислялись с помощью алгоритмов, входящих в программный пакет GraphPad Prism™ и указаны в таблице под графиками. * $p < 0{,}05$, *** $p \le 0{,}001$, **** $p \le 0{,}00001$

Fig. 3. Analysis of cisplatin sensitivity in HOS cells transduced either with the control lentiviral vector (pLKO.3G) or with miRNA-encoding constructs, as well as in non-transduced control cells. The dose-dependent changes in viable HOS cell number upon exposure to increasing concentrations of cisplatin were assessed using the sulforhodamine B (SRB) assay. IC_{50} values (μM) for all cell types were calculated using algorithms implemented in the GraphPad Prism™ software package and are shown in the table below the graphs. * $p < 0.05$, *** $p \le 0.001$, **** $p \le 0.00001$

Оценка влияния повышенной экспрессии микроРНК на пролиферацию с помощью анализатора xCELLigence RTCA импеданса клеточного монослоя

Клеточная пролиферация является важным показателем функционального состояния клеток и критически связана с онкогенными процессами. В нашем исследовании влияние повышенной экспрессии выбранных микроРНК на пролиферацию клеток HOS оценивали с использованием системы xCELLigence RTCA, позволяющей в режиме реального времени регистрировать изменения импеданса клеточного монослоя и построить кинетические кривые роста. Непрерывное измерение импеданса позволяет в режиме реального времени отслеживать клеточные события, включая пролиферацию и гибель клеток. На основе динамики клеточного индекса рассчитывали скорость пролиферации и время удвоения для каждой экспериментальной группы.

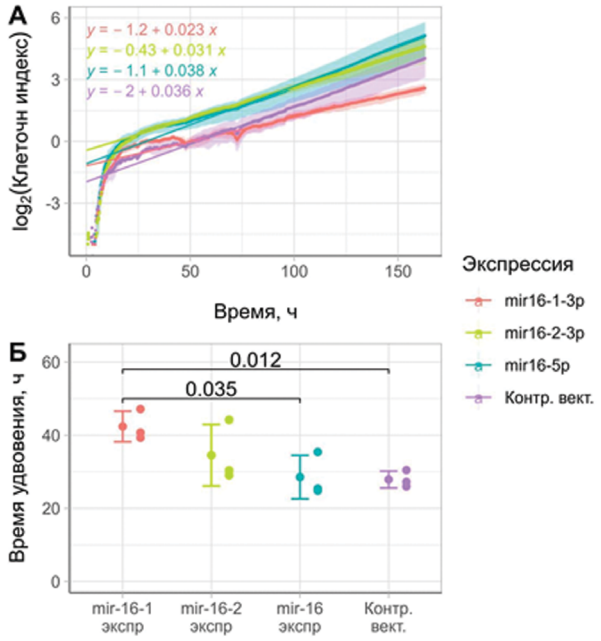


Рис. 4. Влияние повышенной экспрессии микроРНК на кинетику роста (А) и время удвоения (Б) сублиний клеток HOS, экспрессирующих различные микроРНК (miR-16-5p, miR-16-1-3p, miR-16-2-3p), по сравнению с контрольными (pLKO.3G трансдуцированными) клетками. Анализ проводился с помощью метода анализа клеточных процессов в реальном времени (RTCA или Real-Time Cell Analysis) с помощью анализатора xCELLigence RTCA на основе измерения клеточного импеданса

Fig. 4. Effect of increased microRNA expression on the growth kinetics (A) and doubling time (Б) of HOS cell sublines expressing different microRNAs (miR-16-5p, miR-16-1-3p, miR-16-2-3p) compared with control cells transduced with the pLKO.3G vector. The analysis was performed using real-time cell analysis (RTCA) with the xCELLigence RTCA system based on impedance-based measurements of cell proliferation

На основании данных, представленных на рис. 4, можно сделать вывод о различном влиянии главной и пассажирских цепей miR-16 на пролиферацию клеток остеосаркомы HOS. На графике А отражена кинетика роста клеток, полученная с помощью системы xCELLigence RTCA, где видно, что сверхэкспрессия miR-16-1-3p приводит к заметному снижению импеданса по сравнению с контрольной группой (vector). Это указывает на значительное ингибирование пролиферации клеток под действием miR-16-1-3p.

График Б подтверждает данный вывод, демонстрируя почти двукратное увеличение времени удвоения клеточной популяции, достигающего приблизительно 45 ч, что статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой время (23 ч, p = 0,012) и с группой время miR-16-5p (p = 0,035). В то же время, повышенная экспрессия miR-16-5p и miR-16-2-3p не оказывала выраженного влияния на время удвоения клеток, которое было сопоставимо с контролем, несмотря на умеренные различия в начальной фазе роста (график А).Таким образом, полученные результаты подчеркивают ключевую роль именно пассажирской цепи miR-16-1-3p (или miR-16-1*) в существенном замедлении роста клеток HOS. Выявление различий в анти-пролиферативной активности внутри семейства miR-16 может быть связано с различным влиянием на метаболизм опухолевых клеток и может быть полезным при выборе наиболее эффективной формы микроРНК для использования в качестве терапевтического агента.

Оценка влияния микроРНК на метаболизм клеток ОС с использованием теста Alamar Blue

Радиотерапия является одним из важнейших методов лечения остеосаркомы, поэтому оценка влияния микроРНК на метаболизм опухолевых клеток после облучения представляет значительный интерес. Реагент Alamar Blue содержит резазурин – индикаторный краситель окислительно-восстановительного процесса. Краситель восстанавливается до резоруфина ферментами в митохондриях живых клеток, обладающих высокой метаболической активностью. Образующийся резоруфин обладает выраженной флуоресценцией, и её интенсивность регистрируется с помощью планшетного ридера. Поскольку уровень флуоресцентного сигнала напрямую коррелирует с числом метаболически активных клеток, данная методика позволяет количественно оценивать их метаболическую активность. С использованием теста Alamar Blue было исследовано как повышенная экспрессия miR-16-5p, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p влияет на метаболическую активность клеток в ответ на облучение.

Полученные данные показывают, что даже в отсутствие радиационного воздействия интенсивность флуоресценции снижается приблизительно на 50% в клетках, экспрессирующих повышенные концентрации исследуемых микроРНК, что указывает на влияние экспрессии лидерной и пассажирских цепей miR-16 на митохондриальную активность клеток ОС. (рис. 5) После облучения наблюдается дальнейшее статистически значимое уменьшение сигнала Alamar

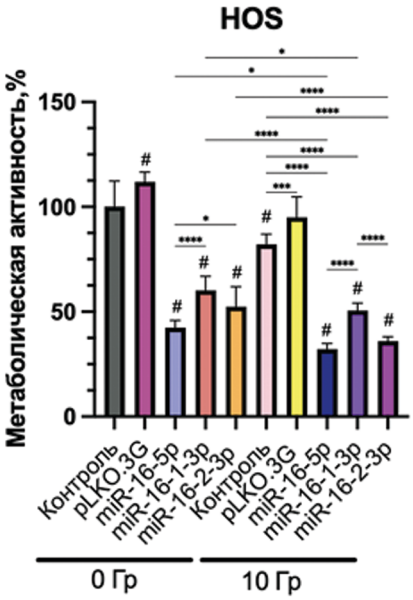


Рис. 5. Влияние повышенной экспрессии miR-16-5p, miR-16-1-3p и miR-16-2-3p на метаболическую активность сублиний клеток HOS до (0 Гр) и после облучения в дозе 10 Гр измеренную с помощью Alamar Blue метода через 72 ч после облучения. В качестве контролей использованы клетки, трансдуцированные исходным (без вставки какой-либо miR последовательности) вектором pLKO.3G, и родительские (контроль) не трансдуцированные клетки. Знак # обозначает статистически значимые различия по сравнению с группой «Контроль, 0 Гр». * p < 0,05, *** p ≤ 0,001, **** p ≤ 0,00001

Fig. 5. Effect of increased expression of miR-16-5p, miR-16-1-3p, and miR-16-2-3p on the metabolic activity of HOS cell sublines before (0 Gy) and after irradiation at a dose of 10 Gy, measured using the Alamar Blue assay 72 hours post-irradiation. As controls, HOS cells transduced with the original pLKO.3G vector (lacking any miRNA insert) and parental non-transduced cells (Control) were used. The symbol # indicates statistically significant differences compared with the “Control, 0 Gy” group. * p < 0.05, *** p ≤ 0.001, **** p ≤ 0.00001

Blue в этих же клеточных линиях, что может свидетельствовать об аддитивном эффекте радиации и исследуемых микроРНК на снижение метаболической активности клеток ОС по сравнению с контролем. Следует отметить, что наиболее выраженный эффект наблюдался при повышенной экспрессии лидерной цепи miR-16.

В целом полученные данные позволяют предположить, что микроРНК семейства miR-16 влияют на регуляцию сигнальных путей, участвующих в метаболическом клеточном ответе на ионизирующее излучение, что может иметь важное значение при разработке таргетных комбинированных терапевтических подходов с использованием этих микроРНК.

Заключение

В настоящем исследовании показано, что повышенная экспрессия как лидерной miR-16-5p, так и пассажирских miR-16-1-3p и miR-16-2-3p цепей существенно подавляет ключевые злокачественные свойства клеток остеосаркомы. Полученные данные демонстрируют, что все изоформы miR-16 обладают выраженными онко-супрессорными свойствами, проявляющимися в снижении пролиферации, подавлении миграционной активности и повышении чувствительности клеток ОС к цисплатину и ионизирующему излучению.

Особенно значимым является выявленный эффект пассажирских цепей, которые долгое время считались нестабильными и быстро деградирующими. В нашей работе miR-16-1-3p и miR-16-2-3p продемонстрировали сопоставимую или даже более выраженную активность по сравнению с лидерной цепью, что подтверждает их функциональную значимость и роль в регуляции злокачественного фенотипа клеток остеосаркомы.

Наблюдаемое усиление радиочувствительности и химиочувствительности при повышенной экспрессии различных цепей miR-16 указывает на то, что эта группа микроРНК может играть критическую роль в регуляции ответов на повреждение ДНК, апоптоз и метаболические процессы. Эти результаты открывают возможность использования микроРНК семейства miR-16 в качестве перспективных биомаркеров для прогнозирования эффективности терапии, а также как потенциальных терапевтических агентов или адъювантов при комбинированном лечении остеосаркомы.

Таким образом, наше исследование подчёркивает значимость многоуровневой функциональной организации как ведущих, так и пассажирских цепей малых некодирующих РНК (в частности, микроРНК или miRNA) и демонстрирует их высокую терапевтическую ценность, что формирует основу для дальнейшей разработки микроРНК-ориентированных стратегий лечения остеосаркомы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Jones K.B., Salah Z., Del Mare S., Galasso M., Gaudio E., Nuovo G.J., et al. MiRNA Signatures Associate with Pathogenesis and Progression of Osteosarcoma. Cancer Res 2012;72:1865–77. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2663.
2. Zhao X., Wu Q., Gong X., Liu J., Ma Y. Osteosarcoma: a Review of Current and Future Therapeutic Approaches. Biomed Eng Online 2021;20:24. Doi: 10.1186/s12938-021-00860-0.
3. Hattinger C.M., Patrizio M.P., Fantoni L., Casotti C., Riganti C., Serra M. Drug Resistance in Osteosarcoma: Emerging Biomarkers, Therapeutic Targets and Treatment Strategies. Cancers 2021;13:2878. Doi: 10.3390/cancers13122878.
4. Altuvia Y. Clustering and Conservation Patterns of Human MicroRNAs. Nucleic Acids Res 2005;33:2697–706. Doi: 10.1093/nar/gki567.
5. Lee Y., Kim M., Han J., Yeom K-H., Lee S., Baek S.H., et al. MicroRNA Genes are Transcribed by RNA Polymerase II. EMBO J. 2004;23:4051–60. Doi: 10.1038/sj.emboj.7600385.
6. Zeng Y., Cullen B.R. Sequence Requirements for Micro RNA Processing and Function in Human Cells. RNA 2003;9:112–23. Doi: 10.1261/rna.2780503.
7. Gregory R.I., Chendrimada T.P., Cooch N., Shiekhattar R. Human RISC Couples MicroRNA Biogenesis and Posttranscriptional Gene Silencing. Cell 2005;123:631–40. Doi: 10.1016/j.cell.2005.10.022.
8. Kawamata T., Tomari Y. Making RISC. Trends Biochem Sci 2010;35:368–76. Doi: 10.1016/j.tibs.2010.03.009.
9. Schwarz D.S., Hutvágner G., Du T., Xu Z., Aronin N., Zamore P.D. Asymmetry in the Assembly of the RNAi Enzyme Complex. Cell 2003;115:199–208. Doi: 10.1016/S0092-8674(03)00759-1.
10. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., Bichi R., Zupo S., Noch E., et al. Frequent Deletions and Down-Regulation of MicroRNA Genes MiR15 and MiR16 at 13q14 in Chronic Lymphocytic Leukemia. Proc Natl Acad Sci 2002;99:15524–9. Doi: 10.1073/pnas.242606799.
11. Yang L., Yang S., Ren C., Liu S., Zhang X., Sui A. Deciphering the Roles of MiR-16-5p in Malignant Solid Tumors. Biomed Pharmacother 2022;148:112703. Doi: 10.1016/j.biopha.2022.112703.
12. Ye T., Liang Y., Zhang D., Zhang X. MicroRNA-16-1-3p Represses Breast Tumor Growth and Metastasis by Inhibiting PGK1-Mediated Warburg Effect. Front Cell Dev Biol 2020;8:615154. Doi: 10.3389/fcell.2020.615154.
13. Han T, Wu N, Wang Y, Shen W, Zou J. MiR-16-2-3p Inhibits Cell Proliferation and Migration and Induces Apoptosis by Targeting PDPK1 in Maxillary Primordium Mesenchymal Cells. Int J Mol Med 2019. Doi: 10.3892/ijmm.2019.4070.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (№ 23-14-00220) и Министерства науки и высшего образования РФ, проект FSMG-2026-0018 (соглашение от 16.01.2026 № 075-03-2026-305).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. The study was financially supported by a grant from the Russian Science Foundation (No. 23-14-00220) and the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, project FSMG-2026-0018 (agreement dated January 16, 2026 No. 075-03-2026-305).

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

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-32-39

М.А. Аль Меселмани

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ТИОБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ РЕАГИРУЮЩИХ СУБСТРАТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ТЕСТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОДНОКРАТНОГО ГАММА ИЗЛУЧЕНИЯ В ДОЗЕ 1,0 Гр

Полесский государственный университет, Пинск, Белоруссия

Контактное лицо: М.А. Аль Меселмани, e-mail: al-meselmani.m@polessu.by

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение содержания ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях крыс при γ-облучении.
Материал и методы: В плазме крови и тестикулярных тканей крыс самцах линии Wistar концентрация ТБКРС определена по методу Ohkawa через 3,10 и 40 сут после тотального γ облучения при дозе 1,0 Гр.
Результаты: Установлено, что на третьи сутки после γ-облучения содержание ТБКРС в плазме крови и тестикулярных тканях соответственно повышались на 91,2% (p<0,05) и 81,6% (p<0,05) по сравнению с контролем. Через десять суток наблюдения увеличение содержания ТБКРС достигало до 232,1% (p<0,05) в плазме крови и 295,9% (p<0,01) в тестикулярных тканях. К сороковым суткам спустя облучения концентрации ТБКРС были 159,3% (p<0,01) и 208,2% (p<0,05) в плазме крови и тестикулярных тканях соответственно.
Заключение: Увеличение содержания ТБКРС в плазме крови и тестикулярных тканях у облученных крыс спустя сорок суток дополнительно (наглядно) подтверждает продолжительную активацию процессов перекисного окисления липидов, считавшихся причиной многочисленных заболеваний репродуктивной системы у мужчин.

Ключевые слова: *тестикулярная ткань, тиобарбитуровая кислота* (*ТБК*)*, плазма крови, малые дозы γ-излучения, крысы*

Для цитирования: Аль Меселмани М.А. Изменение концентраций тиобарбитуровой кислоты реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканей крыс после воздействия однократного гамма излучения в дозе 1,0 Гр // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 32–39. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-32-39

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-32-39

M.A. Al Meselmani

Changes in Concentrations of Thiobarbituric Acid Reacting Substrates in Blood Plasma and Testicular Tissues of Rats after Exposure to a Single Gamma Radiation Dose of 1.0 Gy

Polessky State University, Pinsk, Belarus

Contact person: M.A. Al Meselmani, e-mail: al-meselmani.m@polessu.by

ABSTRACT

Purpose: To study the content of TBA-reacting substrates in blood plasma and testicular tissues of rats under gamma irradiation.
Material and methods: In the blood plasma and testicular tissues of male Wistar rats, the concentration of TBARS was determined by the Ohkawa method for 3,10 and 40 days after total gamma radiation at a dose of 1.0 Gy.
Results: It was found that on three days after gamma irradiation, the content of TBARS in blood plasma and testicular tissues increased by 91.2% (p<0.05) and 81.6% (p<0.05), respectively, compared with the control. After ten days of follow-up, the increase in TBARS content reached 232.1% (p<0.05) in blood plasma and 295.9% (p<0.01) in testicular tissues. By forty days after irradiation, the concentrations of TBARS were 159.3% (p<0.01) and 208.2% (p<0.05) in blood plasma and testicular tissues, respectively.
Conclusion: An increase in the content of TBARS in blood plasma and testicular tissues in irradiated rats, forty days later, it additionally (visually) confirms the prolonged activation of the SEX processes, which were considered the cause of numerous diseases of the reproductive system in men.

Keywords: *testicular tissue, thiobarbituric acid (TBA), blood plasma, low doses of gamma radiation, rats*

For citation: Al Meselmani MA. Changes in Concentrations of Thiobarbituric Acid Reacting Substrates in Blood Plasma and Testicular Tissues of Rats after Exposure to a Single Gamma Radiation Dose of 1.0 Gy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):32–39. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-32-39

Сокращения

АФК	–	активные формы кислорода
АТФ		аденозинтрифосфат
МДА	–	малоновый диальдегид
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
ПНЖК	–	полиненасыщенные жирные кислоты
ТБК	–	тиобарбитуровая кислотая
ТБКРС		субстраты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой
$C_{12}H_{25}NaSO_4$	–	додецилсульфат натрия
$C_4H_4N_2O_2S$	–	тиобарбитуровая кислота
CH_3COOH	–	уксусная кислота
C_4H_9OH	–	бутанол
RNS	–	активные формы азота

Введение

В настоящее время проблема ослабления фертильности у мужчин является актуальной в мире. Снижение качества спермы считается наиболее распространенным проявлением мужского бесплодия, особенно понижение подвижности сперматозоидов. Поскольку только подвижные сперматозоиды способны перемещаться по женским репродуктивным путям и достигать места оплодотворения, в клинике их подвижность рассматривается как один из главных и важнейших показателей мужского бесплодия [1].

Литература показала, что экологические факторы вносят значительный вклад в рост мужского бесплодия [2, 3]. Согласно данным Глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease), показатели мужской фертильности демонстрируют устойчивую тенденцию к снижению [3, 4]. Клинические исследования подтверждают, что мужской фактор является преобладающей причиной репродуктивной дисфункции в супружеских парах, что может быть связано с воздействием внешних патогенов, оксидативного стресса или эндокринных нарушений [5–7].

По данным Международной ассоциации сперматозоидов и анализа сперматозоидов, прогрессивная подвижность составляет менее 32% или общая подвижность сперматозоидов составляет менее 40% [4]. Это сложное, многофакторное заболевание, которое связано с нарушениями структуры сперматозоидов и дефицитом энергии, вызванными такими факторами, как дефекты жгутиков, дисфункция митохондрий, окислительный стресс и генетические аномалии [8].

Согласно литературным данным, нарушение сперматогенеза и снижение фертильности у мужчин наблюдаются при метаболической дисфункции семенников, обусловленной окислительным стрессом, возникающим на фоне ряда метаболических заболеваний [9, 10]. Так например, ожирение у мужчин ассоциируется с олигоспермией и азооспермией [11], при этом гиперлипидемия тесно связана с ухудшением морфологии сперматозоидов [12]. Бенер и Рато показали, что сахарный диабет 1 и 2 типа обусловливает ухудшение параметров сперматозоидов [13, 14]. По данным Рейон, одной из значимых причин снижения мужской фертильности является уменьшение количества подвижных сперматозоидов в эякуляте [15].

У клеток мужской репродуктивной системы существуют свои уникальные характеристики метаболизма и биоэнергетики. Клетки Сертоли играют ключевую роль в поддержании процесса сперматогенеза. Морфология семенных канальцев обеспечивает формирование гемато-тестикулярного барьера [16], который выполняет защитную функцию, а также регулирует транспорт веществ в просвет семенных канальцев [17]. Соматические клетки семенников – клетки Сертоли – с одной стороны, обеспечивают трофику сперматогенных клеток, поглощая глюкозу из кровотока [18], а с другой стороны, синтезируют лактат (молочную кислоту), необходимый для развития сперматозоидов. Следует отметить, что клетки Сертоли обладают высокой метаболической пластичностью, что позволяет им также использовать в качестве источников энергии белки и липиды [19, 20]. Мужские половые гормоны – андрогены, в частности тестостерон – синтезируются клетками Лейдига в ответ на стимуляцию лютеинизирующим гормоном (ЛГ), который связывается с соответствующими рецепторами на поверхности этих клеток [10]. Андрогены необходимы для инициации и регуляции сперматогенеза [21]. Процесс окислительного фосфорилирования в клетках Лейдига обеспечивает их энергетические потребности [22]. Анализ литературных источников свидетельствует о том, что митохондриальное окислительное фосфорилирование активно участвует в обеспечении подвижности сперматозоидов и их способности к оплодотворению. Вместе с тем, вопрос метаболических путей синтеза аденозинтрифосфата в репродуктивных клетках остаётся предметом научных дискуссий.

Потребление большого количества АТФ сперматозоидам необходимо для поддержания подвижности спермы [23, 24]. Гликоген является одним из наиболее недооцененных и малоизученных источников энергии в мужских половых клетках. В печени содержится запас гликогена, который поддерживает уровень глюкозы в крови, также данный полисахарид присутствует в семенниках и поддерживает мужскую репродуктивную систему [25].

Важно почеркнуть, что активные формы кислорода (АФК) представляются продуктом клеточного метаболизма всех живых организмов. Несмотря на то, что АФК негативно влияют на старение и многочисленные заболевания, их ключевая роль в передаче клеточных сигналов очевидна. АФК контролируют несколько биологических процессов, такие как воспаление, пролиферация и гибель клеток. Окислительно-восстановительная сигнализация, лежащая в основе этих клеточных событий, является одной из целей для нового поколения ученых, стремящихся определить роль АФК в клеточной среде. Контроль окислительно-восстановительного потенциала, который включает в себя баланс источников АФК и антиоксидантной системы, является важной целью для понимания судьбы клеток, определяемой окислительно.

Ионизирующее излучение приводит к образованию свободных радикалов, таких как АФК. В наши дни научные центры активно занимаются вопросом понимания роли активных форм кислорода и реактивных форм азота в механизмах нарушения клеточного метаболизма. Как известно, АФК являются обычными продуктами обмена веществ, но также они появляются вследствие воздействия внешних факторов, например, радиации. В связи с этим доказано, что окислительный стресс вызван повышением образования АФК из-за ионизирующего излучения – одной из основных причин патологического снижения фертильности у мужчин [26, 27].

В процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) свободные радикалы, такие как АФК и активные формы азота (RNS), атакуют двойные связи углерод–углерод в липидах. Это процесс, который включает в себя отделение водорода от углерода и внедрение молекулы кислорода. Он приводит к образованию смеси сложных продуктов, включая перекисные радикалы липидов и гидропероксиды в качестве первичных продуктов, а также

малоновый диальдегид (MDA) и 4-гидроксиноненал в качестве преобладающих вторичных продуктов [28].

Малоновый диальдегид (МДА) – вторичный конечный продукт окисления полиненасыщенных жирных кислот, считается показателем общего перекисного окисления липидов в биологических жидкостях [29].

Малоновый диальдегид широко используется в биомедицинских исследованиях в качестве маркера перекисного окисления липидов благодаря своей легкой реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Реакция приводит к образованию МДА-ТБК-конъюгата, который поглощает свет в видимом спектре при длине волны 532 нм и придает красно-розовый цвет. Другие молекулы, полученные в результате перекисного окисления липидов, помимо МДА, также могут вступать в реакцию с ТБК и поглощать свет при длине волны 532 нм, внося свой вклад в общий измеряемый сигнал поглощения. Аналогичным образом, МДА может вступать в реакцию с большинством других основных классов биомолекул, что потенциально ограничивает его доступность для взаимодействия с ТБК. Считается, что традиционный анализ концентрации МДА предназначен просто для измерения “веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой” или ТБКРС [29].

Содержание малонового диальдегида (МДА) часто считается хорошим показателем уровня окислительного стресса в биологическом образце, при условии, что с образцом правильно обращались и хранили его [29].

Так, около 10^{14} клеток входят в состав организма человека, которые отделены друг от друга липидным бислоем [30]. Входящие в него полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) образуют субстрат для биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, которые играют сигнальную физиологическую роль (в качестве второго посредника) [30–32].

Необходимо подчеркнуть, что H_2O_2 считается основным продуктом АФК. Повышение его концентрации в клетках проводит к повреждению нуклеиновых кислот, стимулирует окислительные процессы липидов [33–35].

В клетке особенно важны два пути образования перекисного окисления липидов (ПОЛ): окисление фосфолипидов липоксигеназой (ферментативное) и окисление реактивными продуктами реакции, катализируемое ионами переходных металлов (неферментативное) [36]. Однако, в ходе ПОЛ образуются химически активные альдегиды, которые могут привести к некрозу и гибели клетки [37]. Так, химически активные альдегиды и свободные радикалы участвуют в реакциях с биополимерами и другими макромолекулами в клетках, а также препятствуют выполнению их функции. Химически активные альдегиды обладают длительным периодом полураспада, поэтому они взаимодействуют с другими клеточными соединениями или могут переноситься через кровоток в другие ткани [38]. И наоборот, короткоживущие свободные радикалы, первоначально образующиеся из продуктов ПОЛ, воспринимаются как вторичные вестники окислительного стресса. Многочисленные молекулы в цитоплазматической среде (свободные нуклеозиды) являются удобными и доступными субстратами для продуктов ПОЛ. Однако они также могут служить ценными биомаркерами окислительного стресса. Следует отметить, что во время лучевой терапии уровень продуктов ПОЛ повышается, что делает их показателем эффективности лучевого лечения. Исследования по определению их влияния имеет высокую научную ценность и жизненно важны для понимания клеточного механизма. В настоящее время изучение процесса повышения ПОЛ лучевого лечения является актуальным, это может привести к уменьшению вредных эффектов для здоровья больных при лучевой терапии [39].

Лучевая терапия широко применяется в лечении 50% пациентов с онкологическими заболеваниями, поэтому проблема её воздействия на здоровые ткани, в том числе на семенники, остаётся важной. Много авторов показали негативные влияния инкорпорации ^{137}Cs и гамма излучения (γ) на энергический обмен в тканях разных органов (печень, миокард, семенники, кишечник, мышцы, тимус) [40–44].

Необходимо отметить, что ранее Аль Меселмани М.А. показал, что оба вида излучения (внутренние и внешнее) влияют на окислительно-восстановительные процессы, однако сопровождаются серьезными нарушениям эпителия канальцев семенников [40–42].

Тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует об отсутствии данных о влиянии малых доз на концентрацию ТБКРС в плазме крови и тестикулярных тканях. В связи с этим целью исследования явилось изучение содержания ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях лабораторных животных на фоне радиационного воздействия (γ-облучение, суммарная доза 1 Гр).

Материал и методы

В качестве экспериментального материала использовали 28 половозрелых лабораторных белых крыс-самцов линии Wistar массой 200–220 г. Животные были случайным образом распределены на четыре группы: одну контрольную и три экспериментальные, по 7 особей в каждой. Крысы контрольной группы не подвергались воздействию ионизирующего излучения. Животные основных групп (всего 21 крыса) были однократно облучены в дозе 1,0 Гр с использованием γ-установки «ИГУР-1» (источник ^{137}Cs). Забой экспериментальных животных проводили через 3, 10 и 40 сут после облучения.

Для определения концентрации ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови облучаемых крыс к 0,3 мл плазмы крови добавляли 0,2 мл 8,1% $C_{12}H_{25}NaSO_4$, 1,5 мл 20% CH_3COOH, 1,5 мл 0,8% $C_4H_4N_2O_2S$ и 0,6 мл H_2O. После часовой инкубации в кипящей водяной бане образовавшийся окрашенный продукт выделяли экстракцией. Для этого использовали 5 мл C_4H_9OH – комбинации бутилового и изопропилового спиртов в соотношении 15:1. Полученные образцы подвергали центрифугированию в течение 10 мин при 1000 об/мин. Интенсивность окраски комплексов определяли с использованием спектрофотометра СФ-46. Для определения количества ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови контрольных крыс к 0,3 мл воды мы добавляли 0,2 мл 8,1% $C_{12}H_{25}NaSO_4$, 1,5 мл 20% CH_3COOH, 1,5 мл 0,8% $C_4H_4N_2O_2S$ и 0,6 мл H_2O. Мы использовали в расчетах коэффициент молярной экстинкции окрашенного комплекса, равный $1{,}56 \times 10^{-5}$ $см^{-1} \times M^{-1}$ [40, 45, 46].

Для измерения концентрации ТБК-реагирующих субстратов в тестикулярных тканях облучённых животных навеску предварительно замороженной в жидком азоте ткани (0,2 г) тщательно гомогенизировали в охлаждённой фарфоровой ступке с добавлением 0,2 мл 8,1% $C_{12}H_{25}NaSO_4$, 1,5 мл 20% CH_3COOH, 1,5 мл 0,8% $C_4H_4N_2O_2S$ и 0,6 мл H_2O. После часовой инкубации в кипящей водяной бане образовавшийся окрашенный продукт выделяли экстракцией. Для этого использовали 5 мл C_4H_9OH – комбинации бутилового и изопропилового спиртов (соотношение 15:1). Полученные образцы подвергали центрифугированию в течение 10 мин при 1000 об/мин. Интенсивность окраски комплексов определяли с использованием спектрофотометра СФ-46. Для измерения концентрации ТБК-

реагирующих субстратов в тестикулярных тканей контрольных крыс: к 0,2 г ткани семенников мы добавляли 0,2 мл 8,1 % $C_{12}H_{25}NaSO_4$, 1,5 мл 20% CH_3COOH, 1,5 мл 0,8 % $C_4H_4N_2O_2S$ и 0,6 мл H_2O.

Вычисление и обработка статистических данных были произведены с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2010. Расхождения считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

При проведении всех наших экспериментов мы строго следовали международным стандартам гуманного обращения с животными. Мы полностью придерживались принципов Хельсинкской декларации, а также требований директив Совета ЕС и других общепринятых международных норм, касающихся лабораторных исследований.

Результаты

Результаты нашего исследования соответствуют данным литературы о вредных эффектах ионизирующего гамма-излучения на мужскую половую систему даже при однократном γ-облучении [41, 42].

Данные о содержании ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях спустя 3, 10 и 40 сут после воздействия внешнего гамма облучения предоставлены в табл. 1, 2, 3.



Рис. 1. Концентрация ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови крыс после однократного γ-облучения при дозе 1,0 Гр

Fig. 1. Concentration of TBK-reacting substrates in rat blood plasma after a single gamma irradiation at a dose of 1.0 Gy

Через трое суток после γ-облучения мы наблюдали повышение содержания ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях соответственно с 199,8 ± 26,6 нмоль/л, 4,9 ± 0,7 нмоль/г в контроле до 382,0 ± 35,0 (%191,2, $p<0,05$) и 8,9 ± 0,5 (%181,6, $p<0,05$) у облучаемых крыс при дозе 1,0 Гр (табл. 1, рис. 1, 2).

По истечении 10-х сут наблюдения было отмечено увеличение содержания ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях соответственно с 199,8 ± 20,6 нмоль/л и 4,9 ± 0,7 нмоль/г в контроле до 663,5 ± 55,0 (%332,1, $p<0,05$), 19,4 ± 0,9 (%395,9, $p<0,01$) у животных, подвергнутых облучению в дозе 1,0 Гр гамма-излучения (табл. 2, рис. 1, 2).

В группе подопытных крыс спустя 40 сут после тотального гамма-облучения в дозе 1,0 Гр также отмечалось возрастание концентрации ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях по сравнению с контролем, но в то же время было меньшее, чем спустя 10 сут, хотя и на этот момент содержание ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях всё ещё превышало исходное более чем в 1,5–2 раза. Так, они составили 518,0 ± 29,0 ($p<0,01$) нмоль/л, 15,1 ± 0,4 ($p < 0,05$) нмоль/г, соответственно, а в контроле 199,8 ± 20,6 и 4,9 ± 0,7 (табл. 3, рис. 1, 2).

Таблица 1

Концентрация ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях крыс через трое сут при однократном γ-облучении в дозе 1,0 Гр

The concentration of TBK-reacting substrates in blood plasma and testicular tissues of rats after three days with a single gamma radiation dose of 1.0 Gy

Группа	Контроль	3 сут	%
Плазма крови	199,8 ± 20,6	382,0 ± 35,0*	191,2
Тестикулярная ткань	4,9 ± 0,7	8,9 ± 0,5*	181,6

Примечание: Достоверность различий по отношению к контрольной группе: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, нмоль/л – в плазме крови, нмоль/г – в тестикулярных тканях

Таблица 2

Концентрация ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях крыс через десять сут при однократном γ-облучении в дозе 1,0 Гр

The **concentration** of **TBK-reacting substrates in blood plasma and testicular tissues** of **rats after ten days with** a **single gamma radiation dose** of **1.0 Gy**

Группа	Контроль	10 сут	%
Плазма крови	199,8 ± 20,6	663,5 ± 55,0*	332,1
Тестикулярная ткань	4,9 ± 0,7	19,4 ± 0,9**	395,9

Примечание: Достоверность различий по отношению к контрольной группе: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, нмоль/л – в плазме крови, нмоль/г – в тестикулярных тканях



Рис. 2. Концентрация ТБК-реагирующих субстратов в тестикулярных тканях крыс после однократного γ-облучения при дозе 1,0 Гр

Fig. 2. Concentration of TBK-reacting substrates in rat testicular tissues after a single gamma irradiation at a dose of 1.0 Gy

Таблица 3

Концентрация ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях крыс через сорок суток при однократном γ-облучении в дозе 1,0 Гр

The **concentration** of **TBK-reacting substrates in blood plasma and testicular tissues** of **rats after forty days with** a **single gamma radiation dose** of **1,0 Gy**

Группа	Контроль	40 сут	%
Плазма крови	199,8 ± 20,6	518,0 ± 29,0**	259,3
Тестикулярная ткань	4,9 ± 0,7	15,1 ± 0,4*	308,2

Примечание: Достоверность различий по отношению к контрольной группе: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, нмоль/л – в плазме крови, нмоль/г – в тестикулярных тканях

Рис. 3 показывает, что динамика изменения концентрации ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови совпадала с таковой в тестикулярных тканях, особенно к 10 и 40 сут наблюдения, когда её повышение было более заметным.

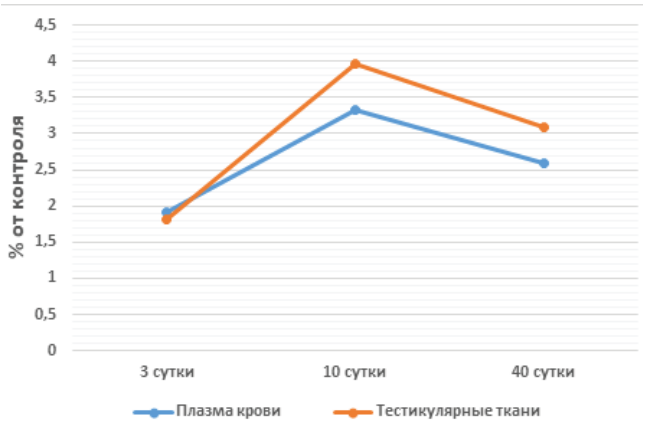


Рис. 3. Динамика изменений уровня ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях крыс после однократного γ-облучения при дозе 1,0 Гр, % от контроля

Fig. 3. Dynamics of changes in the level of TBK-reacting substrates in blood plasma and testicular tissues of rats after a single gamma radiation at a dose of 1.0 Gy, % of the control

Обсуждение

Окислительный стресс в клетке приводит к образованию высокореактивных и нестабильных гидроперекисей липидов. Разложение нестабильных пероксидов, полученных из полиненасыщенных жирных кислот, приводит к образованию МДА, который можно определить количественно колориметрически после его контролируемой реакции с ТБК-реагирующими субстратами.

Анализ веществ, реагирующих с ТБК, был предложен в 1979 г. и в настоящее время является наиболее часто используемым методом скрининга и мониторинга окисления липидов [43, 45, 46]. Метод ТБК-реагирующих субстратов был использован для оценки образцов широкого спектра, включая ткани и жидкости человека и животных, лекарства, и др. Чувствительность определения веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, сделала этот анализ методом выбора для скрининга и мониторинга перекисного окисления липидов, как основного показателя окислительного стресса. Несмотря на то, что в литературе по-прежнему существуют разногласия относительно специфичности ТБК-реагирующих субстратов по отношению к соединениям, отличным от МДА, он остается наиболее широко используемым методом определения перекисного окисления липидов.

Различные перекиси липидов способны вступать в реакцию с мембранными липидами, нуклеиновыми кислотами, белками, ферментами и другими мелкими молекулами, что приводит к повреждению клеток. Они являются одним из самых важных типов АФК [47].

Так, концентрация ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови на трое суток достоверно увеличивалась на 91,2% (p<0,05), также спустя десять сут превышалась на 232,1% (p<0,05), а к 40-м сут повышалась на 159,3% (p < 0,01) по сравнению с контролем. Это можно объяснить тем, что состояние липидов мембран подтверждается тем фактом, что липиды могут контролировать физиологическое состояние мембранных органелл, изменяя их биофизические аспекты, такие как полярность и проницаемость. Полиненасыщенные жирные кислоты, которые являются важными фосфолипидами в клеточных мембранах, контролируют текучесть и деформируемость клеточной мембраны [48, 49]. В результате воздействия свободных радикалов кислорода на полиненасыщенные жирные кислоты, которые чрезвычайно восприимчивы возникает ПОЛ. Образование свободных от липидов радикалов приводит к образованию перекисных свободных радикалов, которые воздействуют на близлежащие полиненасыщенные жирные кислоты и мембранные белки, а также вызывают ПОЛ мембран. Нужно подчеркнуть, что ПОЛ начинается, когда атом водорода отщепляется от ненасыщенной жирной кислоты радикалом – АФК [47]. Это начало разрушительной цепной реакции, которая приводит к разрушению мембран и образованию активных метаболитов, которые могут вызвать нарушение функции клеток. ПОЛ и его продукты активируют звездчатые клетки печени и усиливают экспрессию провоспалительных цитокинов [47], они также могут активировать некроз клеток и апоптотический Fas-лигандный путь, который участвует в развитии фиброза. Негативный эффект АФК заключается в том, что они могут вступать в реакцию с такими биомолекулами, как белки, образуя карбонилы; как липиды, образуя малоновый диальдегид и т.к [50]. Тем не менее, окислительный стресс вызванный АФК, приведёт к нарушению ПОЛ в процессе окисления жирных кислот в митохондриях [51]. Следует добавить, что в живых организмах различные АФК могут образовываться различными путями (нормальный, экзогенный). Нормальное аэробное дыхание является основным источником АФК. А ионизирующее излучение считается экзогенным источником АФК [52].

Достоверное возрастание показателей ТБК-реагирующих субстратов в тестикулярных тканях через трое, десять и сорок суток соответственно на 81,6% (p<0,05), 295,9% p < 0,01) и 208,2% (p < 0,05) связано с тем, что сперматозоиды человека очень богаты полиненасыщенными жирными кислотами и следовательно, подвержены воздействию АФК, а активные формы ТБК-реагирующих субстратов указывают на перекисное окисление липидов [46, 53]. Несмотря на то, что концентрация ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях по истечении сорока суток после облучения снижалась по сравнению с концентрацией через десять суток, показатели ещё на этот момент в 1,5–2 раза выше контрольных показателей.

Наши результаты по изменению показателей ТБКРС в плазме крови и тестикулярных тканях крыс вследствие однократного гамма-облучения в дозе 1,0 Гр совпадают с данными литературы о повышении уровня этих веществ у больных мужской репродуктивной системы. Наблюдалось повышение уровня ТБКРС у пациентов с обструктивной азооспермией [54]. Механизмом бесплодия у этих мужчин является непосредственная генерация кислородных радикалов лейкоцитами, повреждение сперматозоидов в результате обструкции придатка яичка и наличие незрелых сперматозоидов в результате повреждения яичек из-за предшествующей обструкции [55–57]. В исследованиях о бесплодии было показано, что повышенное ПОЛ связано с уровнем оксида азота (NO) в семенной жидкости [58]. Таким образом, в то время как повышенное ПОЛ вызывает цитотоксические эффекты, повышенный уровень NO вызывает нарушение подвижности сперматозоидов.

Следует подчеркнуть, что вещества АФК могут быть обнаружены в эякуляте человека физиологически. Хотя

эти вещества оказывают некоторое влияние на нормальную функцию сперматозоидов, повышенные уровни могут вызывать вредные последствия, такие как капацитация и дефекты реакции акросомы [59]. Авторы показали, что есть связь между окислительным стрессом и отменой вазэктомии, также есть несколько научных работ об окислительном стрессе у пациентов с обструктивной азооспермией [60]. В других исследованиях повышенный уровень ТБК-реагирующих субстратов сопровождался с морфологическим повреждением [61].

Многочисленные исследования подтверждают, что активные формы кислорода играют ключевую роль в развитии окислительного стресса. Увеличение концентрации свободных радикалов напрямую провоцирует этот процесс [34, 61, 62]. Особую опасность представляет накопление продуктов ПОЛ (перекисного окисления липидов), ведущее к деградации клеточных мембран [63, 64].

Agarwal et al показали, что 80% причины бесплодия у мужчин – это повышение уровня АФК в семенной жидкости. Высокие уровни АФК, преодолевая поглощающее действие антиоксидантов, оказывают патологическое воздействие на мужскую репродуктивную функцию через окисление молекулярных компонентов, таких как липиды, белки, сахара и ДНК [63, 64]. Важно отметить, что мембрана сперматозоида содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, что способствует текучести мембраны, необходимой для слияния сперматозоида и яйцеклетки. С другой стороны, наличие двойных углерод–углеродных связей делает такие липиды очень восприимчивыми к окислительным воздействиям.

АФК, вызванные радиацией, индуцируют образование перекисных радикалов липидов, которые, в свою очередь, вступают в реакцию с другими молекулами, запуская сам распространяющуюся цепную реакцию, приводящую к усилению ПОЛ [65–67]. Пероксидативное повреждение мембранных липидов приводит к нарушению структуры и текучести мембраны, нарушению регуляции процессов, связанных с мембраной, включая ферментативную активность, передачу сигналов, связанных с мембранными рецепторами, и нарушению регуляции потока ионов через мембрану [68, 69]. Поскольку мембрана митохондрий также повреждается АФК, ПОЛ в первую очередь влияет на подвижность сперматозоидов, вызывая снижение мембранного потенциала митохондрий и дефекты в средней части сперматозоидов и аксонемального участка [64, 69]. Разложение полиненасыщенных жирных кислот (особенно линолевой и арахидоновой кислот) приводит к образованию субпродуктов, таких как МДА или 4-гидрокси-2-ноненаль, которые отражают ПОЛ [69, 70].

Следует отметить, что увеличение ТБКРС в результате тотального внешнего гамма-облучения в семенниках отражает активацию окислительных процессов в семенниках [40, 41], а также доказывает повреждение антиоксидантной системы в клетках, обладающих защитной функцией на фоне усиленной продукции АФК , стимулированной ионизирующим излучением [71, 72]. Наряду с этим, повышение содержания ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканях спустя сорок суток дополнительно (наглядно) подтверждает продолжительную активацию процессов ПОЛ, считавшихся причиной многочисленных заболеваний репродуктивной системы у мужчин.

Выводы

Общее однократное гамма-облучение в дозе 1,0 Гр оказывает длительное воздействие на содержание субстратов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой в плазме крови и тестикулярных тканях крыс.

По истечении трёх, десяти и сорока суток вследствие γ-облучения концентрация ТБК-реагирующих субстратов в плазме крови достоверно повышалась на 91,2%, 232,1% и 159,3% соответственно, а в тестикулярных тканях увеличивалась на 81,6%, 295,9% и 208,2% соответственно.

Спустя сорок сут концентрация ТБКРС в обоих образцах плазмы крови и тестикулярных тканях снижалась по сравнению с её концентрацией через десять сут, но её показатели ещё были на этот момент в 1,5–2 раза выше контрольных показателей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S., et al. Male Infertility. Lancet. 2021;397:319–333. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
2. Natalia W., Kamila W., Anita W., Weronika P., Andrzej W., Jan W., Artur W. Environmental Factors as the Main Hormonal Disruptors of Male Fertility. J Clin Med. 2024 Mar 29;13;7:1986. Doi:10.3390/jcm13071986.
3. Sun H., Gong T.-T., Jiang Y.-T., Zhang S., Zhao Y.-H., Wu Q.-J. Global, Regional, and National Prevalence and Disability-Adjusted Life-Years for Infertility in 195 Countries and Territories, 1990–2017: Results from a Global Burden of Disease Study. Aging (Albany NY). 2019;11;23:10952. Epub 2019 Dec 2.
4. Zujuan S., Shun C., Wenju Z., Yingwei Y., Guifu Z., Jinquan Z. Analysis of the Burden of Disease for Male Infertility Globally and in China from 1990 to 2021. Transl Androl Urol. 2025 May 30;14;5:1363-1378. Doi: 10.21037/tau-2025-44. Epub 2025 May 27.
5. Chenming Zhang, Jianshe Chen, Sheng Ma, Zixue Sun, Zilong Wang. Microplastics May Be a Significant Cause of Male Infertility. Am J Mens Health. 2022;16;3:15579883221096549. Doi: 10.1177/15579883221096549
6. Fahmi B., Putri Z., Silvia L., Hamdani L. Male Infertility as a Bad News: a Review. Global Pharma Technology. 2019;11;06:109-114. EID: 2-s2.0-85073741309.
7. Jan-B S., Rod T.M., Olle S. Endocrine Disruptors and the Male Reproductive System. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep;35;5:101567. Doi: 10.1016/j.beem.2021.101567. Epub 2021 Aug 14.
8. Ribeiro J.C., Nogueira-Ferreira R., Amado F., Alves M.G., Ferreira R., Oliveira P.F. Exploring the Role of Oxidative Stress in Sperm Motility: a Proteomic Network Approach. Antioxid Redox Signal. 2022;37:501–520. Doi: 10.1089/ars.2021.0241.
9. Lucia R., Ramadan S., Asli M.M., Rupin S., Ashok A. Obesity and Male Infertility - a Tenuous Relationship: Facts Discerned for the Busy Clinicians. Arab J Urol. 2025 Mar 5;23;3:169–176. Doi: 10.1080/20905998.2025.2473219.
10. David F.C., Sara C.P., Rita F., Mariana P.M., Pedro F.O., Marco G.A. Signatures of Metabolic Diseases on Spermatogenesis and Testicular Metabolism. Nat Rev Urol. 2024 Aug;21;8:477-494. Doi: 10.1038/s41585-024-00866-y.
11. Greeshma V., Vishal I., James D., Ari B., Justin L., Edoardo P., David M., Ranjith R. Male Obesity: Associated Effects on Fertility and the Outcomes of Offspring. Andrology. 2025 Jan;13;1:64-71. Doi: 10.1111/andr.13552. Epub 2023 Oct 26.
12. Zhuo Y., Fang L., Chenglei S., Zhiyuan M., Yucheng T., Yu F., Hao H., Jinzhong T. Elevated Lipid Concentrations in Seminal Plasma Can Reduce Sperm Motility in Simmental Bulls. Animals (Basel). 2025 Jan 20;15;2:276. Doi: 10.3390/ani15020276.
13. Runchun H., Jiawang C., Buyu G., Chenjun J., Weiming S. Diabetes-Induced Male Infertility: Potential Mechanisms and Treatment Options. Mol Med. 2024 Jan 15;30;1:11. Doi: 10.1186/s10020-023-00771-x.

14. Andrea G., Raffaele S., Giuseppe G., Alberto F. Diabetes and Male Fertility Disorders. Mol Aspects Med. 2024 Oct:99:101303. Doi: 10.1016/j.mam.2024.101303.Epub 2024 Jul 30.
15. Reyon D., Reda S.H., Hanumappa A., Sandhya K., Satish K.A., Nagarajan K., Yulian Z., Guruprasad K. Current Insights and Latest Updates in Sperm Motility and Associated Applications in Assisted Reproduction. Reprod Sci. 2022 Jan;29;1:7-25. Doi: 10.1007/s43032-020-00408-y. Epub 2020 Dec 7.
16. Luaces J.P., Toro-Urrego N., Otero-Losada M., Capani F. What Do We Know about Blood-Testis Barrier? Current Understanding of Its Structure and Physiology. Front Cell Dev Biol. 2023 Jun 15;11:1114769. Doi: 10.3389/fcell.2023.1114769. eCollection 2023.
17. D la Maza D.S., Jefferson H., Brucker C., Paoli S., Amoyel M. Somatic Cells Compartmentalise Their Metabolism to Sustain Germ Cell Survival. BioRxiv. 2025 Jul 24;2025;07;22:666113. Doi: 10.1101/2025.07.22.666113.
18. Park Y.-J., Pang M.-G. Mitochondrial Functionality in Male Fertility: from Spermatogenesis to Fertilization. Antioxidants. 2021;10;1:98. Doi: 10.3390/antiox10010098.
19. Liyuan S., Kun K., Zhisheng W., Junmei W., Jianxin X., Quanhui P., Rui H., Jia Z., Xiaohong Z., Ziqi Y., Huawei Z., Bai X., Lizhi W. Glucose Regulates Glucose Transport and Metabolism Via mTOR Signaling Pathway in Bovine Placental Trophoblast Cells. Animals (Basel). 2023;14;1:40. Doi: 10.3390/ani14010040.
20. Meroni S.B., Galardo M.N., Rindone G., Gorga A., Riera M.F., Cigorraga S.B. Molecular Mechanisms and Signaling Pathways Involved in Sertoli Cell Proliferation. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;16;10:224. Doi: 10.3389/fendo.2019.00224.
21. Esteves S.C., Humaidan P. The Role of Luteinizing Hormone Activity in Spermatogenesis: from Physiology to Clinical Practice. Reprod Biol Endocrinol. 2025;13;23 Suppl 1:6. Doi: 10.1186/s12958-024-01333-4.
22. Medar M.L.J., Marinkovic D.Z., Kojic Z., Becin A.P., Starovlah I.M., Kravic-Stevovic T., Andric S.A., Kostic T.S. Dependence of Leydig Cell's Mitochondrial Physiology on Luteinizing Hormone Signaling. Life. 2020;11;1:19. Doi: 10.3390/life11010019.
23. Zhiqian X., Qi Y., Ke Z., Ying L., Chen Z., Tuanhui R., Ning G., Fengyun W., Xiaoxia L. Mitochondrial Regulation of Spermatozoa Function: Metabolism, Oxidative Stress and Therapeutic Insights. Animals (Basel). 2025;15;15:2246. Doi: 10.3390/ani15152246.
24. Boguenet M., Bouet P.-E., Spiers A., Reynier P., May-Panloup P. Mitochondria: Their Role in Spermatozoa and in Male Infertility. Hum Reprod Update. 2021;27;4:697-719. Doi: 10.1093/humupd/dmab001.
25. Neoh G.K.S., Tan Xinle, Chen Si, Roura E., Dong Xin, Gilbert R.G. Glycogen Metabolism and Structure: a Review. Carbohydr Polym. 2024 Dec 15;346:122631. Doi: 10.1016/j.carbpol.2024.122631.
26. Reinema F.V., Kaanders J.H.A.M., Peeters W.J.M., Adema G.J., Sweep F.C.G.J., Bussink J., Span P.N. Radiotherapy Induces an Increase in Serum Ntioxidantcapacity Reflecting Tumor Response. Clin Transl Radiat Oncol. 2024 Jan 11;45:100726. Doi: 10.1016/j.ctro.2024.100726.
27. Nuszkiewicz J., Woźniak A., Szewczyk-Golec K. Ionizing Radiation as a Source of Oxidative Stress - the Protective Role of Melatonin and Vitamin D. Int. J. Mol. Sci. 2020;21;16:5804. Doi: 10.3390/ijms21165804.
28. Mas-B C., Escrivá C., Dromant M., Borrás C., Viña J. Lipid Peroxidation as Measured by Chromatographic Determination of Malondialdehyde. Human Plasma Reference Values in Health and Disease. Arch Biochem Biophys. 2021 Sep 30;709:108941. Doi: 10.1016/j.abb.2021.108941.
29. Kyung-E.L., Won J., Bong-J S., Seunghee C. Questionable Reliability of Malondialdehyde to Measure Oxidative Stress in Sjögren's Syndrome: Preliminary Study. J Oral Med Pain 2020;45:89-96. Doi: 10.14476/jomp.2020.45.4.89.
30. Karwowski B.T. The Adducts Lipid Peroxidation Products with 2′-DeoxyNucleosides: A Theoretical Approach of Ionisation Potential. Appl. Sci. 2025;15;1:437. Doi: 10.3390/app15010437.
31. Асранкулова Г.А., Махмудова Ж.А., Боронова З.С., Айдарбекова З.М., Таалайбекова М.Т. Состояние липидного обмена у старых крыс в условиях высокогорья на фоне применения коэнзима Q10 // Бюллетень науки и практики. 2024. Т.10. №7. С. 174-180 [Asrankulova G.A., Makhmudova Zh.A., Boronova Z.S., Aydarbekova Z.M., Taalaybekova M.T. The State of Lipid Metabolism in Old Rats in High-Altitude Conditions Against the Background of the Use of Coenzyme Q10. *Byulleten' Nauki i Praktiki* = Bulletin of Science and Practice. 2024;10;7:174-180 (In Russ.)]. Doi: 10.33619/2414-2948/104.
32. De Almeida A.J.P.O., de Oliveira J.C.P.L., da Silva Pontes L.V., de Souza Júnior J.F., Gonçalves T.A.F., Dantas S.H., de Almeida Feitosa M.S., Silva A.O., de Medeiros I.A. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. Oxidative Med. Cell. Longev. 2022;19:1225578. Doi: 10.1155/2022/1225578.
33. Halliwell B., Adhikary A., Dingfelder M., Dizdaroglu M. Hydroxyl Radical is a Significant Player in Oxidative DNA Damage in Vivo. Chem. Soc. Rev. 2021;50;15:8355–8360.
34. Lennicke C., Cochemé H.M. Redox Metabolism: ROS as Specific Molecular Regulators of Cell Signaling and Function. Mol. Cell. 2021;81;18:3691-3707. Doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.018.
35. Riou M., Charles A.-L., Enache I., Evrar C., Pistea C., Giannini M., Charloux A.. Acute Severe Hypoxia Decreases Mitochondrial Chain Complex II Respiration in Human Peripheral Blood. Mononuclear Cells. Int. J. Mol. Sci. 2025;26;2:705. Doi: 10.3390/ijms26020705.
36. Cordiano R., Di Gioacchino M., Mangifesta R., Panzera C., Gangemi S., Minciullo P.L. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: an Update. Molecules. 2023 Aug 9;28;16:5979. Doi: 10.3390/molecules28165979.
37. Zhang X., Hou L., Guo Z., Wang G., Xu J., Zheng Z., Sun K., Guo F. Lipid Peroxidation in Osteoarthritis: Focusing on 4-Hydroxynonenal, Malondialdehyde, and Ferroptosis. Cell Death Discov. 2023;9:320. Doi: 10.1038/s41420-023-01613-9.
38. Mantong Z., Zhongyuan L., Wanli Z., Guanghua X., Chuan L., Kanyasiri R., Dayong Z. Advance in Aldehydes Derived from Lipid Oxidation: a Review of the Formation Mechanism, Attributable Food Thermal Processing Technology, Analytical Method and Toxicological Effect. Food Res Int. 2025 Feb;203:115811. Doi: 10.1016/j.foodres.2025.115811.
39. Reineman F.V., Jhumka Anders J.I.M., Peters W.J.M., Adema G.J., Sweep F.C.G.J., Bussink J., Span P.N. Radiotherapy Induces an Increase in Serum Antioxidant Capacity Reflecting Tumor Response. Clin Transl Radiat Oncol. 2024;11;45:100726. Doi: 10.1016/j.ctro.2024.100726.
40. Аль Меселмани М.А. Показатели поглощения кислорода в тканях семенников под воздействием инкорпорации 137CS // Прикладные информационные аспекты медицины. 2023. Т.26. №2. С. 92–100 [Al' Meselmani M.A. Oxygen Absorption Indices in Testicular Tissues under the Influence of 137CS Incorporation. *Prikladnyye Informatsionnyye Aspekty Meditsiny* = Applied Information Aspects of Medicine. 2023;26;2:92–100 (In Russ.)].
41. Аль Меселмани М.А. Состояние окислительных процессов в образцах тестикулярной ткани после ионизирующего излучения // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. 2024. Т.14. №6. С. 17-23 [Al' Meselmani M.A. The State of Oxidative Processes in Testicular Tissue Samples after Ionizing Radiation. *Vestnik Meditsinskogo Instituta «REAVIZ». Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'ye* = Vestnik of the Medical Institute REAVIZ: Rehabilitation, Doctor, and Health. 2024;14;6:17-23 (In Russ.)]. Doi: 10.20340/vmi-rvz.2024.6.morph.3.
42. Аль Меселмани М.А. Состояние сперматогенеза у крыс после внешнего γ-облучения // Здравоохранение Кыргызстана. 2023. №2. С. 33–38 [Al' Meselmani M.A. The State of Spermatogenesis in Rats after External γ-Irradiation. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana* = Health Care of Kyrgyzstan. 2023;2:33–38 (In Russ.)].
43. Коваль А.Н. Изменения энергетического метаболизма миокарда крыс при воздействии ионизирующих излу-

чений // Проблемы здоровья и экологии. 2024. Т.21. №1. С. 89-92 [Koval' A.N. Changes in the Energy Metabolism of the Myocardium of Rats Exposed to Ionizing Radiation. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii* = Health and Ecology Issues. 2024;21;1:89-92 (In Russ.)]. Doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-1-11.
44. Мышковец Н.С., Белоус Е.М., Логвинович О.С., Литвинчук А.В., Коваль А.Н. Влияние внутреннего облучения на дыхательную активность тканевых фрагментов тонкого кишечника крыс // Проблемы здоровья и экологии. 2025. Т.22. №1. С. 72-79 [Myshkovets N.S., Belous Ye.M., Logvinovich O.S., Litvinchuk A.V., Koval' A.N. Effect of Internal Irradiation on the Respiratory Activity of Tissue Fragments of the Small Intestine of Rats. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii* = Health and Ecology Issues. 2025;22;1:72-79 (In Russ.)]. Doi: 10.51523/2708-6011.2025-22-1-09.
45. Espín S., Sánchez-Virosta P., García-Fernández A.J., Eeva T. A Microplate Adaptation of the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay to Determine Lipid Peroxidation Fluorometrically in Small Sample Volumes. Rev. Toxicol. 2017;34:94-98. URL: www.redalyc.org/pdf/919/91954641003.pdf.
46. Fumiaki I., Yoko S., Tomoyuki I. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. Antioxidants (Basel). 2019 Mar 25;8;3:72. Doi: 10.3390/antiox8030072.
47. Yongxin Z., Junlu S., Zhiting L., Yimin L., Yongbo H. Emerging Mechanisms of Lipid Peroxidation in Regulated Cell Death and its Physiological Implications. Cell Death Dis. 2024 Nov 26;15;11:859. Doi: 10.1038/s41419-024-07244-x.
48. Takeshi H., Takao S. Roles of Polyunsaturated Fatty Acids, from Mediators to Membranes. J Lipid Res. 2020 Jun 2;61;8:1150–1160. Doi: 10.1194/jlr.R120000800.
49. Mondal D., Dutta R., Banerjee P., Mukherjee D., Maiti T.K., Sarkar N. Modulation of Membrane Fluidity Performed on Model Phospholipid Membrane and Live Cell Membrane: Revealing through Spatiotemporal Approaches of FLIM, FAIM, and TRFS. Anal. Anal Chem. 2019;91;7:4337–4345. Doi:10.1021/acs.analchem.8b04044
50. Martemucci G., Costagliola C., Mariano M., D'andrea L., Napolitano P., D'Alessandro A.G. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. Oxygen. 2022;2;2:48-78. Doi: 10.3390/oxygen2020006.
51. Цейликман В.Э., Лукин А.А. Влияние окислительного стресса на организм человека // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. Т.3. №117. С. 206-211 [Tseylikman V.E., Lukin A.A. The Influence of Oxidative Stress on the Human Body. *Mezhdunarodnyy Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal* = International Research Journal. 2022;3;117:206-211 (In Russ.)]. Doi: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037.
52. Kozlov A.V., Javadov S., Sommer N. Cellular ROS and Antioxidants: Physiological and Pathological Role. Antioxidants (Basel). 2024 May 14;13;5:602. Doi: 10.3390/antiox13050602.
53. Diaz De Leon J.A., Borges C.R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay. J Vis Exp. 2020 May 12;159:10.3791/61122. Doi: 10.3791/61122.
54. Yutao W., Xun F., Hongjun L. Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Sperm Dysfunction. Front Endocrinol (Lausanne). 2025 Feb 5;16:1520835. Doi: 10.3389/fendo.2025.1520835
55. Palani A., Alahmar A. Impact of Oxidative Stress on Semen Parameters in Normozoospermic Infertile Men: a Case–Control Study. Afr J Urol. 2020;26:50. Doi: 10.1186/s12301-020-00061-6.
56. Doroftei B., Ilie O.-D., Maftei R., Scripcariu I.-S., Armeanu T., Stoian I.-L., Ilea C. A Narrative Review Discussing Vasectomy-Related Impact upon the Status of Oxidative Stress and Inflammation Biomarkers and Semen Microbiota. J Clin Med. 2023 Apr 3;12;7:2671. Doi: 10.3390/jcm12072671.
57. Becatti M., Cito G., Argento F.R., Fini E., Bettiol A., Borghi S., Mannucci A., Fucci R., Giachini C., Picone R., Emmi G., Taddei N., Coccia M.E., Fiorillo C. Blood Leukocyte ROS Production Reflects Seminal Fluid Oxidative Stress and Spermatozoa Dysfunction in Idiopathic Infertile Men. Antioxidants (Basel). 2023 Feb 14;12;2:479. Doi: 10.3390/antiox12020479.
58. Wang Kaixian, Gao Yuanyuan, Wang Chen, Liang Meng, Liao Yaping, Hu Ke. Role of Oxidative Stress in Varicocele. Front Genet. 2022;23;13:850114. Doi: 10.3389/fgene.2022.850114.
59. Dutta S., Majzoud A., Agarwal A. Oxidative Stress and Sperm Function: a Systematic Review on Evaluation and Management. Arab J Urol. 2019;17;2:87–97. Doi: 10.1080/2090598X.2019.1599624.
60. Moubasher A.E., Taha E.A., Younis A., Fakhry M.E., Morsy H. Testicular Tissue Oxidative Stress in Azoospermic Patients: Effect of Cryopreservation. Andrologia. 2020 Dec;52;11:e13817. Doi: 10.1111/and.13817.
61. Nowicka-Bauer K., Nixon B. Molecular Changes Induced by Oxidative Stress that Impair Human Sperm Motility. Antioxidants (Basel). 2020 Feb 4;9;2:134. Doi: 10.3390/antiox9020134.
62. Bardaweel S.K., Gul M., Alzweiri M., Ishaqat A., Alsalamat H.A., Bashatwah R.M. Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. Eurasian J Med.2018, Oct;50;3:193-201. Doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.17397.
63. Aitken R.J. Impact of Oxidative Stress on Male and Female Germ Cells: Implications for Fertility. Reproduction. 2020;159;4:R189–R201. Doi:10.1530/REP-19-0452.
64. Agarwal A., Parekh N., Panner Selvam, Henkel M.K., Shah R., Homa R., Harlev S.T. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. World Journal of Men's Health. 2019;Sep;37;3:296-312. Doi: 10.5534/wjmh.190055.
65. Hernansanz-Agustín P., Enríquez J.A. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. Antioxidants (Basel). 2021 Mar 9;10;3:415. Doi: 10.3390/antiox10030415.
66. El Bakary N.M., Alsharkawy A.Z., Shouaib Z.A., Barakat E.M.S. Role of Bee Venom and Melittin on Restraining Angiogenesis and Metastasis in γ-Irradiated Solid Ehrlich Carcinoma-Bearing Mice. Integrative Cancer Therapies. 2020;19:10 .1177/1534735420944476. Doi: 10.1177/1534735420944476.
67. Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. Biomolecules. 2023;13;9:1291. Doi: 10.3390/biom13091291.
68. Barati E., Nikzad H., Karimian M. Oxidative Stress and Male Infertility: Current Knowledge of Pathophysiology and Role of Antioxidant Therapy in Disease Management, Cellular and Molecular Life Sciences. 2020;77;1:93-113. Doi: 10.1007/s00018-019-03253-8.
69. Castleton P. E., Deluao J.C., Sharkey D.J., McPherson N.O. Measuring Reactive Oxygen Species in Semen for Male Preconception Care: a Scientist Perspective. Antioxidants (Basel). 2022 Jan 28;11;2:264. Doi: 10.3390/antiox11020264.
70. Bilska-Wilkosz A., Iciek M., Górny M. Chemistry and Biochemistry Aspects of the 4-Hydroxy-2,3-trans-nonenal. Biomolecules. 2022;12;1:145. Doi: 10.3390/biom12010145.
71. Obrador E., Montoro A. Ionizing Radiation, Antioxidant Response and Oxidative Damage: Radiomodulators. Antioxidants (Basel). 2023;12;6:1219. Doi: 10.3390/antiox12061219.
72. Jameel Q.Y., Mohammed N.K. Protective Rules of Natural Antioxidants against Gamma-Induced Damage - a Review. Food Sci Nutr. 2021 Jul 21;9;9:5263–5278. Doi: 10.1002/fsn3.2469.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-40-46

М.В. Пустовалова[1, 2], А.В. Смирнова[1], З. Нофал[1], Н.А. Дрожжин[3, 4], Е.В. Андреев[3, 4], И.Н. Фадейкина[3, 4], А.К. Чигасова[5], С.В. Леонов[1], А.Н. Нечаев[3, 4], А.Н. Осипов[1, 2]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ С ПОКРЫТИЕМ ИЗ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА И КОНЪЮГИРОВАННЫХ С ГЛЮКОЗОЙ В КАЧЕСТВЕ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1] Московский физико-технический институт, Московская обл., Долгопрудный
[2] Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
[3] Объединенный институт ядерных исследований, Московская обл., Дубна
[4] Государственный университет «Дубна», Московская обл., Дубна
[5] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

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

РЕФЕРАТ

Цель: 1) Синтез и характеризация гибридных наночастиц золота с покрытием из поливинилпирролидона (ПВП) и конъюгированных с глюкозой (Au-глюкоза-PVP); 2) Оценка влияния синтезированных наночастиц на выраженность радиобиологических эффектов в облученных клетках рака молочной железы (РМЖ).
Материал и методы: Наночастицы золота синтезировали с использованием ПВП и глюкозы в качестве восстановителя и стабилизатора. Концентрации элементов анализировали на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой Expec 6000 методом градуировки. Геометрические параметры (диаметр, форма) наночастиц исследовали с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Биосовместимость наночастиц с компонентами периферической крови человека оценивали по выходу гемоглобина из эритроцитов и жизнеспособности мононуклеарных клеток. Оценка цитотоксического действия синтезированных наночастиц проводилась на клеточных линиях РМЖ человека MDA-MB-231, MCF7 и клетках мышиной карциномы молочной железы 4T1. Клетки облучали с использованием рентгеновской биологической установки РУБ РУСТ-М1 (Россия) при мощности дозы 0,85 Гр/мин. Наночастицы вносили за 1 ч до облучения в концентрации 0,5 мкг/мл. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля. Для оценки радиобиологических эффектов анализировали клеточную метаболическую активность, образование повреждений ДНК и общую пролиферативную активность. Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Статистическую значимость оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).
Результаты: Впервые синтезированы и охарактеризованы наночастицы Au-глюкоза-PVP. Синтезированные наночастицы показали хорошую совместимость с компонентами периферической крови человека, не вызывая увеличения гемолитической активности и гибели мононуклеарных клеток. Радиосенсибилизирующий эффект наночастиц проявлялся в снижении метаболической активности в облученных клетках РМЖ. Однако при этом не наблюдалось увеличения повреждений ДНК. Влияние наночастиц на снижение общей клеточной массы в популяции клеток РМЖ после облучения в дозе 10 Гр было незначительным. Необходимы дальнейшие исследования наночастиц Au-глюкоза-PVP с использованием других методов и других типов опухолевых клеток.

Ключевые слова: *рак молочной железы, ионизирующее излучение, наночастицы золота, радиосенсибилизатор, поливинилпирролидон, метаболическая активность*

Для цитирования: Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Дрожжин Н.А., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Чигасова А.К., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н. Оценка эффективности золотых наночастиц с покрытием из поливинилпирролидона и конъюгированных с глюкозой в качестве радиосенсибилизаторов при лучевой терапии рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 40–46. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-40-46

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-40-46

M.V. Pustovalova[1], A.V. Smirnova[1], Z. Nofal[1], N.A. Drozhzhin[3, 4], E.V. Andreev[3, 4], I.N. Fadeikina[3, 4], A.K. Chigasova[5], S.V. Leonov[1], A.N. Nechaev[3, 4], A.N. Osipov[1, 2]

Evaluation of the Efficacy of Polyvinylpyrrolidone-Coated and Glucose-Conjugated Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy

[1] Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia
[2] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia
[3] Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Moscow Region, Russia
[4] Dubna State University, Dubna, Moscow Region, Russia
[5] N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

Contact person: A.N. Osipov, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: 1) Synthesis and characterization of hybrid gold nanoparticles coated with polyvinylpyrrolidone (PVP) and conjugated with glucose (Au-glucose-PVP); 2) Evaluation of the influence of the synthesized nanoparticles on the severity of radiobiological effects in irradiated breast cancer (BC) cells.

Material and methods: Gold nanoparticles were synthesized using PVP and glucose as a reducing agent and stabilizer. Element concentrations were analyzed using an Expec 6000 inductively coupled plasma atomic emission spectrometer using the calibration method. The geometric parameters (diameter, shape) of the nanoparticles were examined using transmission electron microscopy. The biocompatibility of the nanoparticles with human peripheral blood components was assessed by hemoglobin release from erythrocytes and the viability of mononuclear cells. The cytotoxic effect of the synthesized nanoparticles was assessed on human breast cancer cell lines MDA-MB-231, MCF7, and murine breast carcinoma 4T1 cells. The cells were irradiated using a RUB RUST-M1 X-ray biological system (Russia) at a dose rate of 0.85 Gy/min. Nanoparticles were added 1 hour before irradiation at a concentration of 0.5 μg/ml. Cells without nanoparticles served as a control. To assess radiobiological effects, cellular metabolic activity, DNA damage formation, and overall proliferative activity were analyzed. Statistical and mathematical data analysis was performed using GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Statistical significance was assessed using analysis of variance (ANOVA).
Results: Au-glucose-PVP nanoparticles were synthesized and characterized for the first time. The synthesized nanoparticles demonstrated good compatibility with human peripheral blood components without increasing hemolytic activity or causing mononuclear cell death. The radiosensitizing effect of the nanoparticles was manifested by a decrease in metabolic activity in irradiated breast cancer cells. However, no increase in DNA damage was observed. The effect of nanoparticles on reducing total cell mass in breast cancer cells after irradiation at a dose of 10 Gy was insignificant. Further studies of Au-glucose-PVP nanoparticles using other methods and on other tumor cell types are needed.

Keywords: *breast cancer, ionizing radiation, gold nanoparticles, radiosensitizers, polyvinylpyrrolidone, metabolic activity*

For citation: Pustovalova MV, Smirnova AV, Nofal Z, Drozhzhin NA, Andreev EV, Fadeikina IN, Chigasova AK, Leonov SV, Nechaev AN, Osipov AN. Evaluation of the Efficacy of Polyvinylpyrrolidone-Coated and Glucose-Conjugated Gold Nanoparticles as Radiosensitizers in Breast Cancer Radiotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):40–46. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-40-46

Введение

Конвенциональная (фотонная) лучевая терапия остается стандартным методом лечения многочисленных видов рака. Однако ее эффективность ограничена повреждением здоровых тканей и развитием радиорезистентности. Использование радиосенсибилизаторов – химических или биологических соединений, поглощающих излучение и повышающих чувствительность раковых клеток к облучению – способно улучшить терапевтическую эффективность и снизить побочные эффекты лучевой терапии для нормальных тканей. Быстрое развитие нанотехнологий предлагает потенциальные терапевтические стратегии с использованием наночастиц различного размера, морфологии и функциональности, которые могут играть решающую роль в усилении эффекта лучевой терапии, выступая в роли носителей радиосенсибилизаторов или радиосенсибилизаторов самих по себе [1]. Наносистемы обеспечивают преимущества целевой доставки лекарств, пролонгированной циркуляции в плазме, улучшенного распределения лекарств и биодоступности, а также снижения побочных эффектов.

Наночастицы металлов с высоким атомным номером (Z) известны усилением терапевтического индекса лучевой терапии за счет повышения эффективных доз в тканях через увеличение производства вторичных электронов (фото-, комптоновских и Оже-электронов) и свободных радикалов в микросреде опухоли [2]. Среди них золотые наночастицы считаются идеальными радиосенсибилизаторами благодаря высокой плотности, большому коэффициенту поглощения рентгеновских лучей, уникальным физико-химическим свойствам, размерозависимым оптическим и электронным характеристикам, биосовместимости, простоте синтеза и методам поверхностной функционализации [3].

В данном исследовании представлены данные о синтезе и характеризации новых гибридных наночастиц золота с покрытием из поливинилпирролидона (ПВП) и конъюгированных с глюкозой (Au-глюкоза-PVP). Также проведено исследование биобезопасности синтезированных наночастиц и оценка их радиосенсибилизирующей эффективности *in vitro* на трёх линиях клеток рака молочной железы: MDA-MB-231 (ER-/PR-/EGFR+/HER2-), MCF7 (ER+/PR+/EGFR-/HER2-) и 4T1 (клеточная линия рака молочной железы, полученная от мыши линии BALB/c).

Материал и методы

Синтез и характеристика наночастиц

70 мл воды (использовали деионизированную воду Milli-Q, Millipore с удельным сопротивлением 17 МОм•см при 22°C) нагрели до 50°C и последовательно добавили 0,07 г ПВП 60 кДа (Sigma Aldrich), растворённого в 2 мл воды, 270 мкл раствора H[AuCl4] (≥49,0% (Au), Acros Organics) 113 мМ, 0,0525 г глюкозы моногидрата (99,5 %, ЛенРеактив), растворённой в 2 мл воды и 175 мкл 1М NaOH (ХЧ, ЛенРеактив). Грели в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 1 М уксусную кислоту (99,7%, PanReac) до достижения pH 7.

Образцы наночастиц очищали на ультрафильтре из полисульфона (100 кДа) с использованием препаративной системы тангенциальной фильтрации, разработанной в НХП ЦПФ (ЛЯР) ОИЯИ. Для подачи раствора использовали 5-роликовый перистальтический насос (Heidolph). Объемный расход раствора составил 2,56 мл/с, давление на входе в ячейку 1,5 бар, линейная скорость потока вблизи поверхности мембраны составила 3,2 м/с. Образцы концентрировались с 20 мл до 9 мл 3 раза с промежуточным разбавлением концентрата.

Спектры поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях коллоидных растворов после фильтрации регистрировали на двухлучевом спектрофотометре (Evolution 600, Thermo Scientific). Измерения проводили при комнатной температуре с длиной оптического пути 1 см и шириной щели 2 нм. Концентрации элементов анализировали на атомно-эмиссионном спектрометре (АЭС) с индуктивно связанной плазмой Expec 6000 методом градуировки. Геометрические параметры (диаметр, форма) наночастиц исследовали с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на микроскопе Talos F200iS/TEM (Thermo Scientific) при ускоряющем напряжении 200 кВ. В качестве подложки использовали медную сетку с тонкой пленкой аморфного углерода (SPI Supplies). Для осаждения наночастиц сетку погружали в раствор, извлекали и высушивали. Размеры наночастиц рассчитывали по микрофотографиям с помощью программы JMicroVision 1.3.4.

Оценка совместимости и биобезопасности синтезированных наночастиц

Оценивалась гемолитическая активность наночастиц на эритроцитах крови человека, полученных от здоровых доноров с учетом информированного согласия. Образец цельной крови объемом 2 мл смешивали с 4 мл фосфатно-солевого буфера Дульбекко (D-PBS), а затем центрифугировали при 3000 об./мин в течение 5 мин для выделения эритроцитов. Эритроциты далее промывали пять раз 10 мл D-PBS, после чего 0,18 мл разведенной суспензии эритроцитов смешивали с 0,02 мл суспензии наночастиц в концентрации 5 мкг/мл. Добавление дистиллированной воды и D-PBS использовалось в качестве положительной (100% лизис) и отрицательной (0% лизис) группы, соответственно. После инкубации при 37°C в течение 4 ч образцы центрифугирования в течение 10 мин при 3000 об./мин, 100 мкл супернатанта всех образцов переносили в 96-луночный планшет и измеряли оптическую плотность при 540 нм с помощью микропланшетного ридера CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия). Степень гемолиза рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент гемолиза} = \frac{(\text{OD(тест)} - \text{OD(отрицательный)}_{\text{контроль}})}{(\text{OD(положительный)}_{\text{контроль}} - \text{OD(отрицательный)}_{\text{контроль}})} \times \times 100\,\%\,. \quad (1)$$

Оценка жизнеспособности (метаболической активности) лимфоцитов и клеток РМЖ

Лимфоциты выделяли из свежей крови человека с использованием градиента фиколла. Суспензию лимфоцитов, разбавленную в среде RPMI1640, вносили в лунки 96-луночного планшета в концентрации 100 тыс. клеток/100 мкл суспензии/лунку. Добавляли наночастицы до конечной концентрации 0,5 мкг/мл и инкубировали в течение 24 ч при 37°C в CO_2-инкубаторе.

Для анализа метаболической активности клетки РМЖ высаживали в 96-луночный планшет по 10^4 клеток/лунка. Через 1 ч после добавления наночастиц клетки облучали в дозе 1 Гр и инкубировали 48 ч при 37°C и 5% CO_2.

По прошествии инкубации, к клеткам добавляли реагент AlamarBlue™ (Cell Viability Reagent, Invitrogen, США, кат. № DAL1100) в объеме 1/10 от общего объема среды в лунках и инкубировали в течение 3 ч при температуре 37°C и 5% CO_2. Интенсивность флуоресценции анализировали с помощью планшетного многофункционального анализатора CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия) при длине волны 560/580 нм. Относительную жизнеспособность клеток рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Жизнеспособность клеток} = \frac{\text{Интенсивность флуоресценции обработанных клеток}}{\text{Интенсивность флуоресценции контрольных клеток}} \times 100\% \quad (2)$$

Культивирование клеток рака молочной железы

В работе использовали линии клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 (ER-/PR-/EGFR+/HER2), MCF7 (ER+/PR+/EGFR-/HER2-) и 4T1 (клеточная линия рака молочной железы, полученная от мыши линии BALB/c). Клетки культивировали в среде DMEM (Панэко, Россия).

Облучение

Облучение клеток проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями с мощностью дозы 0,85 Гр/мин, напряжением 200 кВ, силой тока 2×5 мА и алюминиевым фильтром с диаметром пор 1,5 мм.

Анализ повреждений ДНК

Степень поврежденности ДНК, анализируемая методом ДНК-комет, оценивается по увеличению количества ДНК, мигрировавшей из ядерной области, и расстоянию ее миграции после проведения электрофореза ДНК иммобилизованных в агарозу единичных клеток [4, 5]. После инкубации с наночастицами клетки снимали с поверхности культурального пластика с помощью TrypLE™ Express (Life Technologies Corporation, NY, USA). Суспензию клеток смешивали с агарозой с низкой температурой плавления и наносили на предметные стекла, предварительно покрытые агарозой с нормальной температурой плавления, и оставляли в течение 10 мин при +4°C для затвердевания. После этого стекла с клетками покрывали культуральной средой и облучали в дозе 2 Гр. Сразу после облучения стекла переносили в лизирующий буфер (2,5 M NaCl, 100 мМ EDTA, 20 мМ Tris–HCl, pH 10,0, 1% Triton X-100, 10% DMSO) на 1 ч. Затем стекла помещали в камеру для электрофореза в щелочном буфере (300 мМ NaOH, 1 мМ EDTA, pH > 13,0) для денатурации ДНК и выявления однонитевых разрывов, щелочно-лабильных участков и неполных участков репарации. Электрофорез проводили при 0,75 В/см и 4°C в течение 20 мин. После этого стекла нейтрализовали тремя промывками в 0,4 М буфере Tris–HCl, pH 7,4. Стекла слегка подсушивали и фиксировали (70% этанол, 10 мин). Для окрашивания ДНК использовали SybrGreen I (Invitrogen). Визуализацию комет ДНК проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония) с высокочувствительной камерой ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия). На каждом стекле регистрировали 100 комет. Для анализа микрофотографий комет ДНК применяли программу CASP 1.2.2 (CASPlab). В качестве критерия повреждения ДНК использовали Olive tail moment, который представляет собой произведение процента ДНК в хвосте и расстояния от центра ядра до центра плотности ДНК в хвосте кометы, измеренное в пикселах.

Анализ клеточной массы

Клетки РМЖ высевали в 96-луночные планшеты в количестве 10^4 клеток на лунку. Через 24 ч вносили наночастицы и нкубировали в течение 1 ч с последующим облучением клеток в дозе 10 Гр. После облучения клетки инкубировали в CO_2-инкубаторе при 37°C в течение 48 ч. Клетки фиксировали добавлением по 100 мкл 10% трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре для эффективного осаждения клеточных белков. После этого раствор ТХУ удаляли, а планшеты высушивали на воздухе перед добавлением в каждую лунку по 100 мкл 0,057% раствора SRB. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин для связывания красителя с клеточными белками. Несвязавшийся краситель смывали 1%-ной уксусной кислотой, а связанный краситель SRB растворяли добавлением 200 мкл 10 мМ Трис (pH = 10,5) в каждую лунку. Оптическую плотность (ОП) измеряли при длине волны 510 нм с помощью планшетного ридера CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия). Изменение клеточной массы рассчитывали относитель-

но ОП 510 нм в контрольных лунках (необработанные клетки).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Уэлча и двухфакторного дисперсионного анализа с поправкой Тьюки для множественных сравнений в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). Результаты представлены в виде средних значений ± стандартная погрешность среднего по результатам трёх независимых экспериментов.

Результаты и обсуждение

Характеризация синтезированных наночастиц

На рис. 1 а представлен спектр поглощения Au-глюкоза-PVP, на котором можно наблюдать пик плазмонного резонанса при 520 нм, характерный для наночастиц золота. На рис. 1 б представлена микрофотография наночастиц Au-глюкоза-PVP. По данным ПЭМ, размер Au-глюкоза-PVP составил 10 ± 4 нм. Концентрация золота в наночастицах Au-глюкоза-PVP, оцениваемая по спектру поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях, составила 60 мг/л.

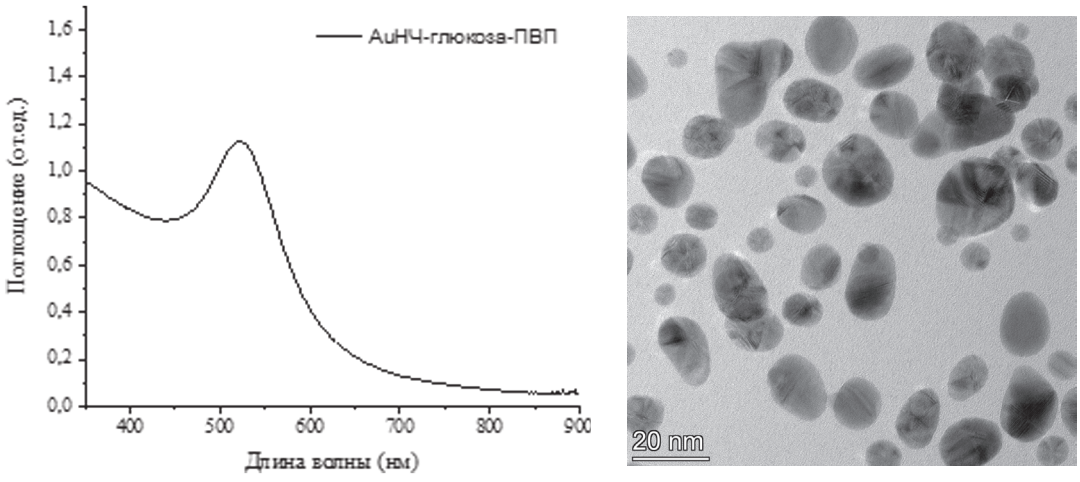
Биосовместимость синтезированных наночастиц

Гемолитическую активность наночастиц в конечной концентрации 0,5 мкг/мл анализировали методом лизиса эритроцитов человека. Степень лизиса оценивали путем измерения ОП при длине волны 540 нм, которая отражает уровень высвободившегося гемоглобина. Результаты сравнивали с положительным контролем (100% лизис в H_2O) и отрицательным контролем (0% лизис в PBS). Инкубация эритроцитов с Au-глюкоза-PVP привела к удивительно низкому уровню гемолиза, при этом значения ОП были сопоставимы с контрольными значениями и ниже (рис. 2 а, б). Значения гемолиза составили 0,24±0,35%, 0% и 0% для доноров 1, 2 и 3 соответственно. Эти результаты подчеркивают безопасность этих наночастиц для внутривенного применения, поскольку они значительно ниже стандартного порогового значения ASTM E2524-08 в 5% для гемолиза.

Для изучения токсичности, индуцированной Au-глюкоза-PVP в мононуклеарных клетках периферической крови человека (МНПК), был применен анализ клеточной метаболической активности с использованием красителя Alamar Blue. Результаты показывают (рис. 2 в), что инкубация с наночастицами в конечной концентрации 0,5 мкг/мл не приводила к снижению жизнеспособности МНПК. В совокупности эти результаты свидетельствуют о хорошей биосовместимости и безопасности синтезированных наночастиц для внутривенного введения.

Влияние наночастиц на метаболическую активность (жизнеспособность) клеток после облучения в дозе 1 Гр

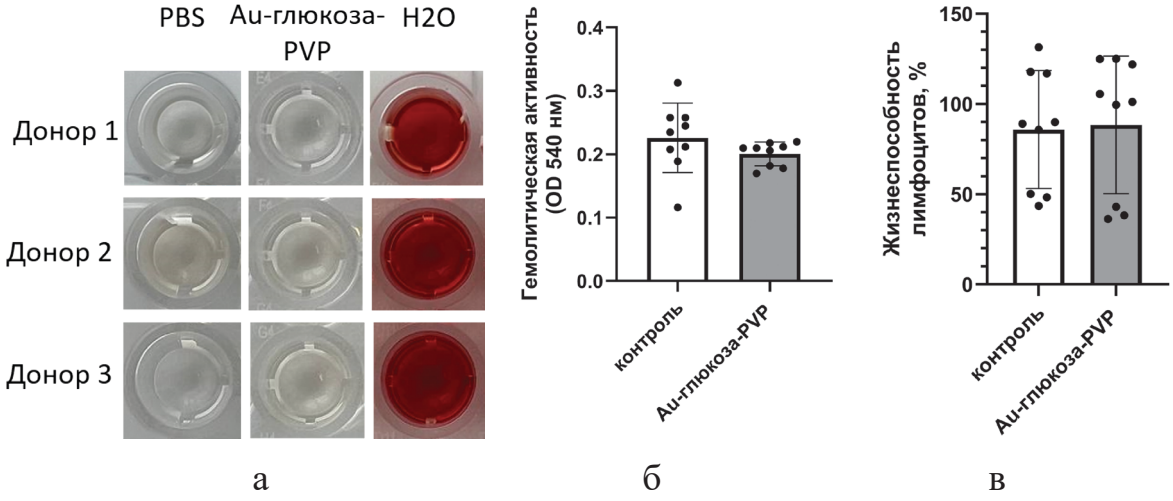
Жизнеспособность клеток оценивали через 48 ч после воздействия облучения в дозе 1 Гр с использованием красителя Alamar Blue, который измеряет метаболическую активность митохондрий, детектируя восстановление резаузурина до резоруфина, что приводит к изменению цвета красителя и флуоресценции. Обработка наночастицами Au-глюкоза-PVP привела к значительному снижению жизнеспособности линий клеток MCF7 и MDA-MB-231 на 16% и 4T1 – на 32% ($p \leq 0,01$) по сравнению с контрольными группами (рис. 3). После облучения в дозе 1 Гр наблюдалось увеличение метаболической активности клеток по сравнению с необлученными клетками. Наблюдаемое повышение метаболической активности (сигнал Alamar Blue) после облучения дозой 1 Гр, несмотря на ожидаемое повреждение ДНК и клеточный стресс, обусловлено несколькими биологическими механизмами. Эти механизмы особенно актуальны в контексте адаптивных реакций раковых клеток на низкодозовое облучение, когда клетки увеличивают производство энергии для выживания и репарации. Основным механизмом является активация процессов репарации повреждений ДНК. Доза 1 Гр вызывает умеренные повреждения ДНК, такие как одноцепочечные и некоторые двухцепочечные разрывы, что запускает репаративные пути, требующие по-



а б

Рис. 1. Характеризация наночастиц золота Au-глюкоза-PVP. Спектр поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях Au-глюкоза-PVP (а). Микрофотография наночастиц, полученная методом просвечивающей электронной микроскопии (б)

Fig. 1. Characterization of Au-glucose-PVP gold nanoparticles. UV-visible absorption spectrum of Au-glucose-PVP (a). Transmission electron micrograph of the nanoparticles (b). Scale bar, 20 nm



а б в

Рис. 2. Оценка биосовместимости наночастиц Au-глюкоза-PVP *in vitro*. Изображения лунок с супернатантом эритроцитов после воздействия наночастиц в конечной концентрации 0,5 мкг/мл в течение 4 ч (а). В качестве отрицательного и положительного контроля использовали PBS и H_2O соответственно. График оптической плотности, измеренной при 540 нм (б). Оценка доли жизнеспособных лимфоцитов после 24-часовой инкубации с золотыми наночастицами в конечной концентрации 0,5 мкг/мл (в). Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение для трёх доноров в трёх повторах.

Fig. 2. *In vitro* biocompatibility assessment of Au-glucose-PVP nanoparticles. Images of wells with red blood cell supernatant after exposure to the nanoparticles at a final concentration of 0.5 μg/mL for 4 hours (a). PBS and H_2O served as negative and positive controls, respectively. Plot of optical density measured at 540 nm (б). Estimation of the proportion of viable lymphocytes after 24-hour incubation with gold nanoparticles at a final concentration of 0.5 μg/mL (в). Data are presented as mean values ± standard deviation for three donors in triplicate

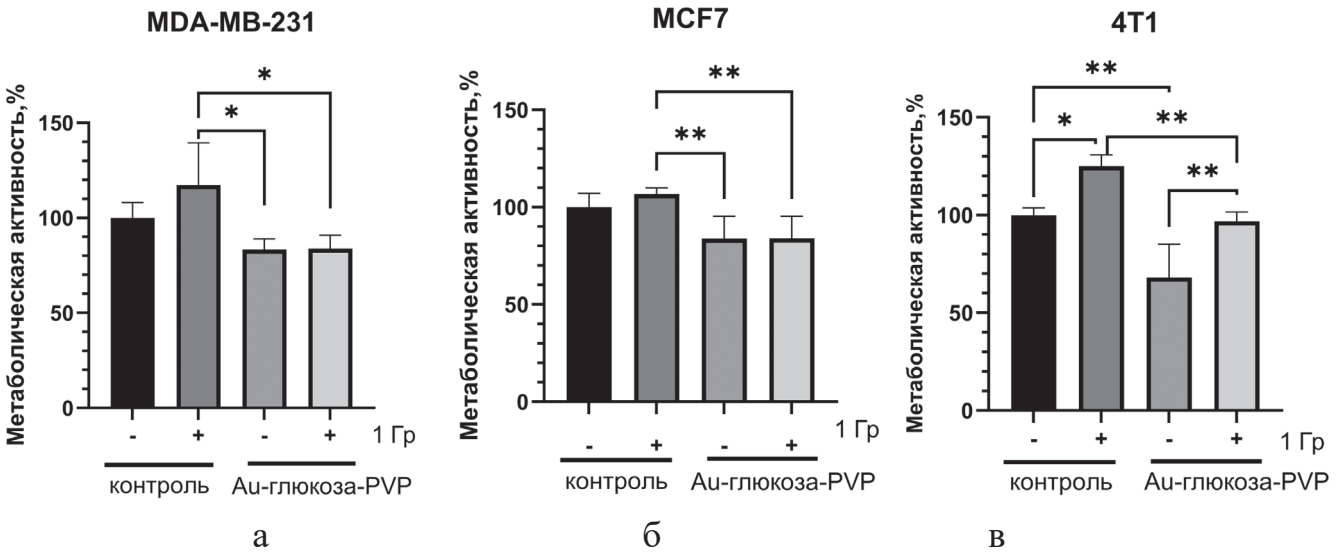
вышенного уровня АТФ и НАДФН и, следовательно, стимулирует общий метаболизм. Ключевым механизмом является метаболическое перепрограммирование, опосредованное ATM/ATR, усиливающее поглощение глюкозы и пентозофосфатный путь (PPP) для синтеза нуклеотидов [6, 7]. Данные по различным типам рака подтверждают, что облучение часто активирует гликолиз для поддержки репарации, способствуя выживанию и пролиферации клеток [8, 9] после облучения в дозе 1 Гр.

Предварительная инкубация с наночастицами привела к умеренному радиосенсибилизирующему эффекту, снизив метаболическую активность на 23% в клетках MCF7 ($p < 0,01$), на 33,5% в клетках MDA-MB-231 ($p \leq 0,05$) и на 28,2% в клетках 4T1 ($p < 0,01$) по сравнению с облученными клетками без наночастиц.

В целом, эти результаты демонстрируют, что наночастицы Au-глюкоза-PVP оказывают как цитотоксическое, так и радиосенсибилизирующее действие в исследованных линиях клеток РМЖ.

Влияние наночастиц на образование повреждений ДНК после облучения

Ожидаемым эффектом увеличения уровня АФК является увеличение повреждения ДНК. Способность Au-глюкоза-PVP усиливать образование радиационно-



а б в

Рис. 3. Анализ изменений метаболической активности клеток MCF7, MDA-MB-231 и 4T1, инкубированных с Au-глюкоза-PVP в конечной концентрации 0,5 мкг/мл. Метаболическую активность оценивали с помощью Alamar blue через 48 ч после облучения в дозе 1 Гр. Данные представлены как среднее значение ± стандартная погрешность среднего. Данные нормализованы по отношению к контрольным образцам без обработки (0 Гр без наночастиц). * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Fig. 3. Analysis of changes in metabolic activity in MCF7, MDA-MB-231, and 4T1 cells incubated with Au-glucose-PVP at a final concentration of 0.5 μg/mL. Metabolic activity was assessed using Alamar Blue 48 hours after irradiation with 1 Gy. Data are presented as mean ± SEM. Data are normalized to untreated control samples (0 Gy without NPs). * $p < 0.05$; ** $p \leq 0.01$

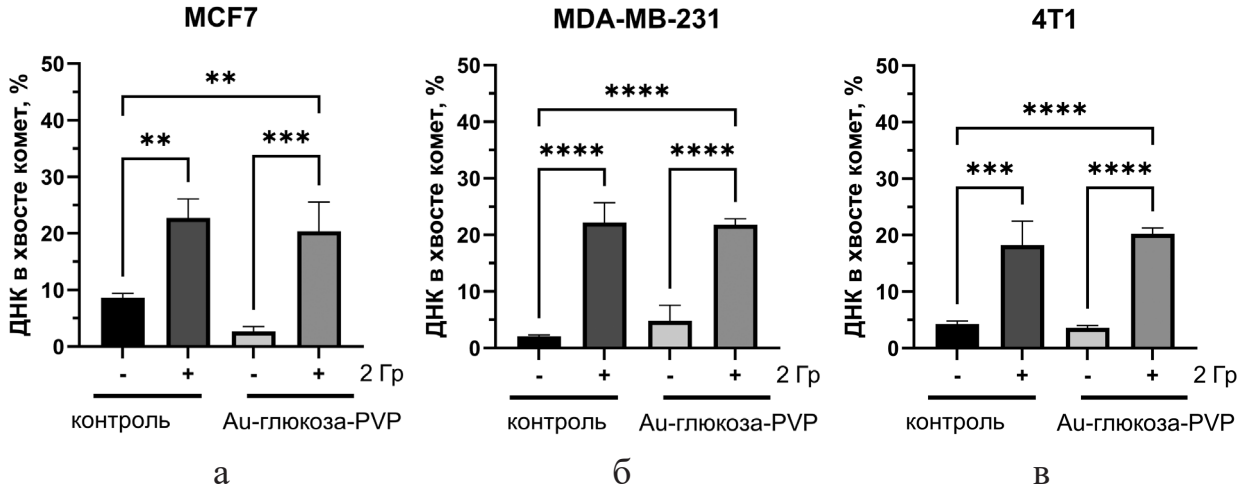


Рис. 4. Образование одноцепочечных разрывов ДНК в клетках рака молочной железы, обработанных наночастицами Au-глюкоза-PVP, было оценено непосредственно после облучения дозой 2 Гр. Изменения в процентном содержании ДНК в хвосте (%) у клеток MCF7, MDA-MB-231 и 4T1, инкубированных с наночастицами Au-глюкоза-PVP в концентрации 0,5 мкг/мл, измеряли сразу после радиационного воздействия. Данные представлены в виде средних значений ± стандартная погрешность среднего. ** $p < 0,01$, *** $p \leq 0,001$, **** $p \leq 0,0001$

Fig. 4. DNA single-strand break formation in breast cancer cells treated with Au-glucose-PVP nanoparticles was assessed immediately after irradiation with 2 Gy. Changes in the percentage of tail DNA (%) in MCF7, MDA-MB-231, and 4T1 cells incubated with 0.5 μg/mL Au-glucose-PVP nanoparticles were measured immediately after radiation exposure. Data are presented as mean ± SEM. ** $p < 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$

индуцированных повреждений ДНК оценивали с помощью метода ДНК комет (рис. 4). Однако инкубация с НЧ не приводила к увеличению повреждений ДНК. Лишь в клетках 4T1-образование АФК приводило к несущественному увеличению повреждений ДНК – на 2% по сравнению с облученными клетками без наночастиц. Таким образом, механизмы, оказывающие влияние на радиосенсибилизирующий эффект наночастиц в клетках РМЖ требуют дальнейшего прояснения.

Изменение клеточной массы под влиянием наночастиц

Анализ SRB широко используется для измерения количества красителя, стехиометрически связанного с клеточными белками, что напрямую коррелирует с общим содержанием белка и, следовательно, с клеточной массой [10]. Хотя результаты часто используются в качестве косвенного показателя жизнеспособности или выживаемости клеток, анализ позволяет количественно определить общее содержание клеточного белка как стабильный индикатор числа клеток или биомассы, в отличие от измерения метаболической активности/жизнеспособности. Несмотря на увеличенную метаболическую активность, оцененную с помощью Alamar Blue после облучения в дозе 1 Гр, облучение клеток MCF7 в дозе 10 Гр приводило к снижению клеточной массы на 25,9% по сравнению с необлученными клетками ($p \leq 0,0001$) (рис. 5). В то же время на 27,2% снижалась клеточная масса MCF7 при облучении инкубированных с НЧ клеток ($p \leq 0,0001$) по сравнению с клетками без облучения. Похожие изменения наблюдались в клетках 4T1, где клеточная масса снижалась на 17% после облучения ($p \leq 0,01$). Облучение клеток, предварительно обработанных наночастицами Au-глюкоза-PVP, приводило к снижению клеточной массы 4T1 на 10% ($p \leq 0,01$). Несмотря на увеличенную метаболическую активность, оцененную с помощью Alamar Blue после облучения в дозе 1 Гр, облучение клеток MCF7 в дозе 10 Гр приводило к снижению клеточной массы на 25,9% по сравнению с необлученными клетками ($p \leq 0,0001$) (рис. 5). В то же время на 27,2% снижалась клеточная масса MCF7 при облучении инкубированных с НЧ клеток ($p \leq 0,0001$) по сравнению с клетками без облучения. Похожие изменения наблюдались в клетках 4T1, где клеточная масса снижалась на 17% после облучения ($p \leq 0,01$) по сравнению с необлученными клетками. Облучение клеток, предварительно обработанных наночастица-

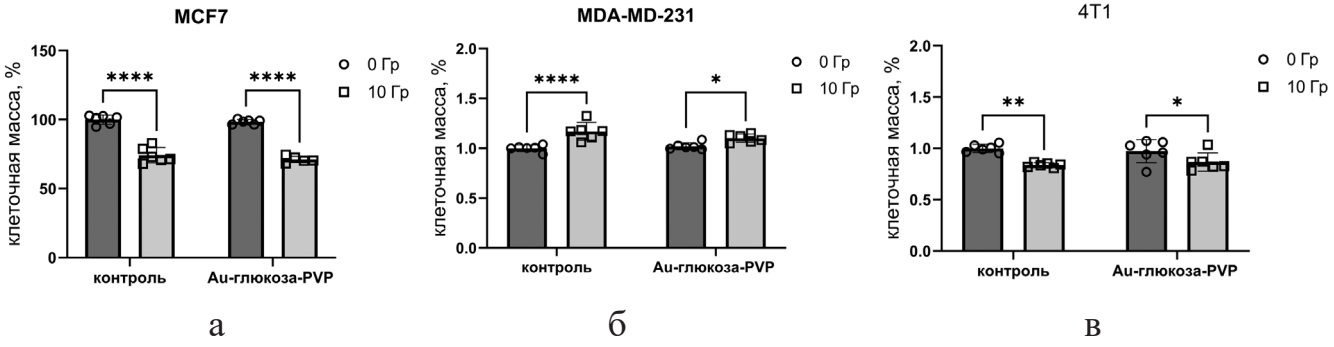


Рис. 5. Анализ клеточной массы. Гистограмма изменения содержания массы клеток MCF7, MDA-MB-231 и 4T1, инкубированных с 0,5 мкг/мл Au-глюкоза-PVP через 48 ч после облучения в дозе 10 Гр. Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$, *** $p \leq 0,0001$

Fig. 5. Cell mass analysis. Histogram of changes in the mass content of MCF7, MDA-MB-231, and 4T1 cells incubated with 0.5 μg/mL Au-glucose-PVP 48 hours after irradiation with 10 Gy. Data are presented as mean ± SEM. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, *** $p \leq 0.0001$

ми Au-глюкоза-PVP, приводило к снижению клеточной массы 4T1 на 10% ($p \leq 0,05$). Несмотря на эти изменения, обработка наночастицами существенным образом не оказывала радиосенсибилизирующего эффекта и не вносила дополнительного вклада в снижение клеточной массы по сравнению для клеток без наночастиц после облучения (рис. 5). Совершенно противоположные результаты наблюдались для клеток MDA-MB-231, где облучение в дозе 10 Гр приводило к увеличению клеточной массы на 17% по сравнению с контрольными клетками ($p \leq 0,0001$). Инкубация с Au-глюкоза-PVP и последующее облучение приводило к снижению этого значения на 7 %.

Заключение

Впервые синтезированы и охарактеризованы наночастицы Au-глюкоза-PVP. Синтезированные наночастицы показали хорошую совместимость с компонентами периферической крови человека, не вызывая увеличения гемолитической активности и гибели мононуклеарных клеток. Наночастицы Au-глюкоза-PVP были также оценены в качестве радиосенсибилизаторов при рентгеновском облучении клеток РМЖ линий MCF7, MDAMB-231 и 4T1. Наночастицы приводили к снижению метаболической активности в клетках РМЖ. Однако их использование не приводило к увеличению однонитевых разрывов ДНК. Влияние наночастиц на снижение общей клеточной массы в популяции клеток РМЖ после облучения в дозе 10 Гр было незначительным. Необходимы дальнейшие исследования наночастиц Au-глюкоза-PVP с использованием других методов и других типов опухолевых клеток.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Мутали Алишеру, сотруднику Лаборатории ядерных реакций им. Г.Н. Флёрова Объединенного института ядерных исследований за помощь в исследовании образцов методом просвечивающей электронной микроскопии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Пустовалова М.В., Некрасов В.Д., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н.,. Леонов С.В,. Нечаев А.Н, Осипов А.Н. Синтезированные с помощью β-циклодекстрина Наночастицы серебра и золота как радиосенсибилизаторы при лучевой терапии рака молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т.70. №25. С. 35-39 [Pustovalova M.V., Nekrasov V.D., Andreyev Ye.V., Fadeykina I.N.,. Leonov S.V,. Nechayev A.N, Osipov A.N. Silver and Gold Nanoparticles Synthesized Using β-Cyclodextrin as Radiosensitizers in Radiation Therapy for Breast Cancer. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost*' = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70;2:35-9 (In Russ.)]. Doi: 10.33266/1024-6177-2025-70-2-35-39.
2. McMahon S.J., Hyland W.B., Muir M.F., Coulter J.A., Jain S., Butterworth K.T., et al. Biological Consequences of Nanoscale Energy Deposition near Irradiated Heavy Atom Nanoparticles. Sci Rep. 2011;1:18. Doi: 10.1038/srep00018.
3. Penninckx S., Heuskin A.C., Michiels C., Lucas S. Gold Nanoparticles as a Potent Radiosensitizer: a Transdisciplinary Approach from Physics to Patient. Cancers (Basel). 2020;12;8. Doi: 10.3390/cancers12082021.
4. Osipov A., Arkhangelskaya E., Vinokurov A., Smetanina N., Zhavoronkov A., Klokov D. DNA Comet Giemsa Staining for Conventional Bright-Field Microscopy. International Journal of Molecular Sciences. 2014;15;4:6086-95. Doi: 10.3390/ijms15046086.
5. Зрилова Ю.А., Чигасова А.К., Игнатов М.А., Воробьёва Н.Ю., Осипов А.А., Сабуров В.О., Казаков Е.И., Корякин С.Н., Федотов Ю.А., Бушманов А.Ю., Осипов А.Н. Низкая эффективность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека, облучённых ex vivo нейтронами с энергией 14,1 МэВ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т.70. №2. С. 23-26 [Zrilova Yu.A., Chigasova A.K., Ignatov M.A., Vorob'yova N.Yu., Osipov A. A., Saburov V.O., Kazakov Ye.I., Koryakin S.N., Fedotov Yu.A., Bushmanov A.Yu., Osipov A.N. Low Efficiency of DNA Repair in Human Peripheral Blood Lymphocytes Irradiated ex Vivo with 14.1 MeV Neutrons. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost*' = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70;2:23-26 (In Russ.)]. Doi: 10.33266/1024-6177-2025-70-2-23-26.
6. Cosentino C., Grieco D., Costanzo V. ATM Activates the Pentose Phosphate Pathway Promoting Anti-Oxidant Defence and DNA Repair. EMBO J. 2011;30;3:546-55. Doi: 10.1038/emboj.2010.330.
7. Ma W., Zhou S. Metabolic Rewiring in the Face of Genomic Assault: Integrating DNA Damage Response and Cellular Metabolism. Biomolecules. 2025;15;2:168. Doi: 10.3390/biom15020168.
8. Bhatt A.N., Chauhan A., Khanna S., Rai Y., Singh S., Soni R., et al. Transient Elevation of Glycolysis Confers Radio-Resistance by Facilitating DNA Repair in Cells. BMC Cancer. 2015;15:335. Doi: 10.1186/s12885-015-1368-9.
9. Cordani M., Michetti F., Zarrabi A., Zarepour A., Rumio C., Strippoli R., et al. The Role of Glycolysis in Tumorigenesis: from Biological Aspects to Therapeutic Opportunities. Neoplasia. 2024;58:101076. Doi: 10.1016/j.neo.2024.101076.
10. Orellana E.A., Kasinski A.L. Sulforhodamine B (SRB) Assay in Cell Culture to Investigate Cell Proliferation. Bio Protoc. 2016;6;21:e1984. Doi: 10.21769/BioProtoc.1984.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-45-20002, https://rscf.ru/project/24-45-20002/).
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The research was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-45-20002, https://rscf.ru/project/24-45-20002/).
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-47-54

М.В. Пустовалова[1, 2], А.В. Смирнова[1], З. Нофал[1], Н.А. Дрожжин[3, 4], Е.В. Андреев[3, 4], И.Н. Фадейкина[3, 4], А.К. Чигасова[2, 5], С.В. Леонов[1], А.Н. Нечаев[3, 4], А.Н. Осипов[1, 2]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НАНОЧАСТИЦАМИ ЗОЛОТА, КОНЪЮГИРОВАННЫМИ С ГЛЮКОЗОЙ И ВКЛЮЧЕННЫМИ В ЦЕОЛИТО-ИМИДАЗОЛАТНЫЕ КАРКАСЫ 8 (ZIF-8)

[1] Московский физико-технический институт, Московская обл., Долгопрудный

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

[3] Объединенный институт ядерных исследований, Московская обл., Дубна

[4] Государственный университет «Дубна», Московская обл., Дубна

[5] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

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

РЕФЕРАТ

Цели: 1) Синтез и характеризация гибридных наночастиц золота, конъюгированных с глюкозой и включенных в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8) (Au-глюкоза-ZIF-8); 2) Оценка радиосенсибилизирующего действия синтезированных наночастиц в клетках рака молочной железы (РМЖ).

Материал и методы: Синтез наночастиц золота, конъюгированных с глюкозой и включенных в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8), проводился по оригинальной методике. Концентрации элементов анализировали на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой Expec 6000 методом градуировки. Геометрические параметры (диаметр, форма) наночастиц исследовали с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Биосовместимость наночастиц оценивали путем инкубации с компонентами периферической крови человека. Клетки РМЖ человека MDA-MB-231, MCF7 и РМЖ мыши 4T1 облучали на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия). Для оценки радиосенсибилизирующего действия наночастицы Au-глюкоза-ZIF-8 в концентрации 0,5 мкг/мл вносили за 1 ч до облучения. Клетки без наночастиц использовались в качестве контроля. Повреждения ДНК анализировали с помощью метода ДНК комет, клеточную метаболическую активность определяли с помощью AlamarBlue, общая клеточная масса оценивалась по способности сульфородамина Б связываться с белками. Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Статистическую значимость оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты: Впервые были проведены синтез и характеризация наночастиц золота, конъюгированных с глюкозой и включенных в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8). Синтезированные наночастицы проявили стабильность и безопасность в отношении эритроцитов и мононуклеарных клеток периферической крови человека. Синтезированные наночастицы вызывали статистически значимое увеличение образования повреждений ДНК, снижение клеточной метаболической активности и клеточной массы в облученных популяциях клеток линии MCF7. Однако в клетках линий MDA-MB-231 и 4T1 выраженные эффекты радиосенсибилизации не выявлены. В целом, было показано, что наночастицы Au-глюкоза-ZIF-8 могут быть использованы при разработки наноразмерных сенсибилизаторов для лучевой терапии РМЖ с учетом молекулярной гетерогенности различных типов опухолевых клеток.

Ключевые слова: *рак молочной железы, ионизирующее излучение, наночастицы золота, метталлоорганические каркасы, ZIF-8, радиосенсибилизаторы, оценка эффективности*

Для цитирования: Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Дрожжин Н.А., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Чигасова А.К., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н. Оценка эффективности радиосенсибилизации клеток рака молочной железы наночастицами золота, конъюгированными с глюкозой и включенными в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 47–54. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-47-54

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-47-54

M.V. Pustovalova[1, 2], A.V. Smirnova[1], Z. Nofal[1], N.A. Drozhzhin[3, 4], E.V. Andreev[3, 4], I.N. Fadeikina[3, 4], A.K. Chigasova[2, 5], S.V. Leonov[1], A.N. Nechaev[3, 4], A.N. Osipov[1, 2]

Evaluation of the Efficiency of Radiosensitization of Breast Cancer Cells by Gold Nanoparticles Conjugated with Glucose and Incorporated Into Zeolitic Imidazolate Frameworks 8 (ZIF-8)

[1] Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia

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

[3] Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Moscow Region, Russia

[4] Dubna State University, Dubna, Moscow Region, Russia

[5] N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

Contact person: A.N. Osipov, e-mail: andreyan.radbio@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: 1) Synthesis and characterization of hybrid gold nanoparticles conjugated with glucose and incorporated into zeolitic-imidazolate frameworks 8 (ZIF-8) (Au-glucose-ZIF-8); 2) Evaluation of the radiosensitizing effect of the synthesized nanoparticles in breast cancer cells.
Material and methods: Gold nanoparticles conjugated with glucose and incorporated into zeolitic-imidazolate frameworks 8 (ZIF-8) were synthesized using an original method. Element concentrations were analyzed using an Expec 6000 inductively coupled plasma atomic emission spectrometer using the calibration method. The geometric parameters (diameter, shape) of the nanoparticles were examined using transmission electron microscopy. The biocompatibility of the nanoparticles was assessed by incubation with human peripheral blood components. Human breast cancer cells MDA-MB-231, MCF7, and murine breast cancer 4T1 cells were irradiated using a RUB RUST-M1 X-ray biological system (Russia). To assess the radiosensitizing effect, Au-glucose-ZIF-8 nanoparticles at a concentration of 0.5 μg/ml were added 1 hour before irradiation. Cells without nanoparticles served as controls. DNA damage was analyzed using the comet assay, cellular metabolic activity was determined using AlamarBlue, and total cell mass was assessed by the protein binding capacity of sulforhodamine B. Statistical and mathematical data analysis was performed using GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Statistical significance was assessed using analysis of variance (ANOVA).
Results: Gold nanoparticles conjugated with glucose and incorporated into zeolitic-imidazolate frameworks 8 (ZIF-8) were synthesized and characterized for the first time. The synthesized nanoparticles demonstrated stability and safety with respect to human erythrocytes and peripheral blood mononuclear cells. The synthesized nanoparticles caused a statistically significant increase in DNA damage formation and a decrease in cellular metabolic activity and cell mass in irradiated MCF7 cell populations. However, no significant radiosensitizing effects were detected in MDA-MB-231 and 4T1 cell lines. Overall, it was demonstrated that Au-glucose-ZIF-8 nanoparticles can be used in the development of nanoscale sensitizers for radiotherapy of breast cancer cells, taking into account the molecular heterogeneity of various tumor cell types.

Keywords: *breast cancer, ionizing radiation, gold nanoparticles, metal-organic frameworks, ZIF-8, radiosensitizers, efficiency evaluation*

For citation: Pustovalova MV, Smirnova AV, Nofal Z, Drozhzhin NA, Andreev EV, Fadeikina IN, Chigasova AK, Leonov SV, Nechaev AN, Osipov AN. Evaluation of the Efficiency of Radiosensitization of Breast Cancer Cells by Gold Nanoparticles Conjugated with Glucose and Incorporated Into Zeolitic Imidazolate Frameworks 8 (ZIF-8). Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):47–54. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-47-54

Введение

В 2025 г. за разработку металлоорганических каркасов (или MOF – metal-organic frameworks) была присуждена Нобелевская премия в области химии [1]. MOF представляют собой большую группу кристаллических материалов с очень высокой пористостью (до 90% свободного объема) и огромной внутренней поверхностью, превышающей 6000 м²/г, что делает их привлекательной моделью в различных областях исследований, в том числе в биомедицине [2, 3]. Среди них цеолитные имидазолатные каркасы-8 (ZIF-8) выделяются как широко используемые MOF, известные своей высокой стабильностью в водных средах благодаря сильному взаимодействию между входящими в его состав ионами цинка (Zn2+) и 2-метилимидазолом (2-MIM) [4]. Наночастицы ZIF-8 используются в таких передовых областях, как адресная доставка лекарств в раковые клетки, поскольку их структура чувствительна к изменениям pH, что может спровоцировать высвобождение инкапсулированных лекарственных веществ [5]. Кроме того, опухоли характеризуются так называемым EPR-эффектом (Enhanced Permeability and Retention effect) – механизмом пассивного нацеливания наночастиц на опухоли за счёт повышенной проницаемости сосудов опухолевой ткани и сниженной лимфатической дренажной функции. В опухолях сосуды имеют большие поры и дефекты, что позволяет наночастицам размером около 100–200 нм проникать и накапливаться в межклеточном пространстве. При этом уменьшенный лимфатический отток задерживает частицы в опухоли, усиливая их удержание.

Благодаря своей высокой пористости и способности к поверхностной функционализации, ZIF-8 также способны формировать гетероструктуры с различными металлами, в т.ч. обладающими высоким атомным номером (Z). Эта способность делает их привлекательными для использования в качестве радиосенсибилизаторов при лучевой терапии опухолей, поскольку металлы с высоким Z, такие как золото, лучше поглощают ионизирующее излучение, что приводит к образованию вторичных электронов, оксидативному стрессу и повреждению ДНК [6]. Такие модифицированные наносистемы уже показали свою эффективность в отношении немелкоклеточного рака легкого [7, 8].

В данном исследовании была впервые проведена оценка эффективности наночастиц золота, включенных в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8) и модифицированных глюкозой (Au-глюкоза-ZIF-8) в качестве радиосенсибилизаторов клеток рака молочной железы.

Материалы и методы

Синтез и характеристика наночастиц Au-глюкоза- ZIF-8

70 мл воды (использовали деионизированную воду Milli-Q, Millipore с удельным сопротивлением 17 МОм•см при 22°C) нагрели до 50°C и последовательно добавили 0,07 г ПВП 60 кДа (Sigma Aldrich), растворённого в 2 мл воды, 270 мкл раствора H[AuCl4] (≥49,0%(Au), Acros Organics) 113 мМ, 0,0525 г глюкозы моногидрата (99,5%, ЛенРеактив), растворённой в 2 мл воды и 175 мкл 1М NaOH (ХЧ, ЛенРеактив). Грели в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 1 М уксусную кислоту (99,7%, PanReac) до достижения pH 7. Далее к 20 мл золотых наночастиц последовательно с интервалом 30 с добавляли 2 мл 0,4 М 2-метилимидазола (99%, Sigma Aldrich), 2 мл 0,05 М $Zn(NO_3)2{\cdot}6H_2O$ (ХЧ, Химреактивснаб) и оставляли при перемешивании на 30 мин.

Все образцы наночастиц очищали на ультрафильтре из полисульфона (100 кДа) с использованием препаративной системы тангенциальной фильтрации, разработанной в НХП ЦПФ (ЛЯР) ОИЯИ. Для подачи раствора использовали 5-роликовый перистальтический насос (Heidolph). Объемный расход раствора составил 2,56 мл/с, давление на входе в ячейку 1,5 бар, линейная скорость потока вблизи поверхности мембраны составила 3,2 м/с. Образцы концентрировались с 20 мл до 9 мл 3 раза с промежуточным разбавлением концентрата.

Спектры поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях коллоидных растворов после фильтрации регистрировали на двухлучевом спектрофотометре

(Evolution 600, Thermo Scientific). Измерения проводили при комнатной температуре с длиной оптического пути 1 см и шириной щели 2 нм.

Концентрации элементов анализировали на атомно-эмиссионном спектрометре (АЭС) с индуктивно связанной плазмой Expec 6000 методом градуировки.

Геометрические параметры (диаметр, форма) наночастиц исследовали с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на микроскопе Talos F200iS/TEM (Thermo Scientific) при ускоряющем напряжении 200 кВ. В качестве подложки использовали медную сетку с тонкой пленкой аморфного углерода (SPI Supplies). Для осаждения наночастиц сетку погружали в раствор, извлекали и высушивали. Размеры наночастиц рассчитывали по микрофотографиям с помощью программы JMicroVision 1.3.4.

Оценка совместимости и биобезопасности синтезированных наночастиц

Оценивалась гемолитическая активность наночастиц на эритроцитах крови человека, полученных от здоровых доноров с учетом информированного согласия. Образец цельной крови объемом 2 мл смешивали с 4 мл фосфатно-солевого буфера Дульбекко (D-PBS), а затем центрифугировали при 3000 об./мин в течение 5 мин для выделения эритроцитов. Эритроциты далее промывали пять раз 10 мл D-PBS, после чего 0,18 мл разведенной суспензии эритроцитов смешивали с 0,02 мл суспензии наночастиц в концентрации 5 мкг/мл. Добавление дистиллированной воды и D-PBS использовалось в качестве положительной (100% лизис) и отрицательной (0% лизис) группы, соответственно. После инкубации при 37°C в течение 4 ч образцы центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об./мин, 100 мкл супернатанта всех образцов переносили в 96-луночный планшет и измеряли оптическую плотность при 540 нм с помощью микропланшетного ридера CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия). Степень гемолиза рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент гемолиза} = \frac{(\text{OD(тест)} - \text{OD(отрицательный)}_{\text{контроль}})}{(\text{OD(положительный)}_{\text{контроль}} - \text{OD(отрицательный)}_{\text{контроль}})} \times \times 100\,\%\,. \quad (1)$$

Оценка жизнеспособности (метаболической активности) лимфоцитов и клеток РМЖ

Лимфоциты выделяли из свежей крови человека с использованием градиента фиколла. Суспензию лимфоцитов, разбавленную в среде RPMI1640, вносили в лунки 96-луночного планшета в концентрации 100 тыс клеток/100 мкл суспензии/лунку. Добавляли наночастицы до конечной концентрации 0,5 мкг/мл и инкубировали в течение 24 ч при 37°C в CO_2-инкубаторе

Для анализа метаболической активности клетки РМЖ высаживали в 96-луночный планшет по 10^4 клеток/лунка. Через 1 ч после добавления наночастиц клетки облучали в дозе 1 Гр и инкубировали 48 ч при 37°C и 5% CO_2.

По прошествии инкубации, к клеткам добавляли реагент AlamarBlue™ (Cell Viability Reagent, Invitrogen, США, кат. № DAL1100) в объеме 1/10 от общего объема среды в лунках и инкубировали в течение 3 ч при температуре 37°C и 5% CO_2. Интенсивность флуоресценции анализировали с помощью планшетного многофункционального анализатора CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия) при длине волны 560/580 нм. Относительную жизнеспособность клеток рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Жизнеспособность клеток} = \frac{\text{Интенсивность флуоресценции обработанных клеток}}{\text{Интенсивность флуоресценции контрольных клеток}} \times 100\% \quad (2)$$

Культивирование клеток рака молочной железы

В работе использовали линии клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 (ER-/PR-/EGFR+/HER2), MCF7 (ER+/PR+/EGFR-/HER2-) и 4T1 (клеточная линия рака молочной железы, полученная от мыши линии BALB/c). Клетки культивировали в среде DMEM (Панэко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, L-глутамина и 1% пенициллина/стрептомицина (Панэко, Россия) при температуре 37°C и 5% CO_2.

Облучение

Облучение клеток проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями с мощностью дозы 0,85 Гр/мин (напряжение 200 кВ, сила тока 5 мА, алюминиевый фильтр 1,5 мм).

Анализ повреждений ДНК

Степень поврежденности ДНК, анализируемая методом ДНК-комет, оценивается по увеличению количества ДНК, мигрировавшей из ядерной области, и расстоянию ее миграции после проведения электрофореза ДНК иммобилизованных в агарозу единичных клеток [9, 10]. После инкубации с наночастицами клетки снимали с поверхности культурального пластика с помощью TrypLE™ Express (Life Technologies Corporation, NY, USA). Суспензию клеток смешивали с агарозой с низкой температурой плавления и наносили на предметные стекла, предварительно покрытые агарозой с нормальной температурой плавления, и оставляли в течение 10 мин при +4°C для затвердевания. После этого стекла с клетками покрывали культуральной средой и облучали в дозе 2 Гр. Сразу после облучения стекла переносили в лизирующий буфер (2,5 M NaCl, 100 мМ EDTA, 20 мМ Tris–HCl, pH 10,0, 1% Triton X-100, 10% DMSO) на 1 ч. Затем стекла помещали в камеру для электрофореза в щелочном буфере (300 мМ NaOH, 1 мМ EDTA, pH > 13,0) для денатурации ДНК и выявления однонитевых разрывов, щелочно-лабильных участков и неполных участков репарации. Электрофорез проводили при 0,75 В/см и 4°C в течение 20 мин. После этого стекла нейтрализовали тремя промывками в 0,4 М буфере Tris–HCl, pH 7,4. Стекла слегка подсушивали и фиксировали (70% этанол, 10 мин). Для окрашивания ДНК использовали SybrGreen I (Invitrogen). Визуализацию комет ДНК проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Япония) с высокочувствительной камерой ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Германия). На каждом стекле регистрировали 100 комет. Для анализа микрофотографий комет ДНК применяли программу CASP 1.2.2 (CASPlab). В качестве критерия повреждения ДНК использовали Olive tail moment, который представляет собой произведение процента ДНК в хвосте и расстояния от центра ядра до центра плотности ДНК в хвосте кометы, измеренное в пикселах.

Анализ клеточной массы

Клетки РМЖ высевали в 96-луночные планшеты в количестве 10^4 клеток на лунку. Через 24 ч вносили наночастицы и нкубировали в течение 1 ч с последующим облучением клеток в дозе 10 Гр. После облучения клетки инкубировали в CO_2-инкубаторе при 37°C в течение 48 ч. Клетки фиксировали добавлением по 100 мкл 10% трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и инкубировали в течение одного часа при комантной температуре для эффективного осаждения клеточных белков. После этого раствор ТХУ удаляли, а планшеты высушивали на воздухе перед добавлением в каждую лунку по 100 мкл 0,057% раствора SRB. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин для связывания красителя с клеточными белками. Несвязавшийся краситель смывали 1%-ной уксусной кислотой, а связанный краситель SRB растворяли добавлением 200 мкл 10 мМ Трис (pH = 10,5) в каждую лунку. Оптическую плотность (ОП) измеряли при длине волны 510 нм с помощью планшетного ридера CLARIOstar (BMG LABTECH, Германия). Изменение клеточной массы рассчитывали относительно ОП 510 нм в контрольных лунках (необработанные клетки).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием *t*-критерия Уэлча и двухфакторного дисперсионного анализа с поправкой для множественных сравнений в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США). Результаты представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение по результатам трёх независимых экспериментов, если не указано иное.

Результаты и обсуждение

Характеризация композитных наночастиц

На рис. 1 а представлен спектр поглощения композитных наночастиц Au-глюкоза-ZIF-8, на котором присутствует пик плазмонного резонанса при 520 нм, характерный для наночастиц золота. Также на спектре наблюдается увеличение поглощения в ультрафиолетовой области, что может быть связано с присутствием ZIF-8 в композитном материале.

По данным ПЭМ, размер наночастиц ZIF-8 в составе композита составил 62 ± 12 нм. На рис. 1 б, в можно наблюдать, что наночастицы золота локализованы на наночастицах ZIF-8. Концентрация золота и цинка в составе Au-глюкоза-ZIF-8, оцениваемая методом АЭС, составила 35 и 250 мг/л соответственно.

Биосовместимость синтезированных наночастиц

Для оценки гемолитической активности наночастиц проводили тестирование при концентрациях 0,5 и 2,5 мкг/мл. Степень разрушения эритроцитов определяли по оптической плотности при длине волны 540 нм, что отражает уровень высвобожденного гемоглобина. Результаты сравнивали с положительным контролем (100% лизис в воде) и отрицательным контролем (0% лизис в PBS). Инкубация эритроцитов с Au-глюкоза-PVP-ZIF-8 вызвала крайне низкий гемолиз при обеих концентрациях, сопоставимый или ниже контрольных значений (рис. 2 а, б). Итоговые показатели гемолиза эритроцитов представлены в табл. 1. Полученные результаты свидетельствуют о высокой биосовместимости наночастиц для внутривенного применения, так как уровень гемолиза намного ниже установленного порогового значения ASTM E2524-08 в 5%.

Таблица 1

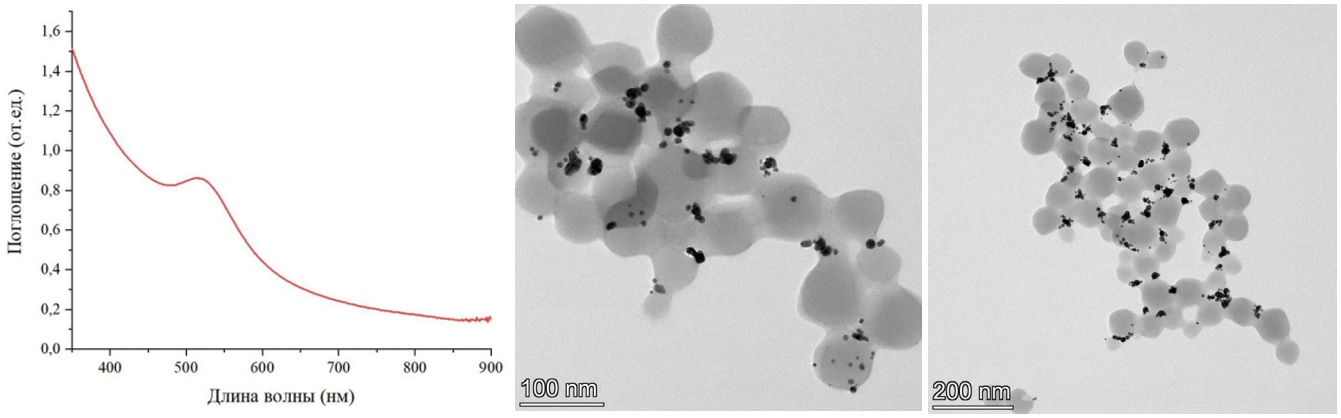
Процент гемолиза, вызванного наночастицами. % гемолиза, среднее значение ± стандартное отклонение

The percentage of hemolysis caused by nanoparticles. % hemolysis, mean value ± standard deviation

	Au-глюкоза-ZIF-8	
	0,5 мкг/мл	2,5 мкг/мл
Донор 1	1,84±1,28	1,22±0,3
Донор 2	0	0
Донор 3	0	0,04±0,15

Влияние наночастиц на образование повреждений ДНК

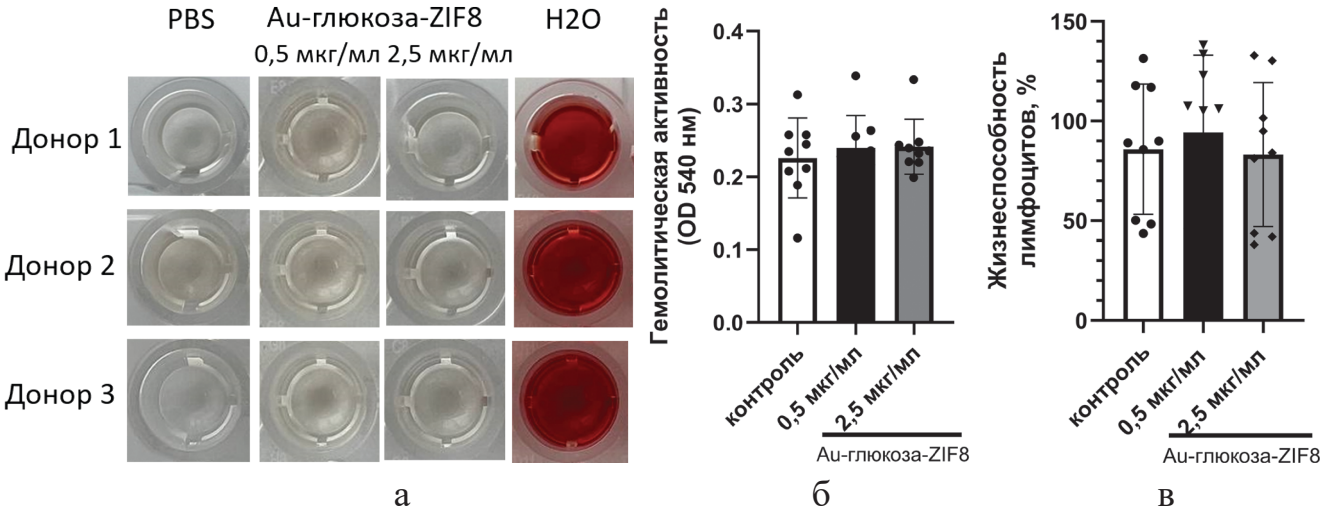
При воздействии ионизирующего излучения на клетки, поглотившие наночастицы с высоким Z, происходит генерация активных форм кислорода, которые вызывают повреждения ДНК, включая одноцепочечные разрывы. Эти повреждения запускают механизмы репарации ДНК, которые требуют энергозатрат и вызывают метаболическое перепрограммирование клеток. В результате предварительная инкубация с наночастицами может усиливать повреждение ДНК при дальнейшем радиационном облучении, усиливая радиосенсибилизирующий эффект и снижая жизнеспособ-



а б в

Рис. 1. Характеризация наночастиц Au-глюкоза-ZIF-8. Спектр поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях (а). Микрофотографии наночастиц, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии (б), (в). Шкала 100 нм и 200 нм

Fig. 1. Characterization of Au-glucose-ZIF-8 nanoparticles. UV-visible absorption spectra (a). Transmission electron micrographs of the nanoparticles (б), (в). Scale bars: 100 nm and 200 nm



а б в

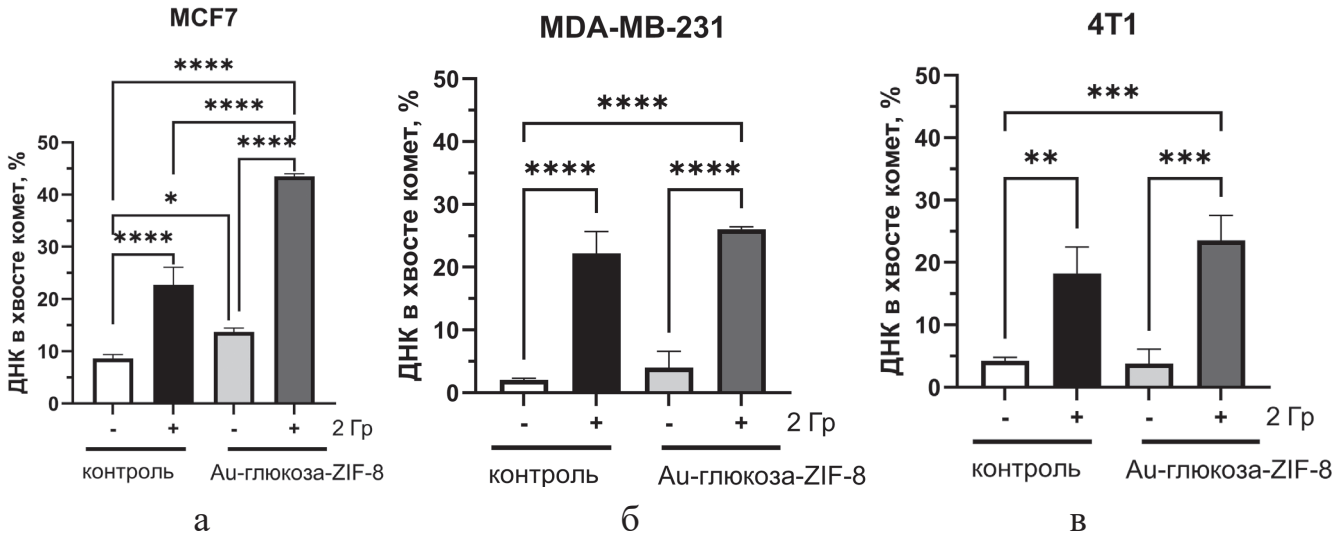
Рис. 2. Исследование биосовместимости наночастиц Au-глюкоза-PVP-ZIF-8 в условиях *in vitro*. На панели (а) представлены фотографии лунок с супернатантом эритроцитов после воздействия наночастиц в концентрациях 0,5 и 2,5 мкг/мл на протяжении 4 ч. PBS и H_2O использовали в качестве отрицательного и положительного контролей соответственно. На графике (б) показаны значения оптической плотности, измеренные при длине волны 540 нм. Рисунок (в) отображает оценку доли живых лимфоцитов после 24-часовой инкубации с этими золотыми наночастицами при тех же концентрациях. Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение для трёх доноров в трёх повторах

Fig. 2. *In vitro* biocompatibility study of Au-glucose-PVP-ZIF-8 nanoparticles. Panel (a) shows photographs of wells with red blood cell supernatant after exposure to nanoparticles at concentrations of 0.5 and 2.5 μg/mL for 4 hours. PBS and H_2O were used as negative and positive controls, respectively. Subfigure (б) shows the optical density values measured at a wavelength of 540 nm. Subfigure (в) displays the estimated proportion of viable lymphocytes after 24-hour incubation with these gold nanoparticles at the same concentrations. Data are presented as mean values ± standard deviation for three donors tested in triplicate

ность опухолевых клеток. Для радиобиологических исследований с клеточными линиями рака молочной железы выбрали концентрацию наночастиц 0,5 мкг/мл. Наночастицы Au-глюкоза-ZIF-8 влияют на образование повреждений ДНК в клетках РМЖ, увеличивая их количество в популяции облученных клеток (рис. 3). Наиболее эффективными наночастицы оказались в отношении клеток MCF7, вызывая увеличение поврежденной ДНК на 21%, т.е. в 2 раза по сравнению с облученными клетками без наночастиц ($p \leq 0{,}0001$). Гораздо менее выраженные результаты были получены в клетках MDA-MB-231 и 4T1, где наночастицы приводили к увеличению радиационно-индуцированных однонитевых разрывов ДНК всего на 4% и 5% соответственно.

Влияние наночастиц на метаболическую активность (жизнеспособность) облученных клеток

Жизнеспособность клеток оценивали через 48 ч после облучения в дозе 1 Гр с помощью красителя Alamar Blue, который переходит из окисленного, нефлуоресцентного, синего состояния в восстановленное, флуоресцентное, розовое состояние под влиянием митохондриальных и цитоплазматических ферментов [11]. Таким образом, метаболическая активность кле-



а б в

Рис. 3. Образование повреждений ДНК в клетках рака молочной железы, обработанных Au-глюкоза-ZIF-8, оцененное сразу после облучения в дозе 2 Гр. Изменения процентного содержания ДНК в хвосте (%) в клетках MCF7, MDA-MB-231 и 4T1, инкубированных с наночастицами Au-глюкоза-ZIF-8 в концентрации 0,5 мкг/мл, сразу после облучения в дозе 2 Гр. Данные представлены в виде средних значений ± стандартная погрешность среднего. ** $p < 0{,}01$, *** $p \leq 0{,}001$, **** $p \leq 0{,}0001$

Fig. 3. DNA damage formation in breast cancer cells treated with Au-glucose-ZIF-8, assessed immediately after irradiation with 2 Gy. Changes in the percentage of tail DNA (%) in MCF7, MDA-MB-231, and $4T_1$ cells incubated with Au-glucose-ZIF-8 NPs at a concentration of 0.5 μg/mL immediately after irradiation with 2 Gy. Data are presented as mean ± standard error of the mean. ** $p < 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$

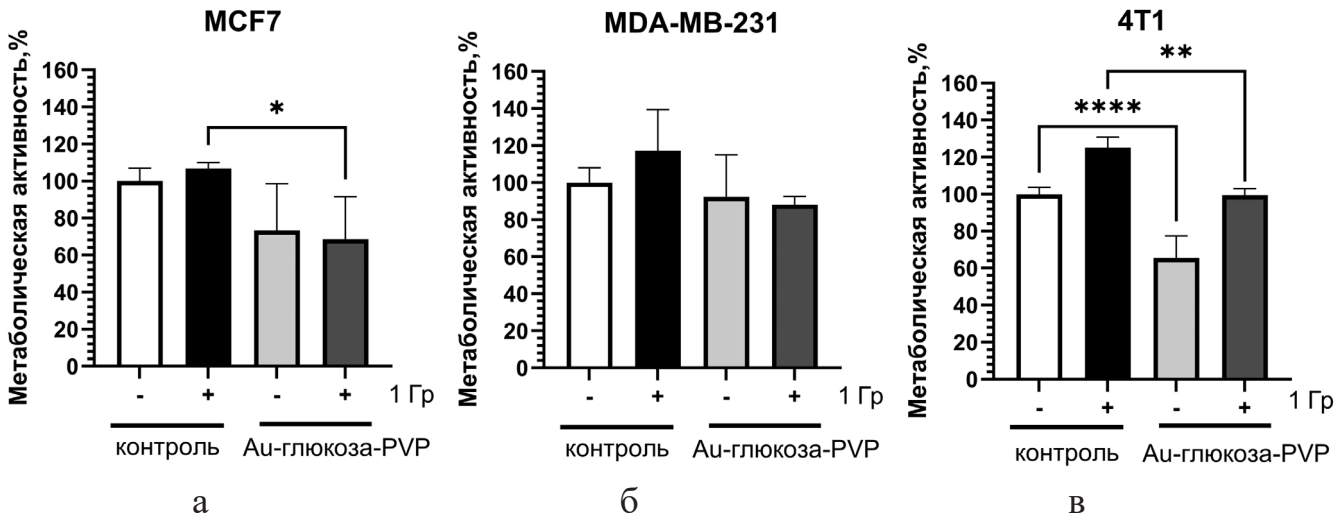


Рис. 4. Для анализа изменений метаболической активности клеток MCF7, MDA-MB-231 и 4T1, инкубированных с наночастицами Au-глюкоза-ZIF-8 в концентрации 0,5 мкг/мл, использовали метод с красителем Alamar Blue. Метаболическую активность измеряли через 48 ч после облучения дозой 1 Гр. Данные представлены как среднее значение ± стандартная погрешность среднего. Данные нормализованы по отношению к контрольным образцам без обработки (0 Гр без наночастиц). * $p < 0,05$; ** $p \leq 0,01$, **** $p \leq 0,0001$

Fig. 4. The Alamar Blue dye assay was used to analyze changes in metabolic activity in MCF7, MDA-MB-231, and 4T1 cells incubated with Au-glucose-ZIF-8 nanoparticles at a concentration of 0.5 μg/mL. Metabolic activity was measured 48 hours after irradiation with 1 Gy. Data are presented as mean ± SEM. Data are normalized to untreated control samples (0 Gy without NPs). * $p < 0.05$; ** $p \leq 0.01$, **** $p \leq 0.0001$

ток фиксируется по изменению цвета и флуоресценции. Обработка наночастицами Au-глюкоза-ZIF-8 вызвала уменьшение метаболической активности клеток MCF7, MDA-MB-231 и 4T1 на 27%, 7,5% и 34,5% ($p \leq 0,0001$) соответственно, по сравнению с контролем (рис. 4). При этом предварительная инкубация с наночастицами дополнительно усиливала радиационно-индуцированное снижение метаболической активности клеток на 38% в популяции MCF7 ($p < 0,05$), на 29% в MDA-MB-231 и на 25,6% в 4T1 ($p \leq 0,01$) по сравнению с облученными без наночастиц клетками, несмотря на увеличенную метаболическую активность этих клеток после облучения в дозе 1 Гр.

Эти данные подтверждают цитотоксические и радиосенсибилизирующие эффекты наночастиц в исследуемых линиях РМЖ. Основным механизмом радиосенсибилизирующего действия наночастиц на основе металлов с высоким атомным номером (Z) является генерация вторичных электронов при воздействии ионизирующего излучения. Атомы металлов с высоким Z эффективно поглощают энергию излучения и испускают фотоэлектроны и комптоновские электроны, что приводит к увеличению плотности ионизации вблизи клетки [12]. Эти вторичные электроны взаимодействуют с водой, вызывая образование активных форм кислорода (АФК), которые усиливают повреждение ДНК и повышают чувствительность опухолевых клеток к радиации. Использование наночастиц Au-глюкоза-PVP-ZIF-8 нивелирует попытку клеток РМЖ устранить повреждения ДНК за счет активации метаболизма и может приводить к радиационно-индуцированной гибели клеток.

Изменение клеточной массы под влиянием наночастиц

Для комплексного анализа изменений клеточной массы под воздействием наночастиц использовали анализ с использованием сульфородамина Б (SRB) [13]. Этот метод позволяет оценить плотность клеток по содержанию клеточного белка. Сульфородамин Б связывается с клеточными белками, и интенсивность окрашивания отражает количество клеток, что помогает измерить общий эффект воздействия веществ на клеточную массу или пролиферацию. Такой анализ информативен для оценки цитотоксичности и мониторинга изменений клеточной популяции при исследовании наночастиц.

Уже через 24 ч после облучения наблюдалось статистически значимое снижение клеточной массы MCF7 по сравнению с контрольными клетками ($p \leq 0,001$). Под влиянием наночастиц Au-глюкоза-ZIF-8 клеточная масса снизилась еще больше ($p \leq 0,01$, по сравнению с облученным контролем без наночастиц) (рис. 5). Через 48 ч после облучения клеточная масса MCF7 продолжила снижаться, однако значимых различий между клетками с наночастицами и без них уже не наблюдалось. Клетки MDA-MB-231, наоборот, продемонстрировали увеличение клеточной массы под влиянием облучения как через 24 ч ($p \leq 0,01$), так и через 48 ч ($p \leq 0,0001$) по сравнению с контролем. При этом наночастицы неожиданным образом внесли дополнительный вклад в увеличение клеточной массы после облучения ($p \leq 0,05$). Однако через 48 ч после воздействия 10 Гр наночастицы внесли вклад в снижение уровня клеточной массы ($p \leq 0,01$). Схожие изменения наблюдались в клетках 4T1, где первоначальное увеличение клеточной массы через 24 ч после облучения сменилось ее снижением через 48 ч инкубации. При этом наночастицы неожиданным образом внесли дополнительный вклад в увеличение клеточной массы через 24 ч после облучения ($p \leq 0,05$). Схожие изменения наблюдались в клетках 4T1, где начальное увеличение клеточной массы через 24 ч после облучения сменилось ее снижением через 48 ч инкубации. При этом статистически значимых различий между облученными клетками с наночастицами и без них не наблюдалось (рис. 5). В целом можно заключить, что увеличение клеточной массы MDA-MB-231 и 4T1 через 24 ч после облучения в дозе 10 Гр может быть связано с попыткой этих клеток устранить повреждения за счет усиленного метаболизма, что в конечном счете истощает ее и приводит к гибели через активацию PARP.

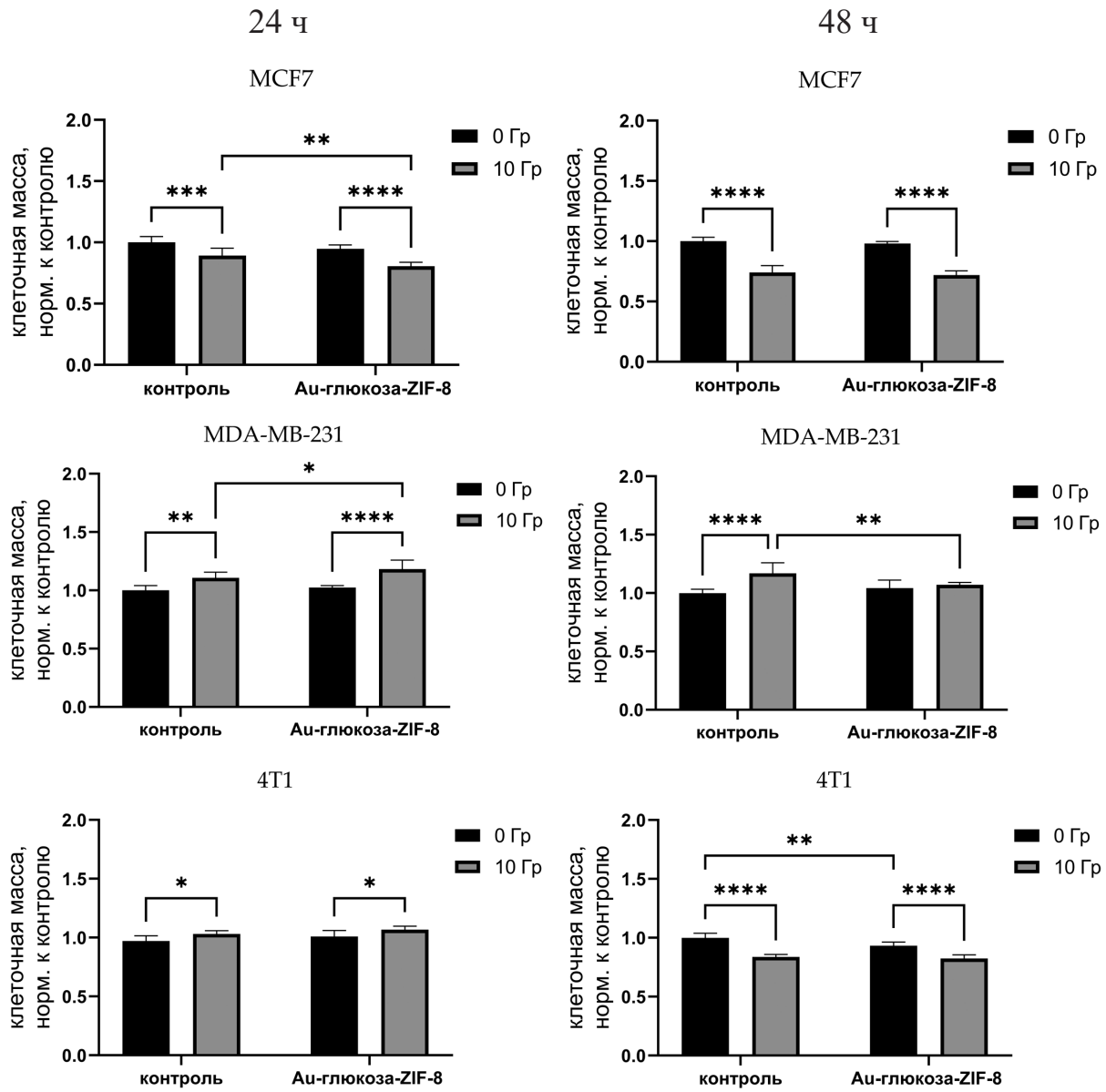


Рис. 5. Анализ клеточной массы. Гистограмма изменения содержания массы клеток MCF7, MDA-MB-231 и 4T1, инкубированных с 0,5 мкг/мл Au-глюкоза-ZIF-8 через 24 ч и 48 ч после облучения в дозе 10 Гр. Данные представлены в виде средних значений клеточной массы, нормализованной к контрольным клеткам без наночастиц ± стандартное отклонение. * $p \leq 0{,}05$, ** $p \leq 0{,}01$, *** $p \leq 0{,}001$, **** $p \leq 0{,}0001$

Fig. 5. Cell mass analysis. Histogram of changes in cell mass content of MCF7, MDA-MB-231, and 4T1 cells incubated with 0.5 μg/mL Au-glucose-ZIF-8 at 24 and 48 hours after irradiation at a dose of 10 Gy. Data are presented as mean cell mass values normalized to control cells without nanoparticles ±standard deviation. * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$

Заключение

Впервые были проведены синтез и характеризация наночастиц золота, конъюгированными с глюкозой и включенными в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8). Синтезированные наночастицы Au-глюкоза-ZIF-8 в концентрации 0,5 мкг/мл и 2,5 мкг/мл обладают хорошей биосовместимостью с компонентами периферической крови и безопасны для проведения *in vivo* экспериментов. Их радиосенсибилизирующая активность проявилась при рентгеновском облучении клеток РМЖ линии MCF7. Наночастицы приводили к увеличению количества повреждений ДНК и одновременному снижению метаболической активности в клетках РМЖ под влиянием облучения. Однако в клетках линий MDA-MB-231 и 4T1 выраженные эффекты радиосенсибилизации не выявлены. В целом, было показано, что наночастицы Au-глюкоза-ZIF-8 могут быть использованы при разработки наноразмерных сенсибилизаторов для лучевой терапии РМЖ с учетом молекулярной гетерогенности различных типов опухолевых клеток.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Мутали Алишеру, сотруднику Лаборатории ядерных реакций им. Г.Н. Флёрова Объединенного института ядерных исследований за помощь в исследовании образцов методом просвечивающей электронной микроскопии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Castelvecchi D., Naddaf M. Chemistry Nobel for Scientists Who Developed Massively Porous ‘Super Sponge’ Materials. Nature. 2025;646;8085:522-3. Doi: 10.1038/d41586-025-03195-1.
2. Zhou H-C., Long J.R., Yaghi O.M. Introduction to Metal–Organic Frameworks. Chemical Reviews. 2012;112;2:673-4. Doi: 10.1021/cr300014x.
3. Bhattacharyya P., Pudake R.N., Chakrabarti S. A Silver Functionalized ZIF-8 Derived Heterostructure with Excellent Visible-Light-Driven Photocatalytic Removal of Antibiotics. Frontiers in Nanotechnology. 2025;7:1477247. Doi: 10.3389/fnano.2025.1477247.
4. Wang Y., Zeng M., Fan T., Jia M., Yin R., Xue J., et al. Biomimetic ZIF-8 Nanoparticles: a Novel Approach for Biomimetic Drug Delivery Systems. Int J Nanomedicine. 2024;19:5523-44. Doi: 10.2147/IJN.S462480.
5. Mirzanejad S., Bagherzadeh M., Bayrami A., Daneshgar H., Bahrami A., Mahdavi M. Improving the Drug Delivery Performance of ZIF-8 with Amine Functionalization as a 5-Fluorouracil Nanocarrier. Scientific Reports. 2025;15;1:18793. Doi: 10.1038/s41598-025-03542-2.
6. Korman D.B., Ostrovskaya L.A., Bluhterova N.V., Rykova V.A., Fomina M.M. Gold Nanoparticles as Potential Radiosensitizing and Cytotoxic Agents. Biophysics. 2022;66;6:1046-58. Doi: 10.1134/s0006350921060063.
7. Yang R., Xie H., Wu H., Liu X., Luo J., Han L., et al. Cisplatin-Encapsulated Zeolitic Imidazolate Framework-8 Nanosystem Enhanced Radiosensitivity of Non-Small Cell Lung Cancer. Scientific Reports. 2025;15;1:12663482. Doi: 10.1038/s41598-025-27104-8.
8. Liu J., Liu C., Tang J., Chen Q., Yu Y., Dong Y., et al. Synergistic Cerium Oxide Nanozymes: Targeting DNA Damage and Alleviating Tumor Hypoxia for Improved NSCLC Radiotherapy Efficiency. Journal of Nanobiotechnology. 2024;22;1:25. Doi: 10.1186/s12951-023-02196-4.
9. Osipov A., Arkhangelskaya E., Vinokurov A., Smetanina N., Zhavoronkov A., Klokov D. DNA Comet Giemsa Staining for Conventional Bright-Field Microscopy. International journal of Molecular Sciences. 2014;15;4:6086-95. Doi: 10.3390/ijms15046086.
10. Зрилова Ю.А., Чигасова А.К., Игнатов М.А., Воробьёва Н.Ю., Осипов А.А., Сабуров В.О., Казаков Е.И., Корякин С.Н., Федотов Ю.А., Бушманов А.Ю., Осипов А.Н. Низкая эффективность репарации ДНК в лимфоцитах периферической крови человека, облучённых ex vivo нейтронами с энергией 14,1 МэВ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т.70. №2. С. 23-26 [Zrilova Yu.A., Chigasova A.K., Ignatov M.A., Vorob’yova N.Yu., Osipov A.A., Saburov V.O., Kazakov Ye.I., Koryakin S.N., Fedotov Yu.A., Bushmanov A.Yu., Osipov A.N. Low Efficiency of DNA Repair in Human Peripheral Blood Lymphocytes Irradiated ex Vivo with 14.1 MeV Neutrons. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost’* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70;2:23-26 (In Russ.)]. Doi: 10.33266/1024-6177-2025-70-2-23-26.
11. Rampersad SN. Multiple Applications of Alamar Blue as an Indicator of Metabolic Function and Cellular Health in Cell Viability Bioassays. Sensors (Basel). 2012;12;9:12347-60. Doi: 10.3390/s120912347.
12. Carter J.D., Cheng N.N., Qu Y., Suarez G.D., Guo T. Nanoscale Energy Deposition by X-Ray Absorbing Nanostructures. J Phys Chem B. 2007;111;40:11622-5. Doi: 10.1021/jp075253u.
13. Orellana E.A., Kasinski A.L. Sulforhodamine B (SRB) Assay in Cell Culture to Investigate Cell Proliferation. Bio Protoc. 2016;6;21. Doi: 10.21769/BioProtoc.1984.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-45-20002, https://rscf.ru/project/24-45-20002/).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. The research was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-45-20002, https://rscf.ru/project/24-45-20002/).

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

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-55-60

Д.В. Арефьева, С.В. Натха, В.Б. Фирсанов, А.В. Петушок, Н.М. Воробьева

ОБОСНОВАНИЕ МЕР ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ КОНТРОЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЭКВИВАЛЕНТНЫХ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОГО СУДОСТРОЕНИЯ И СУДОРЕМОНТА

Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины ФМБА России, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Дарья Владимировна Арефьева, e-mail: lab1niipmm@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка практических рекомендаций по индивидуальному дозиметрическому контролю эквивалентной дозы облучения работников предприятий атомного судостроения и судоремонта с учетом обновления законодательства в сфере радиационной безопасности.
Материал и методы: Предмет исследования – дозы облучения работников предприятия атомного судостроения и судоремонта, относящихся к различным профессиональным группам – дефектоскописты гамма- и рентгенографирования, переработчики радиоактивных отходов, слесари-монтажники. Проведен ретроспективный анализ годовых индивидуальных эффективных доз облучения работников (42 человека) за период 2019–2023 гг. Индивидуальные эквивалентные дозы облучения определяли с использованием термолюминесцентных дозиметров ДТЛ-02, МКД (тип А) и МКД (тип Б), установленных на груди, на уровне глаз и кистях рук работников соответственно.
Результаты: Максимальные значения индивидуальных эквивалентных доз за период ношения дозиметра зарегистрированы у дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования: в хрусталике глаза – от 0,26 до 5,73 мЗв, на все тело – до 1,21 мЗв, на кисти рук – до 2,20 мЗв, у переработчиков радиоактивных отходов дозы значительно ниже (в хрусталике – от 0,01 до 0,34 мЗв), у слесарей-монтажников – наименьшие значения. Наибольший риск превышения нового годового предела (20 мЗв в хрусталике глаза) установлен для дефектоскопистов (63 %). Анализ годовых индивидуальных эффективных доз облучения работников за 2019–2023 гг. показывает необходимость внедрения индивидуального контроля для дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования. Предложены рекомендации по организации индивидуального контроля: обязательное применение дозиметров для дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования, использование современных ТЛД-дозиметров (например, EYE-D), групповой контроль рабочих зон, применение нескольких точек измерения для повышения точности.
Заключение: Установлено, что дефектоскописты гамма- и рентгенографирования подвергаются максимальным дозовым нагрузкам по сравнению с другими группами персонала предприятия атомного судостроения и судоремонта. Необходимо внедрение индивидуального контроля эквивалентной дозы в хрусталике глаза для данной категории специалистов; для остальных групп персонала предприятия целесообразно временное введение контроля при внедрении новых производственных технологий. Полученные результаты могут быть использованы для совершенствования системы радиационной безопасности в судостроительной отрасли.

Ключевые слова: *персонал, индивидуальный эквивалент дозы, термолюминесцентный дозиметр, доза облучения хрусталика глаза, предприятия атомного судоремонта*

Для цитирования: Арефьева Д.В., Натха С.В., Фирсанов В.Б., Петушок А.В., Воробьева Н.М. Обоснование мер по совершенствованию контроля индивидуальных эквивалентных доз облучения персонала предприятий атомного судостроения и судоремонта // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 55–60. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-55-60

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-55-60

D.V. Arefeva, S.V. Natha, V.B. Firsanov, A.V. Petushok, N.M. Vorobyeva

Substantiation of Measures to Improve the Control of Individual Equivalent Radiation Doses for Personnel of Nuclear Shipbuilding and Ship Repair Enterprises

Research Institute of Industrial and Maritime Medicine, St-Petersburg, Russia

Contact person: D.V. Arefeva, e-mail: lab1niipmm@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To develop practical recommendations for individual dosimetric control of the equivalent dose of radiation exposure for employees of nuclear shipbuilding and shiprepair enterprises, taking into account the updated legislation in the field of radiation safety.
Material and methods: The subject of the study is the radiation doses of employees of a nuclear shipbuilding and shiprepair enterprise belonging to various professional groups: gamma and X-ray flaw detectors, radioactive waste processors, and fitters. A retrospective analysis of the annual individual effective radiation doses of employees (42 people) for the period 2019–2023 was conducted. Individual equivalent radiation doses were determined using thermoluminescent dosimeters DTL-02, MKD (type A), and MKD (type B), which were placed on the chest, at eye level, and on the hands of the employees, respectively.
Results: The maximum values of individual equivalent doses during the period of wearing the dosimeter were recorded for gamma and X-ray flaw detectors: from 0.26 to 5.73 mSv in the lens of the eye, up to 1.21 mSv on the entire body, and up to 2.20 mSv on the hands. The doses for radioactive waste processors were significantly lower (from 0.01 to 0.34 mSv in the lens of the eye), and the doses for fitters were the lowest. The greatest risk of exceeding the new annual limit (20 mSv in the lens of the eye) was observed for flaw detectors (63 %). The analysis of the annual individual effective radiation doses of employees for the period 2019–2023 indicates the need for individual control for gamma and X-ray flaw detectors. Recommendations for organizing individual control have been proposed, including the mandatory use of dosimeters for gamma and X-ray flaw detectors, the use of modern TLD dosimeters (such as EYE-D), the group control of work areas, and the use of multiple measurement points to improve accuracy.

Conclusion: It has been established that gamma and X-ray flaw detectors are exposed to the highest radiation doses compared to other groups of employees at a nuclear shipbuilding and shiprepair enterprise. It is necessary to introduce individual monitoring of the equivalent dose in the eye lens for this category of specialists; for other groups of the enterprise's personnel, it is advisable to temporarily introduce monitoring when introducing new production technologies. The results obtained can be used to improve the radiation safety system in the shipbuilding industry.

Keywords: *personnel, individual equivalent dose, thermoluminescent dosimeter, dose to the lens of the eye, nuclear ship repair enterprises*

For citation: Arefeva DV, Natha SV, Firsanov VB, Petushok AV, Vorobyeva NM. Substantiation of Measures to Improve the Control of Individual Equivalent Radiation Doses for Personnel of Nuclear Shipbuilding and Ship Repair Enterprises. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):55–60. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-55-60

Введение

Стратегия развития судостроительной промышленности Российской Федерации[1] с горизонтом планирования до 2036 г. и на дальнейшую перспективу до 2050 г. предусматривает интенсивное развитие отрасли, повышение загрузки действующих предприятий с 51% в 2025 г. до 61% к 2036 г. и до 73% к 2050 г. Ожидается увеличение объема работ по строительству и ремонту атомных морских объектов, удвоение количества новых и модернизированных судоремонтных предприятий с трёхкратным увеличением объема судоремонта.

Реализация этих мер обусловит закономерный рост объемов судостроения и судоремонта, в том числе атомного, за счет увеличения производственной мощности, повышения производительности труда и увеличения серийности строящихся судов, что может привести к повышению доз облучения отдельных категорий персонала данных предприятий.

В настоящее время в Российской Федерации идет работа над обновлением санитарно-эпидемиологического законодательства по обеспечению радиационной безопасности (а именно, переработка основных нормативных правовых актов – НРБ-99/2009[2] и ОСПОРБ-99/2010[3]), в которых будет пересмотрена нормируемая эквивалентная доза облучения хрусталика глаза в соответствии со значением, рекомендованным в Публикации Международной комиссии по радиационной защите № 103 [1]. Согласно планируемым к введению нормативам, для персонала группы А усреднённая за пятилетний период доза облучения хрусталика глаза не должна превышать 20 мЗв, при этом максимально допустимая доза за отдельный календарный год составит 50 мЗв. Данное обстоятельство потребует разработки порядка проведения индивидуального дозиметрического контроля эквивалентной дозы облучения хрусталика глаза и изменения программ производственного контроля, поскольку существующие меры могут не обеспечить адекватный дозовый контроль.

Контроль дозы облучения хрусталика глаза является критически важным в ряде специфических ситуаций, сопряжённых с повышенным риском возникновения радиационно-индуцированной катаракты. Прежде всего, систематический мониторинг необходим для персонала, непосредственно работающего с источниками ионизирующего излучения, в частности, фотонного и бета-излучения. Эти условия характерны для предприятий атомной промышленности, медицинских учреждений (включая рентгенологические отделения и кабинеты компьютерной томографии), исследовательских лабораторий, оснащённых радиационными источниками, а также предприятий, применяющих радиационные технологии в производственных процессах [2, 3].

В зарубежных исследованиях подчёркивается растущая актуальность контроля доз облучения хрусталика глаза у работников отраслей с высоким уровнем воздействия ионизирующего излучения [4–6]. Известны подходы, позволяющие определить группы персонала, для которого целесообразно применение индивидуальных дозиметров, регистрирующих дозу облучения хрусталика глаза [7–11]. Однако для российской судостроительной промышленности такие подходы ещё недостаточно описаны: в научных публикациях представлены лишь фрагментарные исследования по данной тематике [12, 13], что обусловливает актуальность настоящего исследования.

Цель – разработка практических рекомендаций по индивидуальному дозиметрическому контролю эквивалентной дозы облучения работников предприятий атомного судостроения и судоремонта с учетом обновления законодательства в сфере радиационной безопасности.

Материал и методы

Объектом исследования являлся персонал предприятий атомного судостроения и судоремонта. Предмет исследования: дозы облучения работников указанных предприятий, относящихся к различным профессиональным группам.

На одном из ведущих предприятий отрасли проведены измерения индивидуальных эквивалентных доз облучения хрусталика глаза, кистей рук у представителей (42 чел.) основных профессиональных групп персонала (дефектоскопист гамма- и рентгенографирования, переработчик радиоактивных отходов (РАО) и слесарь-ремонтник).

Для оценки индивидуального эквивалента дозы внешнего облучения на все тело, хрусталик глаза и кожу применяли индивидуальные термолюминесцентные дозиметры, которые были размещены у работников на нагрудном кармане (ДТЛ-02), на каске или защитных очках на уровне глаз (МКД (тип А)), на защитных перчатках (МКД (тип Б)). Погрешность, обусловленная энергетической зависимостью чувствительности детекторов, в полях гамма-излучения не превышала 30%. Основная погрешность результатов измерений $H_p(10)$ составила 20% (p = 0,95), а дополнительная, связанная с изменениями внешних факторов (температуры, влажности воздуха и др.), относительно нормальных условий не превышала 20 %.

Дозиметр ДТЛ-02 предназначен для регистрации индивидуального эквивалента дозы фотонного излучения $H_p(10)$, состоит из пластмассового корпуса, внутри ко-

[1] Стратегия развития судостроительной промышленности на период до 2036 года и на дальнейшую перспективу до 2050 года, утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 28.10.2019 № 2553-р (в редакции распоряжения Правительства Российской Федерации от 12.05.2025 № 1181-р).

[2] СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009: утверждены и введены в действие постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.07.2009 № 47 пр.

[3] СанПиН 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010: утверждены и введены в действие постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04.2010 № 40.

торого размещены термолюминесцентные детекторы и фильтр для выравнивания энергетической зависимости чувствительности.

Дозиметр МКД (тип А) предназначен для измерения эквивалентной дозы фотонного и бета-излучения $H_p(3)$ в хрусталике глаза, представляет собой составную кассету из ударопрочного, химически- и радиационно-устойчивого тканеэквивалентного материала. Внутри имеются вращающиеся на одной оси подложки-поглотители, на которых размещаются детекторы.

Дозиметр МКД (тип Б) предназначен для регистрации эквивалентной дозы фотонного и бета-излучения $H_p(0,07)$ в коже пальцев рук, состоит из набора детекторов, разделенных тканеэквивалентными поглотителями. Набор детекторов запаян в полиэтиленовый конверт и помещен на гибкую несущую основу, с помощью которой он крепится на внутренней стороне фаланг пальцев рук.

На рис. 1 приведен внешний вид индивидуальных дозиметров ДТЛ-02, МКД (тип А) и МКД (тип Б).



а б в

Рис. 1 – Внешний вид индивидуальных дозиметров ДТЛ-02 (б), МКД (тип А) (а) и МКД (тип Б) (в)

Fig. 1 – External views of personal dosimeters DTL-02 (б), MKD (type A) (a) and MKD (type B) (в)

Также проведена оценка доз облучения персонала предприятия по данным статистических отчетных форм № 1-ДОЗ «Сведения о дозах облучения лиц из персонала в условиях нормальной эксплуатации организациями техногенных источников ионизирующих излучений» за период 2019–2023 гг.

Результаты и обсуждение

На предприятиях атомного судостроения и судоремонта особого внимания заслуживают работы, выполняемые в зонах с повышенными значениями параметров радиационной обстановки, в том числе при наличии высоких уровней загрязнения радиоактивными веществами воздуха и поверхностей [14].

Результаты измерения значений индивидуального эквивалента дозы на все тело, хрусталик глаза и кисти рук у работников предприятия представлены в табл. 1.

Согласно данным, представленным в табл. 1, наибольшие значения индивидуальных эквивалентных доз за период ношения дозиметра наблюдаются у дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования с диапазонами от 0,22 до 1,21 мЗв на все тело, от 0,26 до 5,23 мЗв в хрусталике глаза и от 0,19 до 2,20 мЗв (на кисти рук); у переработчиков РАО дозы варьируют в пределах 0,03–0,36 мЗв, 0,04–0,34 мЗв и 0,02–0,39 мЗв, соответственно. Наименьшие значения характерны для слесарей-монтажников: 0,06–0,10 мЗв на все тело, 0–0,04 мЗв в хрусталике глаза и 0–0,03 мЗв на кисти рук. Таким образом, у дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования отмечены наибольшие значения средних эквивалентных доз среди всех исследованных групп персонала, которые в несколько раз превышают соответствующие показатели у переработчиков РАО и слесарей-монтажников, соответственно. Данные различия можно объяснить особенностями выполняемых технологических операций, характером и продолжительностью контакта с источниками ионизирующего излучения.

Таблица 1

Значения индивидуальных эквивалентных доз на все тело, хрусталик глаза и кисти рук

Values of individual equivalent doses for the whole body, lens of the eye and hand

Шифр работника	Специальность работника	Эквивалентная доза за период ношения дозиметра[1] /за год[2], мЗв		
		на все тело	на хрусталик	на кожу кистей рук
001	Переработчик РАО	0,03 / 0,18	0,04 / 0,24	0,25 / 1,50
002	Переработчик РАО	0,05 / 0,30	0,05 / 0,30	0,13 / 0,78
003	Переработчик РАО	0,06 / 0,36	0,02 / 0,12	0,33 / 1,98
004	Переработчик РАО	0,36 / 2,16	0,34 / 2,04	0,39 / 2,34
005	Переработчик РАО	0,01 / 0,06	0,01 / 0,06	0,11 / 0,66
006	Переработчик РАО	0,05 / 0,30	0,07 / 0,42	0,02 / 0,12
007	Переработчик РАО	0,06 / 0,36	0,05 / 0,30	0,18 / 1,08
008	Переработчик РАО	0,24 / 1,44	0,21 / 1,26	0,14 / 0,84
009	Переработчик РАО	0,06 / 0,36	0,25 / 1,50	0,18 / 1,08
010	Переработчик РАО	0,06 / 0,36	0,02 / 0,12	0,04 / 0,24
011	Переработчик РАО	0,05 / 0,30	0,04 / 0,24	–
012	Переработчик РАО	0,02 / 0,12	0,01 / 0,06	–
013	Переработчик РАО	0,01 / 0,06	0,02 / 0,12	–
014	Переработчик РАО	0,18 / 1,08	0,02 / 0,12	–
015	Переработчик РАО	0,03 / 0,18	0,01 / 0,60	–
016	Переработчик РАО	0,01 / 0,06	0,03 / 0,18	–
017	Переработчик РАО	0,01 / 0,06	0,01 / 0,06	–
018	Переработчик РАО	0,01 / 0,06	0,01 / 0,06	–
019	Переработчик РАО	0,01 / 0,06	0,01 / 0,06	–
020	Переработчик РАО	0,01 / 0,06	0,01 / 0,06	–
021	Переработчик РАО	0,04 / 0,24	0,01 / 0,06	–
022	Переработчик РАО	0,04 / 0,24	0,02 / 0,12	–
023	Переработчик РАО	0,02 / 0,12	0,02 / 0,12	–
024	Переработчик РАО	0,02 / 0,12	0,01 / 0,06	–
025	Переработчик РАО	0,02 / 0,12	0,05 / 0,30	–
026	Переработчик РАО	0,03 / 0,18	0,01 / 0,06	–
027	Дефектоскопист	0,98 / 11,76	5,70 / 68,4	1,21 / 14,52
028	Дефектоскопист	0,35 / 4,20	1,01 / 12,12	0,43 / 5,16
029	Дефектоскопист	0,97 / 11,64	4,79 / 57,48	1,90 / 22,80
030	Дефектоскопист	0,22 / 2,64	0,50 / 6,00	0,19 / 2,28
031	Дефектоскопист	1,17 / 14,04	5,73 / 68,76	1,14 / 13,68
032	Дефектоскопист	0,68 / 8,16	2,67 / 32,04	1,00 / 12,00
033	Дефектоскопист	0,50 / 6,00	3,04 / 36,48	0,71 / 8,52
034	Дефектоскопист	1,02 / 12,24	2,02 / 24,24	1,32 / 15,84
035	Дефектоскопист	0,81 / 9,72	1,26 / 15,12	0,72 / 8,64
036	Дефектоскопист	1,21 / 14,52	5,26 / 63,12	1,20 / 14,40
037	Слесарь-монтажник	0,09 / 1,08	0,00 / 0,00	0,02 / 0,24
038	Слесарь-монтажник	0,06 / 0,72	0,00 / 0,00	0,03 / 0,36
039	Слесарь-монтажник	0,08 / 0,96	0,01 / 0,12	0,00 / 0,00
040	Слесарь-монтажник	0,10 / 1,20	0,04 / 0,48	0,02 / 0,24
041	Дефектоскопист	0,32 / 3,84	0,37 / 4,44	0,78 / 9,36
042	Дефектоскопист	0,25 / 3,00	0,26 / 3,12	2,20 / 26,40

Примечание: [1] – Указаны значения за вычетом фона. [2] Годовые значения рассчитаны путём экстраполяции: измеренная доза за период ношения дозиметра (для переработчиков РАО – 2 мес, для остальных – 1 мес) умножена на соответствующее количество месяцев. Использован консервативный подход, без учета дней отпуска

По данным перерасчета полученных значений путём экстраполяции (измеренная доза за период ношения дозиметра умножена на количество месяцев), установлено, что среди переработчиков РАО и слесарей-ремонтников

риск превышения обновленного предела дозы облучения хрусталика глаза (20 мЗв/год) практически нереализуем, при этом для дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования он составляет 63%. Для всего рассмотренного персонала риск превышения дозы облучения кистей рук (150 мЗв) отсутствует.

В табл. 2 приведены средние значения эквивалентных доз внешнего облучения различных органов работников предприятия, рассчитанные по данным табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 2, следует что:

– для дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования характерно существенное превышение средних эквивалентных доз облучения хрусталика глаза (в 4 раза) и кистей рук (в 2 раза) по сравнению с эквивалентной дозой на все тело;
– у переработчиков РАО средняя эквивалентная доза на кожу кистей рук в 3 раза выше, чем на все тело, при этом доза облучения хрусталика глаза незначительно отличается от эквивалентной дозы на все тело, что свидетельствует о преимущественном облучении кистей рук;
– для слесарей-монтажников существенные различия между средней эквивалентной дозой на все тело, хрусталик глаза и кисти рук отсутствуют, что указывает на равномерное облучение.

Возможно, значительные дозы облучения хрусталика глаза связаны с применением сотрудниками предприятия дефектоскопов различных типов при выполнении специализированных работ. Для проведения работ используются дефектоскопы с источниками гамма-излучения на основе иридия-192 различной мощности: ДВС-2М (до 6 г-экв. радия), Стапель-5/5М (до 9 г-экв. радия), Стапель-20 (до 20 г-экв. радия) и ГАММАРИД (до 50 г-экв. радия).

В табл. 3 приведены среднегодовые индивидуальные эффективные дозы облучения персонала предприятия за период 2019–2023 гг. по данным анализа статистических отчетных форм № 1-ДОЗ.

Согласно данным табл. 3, у дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования установлены относительно более высокие значения среднегодовой индивидуальной эффективной дозы облучения за весь период наблюдения, которые однако не превышают установленных в НРБ-99/2009 пределов для персонала группы А. Тем не менее, учитывая представленные результаты (доза облучения хрусталика глаза может превышать дозу на всё тело на 30%), можно говорить о необходимости введения индивидуального дозиметрического контроля хрусталика глаза при установлении нового предела дозы.

Анализ полученных данных, а также научной литературы и международных рекомендаций [15–18], позволил сформулировать практические рекомендации по организации индивидуального дозиметрического контроля эквивалентной дозы облучения у работников предприятий атомного судостроения и судоремонта (после введения в Российской Федерации нового дозового предела):

1. Использовать защитные очки с линзами из свинцового стекла дефектоскопистами гамма- и рентгенографирования при выполнении работ;
2. Ввести индивидуальный дозиметрический контроль доз облучения хрусталика глаза для дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования, для остальных профессиональных групп рекомендовать временный контроль при отработке новых технологий;
3. Внедрить методы группового контроля по данным дозиметрического обследования рабочих мест с последующим расчетом эквивалентных доз на основе характеристик излучения и времени пребывания в зоне облучения;
4. Использовать дополнительный дозиметр, закрепленный на воротнике или голове работника (оптимально – на уровне глаз), для получения удовлетворительной оценки индивидуального эквивалента дозы облучения хрусталика глаза (в связи с тем, что при проведении дефектоскопии сварных швов на предприятиях используются устройства на основе иридия-192). Для наиболее точных оценок целесообразно применять современные индивидуальные термолюминесцентные дозиметры (например, дозиметр EYE-D);
5. Определить виды деятельности и рабочие процессы, при которых работники могут подвергаться неравномерному облучению рентгеновским и гамма-излучением, особенно в зонах с повышенной радиационной опасностью.

Таблица 2

Дозы внешнего облучения различных органов у работников предприятия атомного судостроения и судоремонта

External irradiation doses to various organs of nuclear shipbuilding and ship repair enterprises workers

Специальность работника	Средняя эквивалентная доза за период ношения дозиметра [1], мЗв			Отношение	
	на все тело E	на хрусталик $H_p(3)_{хр}$	на кожу кистей рук $H_p(0,07)_{кисть}$	$E/ H_p(3)_{хр}$	$E/ H_p(0,07)_{кисть}$
Дефектоскопист гамма- и рентгено-графирования	0,71±0,37	2,72±2,15	1,07±0,57	0,26	0,66
Переработчик РАО	0,06±0,08	0,05±0,08	0,18±0,12	1,10	0,32
Слесарь-монтажник	0,08±0,02	0,01±0,02	0,02±0,01	6,60	4,71

Примечание: [1] Указаны средние значения со стандартными отклонениями

Таблица 3

Среднегодовые индивидуальные эффективные дозы облучения персонала предприятия атомного судостроения и судоремонта за 2019–2023 гг.

Average annual individual effective radiation doses of personnel for 2019–2023

Профессиональная группа	Средняя индивидуальная эффективная доза облучения, мЗв/год[1]				
	За 2019 г.	За 2020 г.	За 2021 г.	За 2022 г.	За 2023 г.
Дефектоскописты гамма- и рентгенографирования	7,62±4,82 (0,08/13,81)	6,64±3,60 (0,55/11,91)	6,61±4,15 (0,22/16,36)	6,05±4,25 (0,33/13,83)	3,97±2,42 (0,16/7,94)
Переработчики РАО	2,13±1,01 (0,17/4,07)	1,47±0,37 (0,84/2,71)	1,32±0,43 (0,37/2,04)	1,13±0,26 (0,42/1,61)	1,09±0,25 (0,39/1,54)
Слесари-монтажники	0,88±0,33 (0,51/1,28)	0,51±0,34 (0,10/0,94)	0,55±0,36 (0,05/1,21)	0,49±0,23 (0,08/0,81)	0,32±0,23 (0,05/0,79)

Примечание: [1] Указаны среднее значение, среднеквадратичное отклонение, минимальное/ максимальное значения

Оснований для введения индивидуального дозиметрического контроля доз облучения кистей рук у персонала предприятий атомного судостроения и судоремонта по имеющимся данным не выявлено.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у дефектоскопистов гамма- и рентгенографирования на предприятиях атомного судостроения и судоремонта годовая эквивалентная доза облучения хрусталика глаза потенциально может превысить значение 20 мЗв, которое планируется к введению федеральным регулятором в качестве нового годового предела дозы, усреднённого за пятилетний период. Это обусловлено условиями труда и особенностями использования производственного оборудования при выполнении работ по строительству и ремонту атомных морских объектов. В целях снижения риска у данной категории работников необходима реализация ряда мер радиационной защиты, относящихся к организации индивидуального и группового дозиметрического контроля, использованию дополнительных дозиметров и дополнительных средств защиты органа зрения.

Для остальных профессиональных групп работников указанных предприятий риск превышения нового годового предела дозы облучения хрусталика глаза минимален.

Дальнейшие исследования необходимо проводить в направлении совершенствования системы индивидуального дозиметрического контроля работников предприятий атомного судостроения и судоремонта с целью минимизации радиационных рисков в условиях планируемого роста производственной загрузки отрасли.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. МКРЗ. Публикация 103. Международная комиссия по радиологической защите / Под ред. М.Ф. Киселёва, Н.К. Шандалы. М.: Алана, 2009. 344 с.
2. Шлеенкова Е.Н., Бажин С.Ю., Кайдановский Г.Н., Чипига Л.А., Ильин В.А. О необходимости проведения регулярного контроля доз облучения хрусталиков глаз у персонала, занятого на работах с использованием радиофармацевтических препаратов // Радиационная гигиена. 2021. Т.3. №14. С. 101–111
3. IAEA. Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye. No. 1731. IAEA TECDOC Series. Vienna: IAEA, 2013. 44 p. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1731_web.pdf.
4. Yokoyama S., Tatsuzaki H., Tanimura Y., Yoshitomi H., Hirao S., Aoki K., Tachiki S., Ezaki I., Hoshi K., Tsujimura N. Radiation Exposure to the Lens of the Eye for Japanese Nuclear Power Plant Workers // J Radiol Prot. 2022. No.42. P.3. Doi: 10.1088/1361-6498/ac7913. PMID: 35705021.
5. Kim S., Son J., Kim C.W. Development of Equivalent Dose Assessment Methodology for the Lens of the Eye at Nuclear Power Plant Workers // Radiat Prot Dosimetry. 2024. V.201. No.1. P. 10-17. Doi: 10.1093/rpd/ncae216. PMID: 39558885.
6. McWhan A., Dobrzynska W. Eye Lens Dose Monitoring in the UK Nuclear Industry Using Active Personal Dosemeters // J Radiol Prot. 2018. No.3. P.1204-1216. Doi: 10.1088/1361-6498/aa9bc6. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29155416.
7. Swiss Society of Radiobiology and Medical Physics (SSRPM). Eye Lens Dosimetry. Recommendations №17. Zürich: SSRPM, 2021. 24 p. URL: https://ssrpm.ch/wp-content/uploads/2021/12/recommendations-no17-eye-lens-dosimetry-2021-12.pdf.
8. IRPA. Guideline Protocol for Eye Dose Monitoring and Eye Protection of Workers. Internation Radiation Protection Association. Vienna: International Radiation Protection Association, 2017. 4 p. URL: https://www.irpa.net/docs/IRPA%20Guidance%20on%20Implementation%20of%20Eye%20Dose%20Monitoring%20(2017).pdf.
9. Шлеенкова Е.Н., Голиков В.Ю., Кайдановский Г.Н., Бажин С.Ю., Ильин В.А. Результаты контроля доз облучения хрусталиков глаз у медицинского персонала г. Санкт-Петербурга // Радиационная гигиена. 2019. Т.4. №12. С. 29–36. Doi: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-29-36.
10. Meshari A.A., Khan A-N.B., Burki S., Nishtar T., Yaseen M., Shah S.S.A., Irfan M. Assessment of Occupational Radiation Doses to Eye Lens during Interventional Radiology Procedures // Radiation Physics and Chemistry. 2024. No.225. P. 112131. ISSN 0969-806X. Doi: 10.1016/j.radphyschem.2024.112131.
11. Miyaji N., Miwa K., Iimori T., Wagatsuma K., Tsushima H., Yokotsuka N., Murata T., Kasahara T., Terauchi T. Determination of a Reliable Assessment for Occupational Eye Lens Dose in Nuclear Medicine // J Appl Clin Med Phys. 2022 Aug. V.23. No.8. P. e13713. Doi: 10.1002/acm2.13713. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35775691; PMCID: PMC9359038.
12. Балтрукова Т.Б., Арефьева Д.В., Шаяхметова А.А., Джикия Ю.В., Петушок А.В. Оценка доз облучения персонала при проведении радионуклидной дефектоскопии на предприятии атомного судоремонта // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2023. Т.1. №24. С. 260-269. EDN IHVXJH.
13. Арефьева Д.В., Джикия Ю.В., Петушок А.В. Дозовые нагрузки на дефектоскопистов гамма-графирования на предприятии по ремонту атомных подводных лодок // Ильинские чтения-2022: Сборник материалов школы – конференции молодых учёных и специалистов. Москва, 6-7 октября 2022 г. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2022. С. 25-27. EDN TKHIBC.
14. Хазагеров С.М., Шаяхметова А.А., Арефьева Д.В., Иванова Т.А. Обоснование порядка контроля индивидуальных эквивалентных доз в хрусталике глаза от фотонного излучения в производственных условиях на предприятиях атомного судостроения и судоремонта // Современные проблемы науки и образования. 2015. №2-3. С. 48. EDN VBRCJT.
15. Haga Y., et al. Occupational Eye Dose in Interventional Cardiology Procedures // Scientific Reports. 2017. V.7. No.1. P. 569.
16. Cornacchia S., Errico R., La Tegola L., et al. The New Lens Dose Limit: Implication for Occupational Radiation Protection // Radiol Med. 2019. No.124. P. 728–735. Doi: 10.1007/s11547-019-01027-7.
17. IRPA TG. IRPA Guidance on Implementation of Eye Dose Monitoring and Eye Protection of Workers. London: IPRA, 2017. 12 p. URL: http://www.irpa.net/docs/IRPA%20Guidance%20on%20Implementation%20of%20Eye%20Dose%20Monitoring%20(2017).pdf
18. IAEA TECDOC 1731. Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye. Vienna: IAEA, 2013. 44 p. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1731_web.pdf.

REFERENCES

1. *MKRZ. Publikatsiya 103. Mezhdunarodnaya Komissiya po Radiologicheskoy Zashchite* = ICRP. Publication 103. International Commission on Radiological Protection. Ed. M.F. Kiselev, N.K. Shandala. Moscow, Alana Publ., 2009. 344 p. (In Russ.).
2. Shleyenkova Ye.N., Bazhin S.Yu., Kaydanovskiy G.N., Chipiga L.A., Il'in V.A. On the Need for Regular Monitoring of Radiation Doses to the Lenses of the Eyes of Personnel Engaged in Work Using Radiopharmaceuticals. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2021;3;14:101–111 (In Russ.). Doi: 10.21514/1998-426X -2021-14-3-101-111.

3. IAEA. Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye. No.1731. IAEA TECDOC Series. Vienna, IAEA, 2013. 44 p. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1731_web.pdf.
4. Yokoyama S., Tatsuzaki H., Tanimura Y., Yoshitomi H., Hirao S., Aoki K., Tachiki S., Ezaki I., Hoshi K., Tsujimura N. Radiation Exposure to the Lens of the Eye for Japanese Nuclear Power Plant Workers. J Radiol Prot. 2022;42:3. Doi: 10.1088/1361-6498/ac7913. PMID: 35705021.
5. Kim S., Son J., Kim C.W. Development of Equivalent Dose Assessment Methodology for the Lens of the Eye at Nuclear Power Plant Workers. Radiat Prot Dosimetry. 2024;201;1:10-17. Doi: 10.1093/rpd/ncae216. PMID: 39558885.
6. McWhan A., Dobrzynska W. Eye Lens Dose Monitoring in the UK Nuclear Industry Using Active Personal Dosemeters. J Radiol Prot. 2018;3:1204-1216. Doi: 10.1088/1361-6498/aa9bc6. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29155416.
7. Swiss Society of Radiobiology and Medical Physics (SSRPM). Eye Lens Dosimetry. Recommendations No.17. Zürich, SSRPM, 2021. 24 p. URL: https://ssrpm.ch/wp-content/uploads/2021/12/recommendations-no17-eye-lens-dosimetry-2021-12.pdf.
8. IRPA. Guideline Protocol for Eye Dose Monitoring and Eye Protection of Workers. Internation Radiation Protection Association. Vienna, International Radiation Protection Association, 2017. 4 p. URL: https://www.irpa.net/docs/IRPA%20Guidance%20on%20Implementation%20of%20Eye%20Dose%20Monitoring%20(2017).pdf.
9. Shleyenkova Ye.N., Golikov V.Yu., Kaydanovskiy G.N., Bazhin S.Yu., Il'in V.A. Results of Monitoring the Irradiation Doses of the Lenses of the Eyes of Medical Personnel in St. Petersburg. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2019;4;12:29–36 (In Russ.). Doi: 10.21514/1998-426X-2019-12-4-29-36.
10. Meshari A.A., Khan A-N.B., Burki S., Nishtar T., Yaseen M., Shah S.S.A., Irfan M. Assessment of Occupational Radiation Doses to Eye Lens during Interventional Radiology Procedures. Radiation Physics and Chemistry. 2024;225:112131. ISSN 0969-806X. Doi: 10.1016/j.radphyschem.2024.112131.
11. Miyaji N., Miwa K., Iimori T., Wagatsuma K., Tsushima H., Yokotsuka N., Murata T., Kasahara T., Terauchi T. Determination of a Reliable Assessment for Occupational Eye Lens Dose in Nuclear Medicine. J Appl Clin Med Phys. 2022 Aug;23;8:e13713. Doi: 10.1002/acm2.13713. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35775691; PMCID: PMC9359038.
12. Baltrukova T.B., Aref'yeva D.V., Shayakhmetova A.A., Dzhikiya Yu.V., Petushok A.V. Assessment of Personnel Exposure Doses during Radionuclide Flaw Detection at a Nuclear Ship Repair Enterprise. Medline.ru. *Rossiyskiy Biomeditsinskiy Zhurnal* = Medline.ru. Russian Biomedical Journal. 2023;1;24:260-269 (In Russ.). EDN IHVXJH.
13. Aref'yeva D.V., Dzhikiya Yu.V., Petushok A.V. Dose Loads on Gamma-Ray Flaw Detector Operators at a Nuclear Submarine Repair Plant. *Il'inskiye Chteniya-2022* = Ilyinsky Readings-2022. Proceedings Materials from the School-Conference of Young Scientists and Specialists, Moscow, October 6-7, 2022. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana Publ., 2022. P. 25-27 (In Russ.). EDN TKHIBC.
14. Khazagerov S.M., Shayakhmetova A.A., Aref'yeva D.V., Ivanova T.A. Justification of the Procedure for Monitoring Individual Equivalent Doses in the Lens of the Eye from Photon Radiation in Industrial Conditions at Nuclear Shipbuilding and Ship Repair Enterprises. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2015;2-3:48 (In Russ.). EDN VBRCJT.
15. Haga Y., et al. Occupational Eye Dose in Interventional Cardiology Procedures. Scientific Reports. 2017;7;1:569.
16. Cornacchia S., Errico R., La Tegola L., et al. The New Lens Dose Limit: Implication for Occupational Radiation Protection. Radiol Med. 2019;124:728–735. Doi: 10.1007/s11547-019-01027-7.
17. IRPA TG. IRPA Guidance on Implementation of Eye Dose Monitoring and Eye Protection of Workers. London, IPRA, 2017. 12 p. URL: http://www.irpa.net/docs/IRPA%20Guidance%20on%20Implementation%20of%20Eye%20Dose%20Monitoring%20(2017).pdf
18. IAEA TECDOC 1731. Implications for Occupational Radiation Protection of the New Dose Limit for the Lens of the Eye. Vienna, IAEA, 2013. 44 p. URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TE-1731_web.pdf.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Средства федерального бюджета.

Участие авторов. *Арефьева Дарья Владимировна*: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследования, разработка теоретической основы исследования, написание и научное редактирование текста; *Натха Сергей Владиславович*: научное редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи; *Фирсанов Владимир Борисович*: проведение экспериментов, разработка теоретической основы исследования, разработка и модификация методик исследования, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных; *Петушок Александра Владимировна*: проведение экспериментов, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных; *Воробьева Наталия Маркияновна*: статистическая обработка данных.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. Federal budget funds.

Contribution. *Darya Vladimirovna Arefyeva*: development of the research concept, development of the research design, development of the theoretical framework of the research, writing and scientific editing of the text; *Sergei Vladislavovich Natkha*: scientific editing of the text, verification of critically important intellectual content, approval of the final version of the manuscript; *Vladimir Borisovich Firsanov*: conducting experiments, development of the theoretical framework of the research, development and modification of research methods, collection and analysis of literary material, statistical data processing; *Alexandra Vladimirovna Petushok*: conducting experiments, collection and analysis of literary material, statistical data processing; *Natalia Markiyanovna Vorobyova*: statistical data processing.

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-61-69

Д.В. Исаев, В.В. Шлыгин, Ю.Н. Зозуль, Ю.С. Бельских, Н.К. Шандала

ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПРЕДПРИЯТИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО РАБОТУ СЕВЕРНОГО МОРСКОГО ПУТИ

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

Контактное лицо: Дмитрий Викторович Исаев, e-mail: strategik@bk.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эколого-гигиенической обстановки в зоне влияния предприятия, обеспечивающего работу Северного морского пути.
Материал и методы: В исследовании использованы данные эколого-гигиенического мониторинга ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, сведения из открытых источников. Мощность амбиентного эквивалента дозы фотонного излучения (МАЭД) оценена методом пешеходной гамма-сьемки, радионуклидный состав – методами гамма-спектрометрии и радиометрии. Потенциальная опасность загрязнения окружающей среды оценена по фактическим выбросам и сбросам предприятия с использованием интегрального показателя загрязнения.
Результаты: На основе опубликованных данных рассчитаны индексы сброса и выброса, выделены приоритетные загрязняющие вещества. Установлено присутствие в сбросе ряда загрязняющих веществ (взвешенные вещества, фосфаты, нитриты) в содержании, превышающих допустимое, что определяет высокую приоритетность химического загрязнения. Радиационное воздействие характеризуется низким уровнем. В сбросах радионуклидов отмечается тенденция к снижению Co-60 и Cs-137, в выбросах доминируют инертные радиоактивные газы.
МАЭД в жилой зоне Мурманска соответствует региональному природному фону. Локальные участки с повышенным содержанием Cs-137 в почве (до 100 Бк/кг) обусловлены глобальными выпадениями и природными особенностями территории. Уровни активности радионуклидов в морской воде и донных отложениях в районе расположения предприятия не превышают фоновых значений для Баренцева моря, с учетом гидродинамического режима и влияния городской инфраструктуры. Содержание радионуклидов в местных пищевых продуктах (грибы, ягоды) находится в пределах допустимых норм.
Выводы: Выбросы и сбросы загрязняющих веществ в основном не превышают установленных нормативов. Наибольшую потенциальную опасность представляют сбросы нерадиоактивных загрязнителей (взвешенные вещества, фосфаты, нитриты). Результаты натурных исследований подтверждают отсутствие радиационного воздействия на окружающую среду. Аспекты техногенного воздействия предприятия обосновывают оптимизацию экологического контроля в части внедрения контрольных уровней для приоритетных нерадиационных факторов по аналогии с радиационным контролем.

Ключевые слова: *судоремонтное предприятие, эколого-гигиенический мониторинг, радиационная обстановка, техногенные радионуклиды, объекты окружающей среды, сбросы и выбросы*

Для цитирования: Исаев Д.В., Шлыгин В.В., Зозуль Ю.Н., Бельских Ю.С., Шандала Н.К. Эколого-гигиеническая обстановка в районе расположения предприятия, обеспечивающего работу Северного морского пути // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 61–69. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-61-69

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-61-69

D.V. Isaev, V.V. Shlygin, Yu.N. Zozul', Iu.S. Belskikh, N.K. Shandala

Environmental and Hygienic Situation in the Area of the Enterprise Operating the Northern Sea Route

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

Contact person: D.V. Isaev, e-mail: strategik@bk.ru

ABSTRACT

Purpose: To assess the ecological and health physics situation in the area affected by the enterprise supporting the operation of the Northern Sea Route.
Material and methods: The study used data from environmental and health physics monitoring conducted by the Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, as well as information from open sources. The ambient dose equivalent rate (ADER) of photon radiation was assessed using pedestrian gamma survey; the radionuclide composition was determined by gamma spectrometry and radiometry. The potential hazard of environmental pollution was evaluated by calculating an integral indicator based on the enterprise's actual emissions and discharges.
Results: Based on the calculated indicator and actual data, the potential environmental pollution hazard was assessed and priority pollutants were identified. The presence of certain substances (suspended solids, phosphates, nitrites) in discharges was found at concentrations exceeding permissible levels, which indicates the high priority of chemical pollution. The radiological impact was at a low level: discharges of Co-60 and Cs-137 showed a decreasing trend, while inert radioactive gases predominated in emissions.
The ADER levels in the residential area of Murmansk corresponded to the regional background. Local areas with elevated radionuclide activity in soil (Cs-137 up to 100 Bq/kg) were attributed to global fallout and natural characteristics of the territory. Radionuclide activities in seawater and bottom sediments in the enterprise area corresponded to background values for the Barents Sea, taking into account hydrodynamic conditions and the impact of urban infrastructure. The radionuclide content in local food products (mushrooms, berries) did not exceed permissible levels.

Conclusion: The enterprise's emissions and discharges generally did not exceed the established regulatory limits. The greatest potential hazard was posed by discharges of non-radioactive pollutants (suspended solids, phosphates, nitrites). The field study results confirm the absence of the enterprise's technogenic impact. The identified aspects of the enterprise's technogenic impact justify optimizing environmental control by introducing control levels for priority non-radiological factors, by analogy with radiation control and monitoring.

Keywords: *ship repair company, environmental and health physics monitoring, radiation situation, man-made radionuclides, environmental media, discharges and emissions*

For citation: Isaev DV, Shlygin VV, Zozul' YuN, Belskikh IuS, Shandala NK. Environmental and Hygienic Situation in the Area of the Enterprise Operating the Northern Sea Route. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):61–69. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-61-69

Введение

Устойчивое функционирование Северного морского пути (СМП) обусловлено работой комплекса обеспечивающих предприятий, значительная часть которых сосредоточена в г. Мурманске – крупнейшем незамерзающем порте на северо-западе России. Стратегическая роль города определяется его географическим положением, развитой транспортной инфраструктурой и концентрацией высокотехнологичных производств, включая предприятия, обслуживающие суда с ядерными энергетическими установками.

На восточном берегу Кольского залива Баренцева моря, на северной окраине г. Мурманска, расположено специализированное предприятие, играющее ключевую роль в обеспечении судоходства по трассам СМП. Предприятие, выполняя ледокольное обеспечение навигации по СМП, осуществляет эксплуатацию, техническое обслуживание и ремонт атомных ледоколов и судов вспомогательного флота. Кроме этого, предприятие участвует в программах реабилитации объектов ядерного наследия Мурманской области, в том числе в мероприятиях по обращению с отработанным ядерным топливом (ОЯТ) и радиоактивными отходами (РАО)[1].

Предприятие классифицировано как радиационно-опасный объект второй категории потенциальной радиационной опасности [1]. В рамках производственной деятельности на его территории реализуется технологическая цепочка обращения с РАО, предусматривающая приём, переработку и временное хранение жидких и твёрдых РАО. На объекте осуществляются операции по выгрузке ОЯТ с морского транспорта, его временному хранению и последующей транспортировке железнодорожным транспортом для дальнейшей переработки [2]. В составе инфраструктурного комплекса предприятия имеется хранилище неперерабатываемого ОЯТ, сроки хранения в котором на текущий момент не регламентированы и определяются перспективами разработки и внедрения технологий переработки ОЯТ.

Радиационная безопасность на предприятии обеспечивается комплексом инженерно-технических и организационных мер (физическая защита источников излучения, регламентация эксплуатации систем, зонирование территории). Мониторинг радиационной обстановки на промышленной площадке, санитарно-защитной зоне (СЗЗ) и зоне наблюдения (ЗН) ведётся в рамках производственного контроля.

Территория расположения предприятия сложена преимущественно четвертичными (плейстоценовые) отложениями, местами – аллювий и эоловые пески. Почвенный покров отличается зональной неоднородностью: на основной части преобладают иллювиально-гумусовые подзолы, в прибрежной зоне – тундровые глеевые, оподзоленные почвы и подбуры [3]. Климат формируется под влиянием тёплого течения Гольфстрим. Ветровой режим сезонный (зимой преобладают ветры с суши на море, летом – наоборот). Регион отличается избыточным увлажнением, низкими среднегодовыми температурами и коротким вегетационным периодом.

В настоящей статье представлены результаты исследований состояния окружающей среды для оценки эколого-гигиенической обстановки и выявления факторов техногенного воздействия на окружающую среду, обусловленных деятельностью предприятия, обеспечивающего работу СМП.

Материал и методы

В исследовании использованы данные эколого-гигиенического мониторинга, проводимого ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, отчетов по экологической безопасности ФГУП «Атомфлот» [4], радиационно-гигиенических паспортов территории Мурманской области [1] и ежегодников НПО «Тайфун» за период 2016–2025 гг. [5]. Территория исследования включала СЗЗ и ЗН предприятия, а также жилую часть г. Мурманска, находящуюся в непосредственной близости от предприятия (район Роста). В качестве фонового района рассмотрена жилая часть г. Мурманска (район Абрам-мыс), находящаяся на противоположной стороне Кольского залива в 7,6 км на юг от предприятия (рис. 1).

Измерения МАЭД фотонного излучения выполнены методом пешеходной гамма-съемки с использованием портативных спектрометрических установок МКС–01А «Мультирад–М» и МКС–АТ6101С.

Лабораторные исследования радионуклидного состава и удельной активности радионуклидов проводились методами гамма-спектрометрии (гамма-спектрометр «CANBERRA» с полупроводниковым германиевым детектором (США)[2] и радиометрии (радиометр УМФ–2000, Россия) с применением предварительных методов радиохимического выделения радионуклидов[3, 4].

Анализ потенциальной опасности загрязнения окружающей среды выполнен на основе опубликованных данных по сбросам и выбросам предприятия [4] по интегральному показателю потенциального загрязнения объектов окружающей среды, складывающегося из индексов сброса / выброса загрязняющих веществ (Int_j) по формуле:

[1] Материалы по оценке воздействия на окружающую среду (ОВОС) // «Материалы обоснования лицензии на осуществление деятельности в области использования атомной энергии: эксплуатацию ядерных установок атомных ледоколов проекта 10580 ФГУП «Атомфлот»» // ФГУП «Атомфлот», Мурманск, 2021 г, с.51.

[2] Методика выполнения измерений активности гамма-излучающих радионуклидов в счетных образцах с применением гамма-спектрометрической системы LabSOCS//ООО НТЦ «РАДЭК» – СПб.,2007.

[3] МУК 4.3.2503-09. Стронций-90. Определение удельной активности в пищевых продуктах. – Введ. 2009-06-20. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 32 с.

[4] МУК 2.6.1.033-2003. Стронций-90. Определение концентрации в почве экстракцией моноизооктиловым эфиром метилфосфоновой кислоты иттрия-90. – М., 2003.

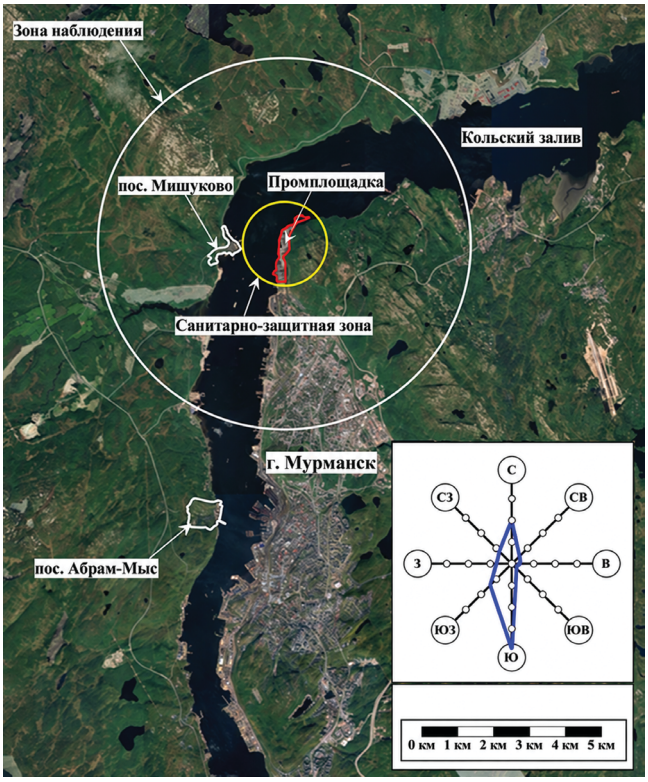


Рис. 1. Картограмма территории исследования
Fig. 1. Cartogram of the research area

$$Int_j = Max_{i=1}^{N}\left(\frac{Fact_i}{Norm_i}\right), \quad (1)$$

где Int_j – максимальный индекс сброса или выброса загрязняющего вещества или радионуклида в отчётном году; *Max* – функция максимума; *i* – порядковый номер источника сброса или выброса загрязняющего вещества или радионуклида; *N* – количество источников сбросов или выбросов загрязняющих веществ или радионуклидов, приведённое в отчёте; *Fact* – фактическое значение сброса или выброса загрязняющего вещества (т/год) или радионуклида (Бк/год); *Norm* – предельно-допустимое значение сброса или выброса загрязняющего вещества (т/год) или радионуклида (Бк/год).

На основании формулы (1) формируется массив значений Int_j размерностью $R \times M$, где *R* – количество загрязняющих веществ, *M* – продолжительность исследуемого периода времени, лет. Загрязняющее вещество определяется приоритетным для дальнейшего анализа, если за M лет хотя бы одно значение $Int_j \geq 1{,}0$. Относительный вклад загрязняющих веществ в интегральный показатель потенциального загрязнения определяется по формуле:

$$D_j = \frac{\sum_{k=1}^{M} Int_j}{\sum_{j=1}^{R}\sum_{k=1}^{M} Int_{kj}} \times 100\%, \quad (2)$$

где D_j – относительный вклад *j*-го загрязняющего вещества или радионуклида в суммарный *Int* за исследуемый период, %; *j* – порядковый номер загрязняющего вещества или радионуклида в объединённом перечне за исследуемый период; *R* – количество наименований в объединённом перечне за исследуемый период; *k* – порядковый номер отчётного года; *M* – количество отчётных лет в исследуемом периоде.

Выборка загрязняющих веществ из объединённого перечня со значениями $D \geq 5\%$ для химических загрязнителей и $D \geq 1\%$ для радионуклидов формирует результирующий перечень приоритетных загрязняющих веществ или радионуклидов, сброшенных со сточными водами или выброшенных в атмосферный воздух.

Статистический анализ данных выполнен с использованием MS Excel. Для однородных наборов измерений в качестве показателя центральной тенденции использована медиана, границы её доверительного интервала рассчитаны при доверительной вероятности 0,95[5]. С учётом принципа консервативности при представлении результатов учтена расширенная неопределённость измерений, что позволяет обеспечить надёжную оценку диапазона возможных значений и учесть погрешность измерений.

Результаты и обсуждение

Оценка потенциального воздействия предприятия

Воздействие предприятия на окружающую среду обусловлено регламентированными выбросами в атмосферный воздух и сбросами в водные объекты загрязняющих веществ радиационной и нерадиационной природы, осуществляемыми в ходе его производственной деятельности. Сточные воды (хозяйственно-фекальные воды, прошедшие биологическую очистку, морская вода от докования судов и ливневые воды, сбрасываемые без очистки) сбрасываются в Кольский залив, являющийся рыбохозяйственным водным объектом высшей категории[6]. Качественный состав выбросов и сбросов предприятия характеризуется многокомпонентностью и включает широкий спектр химических соединений, потенциально значимых с точки зрения воздействия на окружающую среду. Значения разрешённых выбросов и сбросов в период 2015–2024 гг. неоднократно пересматривались с учётом изменения производственной деятельности, внедрения новых технологий, актуализации нормативно-правовой базы в области охраны окружающей среды и радиационной безопасности.

Для анализа потенциальной опасности загрязнения окружающей среды за счет присутствующих в сбросах предприятия загрязнителей рассмотрен интегральный показатель потенциального загрязнения химическими веществами и радионуклидами. Структура интегрального показателя с учетом вклада каждого из загрязнителей показывает (рис. 2), что потенциальная опасность загрязнения окружающей среды химическими загрязнителями в основном (75%) обусловлена взвешенными веществами (вклад 41%), фосфатами (вклад 20%) и нитритами (вклад 14%); по радионуклидам Co-60 (вклад 41%) и Cs-137 (вклад 44%).

Индексы сброса приоритетных загрязнителей изменяются в широком диапазоне (табл. 1). По химическим загрязняющим веществам наблюдается превышение нормативно допустимого сброса (НДС) до 16 раз, по радионуклидам превышения предельно допустимого сброса (ПДС) не отмечено.

Динамика сбросов приоритетных химических загрязнителей показывает (рис. 3), что в период 2015–2018 гг.

[5] ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004. Статистические методы. Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов : утв. постановлением Госстандарта России от 27 января 2004 г. № 34-ст: введ. 1 июня 2004 г.

[6] Постановление Правительства РФ от 28 февраля 2019 г. № 206 «Об утверждении Положения об отнесении водного объекта или части водного объекта к водным объектам рыбохозяйственного значения и определении категорий водных объектов рыбохозяйственного значения» (в ред. от 10 июня 2021 г.).

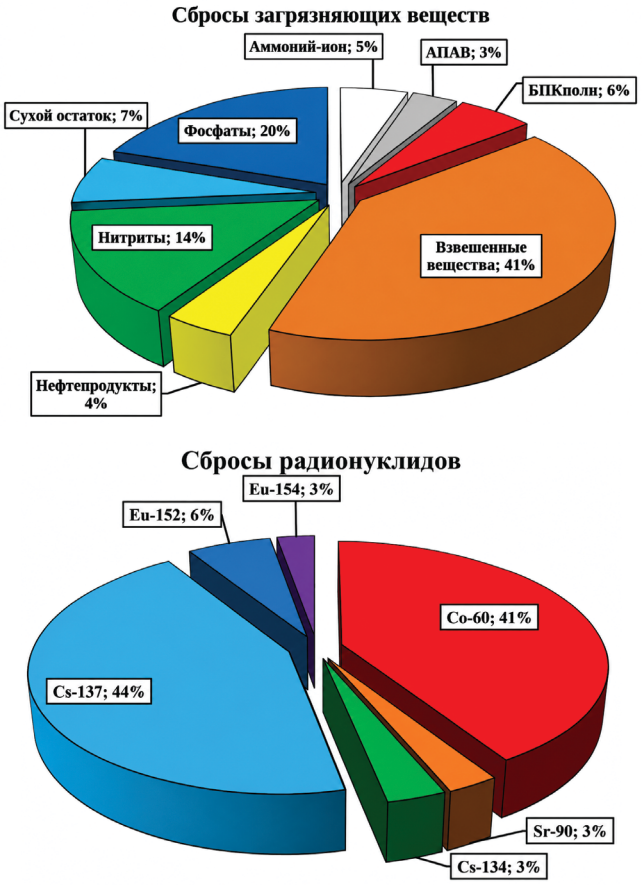


Рис. 2. Структура интегрального показателя потенциального загрязнения сбросов радионуклидов и загрязняющих веществ, 2015–2024 гг.

Fig. 2. Structure of the integral indicator of potential pollution from radionuclide

Таблица 1

Индексы сброса химических загрязняющих веществ и радионуклидов

Discharge indices for chemical pollutants and radionuclides

Загрязнители	Индекс сброса									
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Взвешенные в-ва	0,64	**1,7**	0,87	0,98	**15**	**16**	**22**	**9,9**	**12**	**22**
Нитриты	**1,1**	0,81	0,52	0,32	**4,2**	**7,1**	**7,2**	**5,4**	**5,4**	**3,8**
Фосфаты	**1,5**	**1,2**	0,77	0,69	**3,5**	**6,5**	**6,7**	**7,2**	**5,3**	**16**
Co-60	0,93	0,13	0,004	0,01	0,23	0,28	0,51	0,81	0,028	0,12
Cs-137	0,52	0,50	0,55	0,11	0,86	0,13	0,18	0,092	0,23	0,11

Примечание: Жирным шрифтом выделены значения Int_j>1,0

наблюдалось соответствие фактического сброса и НДС рассмотренных загрязняющих веществ ($Int_j \approx 1$). С 2019 г., когда значения НДС были снижены, наблюдается увеличение фактического сброса, достигающего многократного превышения НДС ($Int_j >> 1$). В динамике фактических сбросов фосфатов, характеризующейся относительной стабильностью, в 2024 г. отмечен резкий всплеск, что может указывать на эпизодическое нарушение технологического режима, проведение ремонтных работ в системе очистки либо на изменение методики учёта.

Совокупное присутствие этих загрязнителей в сбросах предприятия в содержаниях выше НДС определяют необходимость строгого контроля их концентраций в рамках системы экологического мониторинга ввиду их

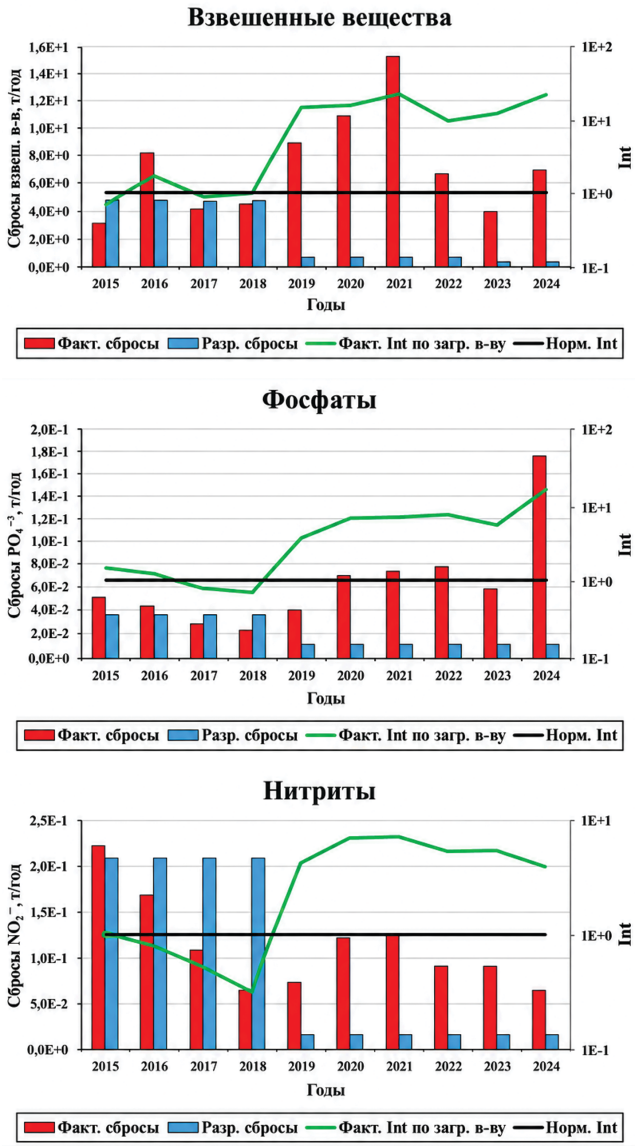


Рис. 3. Динамика сбросов химических загрязняющих веществ со сточными водами

Fig. 3. Dynamics of chemical pollutant discharges in wastewater

возможного негативного влияния на водные экосистемы. Взвешенные вещества снижают прозрачность воды, угнетая фотосинтез и сокращая биомассу фитопланктона. Фосфаты как биогенные элементы провоцируют эвтрофикацию водоёмов, а последующее разложение отмершей биомассы ведёт к гипоксии и массовой гибели гидробионтов. Нитриты, обладая выраженной токсичностью, вызывают гипоксию и нарушения физиологических процессов.

Динамика сбросов техногенных радионуклидов Co-60 и Cs-137 отражает тенденцию снижения фактических сбросов (рис. 4). Относительно Cs-137 с 2020 г. наблюдается существенное снижение активности при неизменном уровне допустимого значения, за счёт чего заметно снижается вклад данного радионуклида в интегральный показатель потенциального загрязнения. Удельная активность Co-60 меняется год от года, с максимальным значением в 2015 г. близким к ПДС. Позднее его активность в сбросах резко снижается, соответствуя пересмотренному в 2021 г. значению ПДС.

Анализ интегрального показателя потенциального загрязнения окружающей среды сбросами предпри-

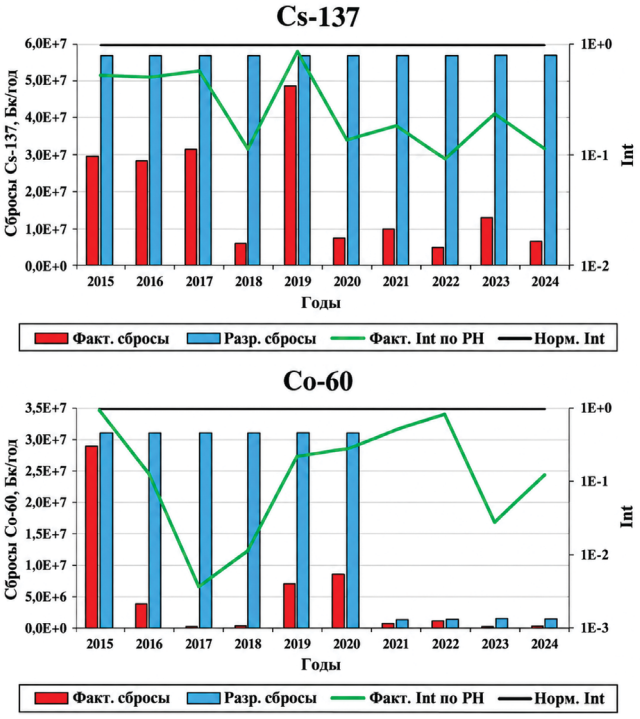


Рис. 4. Динамика сбросов радионуклидов со сточными водами
Fig. 4. Dynamics of radionuclide discharges in wastewater

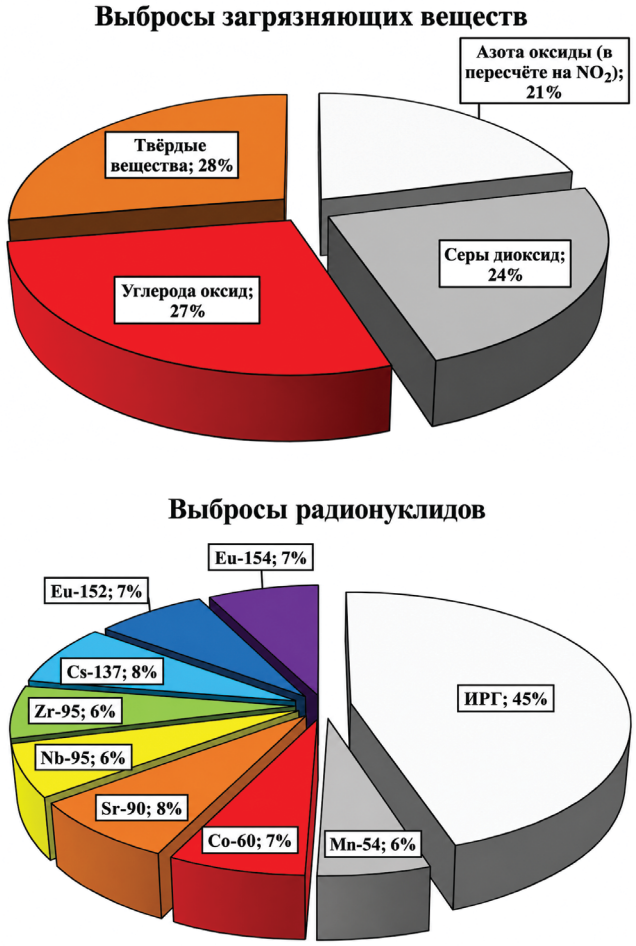


Рис. 5. Структура интегрального показателя потенциального загрязнения выбросов радионуклидов и загрязняющих веществ, 2015–2024 гг.
Fig. 5. Structure of the integral indicator of potential pollution from radionuclide emissions and pollutants, 2015–2024

ятия, выявил высокую приоритетность химических загрязняющих веществ за счет высокого содержания взвешенных веществ, фосфатов и нитритов, и низкий вклад радионуклидного загрязнения.

Потенциальная опасность загрязнения окружающей среды выбросами предприятия, оцененная по структуре интегрального показателя (рис. 5), обусловлена тем, что среди химических загрязняющих веществ основной вклад вносят твердые вещества (вклад 28%), оксид углерода (вклад 27%), диоксид серы (вклад 24%) и оксиды азота (вклад 21%). В выбросах среди радиоактивных веществ преобладают инертные радиоактивные газы (вклад 45%), вклады отдельных радионуклидов (Eu-154, Co-60, Sr-90, Cs-137 и др.) составляют 6–8% каждый.

Перечень приоритетных загрязнителей в выбросах предприятия в атмосферный воздух отражает отсутствие в период 2015–2024 гг. случаев превышения допустимого выброса (табл. 2). При этом индексы выброса химических загрязняющих веществ, в основном, ниже индекса выброса радионуклидов.

В динамике выбросов загрязняющих химических веществ выделяется период 2015–2018 гг., когда значения фактического и предельно допустимого выброса (ПДВ) были наиболее высокими, с последующей тенденцией к снижению показателей (рис. 6). По выбросам оксида углерода отмечается период 2018–2021 гг., когда значение ПДВ было значительно снижено (в 7 раз) – до его уровня уменьшился и фактический сброс (Int_j = 1). С 2022 г. наблюдается увеличение ПДВ и постепенный рост фактического объёма выброса. Такая динамика может быть связана с изменением режимов работы оборудования или внедрением технологий дожигания угарного газа (CO) с целью снижения выбросов токсичных веществ.

Таблица 2

Индексы выброса химических загрязняющих веществ и радионуклидов
Emission indices for chemical pollutants and radionuclides

Загрязнители	Индекс выброса									
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
NO_2	0,78	0,77	0,47	0,49	0,49	0,45	0,45	0,84	0,90	0,97
SO_2	0,63	0,61	0,62	0,77	0,77	0,71	0,69	0,83	0,79	0,87
CO	0,83	0,81	0,23	0,99	0,99	0,99	0,99	0,90	0,84	0,90
Твёрдые в-ва	0,91	0,90	0,61	0,83	0,83	0,80	0,80	0,99	0,90	0,94
Co-60	0,029	0,28	0,37	0,93	0,050	–	3,3E-5	5,6E-5	1,2E-5	1,8E-5
Sr-90	0,30	0,28	0,37	0,92	0,050	–	6,2E-7	–	–	–
Cs-137	0,29	0,28	0,37	0,92	0,050	–	1,4E-4	5,3E-4	5,7E-5	2,8E-3

Примечание: Прочерк – отсутствие данных

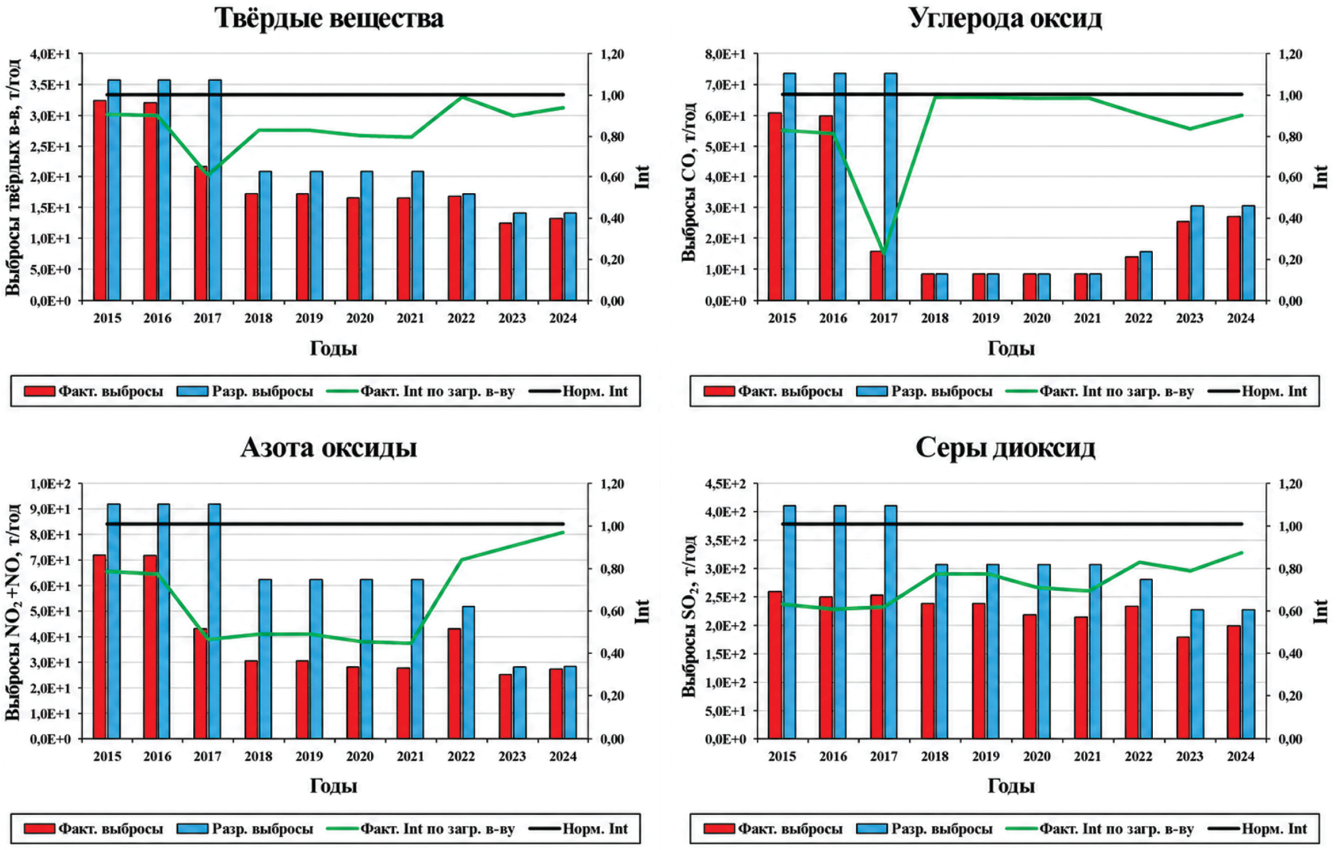


Рис. 6. Динамика выбросов загрязняющих веществ в атмосферу
Fig. 6. Dynamics of pollutant emissions into the atmosphere

Динамика выбросов радиоактивных веществ (рис. 7) отражает резкое снижение индекса выброса в 2021–2024 гг. по сравнению с данными 2015–2020 гг. В основном, это обусловлено пересмотром нормативных выбросов радионуклидов в сторону увеличения. При этом для инертных газов (Ar-41, Kr-88, Xe-135 – нуклиды, характерные для атмосферных выбросов при штатном режиме работы ядерного реактора) фактические выбросы, в целом, изменялись незначительно, а по продуктам деления (Eu-154, Co-60, Sr-90), поступающим в окружающую среду в основном вследствие обращения с ОЯТ и РАО, отмечено существенное снижение фактических выбросов.

Оценка фактического состояния эколого-гигиенической обстановки

При оценке эколого-гигиенической обстановки использованы данные, характеризующие состояние территории, полученные ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в рамках исследований, а также данные открытых источников.

По результатам пешеходной гамма-съемки в жилой части г. Мурманска (район Роста) значения МАЭД соответствуют значениям, полученным в фоновом районе (пос. Абрам-мыс) (табл. 3), и согласуются со средними значениями МАЭД по Мурманской области [1]. На территории промплощадки предприятия наблюдается более выраженная пространственная изменчивость – 24 % измеренных значений МАЭД превышают уровень 0,3 мкЗв/ч. Медианное значение соответствует уровню естественного фона, характерному для Мурманской области, что указывает на локальный характер техногенного радиационного воздействия, обусловленного производственной деятельностью, и подтверждает контролируемый характер радиационной обстановки на объекте.

Таблица 3

Значения МАЭД в районе расположения предприятия за период проведения исследования
ADER values in the enterprise area during the study period

Место исследований	Количество измерений (всего / кол-во измерений МАЭД>0,3 мкЗв/ч (доля))	МАЭД, мкЗв/ч	
		Максимальное	Медиана
Промплощадка предприятия	1275 / 306 (24 %)	11	0,11 (0,07–0,16)
СЗЗ предприятия	10367 / –	0,27	0,10 (0,07–0,13)
ЗН, Жилая часть г. Мурманск (р-н Роста)	14508 / –	0,27	0,10 (0,07–0,13)
пос. Абрам-мыс (фоновый район)	2478 / –	0,17	0,10 (0,07–0,13)
Среднее значение по Мурманской области [5]		0,21	0,10 (0,08–0,13)

В почве жилых районов г. Мурманска содержание радионуклидов (Sr-90, Cs-137, U-235) соответствует значениям в фоновом районе, что значительно ниже критерия неограниченного использования в хозяйственной деятельности АНИ (табл. 4)[7]. В СЗЗ предприятия медианное значение удельной активности Cs-137 – 6 Бк/кг (максимум – 41 Бк/кг), на отдельных локальных участках отмечено повышение до 100 Бк/кг, что типично для Кольского полуострова и обусловлено преимущественно глобальными выпадениями середины XX века с учетом особенностей миграции цезия в почвах криолитозоны [6 – 11]. Содержание Sr-90 в почвах

[7] СанПиН 2.6.1.2523–09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ–99/2009)» / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2009. – 100 с.

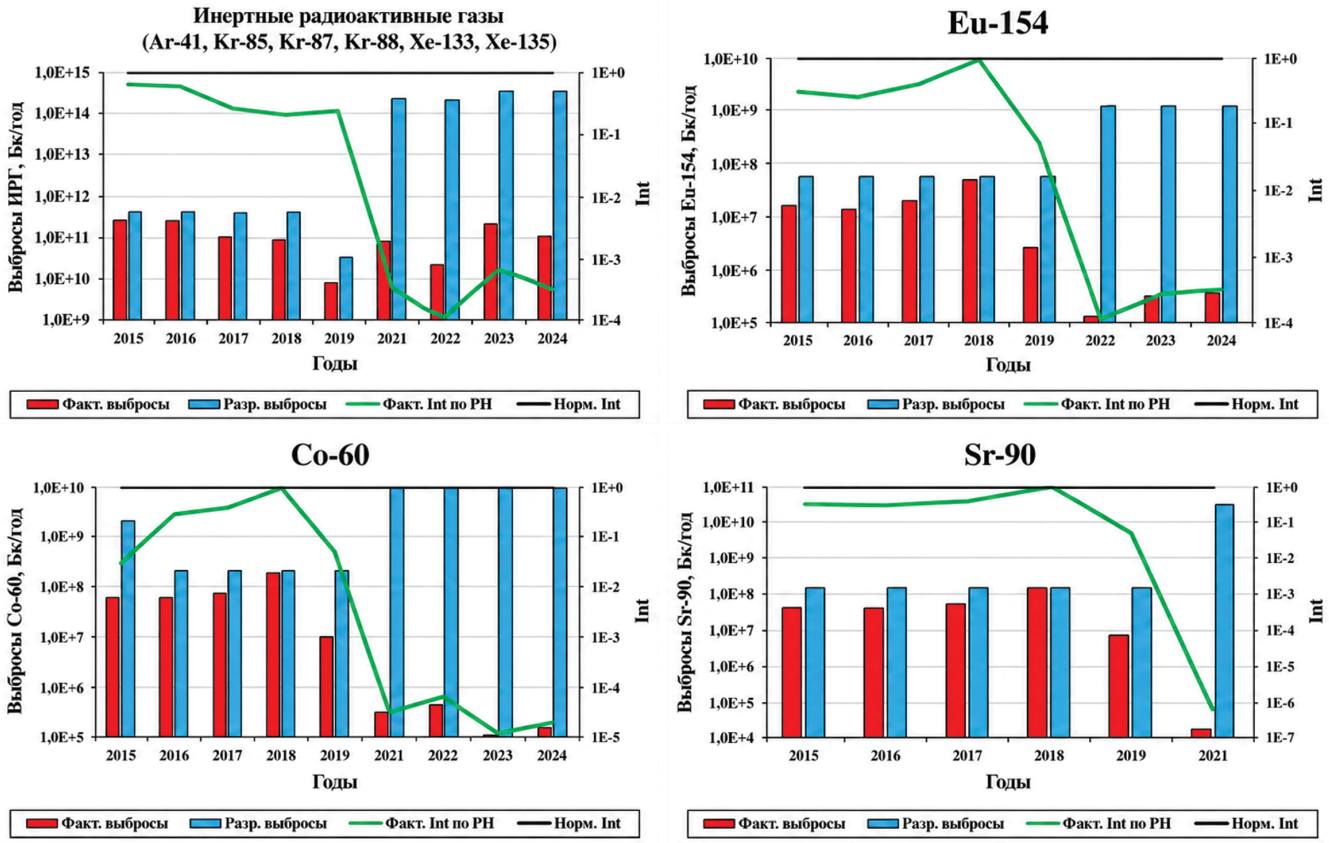


Рис. 7. Динамика выбросов радионуклидов в атмосферу
Fig. 7. Dynamics of radionuclide emissions into the atmosphere

Таблица 4

Значения удельной активности радионуклидов в почве на исследуемых территориях за все годы проведения исследований

Specific activity of radionuclides in soil of the studied territories (generalized over the entire study period)

Исследуемый район	Удельная активность, Бк/кг			
	Sr-90	Cs-137	U-235	$A_{эфф.}$ ЕРН
СЗЗ предприятия	0,2 (<0,2–2,1) 6,1	6 (3–9) 41	1,6 (0,8–2,2) 6,4	52 (44–58) 116
ЗН, Жилая часть г. Мурманск (р-н Роста)	0,2 (<0,02–0,7) 1,1	1 (<1–3) 25	0,8 (0,4–1,2) 3,5	50 (46–54) 89
пос. Абраммыс (фоновый район)	0,2 (<0,02–0,5) 0,7	<1 (<1–2,0) 7	1,0 (0,4–1,6) 5,3	51 (45–55) 102
Критерий неограниченного использования 8	1000	100	Не установлен	370

Примечание: В числителе – медиана (доверительный интервал), в знаменателе – максимум

СЗЗ сопоставимо с показателями фоновых и жилых зон – менее 1 Бк/кг (максимум – 6 Бк/кг). Эффективная удельная активность естественных радионуклидов ($A_{эфф.}$ ЕРН) в почвах варьирует в узком диапазоне: медианы – 50–52 Бк/кг, максимумы – до 116 Бк/кг (в СЗЗ) и 102 Бк/кг (в фоновом районе), что существенно ниже установленного критерия в 370 Бк/кг, регламентирующего возможность неограниченного использования материалов в строительстве и хозяйственной деятельности[8]. Таким образом, пространственное распределение радионуклидов в почвенном покрове носит локально-очаговый характер, выявленные повышенные значения Cs-137 в пределах СЗЗ отражают региональные особенности северных территорий, свидетельствуя об отсутствии значимого техногенного воздействия предприятия.

Формирование радионуклидного состава вод Кольского залива обусловлено совокупным влиянием объектов инфраструктуры Северного флота и других предприятий г. Мурманска, а также спецификой гидрологических процессов в губах Пала, Оленья и Сайда. Многолетние данные демонстрируют устойчиво повышенный уровень объёмной активности отдельных радионуклидов в акватории залива, по сравнению, например, с Мотовским заливом [12]. По данным 2011–2021 гг., средняя многолетняя активность Cs-137 в верхнем слое воды составляла 3,8 мБк/л, Sr-90 – 8,7 мБк/л [13]. Пространственная изменчивость концентраций радионуклидов в прибрежной зоне Кольского полуострова характеризуется значительными колебаниями: Cs-137 варьирует в диапазоне от 0,71 до 3,80 мБк/л, Sr-90 – от 0,46 до 7,24 мБк/л [13], что отражает локализацию источников поступления и особенности гидродинамического режима. Результаты собственных исследований показали, что объёмная активность Cs-137 в пробах морской воды, отобранных непосредственно у пирса, не превышала 2,4 мБк/л. В фоновом районе, удалённом от потенциальных техногенных источников, уровни активности сопоставимо ниже: Cs-137 и Sr-90 менее 1,2 мБк/л.

Оценка загрязнения донных отложений (интегрального индикатора поступления радионуклидов) выявила пространственную неоднородность распределения техногенных радионуклидов. В пробах, отобранных в зоне

[8] СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)»: утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 26.04.2010 № 40 (в ред. от 16.09.2013).

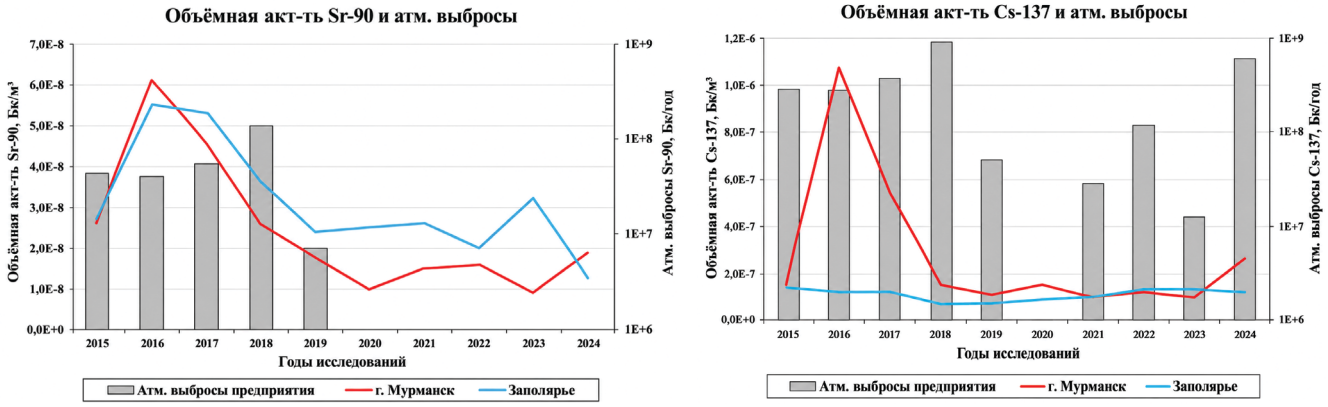


Рис. 8. Динамика активности радионуклидов в воздухе территории и выбросах предприятия
Fig. 8. Dynamics of radionuclide activity in the air and in the enterprise emissions

непосредственного влияния предприятия, содержание Cs-137 не превышало 11 Бк/кг, Sr-90 – 2 Бк/кг, что незначительно отличается от значений в фоновом районе (Cs-137 < 1 Бк/кг), находясь на уровне фоновых значений Баренцева моря. По данным Мурманского морского биологического института РАН, в прибрежной зоне Кольского полуострова содержание Cs-137 составляет 0,6–6,3 Бк/кг, Sr-90 – от 0,2–2,1 Бк/кг, с тенденцией к накоплению радионуклидов в локальных зонах с замедленным водообменом [13, 14].

Содержание радионуклидов в пищевых продуктах местного происхождения было оценено для дикорастущих ягод и съедобных грибов, произрастающих вблизи границы СЗЗ предприятия. В съедобных грибах удельная активность Cs-137 варьировалась в диапазоне от 120 до 260 Бк/кг (среднее 150 Бк/кг), Sr-90 – от 0,3 до 1,6 Бк/кг (среднее 0,9 Бк/кг). В пробах дикорастущих ягод (шикша) удельная активность не превышала 26 Бк/кг Cs-137 и 0,2 Бк/кг Sr-90, что значительно ниже допустимых значений в соответствии с ТР ТС 021/2011[9].

Данные объемной активности радионуклидов в приземном слое воздуха рассматриваемой территории в период 2015–2024 гг. [5] показывают, что среднегодовая Σβ активность изменялась в пределах $(5{,}3–7{,}2)\cdot10^{-7}$ Бк/м^3, активность Cs-137 – $(0{,}9–92)\cdot10^{-7}$ Бк/м^3, Sr-90 – $(1{,}3–80)\cdot10^{-7}$ Бк/м^3, что многократно ниже значений допустимой объемной активности в воздухе. Наибольшие содержания Cs-137 и Sr-90 в воздухе наблюдались в период 2018–2021 гг., что не согласуется с динамикой выбросов рассматриваемого предприятия (рис. 8).

[9] ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 22 апреля 2024 года): утверждён Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 880. – Текст: электронный. – URL: (дата обращения: 26.06.2026).

Выводы

Согласно опубликованным данным, выбросы и сбросы предприятия в основном осуществляются в рамках установленных нормативов. Стабильность показателей активности радионуклидов во времени и их соответствие действующим нормативам свидетельствуют об эффективности системы радиационного контроля. С учётом высокой экологической значимости и наблюдаемой динамики, наибольшую потенциальную опасность представляют сбросы нерадиоактивных загрязнителей (взвешенные вещества, фосфаты, нитриты), концентрации которых превышают НДС .

Результаты натурных исследований подтверждают отсутствие радиационного техногенного воздействия предприятия: уровни МАЭД и содержание радионуклидов в почве, воде, воздухе и пищевых продуктах в жилой зоне Мурманска не превышают нормативов, соответствуя региональному фону .

Представленные в статье аспекты потенциального техногенного воздействия предприятия на окружающую среду могут служить базой для оптимизации системы экологического контроля в части внедрения контрольных уровней приоритетных нерадиационных факторов по аналогии с применяемым в системе радиационного контроля.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационно-гигиенический паспорт территории за 2024. Мурманская область. Электронный ресурс: https://mpr.gov-murman.ru/activities/napravleniya/radiatsionnaya-bezopasnost.php (дата обращения: 05.03.2026)
2. Кашка М.М., Ефанская Е.А., Кобзев В.А. и др. Совершенствование инфраструктуры и материально-технической базы ФГУП «Атомфлот» для обеспечения экологической безопасности на северо-западе России // Арктика: экология и экономика. 2017. Т.1. №25. С. 130-136. Doi: 10.25283/2223-4594-2017-1-130-136.
3. Переверзев В.Н. Почвы тундр Северной Фенноскандии / Под ред. Г. А. Евдокимовой. Апатиты: Кольский научный центр, 2001. 127 с.
4. Отчёты по экологической безопасности ФГУП «Атомфлот»». Электронный ресурс: https://rosatomflot.ru/o-predpriyatii/bezopasnost/ekologicheskaya-bezopasnost (Дата обращения: 04.06.2026)
5. Радиационная обстановка на территории России. Электронный ресурс: https://www.rpatyphoon.ru/products/pollution-media.php (Дата обращения: 26.06.2026)
6. Зозуль Ю.Н., Киселев С.М., Шлыгин В.В. и др. Оценка состояния загрязнения подземных вод на предприятии ФГУП «Атомфлот» // Хроническое радиационное воздействие: отдаленные медико-биологические эффекты: Материалы VII научной конференции с международным участием. Челябинск, 06–08 декабря 2022 года. Челябинск: Челябинский государственный университет, 2022. С. 198-199. EDN HIGFCK.
7. Кузьменкова Н.В. Оценка радиационного состояния почв и лишайников северо-западного побережья Кольского залива // Вестник Московского университета. Серия 5. География. 2009. №2. С. 32-36.
8. Гущина Ю.В., Шандала Н.К., Серегин В.А. и др. Радиационное обследование территории села Териберка и острова

Кильдин Мурманской области // Радиационная гигиена. 2024. Т.17. №2. С. 117-127.
9. Шандала Н.К., Исаев Д.В., Титов А.В. и др. Оценка радиационной обстановки в районе расположения судоремонтных предприятий, осуществляющих утилизацию судов с ядерной энергетической установкой // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64. №5. С. 9-14. Doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-9-14
10. Киселев С.М., Шлыгин В.В., Зозуль Ю.Н., Гимадова Т.И. Эколого-гигиеническая обстановка на территории малых городов Севморпути // Техногенные системы и экологический риск: Материалы VIII Международной (XXI Региональной) научной конференции. Обнинск, 17–18 апреля 2025 года. Обнинск: Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, 2025. С. 126-128. EDN ZXOBSL.
11. Кузьменкова Н.В. Миграция и аккумуляция Cs-137 в ландшафтах северо-западной части Кольского полуострова: Автореферат дис… канд. географических наук. М.: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 2010. 24 с.
12. Ильин Г.В., Усягина И.С. Новые данные о формировании радиоэкологического статуса морской среды в прибрежье Мурмана (Баренцево море) // Арктика: экология и экономика. 2026. Т.16. №2. С. 264 - 273. Doi: 10.25283/2223-4594-2026-2-264-273
13. Ильин Г.В., Усягина И.С. Динамика накоплений техногенных радионуклидов в морском прибрежье Мурмана // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Естественные и гуманитарные науки. 2025. Т.4. №2. С. 63-74.
14. Матишов Г.Г., Ильин Г.В. Стронций-90 в морской воде и донных отложениях Баренцевоморского шельфа (2000–2019 гг.) // Доклады Российской академии наук. Науки о Земле. 2022. Т.505. №2. С. 185-191. Doi: 10.31857/S2686739722080114.

REFERENCES

1. *Radiatsionno-Gigiyenicheskiy Pasport Territorii za 2024. Murmanskaya Oblast’* = Radiation and Hygienic Passport of the Territory for 2024. Murmansk Oblast (In Russ.). URL: https://mpr.gov-murman.ru/activities/napravleniya/radiatsionnaya-bezopasnost.php (Date of Access: 05.03.2026).
2. Kashka M.M., Yefanskaya Ye.A., Kobzev V.A., et al. Improving the Infrastructure and Material and Technical Base of FSUE Atomflot to Ensure Environmental Safety in Northwest Russia. *Arktika: Ekologiya i Ekonomika* = Arctic: Ecology and Economy. 2017;1;25:130-136 (In Russ.). Doi: 10.25283/2223-4594-2017-1-130-136.
3. Pereverzev V.N. Pochvy Tundr Severnoy Fennoskandii = Tundra Soils of Northern Fennoscandia. Ed. G.A. Yevdokimova. Apatity, Kol’skiy Nauchnyy Tsentr Publ., 2001. 127 p. (In Russ.).
4. *Otchoty po Ekologicheskoy Bezopasnosti FGUP «Atomflot»* = Environmental Safety Reports of FSUE Atomflot (In Russ.). URL: https://rosatomflot.ru/o-predpriyatii/bezopasnost/ekologicheskaya-bezopasnost (Date of Accessed: 04.06.2026).
5. *Radiatsionnaya Obstanovka na Territorii Rossii* = Radiation Situation in Russia (In Russ.). URL: https://www.rpatyphoon.ru/products/pollution-media.php (Date of Accessed: 26.06.2026).
6. Zozul’ Yu.N., Kiselev S.M., Shlygin V.V., et al. Assessment of the State of Groundwater Contamination at the FSUE Atomflot Enterprise. *Khronicheskoye Radiatsionnoye Vozdeystviye: Otdalennyye Mediko-Biologicheskiye Effekty* = Chronic Radiation Exposure: Remote Medical and Biological Effects. Proceedings of the VII Scientific Conference with International Participation. Chelyabinsk, December 6–8, 2022. Chelyabinsk, Chelyabinskiy Gosudarstvennyy Universitet Publ., 2022. P. 198-199 (In Russ.). EDN HIGFCK.
7. Kuz’menkova N.V. Assessment of the Radiation State of Soils and Lichens of the Northwestern Coast of the Kola Bay. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 5. Geografiya* = Moscow University Bulletin. Series 5. Geography. 2009;2:32–36 (In Russ.).
8. Gushchina Yu.V., Shandala N.K., Seregin V.A., et al. Radiation Survey of the Territory of the Village of Teriberka and Kildin Island, Murmansk Region. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2024;17;2:117-127 (In Russ.).
9. Shandala N.K., Isayev D.V., Titov A.V., et al. Assessment of the Radiation Situation in the Area of Ship Repair Facilities Engaged in the Dismantling of Ships with Nuclear Power Plants. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost’* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;5:9-14 (In Russ.). Doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-9-14.
10. Kiselev S.M., Shlygin V.V., Zozul’ Yu.N., Gimadova T.I. Ecological and Hygienic Situation in the Territory of Small Towns of the Northern Sea Route. *Tekhnogennyye Sistemy i Ekologicheskiy Risk* = Man-Made Systems and Environmental Risk. Proceedings of the VIII International (XXI Regional) Scientific Conference. Obninsk, April 17-18, 2025. Obninsk, Natsional’nyy Issledovatel’skiy Yadernyy Universitet MIFI Publ., 2025. P. 126-128 (In Russ.). EDN ZXOBSL.
11. Kuz’menkova N.V. *Migratsiya i Akkumulyatsiya Cs-137 v Landshaftakh Severo-Zapadnoy Chasti Kol’skogo Poluostrova* = Migration and accumulation of Cs-137 in landscapes of the northwestern part of the Kola Peninsula. Abstract of Candidates Thesis (Geography) Moscow, Moskovskiy gosudarstvennyy universitet im. M. V. Lomonosova Publ., 2010. 24 p. (In Russ.).
12. Il’in G.V., Usyagina I.S. New Data on the Formation of the Radioecological Status of the Marine Environment off the Coast of Murman (Barents Sea). *Arktika: Ekologiya i Ekonomika* = Arctic: Ecology and Economy. 2026;16;2:264 – 273 (In Russ.). Doi: 10.25283/2223-4594-2026-2-264-273.
13. Il’in G.V., Usyagina I.S. Dynamics of Accumulation of Technogenic Radionuclides in the Murmansk Coastal Sea Area. *Trudy Kol’skogo Nauchnogo Tsentra RAN. Seriya: Yestestvennyye i Gumanitarnyye Nauki* = Transactions of the Kola Science Centre of RAS. Series: Natural Sciences and Humanities. 2025;4;2:63-74 (In Russ.).
14. Matishov G.G., Il’in G.V. Strontium-90 in Seawater and Bottom Sediments of the Barents Sea Shelf (2000–2019). *Doklady Rossiyskoy Akademii Nauk. Nauki o Zemle* = Reports of the Russian Academy of Sciences. Earth Sciences. 2022;505;2:185-191 (In Russ.). Doi: 10.31857/S2686739722080114.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-70-77

Ю.Д. Удалов, А.Е. Колышкин, А.О. Лебедев, Е.В. Голобородько, Н.К. Шандала, А.Г. Цовьянов, Т.В. Фомина, В.Е. Журавлева

РАЗВИТИЕ МЕДИКО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОПРОВОЖДЕНИЮ АТОМНОЙ ОТРАСЛИ

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

Контактное лицо: Андрей Евгеньевич Колышкин, e-mail: Kolyshkin.ae@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Одномерная модель оценки условий труда
Проектно-гигиеническая модель оценки условий труда
Системная гигиеническая модель оценки условий труда
Концепция рабочих контрольных уровней
Заключение

Ключевые слова: *гигиена труда, персонал, атомная отрасль, радиационная безопасность*

Для цитирования: Удалов Ю.Д., Колышкин А.Е., Лебедев А.О., Голобородько Е.В., Шандала Н.К., Цовьянов А.Г., Фомина Т.В., Журавлева В.Е. Развитие медико-гигиенических подходов к сопровождению атомной отрасли // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 70–77. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-70-77

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-70-77

Yu.D. Udalov, A.E. Kolyshkin, A.O. Lebedev, E.V. Goloborod'ko, N.K. Shandala, A.G. Cov'yanov, T.V. Fomina, V.E. Zhuravleva

Development of Medical and Hygienic Approaches to Supporting the Nuclear Industry

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

Contact person: A.E. Kolyshkin, e-mail: Kolyshkin.ae@mail.ru

CONTENTS

Introduction
One-dimensional model of occupational environment assessment
Project-hygienic model of occupational environment assessment
Systemic hygienic model of occupational environment assessment
The concept of working control levels
Conclusion

Keywords: *occupational hygiene, personnel, nuclear industry, radiation safety*

For citation: Udalov YuD, Kolyshkin AE, Lebedev AO, Goloborod'ko EV, Shandala NK, Cov'yanov AG, Fomina TV, Zhuravleva VE. Development of Medical and Hygienic Approaches to Supporting the Nuclear Industry. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):70–77. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-70-77

Введение

На начальном этапе реализации Атомного проекта СССР в целях медицинского обеспечения работников атомной отрасли Постановлением Совета Министров СССР от 9 апреля 1946 г. создан отдел медико-санитарной службы в структуре Первого главного управления при Совете Министров СССР.

Руководителем отдела в августе 1946 г. назначен генерал-лейтенант медицинской службы Бурназян Аветик Игнатьевич, впоследствии – Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской, Сталинской и Государственной премий СССР, кавалер шести орденов Ленина, трех орденов Трудового Красного Знамени, орденов Октябрьской революции, Красной Звезды, Знака почета, медалей СССР.

Решением Специального комитета при Совете Министров СССР от 10 июня 1946 г. и постановлением Совета Министров СССР № 1428-628сс от 29 июня 1946 г. «Об организации радиационной лаборатории в системе Академии медицинских наук СССР», распоряжением Совета министров СССР №1357-рс от 17 февраля 1947 г. об организации сектора дозиметрии в составе Радиационной лаборатории Академии медицинских наук СССР в качестве приоритетных задач для радиационной лаборатории в области обеспечения безопасности персонала определены: разработка «нормативов по защите на производствах», «средств индивидуальной и коллективной защиты» [1].

Для решения поставленных задач учеными Ордена Ленина Института биофизики Минздрава СССР под руководством академика Глеба Михайловича Франка во взаимодействии с руководителями Третьего главного управления Минздрава СССР последовательно внедрялись на предприятиях отрасли принципы и механизмы гигиенического обеспечения безопасности персонала,

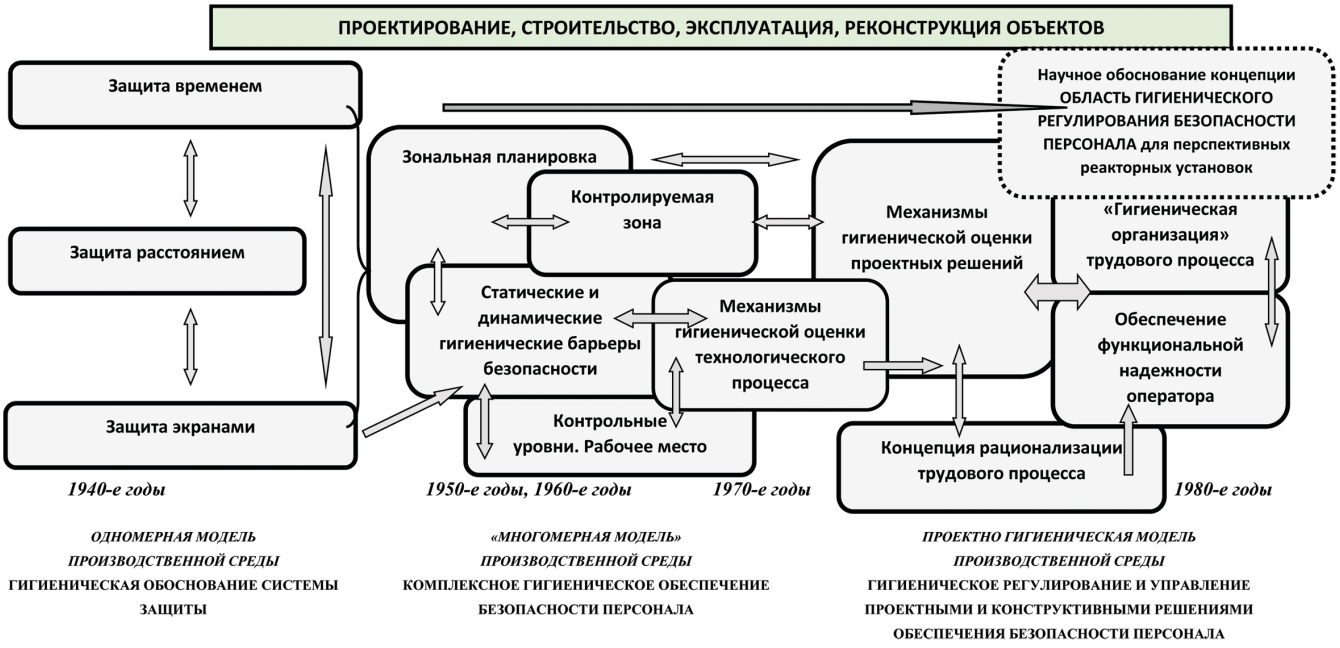


Рис. 1. Общая структурно-функциональная взаимосвязь базовых принципов и механизмов в области гигиены труда персонала при реализации Атомного проекта в СССР

Fig. 1. General structural and functional interrelation of the basic principles and mechanisms in the field of occupational hygiene for personnel involved in the implementation of the Atomic Project in the USSR

ставшие классической основой гигиены труда в атомной отрасли (рис. 1):

- Защита временем, расстоянием, экранами (Г.М. Франк, А.А. Летавет, Н.Г. Гусев, У.Я. Маргулис, Ю.М Штукенберг);
- Трёхзальная планировка, статические и динамические гигиенические барьеры безопасности, контролируемая зона, системная гигиеническая оценка технологического процесса и технологических операций (Л.А. Ильин, Ф.Г. Кротоков, С.М. Городинский, Н.Ю. Тарасенко, Г.М. Пархоменко, О.С. Андреева, М.А. Ходырева, Г.И. Гнеушева, И.В. Петрянов-Соколов, С.Н. Шацкий, П.И. Басманов, В.П. Гранильщиков, А.В Быховский, З.Г. Батова, М.В. Алферов, Ф.Д. Третьяков, Е.Д. Тальянский, М.С. Егорова, В.С. Калистратова, А.М. Воробьев О.И. Шамов, Е.Б Антипин);
- Контрольные уровни (И.Б. Кеирим-Маркус, В.Т. Хрущ, В.И. Бадьин);
- Гигиеническая оценка проектных решений (Н.П. Саяпин, Р.Я. Саяпина);
- Гигиеническая организация трудового процесса, функциональная надежность персонала (В.В. Копаев, А.Н. Мусаткова, Ж.Я. Кузнецова) [2–10].

Одномерная и многомерная модели оценки условий труда

На этапе ввода в эксплуатацию первых объектов атомной отрасли применялась так называемая одномерная модель оценки условий труда (источник воздействия фактора физической и химической природы – параметры и условия воздействия – человек) и соответствующие принципы защиты временем, расстоянием, экранами.

Многомерная модель, описывающая воздействие нескольких факторов, легла в основу принципов трёхзональной планировки, системы стационарных и динамических гигиенических барьеров безопасности, обоснования границ контролируемой зоны, контрольных уровней воздействия факторов производственной среды.

Проектно-гигиеническая модель оценки условий труда

Проектно-гигиеническая модель, разработанная в 1970-е годы, основана на системных гигиенических исследованиях проектных и конструктивных решений, условий эксплуатации оборудования, производственных процессов, параметров комплексного, комбинированного, сочетанного воздействия факторов физической и химической природы на рабочих местах, функциональной надежности профессиональной деятельности оперативного персонала и состояния его здоровья. Отметим, что на начальном этапе развития отрасли, в связи с повышенным режимом секретности, проектные и конструктивные решения предприятий не являлись объектом детальных гигиенических исследований.

Результаты исследований в рамках проектно-гигиенического моделирования обеспечили формирование новой системы санитарных норм и правил в атомной промышленности с учетом опыта ликвидации аварии на ЧАЭС и оценки функциональной надежности оперативного персонала.

Практическая реализация принципов защиты временем, расстоянием, экранами базировалась на первых в нашей стране рекомендациях по допустимым уровням облучения, разработанных Г.М. Франком и А.А. Летаветом в 1946 г. – «Толерантные дозы различных видов радиации». Рекомендации устанавливали следующие значения допустимых уровней облучения персонала – 0,2 рентген в сут (не более 60 рентген в год) [11].

Принцип защита расстоянием реализован при пуске реактора Ф-1 в декабре 1946 г. Реактор не имел специальной системы биологической защиты, при выходе на мощность до 3,95 Мвт персонал эвакуировался, и управление реактором осуществлялось дистанционно с пульта, расположенного на расстоянии 1000 метров от здания реактора [12], что обеспечивало непревышение допустимых уровней индивидуального облучения персонала (0,2 рентген в сут).

Первое комплексное применение принципов защиты временем, расстоянием, экранами реализовано при проведении первых ядерных испытаний.

Докладная записка Комиссии М.Г. Первухина Л.П. Берия о состоянии готовности Полигона № 2 Министерства вооруженных сил СССР к ядерным испытаниям от 05 августа 1945 г. содержит прямые задачи биологическому сектору о проведении оценки «условий защиты на разных расстояниях от центра» и продолжительности выполнения работ. Поставленная задача была выполнена по результатам первичной радиационной разведки, проведенной лично А.А. Бурназяном, подготовившем заключение об уровнях радиоактивного загрязнения различных зон полигона от эпицентра взрыва. Этот уникальный документ хранится в настоящее время в Архиве Президента Российской Федерации.

Прикладные физико-дозиметрические расчетные механизмы применения принципов защиты временем, расстоянием, экранами («номограммы расчета» защиты персонала от β и γ – излучения), разработанные в Ордена Ленина Институте биофизики Минздрава СССР Гусевым Н.Г., включены в первые в нашей стране санитарные правила при работе с источниками ионизирующего излучения [13].

В дальнейшем принципы защиты временем, расстоянием, экранами были значительно дополнены положениями, выходящими за рамки их расчетного содержания. В первой фундаментальной монографии «Радиационная гигиена. Гигиена труда» под редакцией С.М. Городинского, Г.М. Пархоменко, Н.Ю. Тарасенко гигиеническое содержание указанных принципов рассматривается следующим образом: защита временем – сокращение времени манипуляций с источниками ионизирующего излучения использованием механизации и автоматизации технологических процессов; защита расстоянием – увеличение расстояния между источником и работающим; защита экранами – экранирование источников, использование дополнительных стационарных и передвижных защитных барьеров безопасности, средств индивидуальной защиты.

В настоящее время на объектах использования атомной энергии принципы защита временем, расстоянием, экранами реализованы в технических системах дистанционно контроля и управления технологическими процессами, ремонтных биозащитных кабинах для работ по контролю и ремонту корпуса реактора.

Развитие гигиенических принципов и механизмов системной гигиенической оценки технологических процессов, трёхзальной планировки, функционирования статических и динамических гигиенических барьеров безопасности обусловлено необходимостью решения сложных вопросов обеспечения безопасности при эксплуатации заводов комбината 817 (в настоящее время ПО «Маяк»).

В январе 1946 г. НИИхиммаш приступает к разработке первого промышленного реактора «А-1» для наработки оружейного плутония. В июне 1948 г. реактор выходит на проектную мощность 100 МВт.

В начальный период эксплуатации реактора А-1 выявились проблемы коррозии конструкционных элементов, радиационного распухания графита и урановых блочков, нарушения в системе водоснабжения технологических каналов, приводящие к выходу продуктов деления в контур теплоносителя.

Попадание воды в графитовую кладку через разрушенные трубы вызывало необходимость выполнения работ персоналом по замене каналов на работающем реакторе. При ликвидации аварий (ликвидация последствий заклинивания урановых блоков в кюбелях, извлекаемых из разгрузочной шахты) персонал получал крайне высокие дозы облучения (в 1949 г. более 30% работавших получили годовую дозу облучения от 1,0 до 4,0 Зв).

Неблагоприятная гигиеническая обстановка сложилась на радиохимическом заводе «Б» и заводе «В» комбината 817. На заводе «Б» в связи с попаданием растворов в вентиляционные системы происходило распространение радиоактивных продуктов деления ^{235}U в производственные помещения.

На заводе «В» практически все работы с азотнокислым плутонием, поступавшем с завода «Б», выполнялись вручную, также вручную проводилась зачистка стенок и внутренней поверхности камер от налета солей плутония, замена фильтровальных полотен и отмывка их от оксалата плутония. Рабочие камеры до 1954 г. не были оснащены камерными перчатками. Технологический процесс осуществлялся в атмосфере аргона под давлением, что приводило к дополнительному распространению радиоактивных аэрозолей.

Операции с радиоактивными отходами проводились исключительно вручную (извлеченный плутоний из отходов буквально по граммам возвращался в технологический процесс). Очистка воздуха в вентиляционных системах не проводилась.

Объемная активность α-активных аэрозолей в производственных помещениях превышала установленное допустимое значение ($3{,}2\times10^{-2}$ Бк/м^3) в сотни и тысячи раз: при выполнении ремонтных работ в металлургическом отделении, отделении регенерации отходов концентрация α-активных аэрозолей достигала 42000–123400 Бк/м^3. Отсутствие гигиенических барьеров безопасности приводило к высокому уровню вторичного загрязнения помещений постоянного пребывания персонала. Ремонтные службы комбината работали в «аварийном» режиме, получая повышенные дозы облучения (в 1950–1951 гг. дозы облучения персонала в среднем достигали 1,0 Зв/ год) [14].

Системная гигиеническая модель оценки условий труда

Для решения проблемных вопросов обеспечения безопасности персонала комбината специалистами Ордена Ленина Института биофизики Минздрава СССР (Пархоменко Г.М., Тарасенко Н.Ю., Алферов М.В., Бадьин В.И.) были предложены механизмы системной гигиенической оценки технологических процессов, основанные на гигиеническом анализе технологических операций, надежности оборудования, механизмов образования и распространения радиоактивных загрязнений по производственным помещениям. По результатам исследований построены модели первичного и вторичного распространения α-активных радионуклидов по производственным помещениям для каждой стадии технологического процесса (модель кругооборота радиоактивных аэрозолей с учетом седиментации аэрозолей).

Применение системного гигиенического анализа позволило обосновать принципы и механизмы: трехзональной планировки производственных зданий и помещений «горячих» лабораторий, статических и динамических гигиенических барьеров безопасности (Пархоменко Г.М., Тарасенко Н.Ю., Алферов М.В., Андреева О.С., Егорова М.С., Ходырева М.А., Бадьин В.И.) [15].

Научно-практические результаты обоснования трёхзональной планировки и гигиенических барьеров безопасности, полученные советскими специалистами, не имели аналогов в мировой практике: первая в СССР «горячая» лаборатория была введена в эксплуатацию

в 1952 г. в Лаборатории измерительных приборов (Институт атомной энергии им. И.В. Курчатова). В США и Великобритании трехзональная планировка внедрена только к 1956 г.

В основу трёхзональной планировки положено деление помещений на зоны: первая – зона размещения оборудования камер и боксов для работы с открытыми радионуклидными источниками; вторая – зона периодически обслуживаемых ремонтно-транспортных помещений для проведения работ, связанных со вскрытием технологического оборудования, загрузкой и выгрузкой радиоактивных материалов, хранением радиоактивных отходов; третья – зона постоянного пребывания персонала (операторские, пульты управления).

В качестве статических и динамических гигиенических барьеров безопасности, связанных с трёхзональной планировкой, внедрялись:

1. Защитные боксы и камеры, оснащенные рукавными резиновыми перчатками, дистанционными захватами и манипуляторами на шаровой основе с толщиной стенок 150–200 мм (при работах с источниками γ-излучения), боксы типа КНЖ для работы с α- и β-активными веществами в открытом виде.
2. В операторской зоне внедрялась схема последовательного расположения защитных боксов и камер с общими транспортерами для транспортных тележек, системами технологической и ремонтно-аварийной вентиляции, подачи воды и газов, с форкамерами для радиоактивных отходов, и с использованием заменяемой отделки внутренних поверхностей картоном или пластиком.
3. Стационарные и передвижные защитные экраны для работы с закрытыми радионуклидными источниками γ-излучения, защитные передвижные тележки и емкости для транспортирования радиоактивных материалов.
4. Система вентиляции, основанная на решениях, актуальных до настоящего времени: а) удаление загрязненного воздуха непосредственно из камер и боксов, организация 30-кратного воздухообмена; б) создание разрежения в боксах и камерах; в) создание направленного потока воздуха от третьей до первой зоны; г) очистка воздуха в вентсистемах фильтрами из ткани ФП гармошечного типа, исключение вяжущих материалов для трубопроводов вентсистем.
5. Система прохода персонала между зонами через санитарные шлюзы и пропускники, организованные по трехзональной планировке, оснащение санпропускников гардеробами верхней и рабочей одежды, душевыми, средствами дозиметрического контроля, местами хранения средств индивидуальной защиты и обработки кожных покровов.
6. Термопластичные материалы для покрытия стен и полов помещений, технологий дезактивации оборудования смесями из керосина, щавелевой кислоты и поваренной соли, дезактивации спецодежды смесями из хозяйственного мыла, гексаметафосфата натрия, соды кальцинированной.
7. Средства индивидуальной защиты персонала (респиратор типа ШБ-1 («Лепесток»), ШБ-2, пневмошлем ЛИЗ-1, пневмокостюм ЛГ-4, фартуки, халаты, полукомбинезоны из поливинилхлорида рецептуры 80/27).
8. «Карманный» (индивидуальный) дозиметрический контроль с использованием прямопоказывающих дозиметров типа ДК-0,2, радиационный контроль производственной зоны (Свет-3, СГ-42, мембранные фильтры ФП, ФПП для сбора и последующего анализа α-активных нуклидов).
9. Система предварительных и периодических медицинских осмотров, внедрение перечня медицинских противопоказаний для работы с радиоактивными веществами.

Следует отметить, что реализация всей системы гигиенических требований на комбинате 817 была осуществлена при непосредственном участии ученых Филиала Института биофизики Минздрава СССР № 1 (ФИБ-1), специалистов из лучших клиник страны под руководством Григория Давидовича Байсоголова.

Структура системы гигиенических барьеров, созданной на комбинате 817 при реконструкции производства, представлена на рис. 2.

Успешная реализация принципов и механизмов гигиены труда на комбинате 817 позволила решить проблему внешнего и, частично, внутреннего облучения персонала, в том числе – за счет резкого снижения вторичного радиоактивного загрязнения рабочих поверхностей, модернизации вентиляционных систем и внедрения комплексной дезактивации и санитарной обработки рук, тела.

За период с 1950 по 1960 гг. среднесменные дозы профессионального γ-облучения снизились у аппаратчиков химического и металлургического отделения соответственно с 4,8 и 3,7 мЗв до 0,7 и 0,8 мЗв, у инженерно-технических работников – с 1,0 до 0,01 мЗв [15].

Системные исследования в области гигиены труда персонала проводились в неразрывной связке с внедрением санитарных норм и правил при выполнении работ с источниками ионизирующего излучения.

Первые «Предельно-допустимые уровни ионизирующего излучения» (ПДУ-1960), включенные в «Санитарные правила работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующего излучения» (№ 333-60) [16] основывались, в первую очередь, на результатах гигиенических исследованиях условий труда персонала на первых предприятиях атомной отрасли с учетом рекомендаций Международной комиссии по радиационной защите.

В фундаментальном исследовании Гусева Н.Г. [17] показаны границы и условия применения норм и правил МКРЗ в отечественной системе нормативного регулирования безопасности персонала.

Установленная ПДУ-1960 формула расчета суммарной дозы профессионального облучения: $D=5(N-18)$ (N – возраст начала профессионального облучения, D – суммарная доза к возрасту 30 лет не более 60 бэр) введена в действие, в том числе, для ретроспективного учета и анализа индивидуальных доз облучения персонала комбината 817, полученных с начала профессиональной деятельности в возрасте 20–25 лет. Впервые в отечественной системе нормативного регулирования были реализованы механизмы ретроспективного анализа и учета индивидуальных доз облучения персонала.

Отечественная система нормативного регулирования к началу 1960-х годов была ориентирована на обеспечение безопасности персонала конкретных предприятий атомной отрасли и опережала по своему содержанию международные принципы обеспечения безопасности персонала и населения по целому ряду ключевых параметров: регламентация ПДУ нейтронов, протонов и многозарядных ионам (И.Б. Кеирим-Маркус, М.И. Шальнов, А.Г. Истомина); установление коэффициента запаса, равного двум «исходя из возможных неточностей при проектировании новых или при капитальной реконструкции действующих предприятий» (Н.Г. Гусев); обоснование расчетных методов оценки доз облучения персонала при комбинированном воздействии внешнего γ-облучения и внутреннего облучения; отсутствие в отечественных

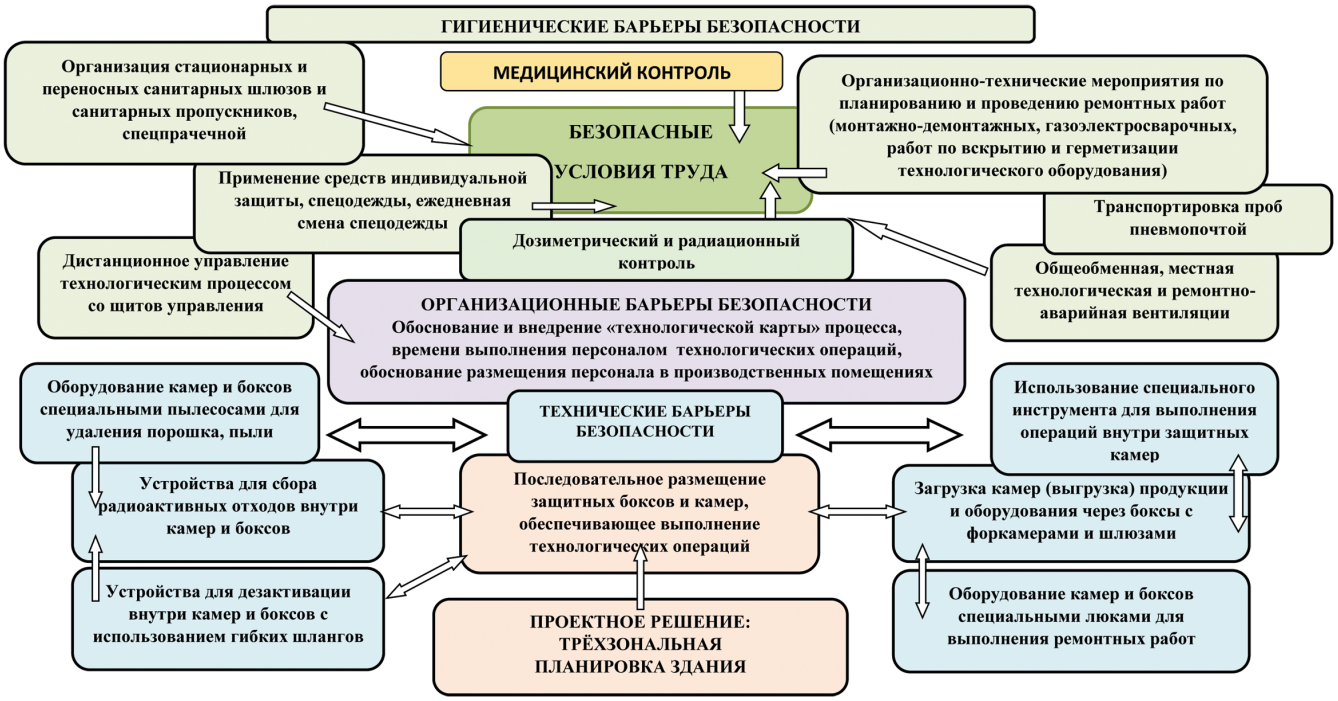


Рис. 2. Система статических и динамических гигиенических барьеров безопасности на основе трехзональной планировки при модернизации химико-металлургического производства на комбинате 817 (ПО «Маяк»)

Fig. 2. System of static and dynamic hygienic safety barriers based on a three-zone layout for the modernization of chemical and metallurgical production at Plant 817 (PO Mayak)

нормативных документах, применяемой МКРЗ градации «население» на три группы.

Важным гигиеническим механизмом обеспечения безопасности персонала является установление Нормами радиационной безопасности (НРБ-69) категории контролируемой зоны, развивающей принципы трехзональной планировки и гигиенических барьеров безопасности.

В состав контролируемой зоны согласно требованиям НРБ-69 должны включаться «помещения или территории предприятия, организации, лаборатории, хранилища, где возможно получение свыше 0,3 дозы, допустимой для персонала категории «А» [18]. В соответствии с НРБ-69 персонал категории «А» подразделялся на две группы: а) лица, условия труда которых таковы, что дозы облучения могут превышать 0,3 годовой предельно-допустимой дозы (работа в контролируемой зоне) и б) лица, условия труда которых таковы, что дозы облучения не могут превышать 0,3 годовой предельно-допустимой дозы.

Установленные НРБ-69 ограничения годового предела дозы персонала категории «А» (подпункт «б») в настоящее время нашли свое отражение концепции граничной дозы (ориентированное на источник ограничение индивидуальной дозы в ситуациях планируемого облучения) разработанной Международной комиссией по радиационной защите (Публикация МКРЗ 103).

Заложенный в НРБ-69 концептуальный подход к ограничению доз облучения персонала и населения был реализован в документах отечественной системы санитарных норм и правил. Санитарные правила проектирования и эксплуатации атомных станций, утвержденные в 1988 году, содержали требования по ограничению доз облучения населения: «не более 5% от установленного НРБ-76/87 дозового предела для отдельных лиц из населения».

В этой связи можно утверждать, что научный приоритет в разработанных МКРЗ концепциях граничной дозы и референсных уровней принадлежит специалистам советской и российской гигиенической школы.

Концепция рабочих контрольных уровней

В начале 1970-х годов учеными и специалистами Института биофизики Минздрава СССР (И.Б. Кеирим-Маркус, В.И. Бадьин, В.Т. Хрущ, Р.Я. Саяпина) была обоснована и внедрена принципиально новая гигиеническая концепция рабочих контрольных уровней (в дальнейшем – контрольных уровней) [19].

В соответствии с положениями Норм радиационной безопасности (НРБ-76) контрольные уровни – «значения годового поступления радионуклида в организм, содержания радионуклида в организме, мощности дозы, плотности потока, концентрации радионуклида в воздухе, загрязнения поверхности, устанавливаемые в целях ограничения облучения персонала и населения».

Практическая реализация рабочих контрольных уровней базировалась на алгоритмах анализа закономерностей формирования радиационной обстановки на рабочем месте персонала, исследованиях технологических процессов как потенциальных источников многофакторного радиационного воздействия на персонал. Впервые были предложены прикладные механизмы расчета значений контрольных уровней, исходя из постулата: насколько низко, насколько это практически возможно [20].

Практическая реализация рабочих контрольных уровней стала возможной при формировании в середине 1970-х годов понятия «рабочее место персонала», введенное НРБ-76. Рабочее место в НРБ-76 определено как «место постоянного пребывания персонала для выполнения производственных функций в течение не менее 50% рабочего времени или двух часов непрерывно. Если обслуживание производства осуществляется в различных зонах помещения, то постоянным рабочим местом считается все помещение». Данное определение отражает более глубокий гигиенический

подход к оценке условий труда по результатам анализа конкретных технологических операций в отличие от понимания рабочего места, принятого в системе специальной оценки условий труда (СОУТ) в отрыве от технологического процесса.

В середине 1980-х годов в гигиенической науке сформировалась концепция гигиенической оценки проектных решений и технологических операций, основанная на многофакторном анализе системы проектные решения – технологический процесс – условия труда – человек. Ключевой вклад в разработку научных основ комплексной гигиенической оценки проектных решений внесли ученые Ордена Ленина Института биофизики Минздрава СССР Копаев В.В., Саяпин Н.П., Кузнецова Ж.Я., Г.М. Пархоменко, А.Н. Мусаткова.

Структура указанной системы рассматривалась как множество подсистем целенаправленного воздействия первого уровня (регуляция проектных решений) и последующих уровней (уровень координации при выполнении технологических операций).

Практические результаты проектных решений исследований получили развитие в рамках разработанных в 1980-е годы механизмах оценки напряженности функционального состояния оперативного персонала в процессе труда.

Практическое внедрение рассмотренных принципов и механизмов гигиенического обеспечения безопасности персонала атомной отрасли обеспечивала необходимые условия для снижения дозовых пределов облучения персонала (табл. 1).

Гигиенические принципы и механизмов обеспечения безопасности глубоко взаимосвязаны с современными техническими принципами обеспечения ядерной и радиационной безопасности реакторных установок (рис. 3).

В основу стратегии технического обеспечения безопасности объектов использования атомной энергии положен принцип глубокоэшелонированной защиты, основанный на применении системы физических барьеров безопасности (топливная матрица, оболочка тепловыделяющих элементов и сборок, контур теплоносителя, помещения и биологическая защита), системы технических и организационных мер по защите и контролю состояния барьеров безопасности.

Система организационных и технических мер включает пять уровней глубокоэшелонированной защиты, направленных на предотвращение аварий, управление запроектными авариями и противоаварийное планирование.

Концепции статических и динамических гигиенических барьеров безопасности и трехзональной планировки полностью коррелируют по своему внутреннему содержанию с идеологией физических барьеров безопасности ядерных установок.

Принципы и механизмы гигиенической оценки технологических процессов сформированы на основе многолетнего опыта эксплуатации действующих предприятий отрасли, анализа технологических процессов как потенциальных источников воздействия опасных и (или) вредных факторов физической и химически природы, оценки конкретных параметров воздействия за границами технических барьеров безопасности.

Гигиеническим критерием состояния технических барьеров безопасности являются контрольные уровни радиационно-физических параметров.

Аналогичным образом формировались принципы гигиенической оценки проектных решений, пределов, условий и технических критериев безопасности на основе анализа, прежде всего, возможных последствий аварий и соответствующей оценки эффективности защиты персонала и населения временем, расстоянием, экранами при аварийных ситуациях.

Заключение

В качестве приоритетных задач гигиены труда на объектах использования атомной энергии, в том числе –

Таблица 1

Эволюция основных дозовых пределов облучения и принципов и механизмов гигиенического обеспечения безопасности персонала

Evolution of the basic radiation dose limits and principles and mechanisms of hygienic personnel safety assurance

Принципы и механизмы гигиенического обеспечения безопасности персонала	Наименование. Дата утверждения нормативного документа	Дозовый предел
Защита временем, расстоянием, экранами	Толерантные дозы различных видов радиации. 1946	0,2 Р/сут, 60 Р/год
Защита временем при авариях	Общие санитарные нормы и правила по охране здоровья работающих на объектах «А» и «Б» комбината 817. 24.08.1948 №Т-1031с	0,2 Р/сут, 30 Р/год При аварии – 25 Р за 15 мин
Защита временем при авариях Стационарные и временные гигиенические барьеры безопасности	Временные общие санитарные правила по охране здоровья работников, работающих с радиоактивными веществами 10.02.1950 №2413с	30 Р/год При аварии – 25 Р за 15 мин
Стационарные и временные гигиенические барьеры безопасности	Санитарные правила и нормы при работе с радиоактивными изотопами 04.04. 1953 №129-53	15 Р/год (0,05 Р/сут) При аварии – 25 Р / год
Стационарные и временные гигиенические барьеры безопасности. Трехзональная планировка	Санитарные нормы проектирования предприятий и лабораторий 25.06.1960 №333-60	5 бэр/год (0,05 бэр/сут) При ликвидации аварии – 25 бэр
Контролируемая зона Стационарные и временные гигиенические барьеры безопасности. Системная гигиеническая оценка технологических процессов	Нормы радиационной безопасности НРБ-69 25.08.1969 №821А-69	5 бэр/год (3 бэра/квартал) При ликвидации аварии – 25 бэр
Контрольные уровни Стационарные и временные гигиенические барьеры безопасности Системная гигиеническая оценка технологических процессов и проектных решений	Нормы радиационной безопасности НРБ-76 НРБ-76/87 07.06.1976 №141-76	5 бэр/год При ликвидации аварии – 25 бэр
Системная гигиеническая оценка технологических процессов и проектных решений. Функциональная надежность оператора. Организация трудового процесса	Нормы радиационной безопасности НРБ-96 19.04.1996	5 бэр/год При ликвидации аварии – 25 бэр

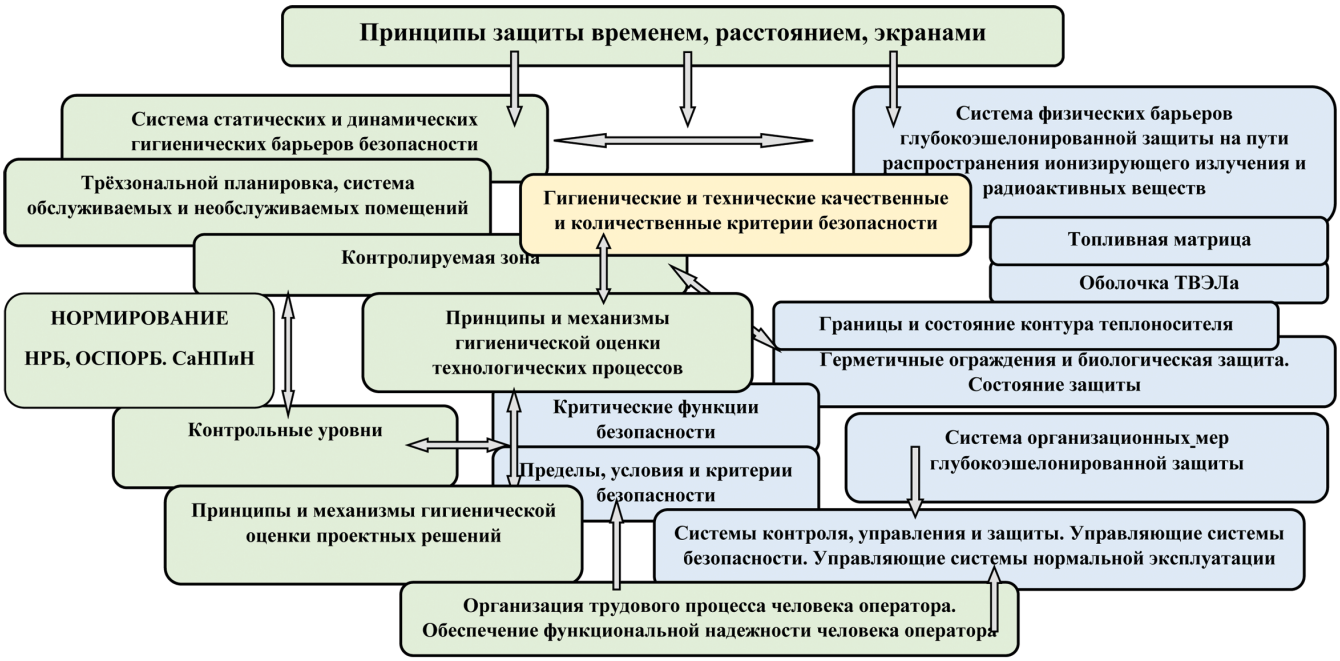


Рис. 3. Взаимосвязь гигиенических принципов и механизмов обеспечения безопасности персонала и технических принципов и барьеров безопасности на объектах использования атомной энергии

Fig. 3. Relationship between hygienic principles and mechanisms for ensuring personnel safety and technical principles and safety barriers at nuclear power facilities

на объектах перспективных реакторных технологий, правомерно рассматривать:

1. Определение структуры, содержания и системной модели в области гигиенического регулирования безопасности персонала, учитывающей все многообразие проектных и конструктивных решений, технических параметров реакторной установки, вредных и потенциально опасных факторов производственного процесса.
2. Анализ и построение моделей влияния проектных решений, технических параметров реакторной установки, параметров технического обслуживания оборудования, состояния технических барьеров безопасности на формирование источников и соответствующих механизмов воздействия вредных и (или) опасных факторов физической и химической природы на профессиональном маршруте оперативного и ремонтного персонала объекта использования атомной энергии (не ограничиваясь формальными границами рабочего места).
3. Выбор направлений минимизации или нейтрализации воздействия вредных и потенциально опасных факторов производственного процесса для достижения целевой функции системы – безопасных условий труда персонала.

Решение данной сложной системной задачи возможно на основе механизмов имитационного и когнитивного анализа и моделирования области гигиенического регулирования безопасности персонала.

Когнитивный анализ, как метод анализа сложной динамической системы, в области гигиенического регулирования безопасности персонала, является сложной динамической системой, позволяя исследовать текущее состояние, структуру и взаимосвязи между элементами системы, спрогнозировать положительные или отрицательные изменения системы в зависимости от тех или иных внешних или внутренних факторов, воздействующих на систему и в рамках системы, выявить закономерности и определенную логику развития системы в целом [21, 22].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Атомный проект СССР: Документы и материалы: Т.II: Атомная бомба. 1945-1954. Книга 1 / Под общ. ред. Л.Д. Рябева. Отв. составитель Г.А. Гончаров / Минатом России. Саров: Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский НИИ экспериментальной физики, 1999. 719 с.
2. Городинский Г.М., Пархоменко Г.М. Гигиена труда при работе с радиоактивными изотопами: Материалы для санитарно-просветительской работы / Под ред. А.А. Летавета. М.: Медгиз, 1954. 40 с.
3. Радиационная гигиена. Том 1. Гигиена труда / Под ред. С.М. Городинского, Г.М. Пархоменко, Н.Ю. Тарасенко. М.: Медгиз, 1962. 232 с.
4. Гранильщиков В.П., Пархоменко Г.М. Опыт применения трехзональной планировки при работе с радием // Гигиена и санитария. 1958. №10. С.76-78.
5. Пархоменко Г.М., Саяпина Р.Я. Достижения советской радиационной гигиены труда // Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины» / Под общ. ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 28-39.
6. Пархоменко Г.М. Достижения советской радиационной гигиены труда // Гигиена и санитария. 1968. №12. С.31-34.
7. Тарасенко Н.Ю. Актуальные проблемы гигиены труда в условиях облучения источниками ионизирующей радиации // Гигиена и санитария. 1968. №9. С. 3-6.
8. Пархоменко Г.М., Копаев В.В. Физиологические основы радиационной гигиены труда. М.: Атомиздат, 1977. 151 с.
9. Пархоменко Г.М., Копаев В.В., Мусаткова А.Н. Организация трудовых процессов при работе с радиоактивными веществами. М.: Энергоатомиздат, 1986. 103 с.
10. Копаев В.В. Здоровье и работоспособность человека. М.: Знание, 1986. 62 с.
11. Логачев В.А. Семипалатинский полигон: обеспечение общей и радиационной безопасности ядерных испытаний. М.: Институт геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии РАН, 1997. 344 с.
12. Абрамов В.Ю., Абрамов М.И., Авдеев В.И. и др. Канальные ядерные энергетические реакторы РБМК / Под общ. ред. А.А. Петрова. М.: Институт геологии рудных месторождений, петрографии, минералогии и геохимии РАН, 2013. 632 с.

13. Санитарные правила и нормы при работе с радиоактивными изотопами (№129-53). Утв. Всесоюзной государственной санитарной инспекцией 04.04.1953 г. М.: Медгиз, 1953. 32 с.
14. Круглов А.К. Как создавалась атомная промышленность в СССР. М.: Центральный НИИ управления, экономики и информации Минатома России, 1995. 380 с.
15. Абрамов Ю.В., Батова З.Г., Болотникова М.Г. и др. Плутоний. Радиационная безопасность / Под общ. ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ. 2005. 416 с.
16. Санитарные правила работы с радиоактивными веществами и источниками ионизирующего излучения» (№333-60). Утв. Государственной санитарной инспекцией Минздрава СССР и Госкомитетом Совета Министров СССР по использованию атомной энергии. М.: Госатомиздат, 1960. 111 с.
17. Гусев Н.Г. О предельно допустимых уровнях ионизирующих излучений. М.: Медгиз, 1961. 198 с.
18. Нормы радиационной безопасности: НРБ-69. М.: Атомиздат, 1972. 68 с.
19. Дозиметрический и радиометрический контроль при работе с радиоактивными веществами и источниками ионизирующего излучения: Методическое руководство. Т.1: Организация и методы контроля. М.: Атомиздат, 1980. 272 с.
20. Нормы радиационной безопасности: НРБ-76. М.: Атомиздат, 1978. 56 с.
21. Колышкин А.Е. Теоретические и практические аспекты радиационной безопасности человека в области использования атомной энергии // Доллежалевские чтения, V-VI цикл: Сборник лекций и презентаций. М.: Ордена Ленина Научно-исследовательский и конструкторский институт энерготехники им. Н.А. Доллежаля, 2022. С. 327-340.
22. Колышкин А.Е. Когнитивное моделирование области формирования радиационной обстановки и доз облучения персонала на объектах использования атомной энергии: принципы и возможности // Сысинские чтения-2024: IV Национальный конгресс с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды: Сборник тезисов, Москва, 16-18 октября 2024 г. Тверь: Триада, 2024. С. 46-53.

REFERENCES

1. *Atomnyy proyekt SSSR: Dokumenty i Materialy: T.II: Atomnaya Bomba. 1945-1954* = The USSR Atomic Project: Documents and Materials: Vol. II. The Atomic Bomb. 1945-1954. Book 1. General Ed. L.D. Ryabev. Responsible Author Goncharov G.A. Ministry of the Russian Federation for Atomic Energy. Sarov: Rossiyskiy Federal'nyy Yadernyy Tsentr – Vserossiyskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Institut Eksperimental'noy Fiziki Publ., 1999. 719 p. (In Russ.).
2. Gorodinskiy G.M., Parkhomenko G.M. *Gigiyena Truda pri Rabote s Radioaktivnymi Izotopami* = Occupational Hygiene when Working with Radioactive Isotopes. Materials for Health Educational Work. Ed. A.A. Letavet. Moscow, Medgiz Publ., 1954. 40 p. (In Russ.).
3. *Radiatsionnaya Gigiyena. Tom 1. Gigiyena Truda* = Radiation Hygiene. V. 1. Occupational Hygiene. Ed. Gorodinskiy S.M., Parkhomenko G.M., Tarasenko N.Yu. Moscow, Medgiz Publ., 1962. 232 p. (In Russ.).
4. Granil'shchikov V.P., Parkhomenko G.M. Experience of Using Three-Zone Planning when Working with Radium. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 1958;10:76-78 (In Russ.).
5. Parkhomenko G.M., Sayapina R.Ya. Achievements of Soviet Occupational Radiation Hygiene. *Izbrannyye Materialy Byulletenya Radiatsionnoy Meditsiny* = Selected Materials of the Bulletin of Radiation Medicine. General Ed. L.A. Il'in, A.S. Samoylov. Moscow, FMBTS im. A.I.Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2016. P. 28-39 (In Russ.).
6. Parkhomenko G.M. Achievements of Soviet Occupational Radiation Hygiene. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 1968;12:31-34 (In Russ.).
7. Tarasenko N.Yu. Actual Problems of Occupational Hygiene under Conditions of Exposure to Sources of Ionizing Radiation. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 1968;9:3-6 (In Russ.).
8. Parkhomenko G.M., Kopayev V.V. *Fiziologicheskiye Osnovy Radiatsionnoy Gigiyeny Truda* = Physiological Foundations of Radiation Hygiene of Occupations. Moscow, Atomizdat Publ., 1977. 151 p. (In Russ.).
9. Parkhomenko G.M., Kopayev V.V., Musatkova A.N. *Organizatsiya Trudovykh Protsessov pri Rabote s Radioaktivnymi Veshchestvami* = Organization of Labor Processes when Working with Radioactive Substances. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1986. 103 p. (In Russ.).
10. Kopayev V.V. *Zdorov'ye i Rabotosposobnost' Cheloveka* = Human Health and Performance. Moscow, Znaniye Publ., 1986. 62 p. (In Russ.).
11. Logachev V.A. *Semipalatinskiy Poligon: Obespecheniye Obshchey i Radiatsionnoy Bezopasnosti Yadernykh Ispytaniy* = Semipalatinsk Test Site: Ensuring General and Radiation Safety of Nuclear Tests. Moscow, Institut Geologii Rudnykh Mestorozhdeniy, Petrografii, Mineralogii i Geokhimii Rossiyskoy Akademii Nauk Publ., 1997. 344 p. (In Russ.).
12. Abramov V.Yu., Abramov M.I., Avdeyev V.I., et al. *Kanal'nyye Yadernyye Energeticheskiye Reaktory RBMK* = RBMK Channel Nuclear Power Reactors. Ed. A.A. Petrov. Moscow, Institut Geologii Rudnykh Mestorozhdeniy, Petrografii, Mineralogii i Geokhimii Rossiyskoy Akademii Nauk Publ., 2013. 632 p. (In Russ.).
13. *Sanitarnyye Pravila i Normy pri Rabote s Radioaktivnymi Izotopami (№129-53). Utverzhdeny Vsesoyuznoy gosudarstvennoy sanitarnoy inspektsiyey 04.04.1953 Goda* = Sanitary Rules and Standards for Working with Radioactive Isotopes (No. 129-53). Approved by the All-Union State Sanitary Inspectorate on April 4, 1953. Moscow, Medgiz Publ., 1953. 32 p. (In Russ.).
14. Kruglov A.K. *Kak Sozdavalas' Atomnaya Promyshlennost' v SSSR* = How the Nuclear Industry Was Created in the USSR. Moscow, Tsentral'nyy Nauchno-Issledovatel'skiy Institut Upravleniya, Ekonomiki i Informatsii Minatoma Rossii Publ., 1995. 380 p. (In Russ.).
15. Abramov Yu.V., Batova Z.G., Bolotnikova M.G., et al. *Plutoniy. Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Plutonium. Radiation Safety. General Ed. L.A. Il'in. Moscow, IzdAT Publ., 2005. 416 p. (In Russ.)
16. *Sanitarnyye Pravila Raboty s Radioaktivnymi Veshchestvami i Istochnikami Ioniziruyushchego Izlucheniya* (№333-60) = Sanitary Rules for Working with Radioactive Substances and Sources of Ionizing Radiation (No. 333-60). Approved by the State Sanitary Inspectorate of the USSR Ministry of Health and the State Committee of the Council of Ministers of the USSR for the Use of Atomic Energy. Moscow, Gosatomizdat Publ., 1960. 111 p. (In Russ.).
17. Gusev N.G. O *Predel'no Dopustimykh Urovnyakh Ioniziruyushchikh Izlucheniy* = On Maximum Permissible Levels of Ionizing Radiation. Moscow, Medgiz Publ., 1961. 198 p. (In Russ.).
18. *Normy Radiatsionnoy Bezopasnosti: NRB-69* = Radiation Safety Standards: NRB-69. Moscow Atomizdat Publ., 1972. 68 p. (In Russ.).
19. *Dozimetricheskiy i Radiometricheskiy Kontrol' pri Rabote s Radioaktivnymi Veshchestvami i Istochnikami Ioniziruyushchego Izlucheniya* = Dosimetric and Radiometric Monitoring when Working with Radioactive Substances and Sources of Ionizing Radiation. Methodological Guide. Vol. 1: Organization and Methods of Monitoring. Moscow, Atomizdat Publ., 1980. 272 p. (In Russ.).
20. *Normy Radiatsionnoy Bezopasnosti: NRB-76* = Radiation Safety Standards: NRB-76. Moscow, Atomizdat Publ., 1978. 56 p. (In Russ.).
21. Kolyshkin A.Ye. Theoretical and Practical Aspects of Human Radiation Safety in the Field of Atomic Energy Use. *Dollezhalevskiye Chteniya* = Dollezhal Readings, V-VI Cycle: Collection of Lectures and Presentations. Moscow, Ordena Lenina Nauchno-Issledovatel'skiy i Konstruktorskiy Institut Energotekhniki im. N.A. Dollezhalya Publ., 2022. P. 327-340 (In Russ.).
22. Kolyshkin A.Ye. Cognitive Modeling of the Area of Formation of the Radiation Situation and Radiation Doses of Personnel at Nuclear Facilities: Principles and Possibilities. *Sysinskiye Chteniya - 2024. IV Natsional'nyy Kongress s Mezhdunarodnym Uchastiyem po Ekologii Cheloveka, Gigiyene i Meditsine Okruzhayushchey Sredy* = Sysinsky Readings 2024 the IV National Congress with International Participation on Human Ecology, Hygiene and Environmental Medicine. Proceedings of the Conference. Moscow, October 16-18, 2024. Tver, Triada Publ., 2024. P. 46-53 (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: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-78-94

И.Б. Корзенева[1], Г.В. Панкратова[1], Е.Н. Скородумова[1], А.К. Чигасова[2], Е.С. Ершова[3], С.В. Костюк[3], Н.Н. Вейко[3]

ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ НИЗКОДОЗОВОМ КОНТАКТЕ ЧЕЛОВЕКА С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ ФОРМИРУЮТСЯ РАЗЛИЧАЮЩИЕСЯ ПРОФИЛИ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК, АПОПТОЗА ПОВРЕЖДЕННЫХ КЛЕТОК И ЭЛИМИНАЦИИ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ ОСТАТКОВ ПОВРЕЖДЕННОЙ ДНК

[1] Российский федеральный ядерный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики, Саров

[2] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

[3] Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Институт биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой предиктивной медицины, Москва

Контактное лицо: Инна Борисовна Корзенева, e-mail: inna.korzeneva@molgen.vniief.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить индивидуальную радиочувствительность персонала одной из организаций, эксплуатирующих объекты использования атомной энергии (ЭО ОИАЭ), облученного *in vivo* в малых дозах (суммарная численность выборки 435 чел.), комплексно как баланс трех взаимосвязанных процессов – поврежденности ДНК, апоптоза поврежденных клеток, а также элиминации фрагментов апоптотических клеток и остатков поврежденной ДНК из внеклеточной среды.

Материал и методы: Исследовался персонал, длительно подвергавшийся низкодозовому воздействию трех различных видов ионизирующего излучения: гамма-нейтронного излучения (ГН-когорта), альфа-излучения (А-когорта) и бета-излучения трития (Т-когорта). В качестве показателей летальных повреждений ДНК использованы три широко применяемых в радиобиологии показателя ДНК-комет (метод Comet Assay в нейтральной среде). В качестве показателей клеточной гибели (апоптоза) и активности систем элиминации фрагментов апоптотических клеток из внеклеточной среды использованы 14 различных показателей внеклеточной ДНК трех типов – фрагмент транскрибируемой области рибосомного гена (рДНК), фрагмент сателлита 3 (Сат3) и фрагмент нуклеотидной последовательности теломерного повтора ДНК (телДНК) (методы нерадиоактивной количественной дот-блот-гибридизации *in situ,* радиальной диффузии в агарозном геле, спектрофотометрии и спектрофлуориметрии).

Результаты: По всем показателям летальных повреждений между облученными когортами обнаружены высоко значимые статистические различия, а также – аналогичные по значимости отличия каждой из облученных когорт от необлученного контроля (К-когорта). По значениям 13 из 14 показателей апоптоза и элиминации между всеми исследованными когортами установлены статистически значимые различия. По результатам совместного анализа уровней активности процессов повреждения ДНК, апоптоза и элиминации для каждого из трех видов облучения получены специфичные итоговые профили.

Заключение: Наработанная совокупность экспериментальных данных пополнила базу данных Радиационно-эпидемиологического регистра РФЯЦ-ВНИИЭФ и учтена в алгоритме создаваемой автоматизированной системы для оценки и прогнозирования индивидуальной реакции организма человека на низкодозовое воздействие различных видов ионизирующего излучения, которая может быть использована в интересах атомной и других стратегических отраслей науки и промышленности, а также радиационной медицины.

Ключевые слова: *ионизирующее излучение, малые дозы, персонал, летальные повреждения ДНК, фрагменты ДНК, внеклеточная ДНК, фосфорилирование, апоптоз, репарация, элиминация*

Для цитирования: Корзенева И.Б., Панкратова Г.В., Скородумова Е.Н., Чигасова А.К., Ершова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н. При длительном низкодозовом контакте человека с различными видами ионизирующего излучения формируются различающиеся профили активности процессов повреждения ДНК, апоптоза поврежденных клеток и элиминации из плазмы крови остатков поврежденной ДНК // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 78–94. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-78-94

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-78-94

I.B. Korzeneva[1], G.V. Pankratova[1], E.N. Skorodumova[1], A.K. Chigasova[2], E.S. Ershova[3], S.V. Kostuyk[3], N.N. Veiko[3]

The Specific Profiles of Human DNA Damage, Damaged Cells Apoptosis, and Apoptotic Cells Fragments Elimination from Blood Plasma Take Place as a Result of the Protracted Low Dose Contact with Ionizing Radiation of Different Types

[1] Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Physics, Sarov, Russia

[2] N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

[3] B.V. Petrovsky National Research Center of Surgery, Institute of Biology of Aging and Health Longevity Medicine with a Predictive Medicine Clinic, Moscow, Russia

Contact person: I.B. Korzeneva, e-mail: inna.korzeneva@molgen.vniief.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate for the first time the individual radiosensitivity of the personnel from one of the atomic energy use organizations (AEUO), who was exposed to low dose irradiation *in vivo* (the total sampling size is 435 people), comprehensively as a balance of three interconnected processes, i.e. the DNA damage, damaged cell apoptosis, as well as elimination of the apoptotic cells fragments and damaged DNA residues from extracellular medium.

Material and methods: The examined personnel was protractedly exposed to a low dose irradiation of three types: gamma & neutron (γn) radiation (the GN-cohort), α-radiation (the A-cohort) and Tritium β-radiation (the T-cohort). Three key DNA "comets" parameters (the Comet Assay in neutral medium) widely used in biology were applied as the lethal DNA damage indicators. To be used as the cell death indicators (apoptosis) and the indicators of the system activity with respect to elimination of the apoptotic cell fragments and damaged DNA residues from extracellular medium, 14 extracellular DNA fragments of two types were applied, i.e. the ribosomal gene transcribed area fragment (rDNA), the satellite 3 fragment (Sat 3) and the telomere repeat nucleotide sequence fragment (telDNA) (methods as follows: nonradioactive quantitative dot-blot-hybridization in situ, radial diffusion in agarose gel, spectrophotometry and spectrofluorimetry).

Results: All of them demonstrated highly statistically significant differences between the irradiated cohorts, as well as similar differences of each irradiated cohort from the unexposed control cohort (the C-cohort). Statistically significant differences were revealed for the values of 13 from 14 apoptosis & elimination indicators between the examined cohorts. According to the results of the combined analysis for the activity DNA damage, apoptosis and elimination processes, the resulting image was formulated, namely, the profile appeared to be highly specific for each of the three exposure types.

Conclusion: The received data set has replenished the data base of the Radiation and Radiation-Monitoring Register of Occupational Nuclear Personnel (RFNC-VNIIEF, Sarov), and has been included into the automated system's algorithm, being developed for estimating and forecasting the human individual response to different ionizing radiation types. The automated system will be used for the benefit of the nuclear and other strategic science and industry branches, as well as for the benefit of radiation medicine.

Keywords: *ionizing radiation, low doses, personnel, lethal DNA damage, DNA fragments, cell-free DNA, phosphorilation, apoptosis, repair elimination*

For citation: Korzeneva IB, Pankratova GV, Skorodumova EN, Chigasova EN, Ershova ES, Kostuyk SV, Veiko NN. The Specific Profiles of Human DNA Damage, Damaged Cells Apoptosis, and Apoptotic Cells Fragments Elimination from Blood Plasma Take Place as a Result of the Protracted Low Dose Contact with Ionizing Radiation of Different Types. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):78–94. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-78-94

Введение

Политическая обстановка последнего времени приводит к постоянным попыткам расширения круга стран, производящих, хранящих и испытывающих ядерное оружие, которое по-прежнему остается решающим сдерживающим фактором в международных отношениях. В связи с этим на предприятиях Госкорпорации «Росатом» постоянно существуют когорты персонала, подвергающегося пролонгированному воздействию малых доз ионизирующего излучения (ИИ) вследствие выполнения технологических процессов как по ядерно-оружейной, так и по гражданской тематике. Кроме того, дальнейшее развитие атомной энергетики порождает проблему обращения с отработанным ядерным топливом, его утилизацией и захоронением.

Радиационное воздействие может вызывать структурные и функциональные нарушения в клетке: замедление прохождения клеточного цикла, образование хроматидных и хромосомных аберраций, возникновение микроядер. Накопление таких изменений приводит впоследствии к мутациям, способствующим развитию онкологических и соматических заболеваний, преждевременному старению, сокращению продолжительности жизни. Таким образом, при облучении клетки поражаются все ее структуры, но основной мишенью действия ИИ является молекула ДНК [1]. В результате прямого и косвенного действия ИИ в ней могут возникать нарушения как целостности, так и функциональной активности. Если повреждения невелики, то включается соответствующий механизм репарации. В противном случае – если повреждения велики по размеру, или их слишком много – такие повреждения классифицируют как летальные (ЛП), а регуляторными системами клетки принимается решение об остановке деления и «самоубийстве» клетки. В среднем на 1 летальное событие в клетке приходится 1–2 двунитевых разрыва (ДР) ДНК. Теоретически (при отсутствии репарации) ЛП ДНК должно возникать при дозах > 2,5 сГр [2]. В случае ЛП запускается процесс апоптоза – программируемой клеточной гибели [3, 4], в ходе которого хроматин уплотняется, ядро и цитоплазма клетки конденсируются и распадаются на мелкие фрагменты, а умирающая клетка распадается и также дробится на апоптотические тельца, окруженные мембранами, затем они подвергаются фагоцитозу и перевариваются макрофагами или соседними клетками. Однако по какому бы сценарию – репарации или апоптозу – ни пошло развитие клетки после повреждения ДНК, оно будет сопровождаться выходом различных фрагментов ДНК во внеклеточную среду. Одни из этих фрагментов характеризуют апоптоз, другие – репарацию, а третьи – процессы элиминации поврежденной ДНК из клеток, тем самым в совокупности эти показатели описывают радиочувствительность (РЧ).

Специалисты Радиационно-эпидемиологического регистра (РЭР) РФЯЦ-ВНИИЭФ на протяжении ряда лет планомерно изучали частоту, характер и условия возникновения ЛП и следующих за ними событий в клетках крови персонала различных организаций, эксплуатирующих объекты использования атомной энергии (ЭО ОИАЭ) Госкорпорации «Росатом»[1, 2]. В результате к настоящему времени в РЭР сформирован значительный массив данных, который поэтапно включается в формирующуюся автоматизированную классифицирующую систему для оценки и прогнозирования индивидуальной реакции организма человека на различные виды ИИ. Эта автоматизированная система может быть использована в интересах как атомной, так и других стратегических отраслей промышленности, в деятельности которых имеется радиационный фактор.

Целью настоящей работы являлось исследование баланса процессов, определяющих радиочувствительность человека (поврежденности ДНК, апоптоза и элиминации), в когортах из числа персонала подразделений одного из ЭО ОИАЭ при длительном низкодозовом

[1] Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии «НП-024-2000», раздел «Термины и определения». Утверждены постановлением Госатомнадзора России от 28.12.2000 г. № 16.

[2] Федеральный закон от 21.11.1995 № 170-ФЗ «Об использовании атомной энергии», www.consultant.ru.

контакте с различными видами ИИ: гамма-нейтронного (*γn*), альфа (*α*) и бета (*β*) излучения трития.

В качестве показателей ЛП ДНК использованы три наиболее информативные количественные характеристики поврежденных лимфоцитов при регистрации их движения в электрическом поле (ДНК-комет): 1) процентная концентрация ДНК в хвосте кометы лимфоцитов периферической крови (% ДНК в хвосте), 2) величина момента хвоста комет в лимфоцитах периферической крови (МХ) и 3) величина момента Олив (МО) [5–8], определяемые при помощи метода ДНК-комет (Comet Assay) в нейтральной среде [9], позволяющего выявлять в основном двунитевые разрывы (ДР) ДНК, индуцированные радиацией [6]. При этом уровень ДР ДНК оценивается по увеличению количества ДНК, мигрировавшей из ядерной области в хвост кометы, и по расстоянию ее миграции после проведения электрофореза ДНК иммобилизованных в агарозу единичных лимфоцитов.

Внеклеточная ДНК (вкДНК) содержится в плазме крови здоровых людей, поэтому ее также называют свободноциркулирующей ДНК. К основным источникам возникновения вкДНК относят: лизис клеток крови, разрушение бактерий и вирусов, некроз клеток и тканей, высвобождение экзосом и спонтанный выход вновь синтезированных липопротеиновых комплексов с нуклеиновыми кислотами из живых клеток, а также апоптоз [10]. Малые количества вкДНК всегда содержатся в плазме крови здоровых людей, но ее содержание повышается при некоторых процессах в организме, сопровождающихся увеличением клеточной гибели – при сердечно-сосудистых [11–15], аутоиммунных [16–20] и онкологических заболеваниях [21–25], сепсисе [26], беременности [26, 27], повышенных физических нагрузках [28] и травмах [29]. Увеличение пула вкДНК наблюдается и при действии ИИ на организм как животных, так и человека [28, 30–32, 33]. В частности, при обследовании раковых больных после лучевой терапии [34–38] было показано, что действие ИИ в высоких дозах сопровождается увеличением концентрации вкДНК в плазме или сыворотке крови. При низкодозовом пролонгированном облучении человека наблюдаются аналогичные эффекты [39–41]. Однако основным источником вкДНК являются клетки, гибнущие в результате апоптоза [10].

Установлено, что повышенные уровни апоптоза наблюдаются как при однократном, так и при пролонгированном действии ИИ на организм человека. Вероятно, это происходит вследствие усиления окислительного стресса (ОС) в клетках облученного организма, часть из которых впоследствии погибает и пополняет общий пул вкДНК. Ранее авторами настоящей статьи было показано, что в плазме крови облученных людей содержится повышенное количество отдельных конкретных фрагментов вкДНК по сравнению с их содержанием в составе геномной ДНК (генДНК) [39]. Следует предположить, что концентрация различных фрагментов вкДНК, также, как и общая концентрация вкДНК, могут рассматриваться в качестве показателей интенсивности ответа клетки на повреждающее воздействие и, следовательно, являются показателями индивидуальной радиочувствительности.

Однако концентрация вкДНК в каждом конкретном случае определяется не только уровнем гибели клеток облученного организма, но и активностью систем элиминации избыточной вкДНК из кровотока. Основной известный путь элиминации вкДНК из кровотока включает работу эндонуклеаз, гидролизующих фосфодиэфирную связь в ДНК. Основным из этих ферментов является ДНКаза1. В результате ее действия в цепи вкДНК образуются однонитевые разрывы, их накопление приводит к увеличению вероятности их колокализации в комплементарных цепях ДНК и возникновению ДР ДНК. Высокомолекулярная вкДНК под действием эндонуклеаз фрагментируется на низкомолекулярные фрагменты размером примерно 100 и менее нуклеотидов, которые выводятся из организма путем почечной фильтрации. Очевидно, для того чтобы в условиях повышенной эндонуклеазной активности использовать фрагменты вкДНК в качестве маркера гибели клеток, необходимо определять не только общую концентрацию вкДНК, но и содержание в ней определенных нуклеотидных последовательностей, которые обладают устойчивостью к возникновению ДР.

В настоящем исследовании для оценки апоптоза и элиминации в качестве маркера были использованы следующие виды фрагментов ДНК: фрагмент транскрибируемой области рибосомного гена 28SРНК (рДНК), фрагмент сателлита 3 (Сат3) и фрагмент нуклеотидной последовательности теломерного повтора ДНК (телДНК).

Несмотря на очевидную необходимость комплексного измерения молекулярных маркеров повреждений ДНК и дальнейших событий – репарации и апоптоза – в клетках облученных *in vivo* людей, особенно по прошествии года и более после облучения, данные таких исследований в литературе практически отсутствуют. Механизм клеточного ответа организма на пролонгированное низкодозовое ИИ разных видов также изучен слабо. При этом в реальных условиях существования популяции человека подвергаются именно таким воздействиям [42].

Материалы и методы

Описание обследованных когорт

Образцы крови были получены в ходе обследования трех когорт персонала одной из ЭО ОИАЭ и необлученной когорты того же региона проживания, проведенного специалистами РЭР РФЯЦ-ВНИИЭФ, г. Саров. Информация получена из базы данных РЭР. Общая численность выборки 435 чел. Обследованы три когорты из числа персонала, работающего в условиях пролонгированного радиационного воздействия следующих видов: 1) *γn*-ИИ – ГН-когорта, 88 чел.; 2) *α*-ИИ – А-когорта, 150 человек; 3) β-излучения трития – Т-когорта, 88 чел. Контроль представлен лицами, никогда не подвергшихся воздействию ИИ (К-когорта, 109 чел.). Для всех обследованных, включая К-когорту, были учтены дозы от рентгенодиагностических (РД) процедур.

Когорты (ГН, Т и К) состояли только из лиц мужского пола, в А-когорте 29,3% численности составляли женщины (на результатах расчетов значимо не сказалось). Все четыре когорты составлены из лиц, проживающих в сопоставимых социальных и одинаковых экологических условиях средней полосы России. Средний возраст обследованных – 51,46±15,85 лет в диапазоне от 17 до 86 лет. По возрасту выборка была разделена на 3 группы: 1 группа – ≥17 – <40лет, 2 группа – ≥40 – <60, 3 группа – ≥60 лет. Средний возраст внутри возрастных подгрупп обследованных когорт значимо не различался. Суммарные дозы от РД-процедур в исследованных когортах не различались (Kruskal–Wallis test, Mult. Comper. $p = 0{,}323126$), различий в частоте курящих лиц не зафиксировано (Kruskal–Wallis test, Mult. Comper. $p = 1{,}0000–0{,}33614$). Частота лиц, перенесших острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) в течение 1 месяца до сдачи крови на цитогенетическое исследование, также не различалась

между когортами (Kruskal–Wallis test, Mult. Comper. p = 1,0000–0,1685). По вкладу различных национальностей в родословные обследованных между когортами значимых различий не выявлено (Kruskal–Wallis test, Mult. Comper. p = 1,0000–0,3429), что позволило исключить из рассмотрения национальный фактор. Накопленная к моменту обследования эффективная профессиональная доза составляла: в ГН-когорте – 171,833±30,245 мЗв, в Т-когорте – 64,770±13,048 мЗв, в А-когорте – 23,187±6,500 мЗв. Средние дозы в указанных когортах статистически значимо различались при множественном сравнении по критерию Краскела–Уоллиса (p= 0,0000). Результаты попарного сравнения накопленных доз указывают на наличие статистически значимых различий между когортой А и двумя остальными когортами (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Результаты попарного сравнения средних значений накопленной эффективной профессиональной дозы в ГН-, Т-, А-когортах с помощью критерия Краскела–Уоллиса

Results of pairwise comparison between average values of the accumulated effective occupational dose in GN-, T-, A-cohorts by Kruskal–Wallis test

Зависимость суммарной профессиональной дозы (мЗв) от когорты (вид ИИ)	Kruskal–Wallis test: H (2, *N*=326) =71,22228 *p*= 0,0000.		
	Когорта (вид ИИ)		
	ГН R:219,21	Т R:185,46	А R:117,71
ГН	–	0,052653	0,000000
Т	0,052653	–	0,000000
А	0,000000	0,000000	–

Примечание: R – ранг среднего значения, в ячейках таблицы указаны значения p – вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между облученными когортами по накопленным дозам (скорректированное на множественность сравнений)

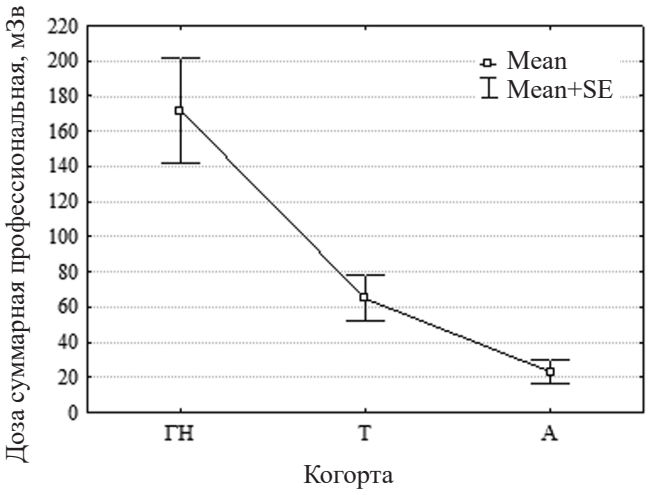


Рис. 1. Различия в средних значениях накопленной эффективной профессиональной дозы между когортами

Fig. 1. Differences in the average values of accumulated effective professional dose between the cohorts

Согласно действующему Федеральному закону «О персональных данных» № 152 от 14.07.2006 г., обследование проводилось при наличии письменного согласия пациентов. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и национального комитета по исследовательской этике Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям (рассмотрено и одобрено Комитетом по этике исследований в области медицины и здравоохранения Медико-генетического научного центра им. Н.П. Бочкова, протокол № 4/6 от 19.04.2021 г.).

Методы исследования

РЧ для каждого обследованного оценивалась комплексно: а) по уровню поврежденности ДНК, б) по уровню клеточной гибели (апоптоза) и в) по активности систем элиминации фрагментов апоптотических клеток из внеклеточной среды.

В качестве показателей ЛП ДНК использованы три наиболее информативные количественные характеристики поврежденных лимфоцитов при регистрации их движения в электрическом поле (ДНК-комет): 1) % ДНК в хвосте, 2) величина МХ комет в лимфоцитах периферической крови и 3) величина МО [5–8].

В качестве показателей апоптоза и активности элиминации были использованы несколько видов фрагментов свободноциркулирующей вкДНК (рДНК, телДНК, Cat3 ДНК), подробно описанных ранее в публикациях авторов настоящей статьи [10, 39].

Оценка летальных повреждений ДНК

Для оценки ЛП ДНК применялся метод ДНК-комет (Comet Assay) в нейтральной среде (в качестве электродного буфера – TBE) [9], что позволяет определять в основном ДР ДНК, индуцированные радиацией [6]. За основу был принят протокол микрометода [43] с небольшими модификациями. Уровень ДР ДНК оценивался по увеличению количества ДНК, мигрировавшей из ядерной области в «хвост» кометы и расстояния ее миграции после проведения электрофореза ДНК иммобилизованных в агарозу единичных клеток (лимфоцитов). Для визуализации ДНК-комет слайды окрашивали красителем SYBR Green. Измерение количественных параметров проводили с помощью микроскопа и цифровой видеокамеры DCM 300 (Россия). На каждом слайде анализировали ~ по 100 клеток среднего размера с выраженным ядром, четкой границей (без выростов) округлой или овальной формы и, при наличии, с хвостом, направленным вправо (движение кометы – справа налево). Для визуализации ДНК-комет использовали программу CometScore v. 1.5.

Оценка показателей апоптоза и активности систем элиминации

Для оценки уровней апоптоза и активности элиминации использовался метод определения содержания общей фракции свободноциркулирующей вкДНК плазмы крови и различных ее фрагментов, а также нуклеазной активности (NA). Основные этапы применения метода подробно описаны в публикациях авторов настоящей статьи [10, 39, 44]. На первом этапе методом фенольной экстракции выделяли вкДНК из плазмы и генДНК из красной части крови. В качестве исходного материала использовали образцы цельной периферической крови с гепарином лития в качестве антикоагулянта. Затем концентрацию выделенной генДНК в растворе определяли спектрофотометрически на спектрофотометре по оптической плотности (ОД) раствора, а концентрацию выделенной вкДНК – флуориметрически с использованием красителя Pico Green на планшетном спектрофлуориметре. Содержание повторяющихся последовательностей генома в вкДНК и генДНК определяли методом нерадиоактивной количественной дот-блот-гибридизации *in situ* на нитроцеллюлозных фильтрах с последующим количественным анализом результата гибридизации при помощи программного обеспечения «Программа для количественной обработки фотографий экспериментальных данных, полученных в результате иммуноцитохи-

мических, иммунохимических и электрофоретических исследований» Images6, инв. номер государственной регистрации в ЦИТиСе: 50201350083 (29.01.2013).

Для определения NA использовался метод радиальной диффузии в агарозном геле. Образцы плазмы по 2 мкл наносили в точечные лунки (диаметром 1 мм) 1%-го агарозного геля, содержащего 0,05 М Трис pH 7,6, 10 мМ магния хлорида, 1 мМ кальция хлорида, 25 мкг/мл этидия бромида и 0,5 мг/мл ДНК цыпленка, затем инкубировали 16 ч во влажной камере при температуре 37°С. Гель визуализировали в гельдокументирующей системе при ультрафиолетовом освещении и рассчитывали ферментативную активность по калибровочной кривой, построенной по гидролизу ДНК цыпленка бычьей панкреатической ДНКазой известных концентраций [45].

Статистическая обработка

Для оценки результатов исследования применялись статистические методы множественной регрессии (МР), а также методы непараметрической статистики на основе критериев Манна–Уитни (Mann–Whitney, U) и Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis, H) в пакете программ «Statistica 8.0». Нормальность и равенство дисперсий проверялись по критериям Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov-Smirnov D Test), Лиллифорса (K-S Lilliefors Test) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk Test) (нормальность), Ливина (Leven's Test) и Брауна–Форсайта (Brown–Forsythe Test) (равенство дисперсий).

Результаты и обсуждение

Предварительный анализ, выполненный методом МР для каждого из показателей поврежденности ДНК, апоптоза и элиминации, по совокупности которых в настоящем исследовании определялась РЧ, показал отсутствие зависимости уровней экспрессии как от физиологических факторов (возраст), так и от техногенных (доза, стаж работы с ИИ). Аналогичное отсутствие влияния дозы облучения (в диапазоне 10–1000 мГр) на частоту мутаций различных генов и хромосомных аберраций показано в работах Manesh, Wojcik et al [46, 47], а также в исследовании Корзеневой И.Б. с соавт. [48]. Затем были выполнены сравнительные анализы поврежденности ДНК, апоптоза и элиминации в исследованных когортах, и в завершение – анализ каждого из показателей апоптоза совместно с показателями поврежденности и элиминации, а показателей элиминации – на фоне изменения показателей поврежденности и апоптоза.

Сравнительный анализ частоты летальных повреждений ДНК в клетках персонала ЭО ОИАЭ под действием разных видов ИИ

Сравнительный анализ показателей ЛП ДНК (% ДНК в хвосте, МХ, МО) выполнялся попарно методом Краскела–Уоллиса (K-W-H).

Параметр «% ДНК в хвосте» представляет собой процентную концентрацию однонитевой (ОН) фракции ДНК, мигрировавшей из ядерной области в хвост кометы после проведения электрофореза единичных лимфоцитов в агарозном геле, и определяется по соотношению флуоресценции головы и хвоста кометы.

Параметр «МХ» представляет собой произведение длины хвоста кометы на его интенсивность и, так же как и % ДНК в хвосте, отражает количество фрагментов деспирализованной ОН ДНК, мигрировавшей из ядра в хвост кометы. Этот параметр полезен в широком диапазоне доз ИИ, поскольку длина хвоста начинает увеличиваться при малых дозах воздействия, а при дальнейшем увеличении дозы растет не длина, а интенсивность флуоресценции, следовательно, произведение длины на интенсивность учитывает оба эффекта.

Параметр «МО» представляет собой, в терминах классической механики, ротационный момент хвоста, и выражается как произведение расстояния между центрами тяжести хвоста и головы на процентную концентрацию ДНК в хвосте, которая, в свою очередь, определяется как отношение интенсивности флуоресценции хвоста к сумме интенсивностей флуоресценции хвоста. МО не зависит от геометрии кометы, формы и длины ее хвоста, а учитывает среднюю плотность низкомолекулярной ОН ДНК в хвосте, оцененной по вкладу ее флуоресценции в суммарную флуоресценцию кометы. Параметр МО ближе по физическому смыслу к параметру «% ДНК в хвосте», который считается самым информативным из всех параметров комет, поскольку находится в линейной зависимости от частоты разрывов ДНК, практически не зависит от порога чувствительности программы визуализации и позволяет различать степень поврежденности ДНК в максимально широком диапазоне (в теории от 0 до 100 % ДНК в хвосте), а также дает четкое представление о морфологии кометы [5, 6, 49].

Попарное сравнение частоты ЛП ДНК в четырех когортах (ГН-, Т-, А- и К-) выявило статистические различия высокой степени значимости (K-W-H (3, N = 405) =157,0660; p = 0,0000) между ними по основному показателю ДНК-комет (% ДНК в хвосте) во всех парах когорт (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2

Попарное сравнение средних значений %Д НК в ГН-, Т-, А-, К-когортах

Pairwise comparison between average values of % DNA in GN-, T-, A-, K-cohorts

Зависимость % ДНК в хвосте от когорты (вид ИИ)	Kruskal–Wallis test: H (3, N=405) =157,0660 p=0,0000.			
	Когорты (вид ИИ)			
	ГН R:177,99	К R:98,837	Т R:302,22	А R:236,75
ГН	–	0,000030	0,000000	0,002048
К	0,000030	–	0,000000	0,000000
Т	0,000000	0,000000	–	0,000348
А	0,002048	0,000000	0,000348	–

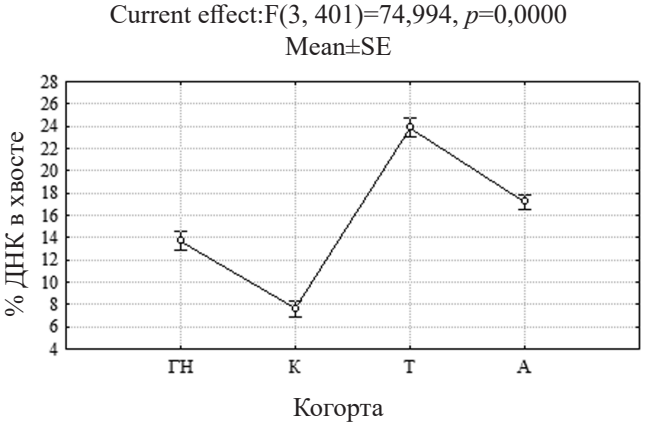


Рис. 2. Различия в средних значениях %ДНК между когортами
Fig. 2. Differences of the %DNA's average values between cohorts

Как следует из табл. 2, поврежденность ДНК по показателю % ДНК статистически значимо различалась между исследованными когортами, при этом минимальные значения % ДНК были выявлены в К-когорте, максимальные – в Т-когорте и промежуточные – в А- и ГН-когортах, при этом значение % ДНК в А-когорте было значимо выше, чем в ГН (p = 0,002048) (рис. 2). Аналогичные результаты получены по остальным

двум показателям – МХ и МО. Как видно из рис. 2 и табл. 2, поврежденность ДНК по показателю % ДНК при α-облучении (А-когорта) значимо выше, чем при γn-облучении (ГН-когорта), несмотря на существенное отставание накопленной эффективной дозы в А-когорте от дозы в ГН-когорте (табл. 1, рис. 1).

Различия в значениях МХ были статистически значимыми практически во всех случаях между когортами (K-W-H (3, 407) = 184,2208; p = 0,0000) за исключением пары различий между ГН- и Т-когортами – они находились на уровне статистической тенденции. При этом минимальные значения МХ зафиксированы в К-когорте, максимальные – в Т- и ГН-когортах (нет значимых различий, p = 0,122741) и промежуточные – в А-когорте (рис. 3).

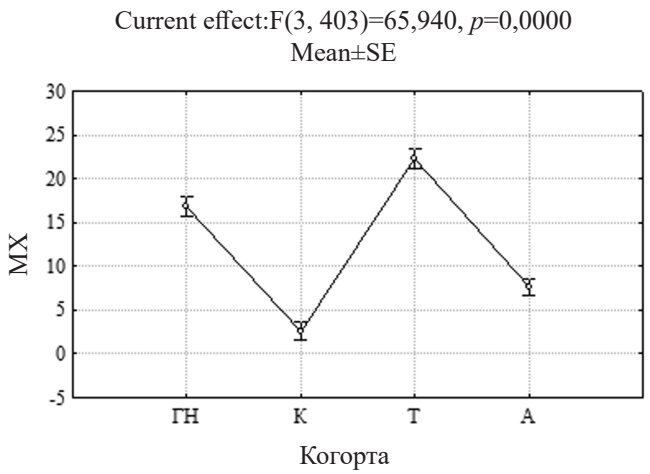


Рис. 3. Различия в средних значениях МХ между когортами

Fig. 3. Differences in the Tail Moment average values between GN-, T-, A-, K-cohorts

Показатели МО в трех когортах имели динамику, аналогичную таковой для показателей МХ: статистически значимые различия выявлены во всех парных сравнениях (K-W-H (3, 358) =166,5676; p = 0,0000, рис. 4), кроме как между ГН- и Т-когортами (p = 0,167603). При этом минимальные значения МО наблюдались в К-когорте, максимальные – в Т-когорте и промежуточные – в А- и ГН-когортах. Как видно из рис. 3 и 4, оцененная по МХ и МО поврежденность ДНК при α-ИИ также не является минимальной по сравнению с поврежденностью в других когортах, несмотря на самую низкую величину накопленной эффективной дозы в ней (табл. 1, рис. 1).

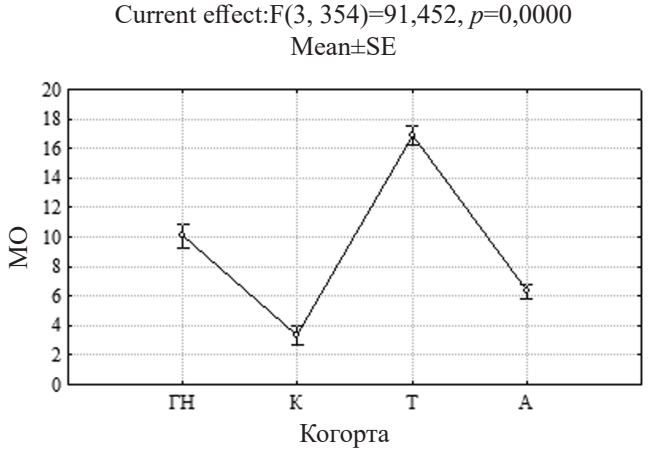


Рис. 4. Различия в средних значениях МО между когортами

Fig. 4. Differences in the Olive Moment average values between GN-, T-, A- , K-cohorts

Результаты сравнения показателей летальных повреждений ДНК в четырех когортах представлены в табл. 3, из которой видно, что самый высокий (max) уровень поврежденности ДНК по всем трем показателям наблюдался в Т-когорте, значимо превышая таковой в остальных когортах. В А- и ГН-когортах выявлено промежуточное (middle) количество ЛП ДНК (по 3 показателям) при существенно более высокой накопленной эффективной дозе в ГН-когорте (табл. 1, рис. 1). Минимальное (min) количество ЛП ДНК (по трем показателям) зафиксировано в К-когорте.

Таблица 3

Уровни поврежденности ДНК по показателям ЛП ДНК в ГН-, Т-, А-, К-когортах

DNA damage levels on indicators of lethal DNA damage (Comet Assay) in GN-, T-, A-, K-cohorts

Когорта (вид ИИ)	Показатели летальных повреждений			
	% ДНК	МХ	МО	Число показателей одного класса
ГН	middle	max	middle	2
Т	max	max	max	3
А	middle	middle	middle	3
К	min	min	min	3

На рис. 5 показано, что поврежденность ДНК по показателям ЛП убывает в ряду: Т, ГН=А, К.

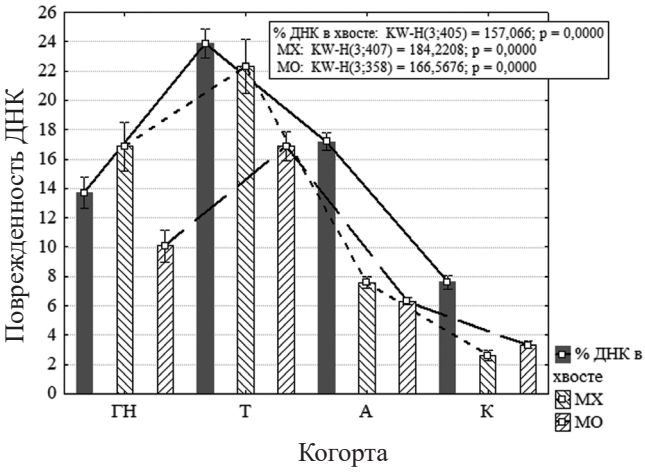


Рис. 5. Сравнение показателей поврежденности ДНК (Comet Assay) между когортами

Fig. 5. Comparison of lethal DNA damage levels (Comet Assay) in GN-, T-, A-, K-cohorts

Сравнительный анализ уровня апоптоза и элиминации в клетках персонала ЭО ОИАЭ под действием разных видов ИИ

Для четырех видов внеклеточной ДНК – общей фракции вкДНК, рДНК, Сат3 и телДНК – измерялись и оценивались параметры, представленные в табл. 4.

Согласно этой схеме, всего для каждого обследованного было измерено по 14 показателей: C вкДНК; R рДНК, C рДНК, SC рДНК вкДНК, SC рДНК генДНК; R Сат3, C Сат3, SC Сат3 вкДНК, SC Сат3 генДНК; R телДНК, C телДНК, SC телДНК вкДНК, SC телДНК генДНК; NA.

Фрагменты рибосомной ДНК образуются в результате распада апоптотических клеток в ответ на радиационно-индуцированный ОС, локализован в ядрышке, содержит мотивы PuPuCpGPyPy, обладает высоким содержанием CpG-динуклеотидов (69%), устойчивостью к метилированию цитозиновых оснований и действию

Таблица 4

Показатели внеклеточной ДНК, характеризующие уровень апоптоза и элиминации в исследованных когортах

The cell-free DNA indicators characterizing apoptosis and eliminations level in the examined cohorts

Наименование показателя	Обозначение показателя	Ед. измер.
Концентрация вкДНК, свободно циркулирующей в плазме периферической крови	$C_{вкДНК}$	нг/мл
Концентрация *i*-го вида ДНК в плазме, нг/мл	$C^i_{ДНК\ вкДНК}$	пг/мл$_{вкДНК}$
Удельное содержание *i*-го вида ДНК в составе вкДНК	$SC^i_{в\ вкДНК}$	пг/нг$_{вкДНК}$
Удельное содержание *i*-го вида в составе генДНК	$SC^i_{в\ генДНК}$	пг/нг$_{генДНК}$
Относительное содержание *i*-го фрагмента (коэффициент обогащения вкДНК по сравнению с генДНК *i*-м видом)	$R_i = (SC^i_{в\ вкДНК} / SC^i_{в\ генДНК})$, R_i	безразмерная величина
Нуклеазная активность клеток периферической крови	NA	ед. активн. на мл плазмы

эндонуклеаз [39, 50–52]. Совокупность свойств указывает на возможность использования рибосомного повтора в качестве маркера разрушения ДНК [39]. Известно, что в составе вкДНК увеличено содержание GC-богатых последовательностей, среднее содержание которых у здоровых людей составляет 53,7% [53], в то время как содержание GC-пар в ядерной ДНК составляет 41% [21]. При наличии внешнего воздействия, приводящего к повышенным уровнем гибели клеток организма, содержание GC-богатых последовательностей возрастает. Это связано с тем, что энергия GC-пары нуклеотидов выше, чем AT-пары, поэтому связь G-C устойчива к гидролитическому действию нуклеаз [28].

Во всех эукариотических геномах присутствуют тандемные повторяющиеся последовательности сателлитной ДНК (сатДНК). Они представляют собой высоко конденсированный транскипционно неактивный (молчащий) конститутивный хроматин в интерфазном ядре [54], который является основным компонентом остаточной ДНК в препаратах ядерного матрикса. Известно два основных типа сатДНК – «классические» сателлиты (сателлит 1, 2, 3) и альфа-сателлиты (мини-, макросателлитные ДНК, SINEs/ LINEs). Высокоповторяющиеся последовательности классического сателлита-3 человека (Сат3) в настоящее время наиболее изучены. Все разнообразие вариантов Сат3 человека в сатДНК основано на различных комбинациях простого мотива ATTCCA [36, 55]. Таким образом, Сат3 является AT-богатой последовательностью. В настоящей работе из всего известного множества вариантов Сат3 [56, 57] анализировался субфрагмент, расположенный на 1-ой хромосоме человека в регионе 1q12, впервые охарактеризованный в 1979 г. [58].

Теломерой называется концевой участок линейной хромосомной ДНК, состоящий из многократно повторяющихся гексануклеотидов TTAGGG, в комплексе с белками, т.е. дезоксинуклеопротеид, длина которого колеблется от 2 до 20 т.п.о. [59]. Первичная структура телДНК однотипна для всех хромосом, не содержит генов, у всех организмов теломеры выполняют универсальные функции защиты концов хромосом от слипания и тем самым поддерживают целостность генома хозяйской клетки [60, 61], кроме того, теломеры ответственны за прикрепление хромосом к ядерному матриксу, поэтом они играют важную роль в создании специфической архитектуры и внутренней упорядоченности клеточного ядра [62]. Количество теломерных повторов в геноме является важным параметром, изменяющимся в течение жизни организма. С возрастом наблюдается укорачивание теломер нормальных (обреченных на старение) клеток за счет концевой «недорепликации» ДНК [63, 64]. В каждом цикле деления клетки теломеры укорачиваются из-за неспособности ДНК-полимеразы синтезировать копию ДНК с самого конца. Она в состоянии лишь добавлять нуклеотиды к уже существующей 3’-гидроксильной группе. По этой причине ДНК-полимераза нуждается в праймере, к которому она могла бы добавить первый нуклеотид. Данный феномен носит название концевой «недорепликации» и является одним из важнейших факторов биологического старения [65, 66]. Поскольку ИИ индуцирует в организме ОС с появлением активных форм кислорода и азота и, тем самым, оказывает цито- и генотоксическое действие, то в результате воздействия ИИ в организме человека могут возникать явления преждевременного старения [39, 67], в частности, заболевания различных систем и органов [50, 68–71]. Молекулярным показателем этого процесса является сокращение длины теломеры [38, 47, 72–76]. Теоретически это должно сопровождаться выходом фрагментов телДНК в плазму крови.

Сравнительный анализ значений этих показателей между когортами выявил статистически значимые различия по 13 из 14 показателей (табл. 5, рис. 6.1–6.13). Различия отсутствовали только по 1-му показателю – SC рДНК генДНК (K-W-H (3, 216) = 4,457643; p = 0,2161).

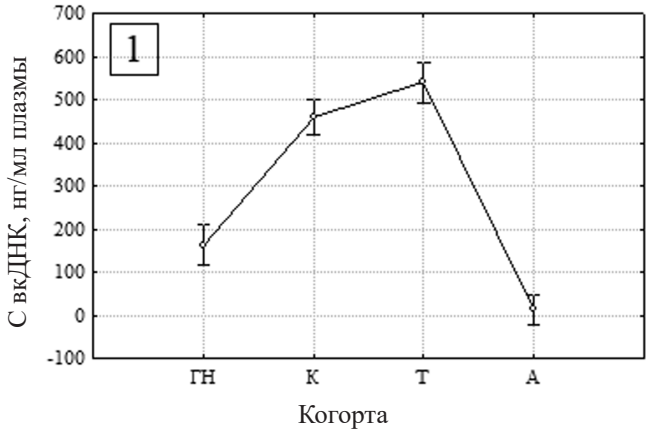
Таблица 5

Результаты попарного сравнения средних значений показателей апоптоза и элиминации в исследованных когортах

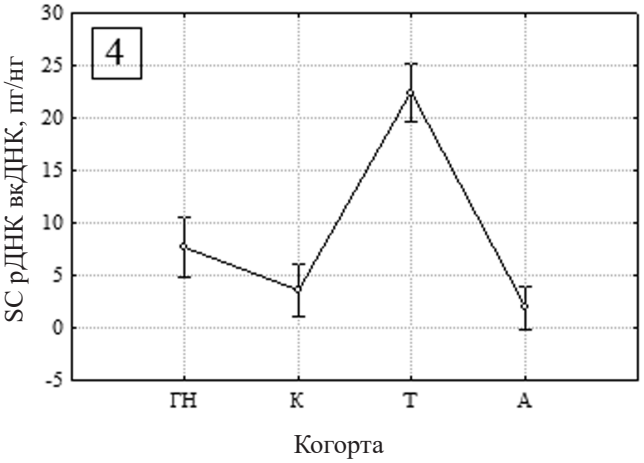
The results of apoptosis and elimination average values pairwise comparison in the examined cohorts

Показатель	Между какими когортами различия значимы	Статистические параметры (попарное сравнение)
R_{Cam3}	К-ГН К-Т	K-W-H (2; 269) = 33,84212, p=0,0000: 0,000615 0,000000
$SC_{Cam3\ вкДНК}$	К-ГН К-Т	K-W-H (2, 270) =29,29959; p=0,000: 0,006486 0,000000
$SC_{Cam3\ генДНК}$	Т-ГН	K-W-H (2, 270) = 7,920402; p=0,0191: 0,01694
$C_{телДНК}$	А-ГН А-К А-Т Т-А Т-ГН	K-W-H (2, 222) =56,86571; p=0,000: 0,000000 0,000000 0,000000 0,000000 0,00168
$R_{телДНК}$	К-ГН	K-W-H (3, 371) =12,18586; p = 0,0068: 0,003127
$SC_{телДНК\ вкДНК}$	А-ГН А-К А-Т Т-К	K-W-H (3, 372) = 75,81522; p=0,0000: 0,000036 0,000000 0,000016 0,010623
$SC_{телДНК\ генДНК}$	А-ГН А-К А-Т Т-ГН ГН-К	K-W-H (3, 371) =242,6696; p=0,000: 0,000000 0,000000 0,000000 0,000005 0,001424
NA	А-ГН А-К А-Т Т-К ГН-К	K-W-H (3, 421) =225,4963; p=0,0000: 0,000000 0,000000 0,000000 0,000000 0,000000

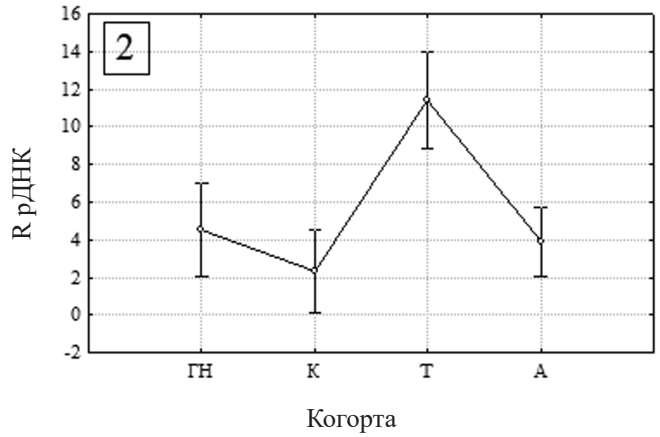
Current effect:F(3, 417)=37,362, *p*=0,0000
Mean±SE



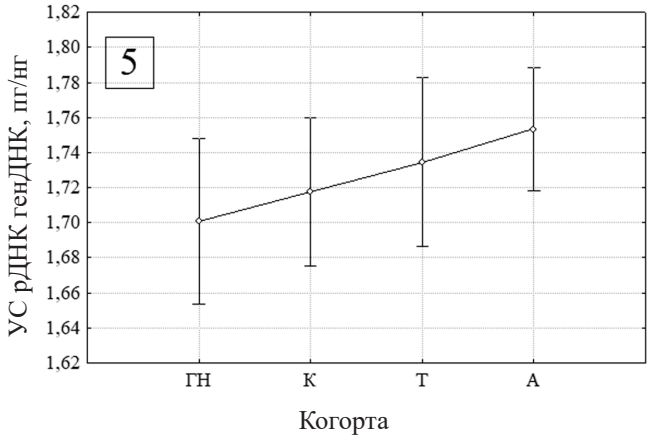
Current effect:F(3, 417)=12,292, *p*=0,00000
Mean±SE



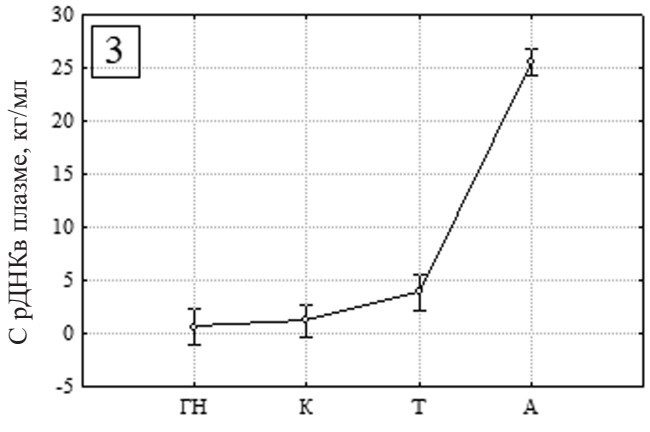
Current effect:F(3, 414)=2,7082, *p*=0,04487
Mean±SE



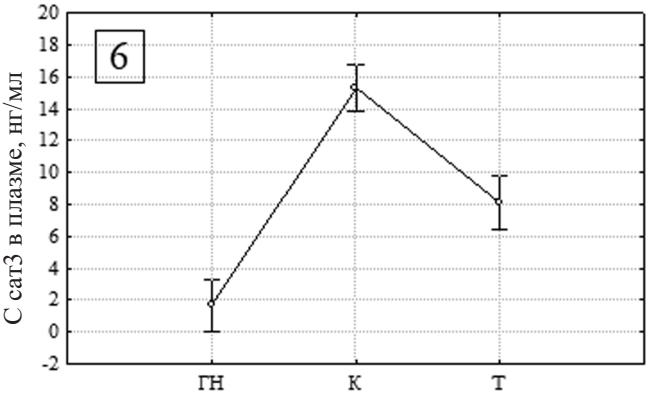
Current effect:F(3, 415)=0,30628, *p*=0,82085
Mean±SE



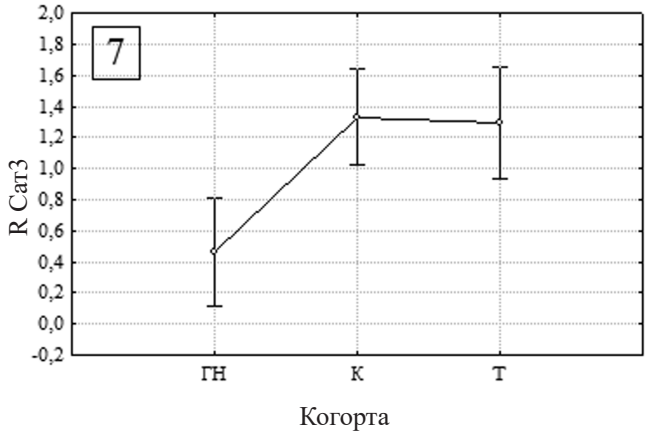
Current effect:F(3, 417)=75,019, *p*=0,0000
Mean±SE



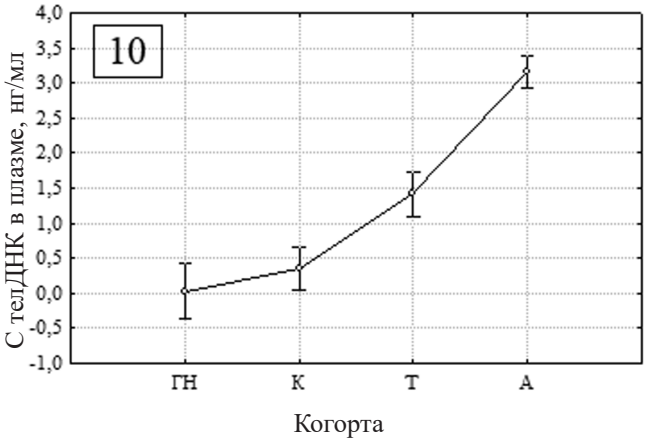
Current effect:F(2, 266)=19,321, *p*=0,00000
Mean±SE



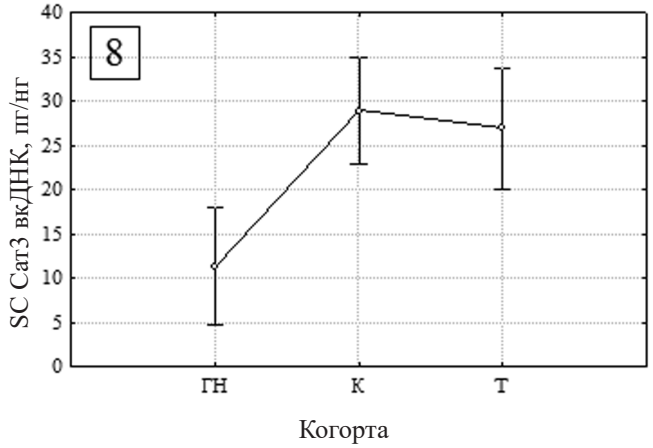
Current effect:F(2, 266)=2,0610, *p*=0,12936
Mean±SE



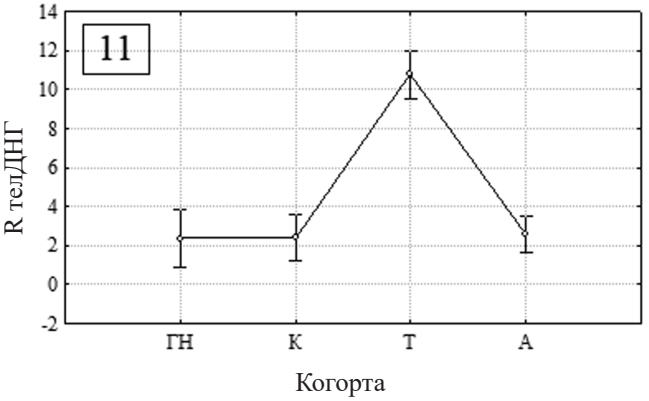
Current effect:F(3, 368)=25,277, *p*=0,00000
Mean±SE



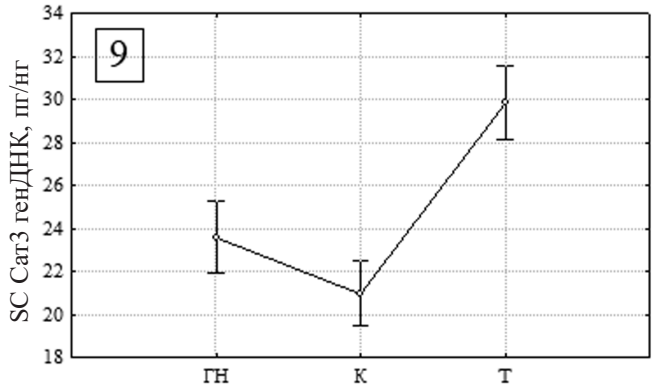
Current effect:F(2, 267)=2,1858, *p*=0,11440
Mean±SE



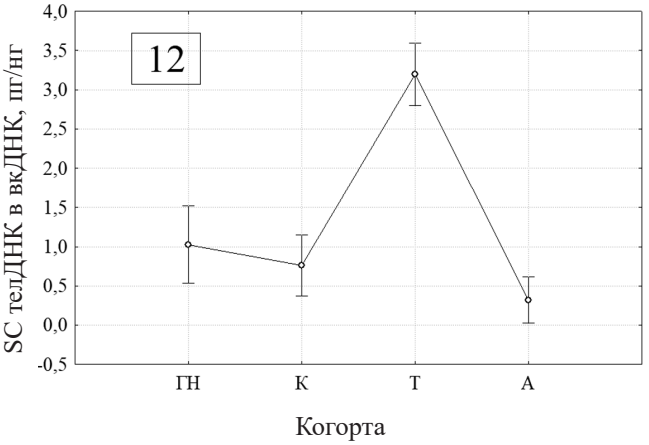
Current effect:F(3, 367)=12,149, *p*=0,00000
Mean±SE



Current effect:F(2, 267)=7,5957, *p*=0,00062
Mean±SE



Current effect:F(3, 368)=11,920, *p*=0,00000
Mean±SE



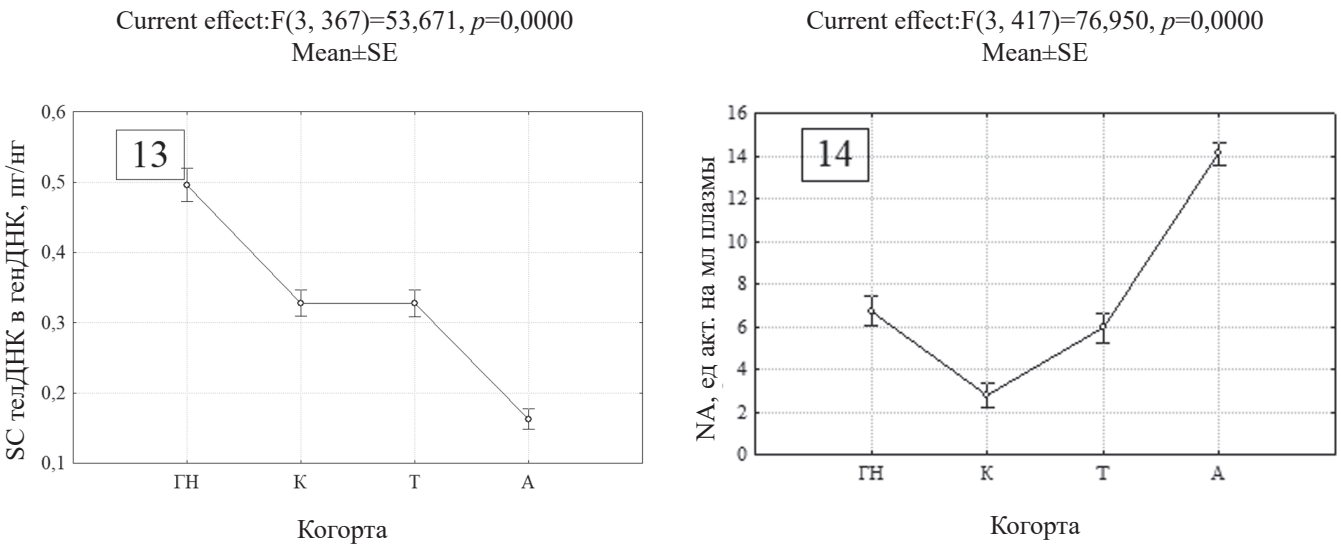


Рис. 6. Различия между когортами по показателям апоптоза и элиминации. 1 – по С вкДНК, 2 – по R рДНК, 3 – по С рДНК, 4 – по SC рДНК вкДНК, 5 – по SC рДНК генДНК, 6 – по С Сат3, 7 – по R Сат3 вкДНК, 8 – по SC Сат3 вкДНК, 9 – по SC Сат3 генДНК, 10 – по С телДНК, 11 – по R телДНК, 12 – по SC телДНК вкДНК, 13 – по SC телДНК генДНК, 14 – по NA

Fig. 6. Differences by apoptosis and elimination levels between GN-, T-, A-, K-cohorts. 1 – on C cfDNA, 2 – on R rDNA, 3 – on C rDNA, 4 – on SC rDNA cfDNA, 5 – on SC rDNA genDNA, 6 – on C Sat3, 7 – on R Sat3 cfDNA, 8 – on SC Sat3 cfDNA, 9 – on SC Sat3 genDNA, 10 – on C telDNA, 11 – on R telDNA, 12 – on SC telDNA cfDNA, 13 – on SC telDNA genDNA, 14 – on NA

Данные табл. 5, проиллюстрированные на рис. 6, позволили для каждого из 14 измеренных показателей установить, на каком уровне (минимальном, промежуточном или максимальном) находится значение данного показателя в каждой когорте по сравнению с таковыми в других когортах, и выполнить анализ показателей поврежденности ДНК совместно с показателями активности апоптоза и элиминации повреждений.

Совместный анализ показателей летальных повреждений ДНК, апоптоза и элиминации

Для проведения совместного анализа все 14 показателей свободноциркулирующей ДНК были подразделены на две группы – 1) показатели, характеризующие апоптоз, и 2) показатели, характеризующие элиминацию:

1) Для оценки апоптоза (табл. 4):
- концентрации фрагментов С рДНК, С телДНК (в плазме);
- относительное содержание R рДНК, R телДНК;
- удельное содержание в вкДНК – SC рДНК вкДНК, SC телДНК вкДНК;
- удельное содержание в генДНК – SC рДНК генДНК, SC телДНК генДНК, SC Сат3 генДНК;

2) Для оценки активности элиминации (табл. 4):
- NA клеток периферической крови;
- концентрация общей фракции – С вкДНК;
- концентрация С Сат3 (в плазме);
- относительное содержание R Сат3;
- удельное содержание в вкДНК – SC Сат3 вкДНК.

Далее каждый из показателей апоптоза (а) анализировался совместно с показателями поврежденности ДНК, а каждый из показателей элиминации (б) – совместно с анализом изменений показателей поврежденности и апоптоза.

Совместный анализ показателей апоптоза

1) С вкДНК:

Во всех облученных когортах уровень поврежденности ДНК (показатель % ДНК) значимо повышен по сравнению с необлученным контролем (рис. 2). Это приводит к активации эндонуклеаз (рис. 6.14), удаляющих фрагменты поврежденной ДНК из тока крови в облученных когортах. Вследствие этого в ГН- и А-когортах С вкДНК падает ниже ее уровня в контроле (К-когорта) (рис. 6.1). Это подтверждает, что С вкДНК следует относить к показателям элиминации. В Т-когорте С вкДНК остается выше контрольной, хоть и незначимо (K-W-H = 273,72; p = 0,449994). Это может быть связано с особенностями биологического действия трития, однократное воздействие которого является триггером долговременной нестабильности генома [49, 68, 77–80]. Поэтому в случае воздействия трития эндонуклеазы, вероятно, не справляются с элиминацией из внеклеточной среды постоянно нарастающего пула обломков ДНК гибнущих клеток.

2) С рДНК и С телДНК в плазме крови:

а) С рДНК в плазме крови:

В периферической крови лиц из Т- и А-когорт, подвергающихся действию ИИ с наибольшей относительной биологической эффективностью (ОБЭ), при высокой NA (рис. 6.14) выход во внеклеточную среду фрагментов рДНК не компенсируется (рис. 6.3), поэтому их концентрация (С рДНК) остается выше, чем в контроле (так же, как и уровень повреждений, рис. 2), поскольку CG-богатые (69 %) фрагменты рДНК мало подвержены гидролитическому действию нуклеаз [17, 32, 39, 81, 82]. Кроме того, в А-когорте при меньшей поврежденности ДНК, чем в Т-когорте (рис. 2) наблюдается значимо больший выход фрагментов рДНК во внеклеточную среду (рис. 6.3). Вероятно, это объясняется снижением эффективности репарационной системы человека после продолжительного контакта с плотно-ионизирующим низкодозовым излучением типа α-частиц по сравнению с эффектом γ-излучения у персонала ЭО ОИАЭ [50].

В результате этого уровень гибели клеток с нерепарированными повреждениями в А-когорте значимо выше, чем в остальных облученных когортах (при значимо меньшей накопленной эффективной дозе (табл. 1, рис. 1), что фиксируется по содержанию фрагментов рДНК во внеклеточной среде). В ГН-когорте эндонуклеазы вполне справляются с удалением фрагментов рДНК из вкДНК, поэтому при высокой NA концентра-

ция С рДНК становится даже ниже (K-W-H = 279,29; p = 0,001420), чем в контроле (рис. 6.3), имеющем заведомо более низкий уровень повреждений (рис. 1).

б) С телДНК в плазме крови:

Поскольку телДНК так же мало подвержена действию нуклеаз, как и рДНК [13, 81], в периферической крови лиц из Т- и А-когорт (подвергающихся действию ИИ с наибольшей ОБЭ), при высокой NA (рис. 6.14) выход во внеклеточную среду фрагментов телДНК не компенсируется (рис. 6.10), и С телДНК остается выше, чем в контроле (так же как и уровень повреждений, рис. 2). Профиль изменения С телДНК полностью аналогичен таковому для рДНК (рис. 6.3). Кроме того, в А-когорте при меньшей поврежденности ДНК, чем в Т-когорте (рис. 2) наблюдается значимо больший выход фрагментов телДНК во внеклеточную среду (рис. 6.3). Вероятно, это объясняется снижением активности репарационной человека после продолжительного контакта с плотноионизирующим низкодозовым излучением α-типа по сравнению с эффектом γ-излучения у персонала ЭО ОИАЭ, которое было установлено авторами настоящего исследования при анализе эпигенетических модификаций белков DDR [48]. В результате снижения эффективности репарации уровень гибели клеток с нерепарированными повреждениями в А-когорте значимо выше, чем в остальных облученных когортах (при значимо меньшей накопленной эффективной дозе), что фиксируется по содержанию фрагментов телДНК во внеклеточной среде. В ГН-когорте эндонуклеазы вполне справляются с удалением фрагментов рДНК из вкДНК, поэтому при высокой NA концентрация рДНК становится даже ниже (K-W-H = 222,76; p = 0,000011), чем в контроле (рис. 6.3), имеющем заведомо более низкий уровень повреждений (рис. 2).

3) R рДНК и R телДНК:

Из-за слабой подверженности рДНК гидролитическому действию нуклеаз, в периферической крови лиц из Т- и А-когорт, (подвергающихся действию ИИ с наибольшей ОБЭ) при высокой NA выход во внеклеточную среду фрагментов рДНК не компенсируется, а остается выше, чем в контроле. Поэтому отношение их содержания во вкДНК к содержанию в ядерной ДНК (R рДНК) должно быть выше, чем таковое у необлученных лиц, что и наблюдается в настоящей работе (рис. 6.2). В ГН-когорте эндонуклеазы вполне справляются с удалением фрагментов рДНК из вкДНК, поэтому при высокой NA концентрация R рДНК остается на уровне контрольной (K-W-H =82,18; p = 0,623154, рис. 6.2), имеющем заведомо более низкий уровень повреждений ДНК (рис. 1). Для R телДНК наблюдаются те же закономерности (рис. 6.11). В А-когорте при меньшей, чем в Т-когорте, поврежденности ДНК (рис. 2) наблюдается значимо больший выход фрагментов как рДНК (рис. 6.3), так и телДНК (рис. 6.10) во внеклеточную среду. Это также может объясняться снижением эффективности репарации при α-облучении, ранее выявленной авторами настоящего исследования при анализе эпигенетических модификаций белков DDR [40]. В результате уровень гибели клеток с нерепарированными повреждениями в А-когорте значимо выше, чем в остальных облученных когортах (при значимо меньшей накопленной эффективной дозе), что фиксировалось по содержанию фрагментов рДНК и телДНК во внеклеточной среде.

4) SC рДНК вкДН и SC телДНК вкДНК:

Закономерности, установленные выше для фрагментов рДНК и телДНК, содержащих GC-богатые последовательности, устойчивые к гидролизу эндонуклеазами, оказались в основном применимыми и к удельному содержанию этих фрагментов во внеклеточной ДНК – к SC рДНК вкДН и SC телДНК вкДНК (рис. 6.4, 6.12).

5) SC рДНК генДНК, SC телДНК генДНК и SC сатДНК генДНК:

а) SC рДНК генДНК, SC телДНК генДНК:

На основе полученных результатов, для фрагментов GC-богатых рДНК и телДНК, устойчивых к гидролизу эндонуклеазами, следует ожидать повышения удельного содержания этих фрагментов в геномной ДНК (показатели SC рДНК генДНК и SC телДНК генДНК) по сравнению с контролем. Как оказалось, это вполне справедливо для рДНК в А- и Т-когортах, а для телДНК – только при действии γ-n-ИИ (в ГН-когорте). Что касается β-излучения трития, то при его воздействии на человека уровень телДНК, остающийся в геноме после выхода во внеклеточную среду фрагментов разрушенной ДНК, оказался таким же, как и у необлученных людей (рис. 6.13).

Казалось бы, мы наблюдаем парадокс – под действием излучения с самой высокой ОБЭ (тритий) геномная ДНК повреждается не больше, чем у необлученных? Но рис. 2 говорит об обратном – в Т-когорте зафиксированы самые высокие повреждения среди трех облученных когорт и уж тем более высокие, чем в контроле (K-W-H = 157,07; p = 0,0000, табл. 2). Для разрешения этого парадокса были привлечены данные о динамике изменения С телДНК в плазме крови лиц из Т-когорты в зависимости от дозы облучения (рис. 7). Совершенно аналогична и динамика изменения показателя R телДНК в плазме: r = –0,2704; p = 0,0166 (график не приводится).

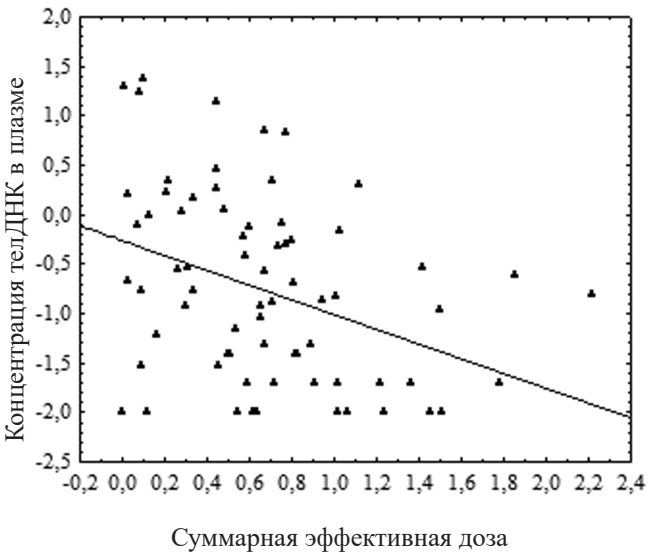


Рис. 7. Результаты корреляционного анализа между суммарной эффективной дозой трития и С телДНК в плазме крови (r = –0,2961, p = 0,0054)

Fig. 7. The results of correlation analysis between the accumulated effective dose of tritium β-radiation and C telDNA in blood serum

Из представленных данных следует, что показатели С телДНК, R телДНК, SC телДНК генДНК и SC телДНК вкДНК могут представлять существенный интерес для оценки канцерогенного риска и ранней диагностики опухолевых процессов у человека. Это подтверждается тем известным фактом, что с возрастом наблюдается укорачивание теломер нормальных клеток на 50–60 нуклеотидных звеньев при каждом клеточном делении [83], что приводит к старению и в конечном итоге – к гибели клетки [61]. Этот процесс сопровождается обогащением плазмы крови теломерными фрагментами.

Именно так ведут себя указанные параметры в необлученной К-когорте – все достоверные корреляции с возрастом положительны (данные не приводятся). Уменьшение же С телДНК в плазме (как и SC телДНК вкДНК) при старении организма, по имеющимся в настоящее время данным [3, 61, 83], может происходить только в случае активации теломеразы, препятствующей «отрезанию» теломеры от ядерной ДНК и переходу ее в плазму. Такое наблюдается в опухолевых клетках и обеспечивает их бессмертность, а кроме того – в зародышевых и стволовых клетках [61]. Поскольку в настоящей работе анализировались только лимфоциты взрослых людей, не имеющих онкологических заболеваний, то зафиксированное снижение параметров С телДНК и R телДНК при увеличении дозы (и, соответственно, стажа и возраста) лиц из Т-когорты может свидетельствовать о наличии среди них людей с начавшимся процессом канцерогенеза. Кроме того, в настоящем исследовании установлено, что у лиц из Т-когорты вкДНК гораздо интенсивнее (в 4,4 раза) обогащается фрагментами телДНК, чем у лиц из ГН-когорты (рис. 6.11). В соответствии с теорией, это может говорить об ускоренном старении тритиевого персонала, которое само по себе в силу ряда причин сопряжено с увеличенным канцерогенным риском [1, 84–89]. Таким образом, тест на содержание телДНК может быть рекомендован при проведении мониторинга для оценки канцерогенного риска и ранней диагностики опухолевых процессов в различных группах населения.

б) SC Cat3 генДНК:

Субфрагмент сателлита 3 представляет собой нуклеотидный низкомолекулярный АТ-богатый повтор, менее устойчивый к окислительному стрессу, возникающему в результате действия ИИ, чем GC-богатые последовательности рДНК и теломер. Поэтому у облученных людей можно ожидать бóльшего количества фрагментов Cat3 в генДНК (показатель SC Cat3 генДНК), чем у необлученных. Как следует из рис. 6.9, именно такая картина и наблюдалась в настоящем исследовании для SC Cat3 генДНК (аналогично показателю SC рДНК генДНК). В А-когорте по техническим причинам Cat3 не определяли.

Совместный анализ показателей активности систем элиминации

1) NA:

Как видно из рис. 6.14, во всех облученных когортах (при разных видах облучения) значимо повышенный по сравнению с необлученным контролем (К-когорта) уровень поврежденности ДНК (показатель % ДНК) (рис. 2) приводит к значимо большей, чем в контроле, активации эндонуклеаз, удаляющих фрагменты поврежденной ДНК из тока крови. Однако в А-когорте при меньшей поврежденности ДНК, чем в Т-когорте (рис. 2) наблюдается значимо большая NA (K-W-H (3; 421) = 225,4963; p =0,0000). Это может объясняться тем, что в А-когорте (по причине сниженной эффективности репарации при α-облучении [48] имеет место избыточный выход во внеклеточную среду фрагментов рДНК и телДНК, а эндонуклеазы как раз и активируются в ответ на появление в плазме избыточного количества фрагментов ДНК [83]. Кроме того, обнаруженный феномен может быть и следствием активации апоптоза дефектных клеток по митохондриальному пути при α-облучении (происходит посредством инактивации белков-ингибиторов апоптоза IAP-эндонуклеазой G и протеазой AIF [90] без обычного участия каспаз и белка p53). В собственном исследовании авторов настоящей статьи также была обнаружена недостаточная активация сигнального пути p53-опосредованного апоптоза (значимо снижена экспрессия белка Mdm2) при длительном профессиональном α-облучении (данные готовятся к публикации).

2) C Cat3:

Как следует из рис. 6.6, для показателя С Cat3 наблюдалась противоположная картина по сравнению с фрагментами рДНК и телДНК: в составе вкДНК плазмы крови накапливаются фрагменты рДНК и телДНК (рис. 6.3 и рис. 6.10), но при этом снижается содержание фрагментов Cat3 ДНК. Это легко объяснимо, поскольку Cat3 – нуклеотидный низкомолекулярный АТ-богатый повтор, менее устойчивый к окислительному стрессу, возникающему в результате действия ИИ, чем GC-богатые последовательности рДНК и телДНК. Поэтому в присутствии эндонуклеаз повтор Cat3 легко фрагментируется и выводится из внеклеточной среды, не накапливаясь в ней [91]. При повышенном уровне повреждений ДНК в облученных когортах (рис. 2) в них наблюдается значимо меньшая С Cat3 (рис. 6.6), а, следовательно, и бóльшая гидролизующая обломки поврежденной ДНК активность эндонуклеаз. Таким образом, сниженный уровень С Cat3 свидетельствует о бóльшей активности систем элиминации фрагментов поврежденной ДНК.

3) R Cat3:

Так же как и в случае показателя С Cat3 (рис. 6.6), для отношения содержания фрагментов Cat3 во вкДНК к их содержанию в генДНК (R Cat3) в ГН- и Т-когортах наблюдалось снижение значений по сравнению с R Cat3 у необлученных лиц, что полностью согласуется с теоретически ожидаемой картиной [20]. В Т-когорте различия не так значимы, как ожидалось для облученных: K-W-H (2; 269) =33,84212; p = 0,177468. По всей видимости, это связано с избыточным количеством обломков ДНК гибнущих клеток, которое постоянное выбрасывается во внеклеточную среду при действии трития на организм, и с неспособностью эндонуклеаз справиться с их уничтожением. Таким образом, сниженный уровень R Cat3 также свидетельствует о бóльшей активности систем элиминации фрагментов поврежденной ДНК, как и С Cat3.

4) SC Cat3 вкДНК:

Закономерности, выявленные для С Cat3 и R Cat3, справедливы и для удельного содержания сателлитной ДНК в вкДНК (SC Cat3 вкДНК) (рис. 6.8). Поэтому сниженный уровень этого показателя так же свидетельствует о бóльшей активности систем элиминации фрагментов поврежденной ДНК, как С Cat3 и R Cat3.

Баланс процессов повреждения ДНК, апоптоза и элиминации поврежденных клеток при γn-, α- и β-облучении

Радиочувствительность человека может быть определена как баланс трех взаимосвязанных процессов – повреждения ДНК, апоптоза и элиминации поврежденных клеток из тока крови. Результаты совместного анализа уровней активности этих процессов в организме лиц, подвергавшихся пролонгированному воздействию трех видов ИИ (γn-, α- и β-излучение трития), представлены в табл. 6. В ней для каждой когорты по каждому из трех процессов определен уровень его активности – минимальный (в таблице обозначен min), максимальный (max) или промежуточный (mid). Для оценки уровня вычислялось среднее арифметическое от уровней каждого показателя, характеризующего соответствующий процесс. Решение о присвоении min-, max- или mid-уровня

Таблица 6

Уровни показателей летальных повреждений ДНК, апоптоза и элиминации в ГН-, Т-, А-, К-когортах
The levels of lethal DNA damage, apoptosis and elimination in GN-, T-, A-, K-cohorts

Когорта (вид ИИ)	Поврежденность ДНК		Апоптоз		Элиминация		Баланс
	Уровень	Показатель	Уровень	Показатель	Уровень	Показатель	
ГН	mid	% ДНК	min	С рДНК	mid	С вкДНК	При *среднем* уровне поврежденности ДНК имеет место *среднее* количество дефектных клеток, с уничтожением которых справляется *минимальный* уровень клеточной гибели (апоптоза). Для элиминации фрагментов разрушенной ДНК, выбрасываемых во внеклеточную среду, достаточен *минимальный* уровень ее активности.
	max	МХ	min	С телДНК	mid	NA	
	mid	МО	min	R рДНК	min	С Сат3	
			min	R телДНК	min	R Сат3	
			mid	SC рДНК вкДНК	min	SC Сат3 вкДНК	
			mid	SC телДНК вкДНК			
			min	SC рДНК генДНК			
			max	SC телДНК генДНК			
			mid	SC Сат3 генДНК			
	Итого: mid (66,7%)		**Итого: min (55,5%)**		**Итого: min (60%)**		
Т	max	% ДНК	mid	С рДНК	max	С вкДНК	При *самом высоком* уровне поврежденности ДНК имеет место *максимальное* количество дефектных клеток; направленный на их уничтожение апоптоз активирован на *минимальном* уровне. С постоянно нарастающим пулом обломков ДНК гибнущих клеток не справляется система элиминации (активность *минимальная*). Поддерживается долговременная нестабильность генома. Персоналу рекомендован тест на содержание телДНК для ранней диагностики канцерогенеза.
	max	МХ	mid	С телДНК	mid	NA	
	max	МО	max	R рДНК	min	С Сат3	
			max	R телДНК	mid	R Сат3	
			max	SC рДНК вкДНК	mid	SC Сат3 вкДНК	
			max	SC телДНК вкДНК			
			max	SC рДНК генДНК			
			mid	SC телДНК генДНК			
			max	SC Сат3 генДНК			
	Итого: max (100%)		**Итого: mid (66,7%)**		**Итого: min (60%)**		
А	mid	%ДНК	max	С рДНК	min	С вкДНК	При *среднем* уровне поврежденности ДНК имеет место *среднее* количество дефектных клеток, но уровень гибели клеток с нерепарированными повреждениями (апоптоз) находится на *минимальном* уровне, выше, чем в ГН- и Т-когортах. Это может объясняться сниженной эффективностью репарации при α-облучении и может приводить к риску онкотрансформации клеток.
	mid	МХ	max	С телДНК	max	NA	
	mid	МО	min	R рДНК			
			min	R телДНК			
			min	SC рДНК вкДНК			
			min	SC телДНК вкДНК			
			max	SC рДНК генДНК			
			min	SC телДНК генДНК			
	Итого: mid (100%)		**Итого: min (62,5%)**		**Итого: max (50%)**		
К	min	% ДНК	mid	С рДНК	max	С вкДНК	При *минимальной* поврежденности ДНК имеет место *минимальное* количество дефектных клеток, чем обусловлен уровень апоптоза, не превышающий *средний*. Фрагменты разрушенной ДНК, выбрасываемые во внеклеточную среду, элиминируются из нее *максимально* полно.
	min	МХ	mid	С телДНК	min	NA	
	min	МО	min	R рДНК	max	С Сат3	
			min	R телДНК	max	R Сат3	
			mid	SC рДНК вкДНК	max	SC Сат3 вкДНК	
			mid	SC телДНК вкДНК			
			min	SC рДНК генДНК			
			mid	SC телДНК генДНК			
			min	SC Сат3 генДНК			
	Итого: min (100%)		**Итого: mid (55,6%)**		**Итого: max (80%)**		

принималось, если среднее арифметическое по какому-либо из уровней превышало 50%. Например, уровень апоптоза в ГН-когорте принят равным min, т.к. 55 % значений показателей апоптоза (из 9-ти) имели уровни min.

В А-когорте как на максимальном, так и на промежуточном уровне находилось по 37,5% значений показателей апоптоза (минимальный уровень имели 25% показателей). Поскольку среди показателей с max-уровнями значимо отличались от остальных два показателя (С рДНК и С телДНК), незначимо – один (SC рДНК генДНК), а среди показателей с mid-уровнями значимо отличался от остальных лишь один показатель (R рДНК), то итоговый уровень апоптоза был принят равным max (табл. 6).

Активность элиминации в А-когорте установлена на max-уровне, т.к. минимальное значение С вкДНК обеспечивается максимальной стимуляцией эндонуклеазной активности.

В последнем столбце таблицы подведен баланс трех процессов, характеризующий радиочувствительность и, следовательно, последствия для организма от каждого из видов ИИ.

Заключение

Таким образом, в результате впервые предпринятой оценки индивидуальной радиочувствительности персонала, облученного *in vivo* в малых дозах, комплексно как баланса трех взаимосвязанных процессов – поврежденности ДНК, апоптоза поврежденных клеток, а также элиминации фрагментов апоптотических клеток и остатков поврежденной ДНК из внеклеточной среды – сформированы

профили, специфичные для каждого из трех видов облучения: гамма-нейтронного, альфа-ИИ и β-излучения трития:

1) К-когорта:

При минимальной поврежденности ДНК имеет место минимальное количество дефектных клеток, чем обусловлен уровень клеточной гибели (апоптоза), не превышающий средний. Фрагменты разрушенной ДНК, выбрасываемые во внеклеточную среду, элиминируются из нее максимально полно.

2) ГН-когорта:

При среднем уровне поврежденности ДНК имеет место среднее количество дефектных клеток, с уничтожением которых справляется минимальный уровень клеточной гибели (апоптоза). Для элиминации фрагментов разрушенной ДНК, выбрасываемых во внеклеточную среду, достаточен минимальный уровень ее активности.

3) Т-когорта:

При самом высоком уровне поврежденности ДНК имеет место максимальное количество дефектных клеток, но направленный на их уничтожение апоптоз активирован лишь на минимальном уровне. С постоянно нарастающим пулом обломков ДНК гибнущих клеток не справляется система элиминации, также имеющая минимальную активность. За счет этого поддерживается долговременная нестабильность генома. Количество телДНК, остающейся в геноме после выхода во внеклеточную среду фрагментов разрушенной ДНК, не снижается. Это может происходить из-за активации теломеразы, препятствующей укорочению теломерного региона хромосом и переходу их фрагментов в плазму.

4) А-когорта:

При среднем уровне поврежденности ДНК имеет место среднее количество дефектных клеток, но уровень гибели клеток с нерепарированными повреждениями (апоптоз) находится на минимальном уровне, выше, чем в ГН- и Т-когортах. Это может объясняться сниженной эффективностью репарации при α-облучении и может приводить к риску онкотрансформации клеток.

Кроме того, интересное наблюдение сделано относительно динамики содержания телДНК в клетках крови лиц, контактировавших с β-излучением трития: у этих людей вкДНК гораздо интенсивнее (в 5,5 раза) обогащается фрагментами телДНК, чем у лиц из ГН-когорты, что, в соответствии с теорией, может говорить об ускоренном старении тритиевого персонала. Однако с ростом дозы облучения показатели С телДНК, R телДНК, SC телДНК генДНК и SC телДНК вкДНК в плазме крови лиц из Т-когорты снижаются. Это может свидетельствовать о возникновении препятствий для укорочения теломер, о возможной активации теломеразы и, следовательно, о наличии в Т-когорте лиц с начавшимся процессом канцерогенеза. В этой связи показатели С телДНК, R телДНК и SC телДНК вкДНК могут представлять существенный интерес для оценки канцерогенного риска у человека, соответствующие тесты могут быть рекомендованы при проведении мониторинга для ранней диагностики опухолевых процессов в различных группах населения.

Полученная совокупность экспериментальных данных пополнила базу данных Радиационно-эпидемиологического регистра РФЯЦ-ВНИИЭФ и учтена в алгоритме создаваемой автоматизированной системы для оценки и прогнозирования индивидуальной реакции организма человека на различные виды ионизирующего излучения, которая может быть использована в интересах атомной, военно-космической и других стратегических отраслей науки и промышленности, а также радиационной медицины.

Соблюдение этических стандартов

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследованиях, проводимых Российским Федеральным ядерным центром (РФЯЦ-ВНИИЭФ), Медико-генетическим научным центром им. академика Н.П. Бочкова (МГНЦ) и Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова, одобренных Комитетом по этике исследований в области медицины и здравоохранения МГНЦ им. Н.П. Бочкова.

При выполнении исследований с участием людей и при подготовке статьи авторы следовали этике научных публикаций, принятой в научном сообществе, VII раздела «Права на результаты интеллектуальной деятельности и средства индивидуализации» Гражданского кодекса Российской Федерации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных: учебное пособие для студентов медицинских и биологических специальностей вузов. М.: Высшая школа, 2004. 549 с. [Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh* = Radiobiology of Man and Animals. A Textbook for Students of Medical and Biological Specialties at Universities. Moscow, Vysshaya Shkola Publ., 2004. 549 p. (In Russ.)].
2. Коггл Д. Биологические эффекты радиации / Под ред. Деденкова А.Н.; пер. с английского И.И. Пелевина, Г.И. Миловидова. М.: Энергоатомиздат, 1986. 184 с. [Koggl D. *Biologicheskiye Effekty Radiatsii* = Biological Effects of Radiation. Ed. A.N.Dedenkov. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1986. 184 p. (In Russ.)].
3. Агол В.И. Генетически запрограммированная смерть клетки // Энциклопедия. Современное естествознание. Общая биология. М.: Наука-Флинта, 1999. С. 185–188 [Agol V.I. Genetically Programmed Cell Death. *Entsiklopediya. Sovremennoye Yestestvoznaniye. Obshchaya Biologiya* = Encyclopedia. Modern Natural Science. General Biology. Moscow, Nauka-Flinta Publ., 1999. P. 185–188 (In Russ.)].
4. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика: Учебное пособие / Под ред. Беляевой Е.С., Акифьева А.П. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2007. 480 с. [Zhimulev I.F. *Obshchaya i Molekulyarnaya Genetika* = General and Molecular Genetics. Textbook. Ed. Belyayeva Ye.S., Akif'yev A.P. Novosibirsk, Sibirskoye Universitetskoye Izdatel'stvo Publ., 2007. 480 p. (In Russ.)].
5. Boker W., Bauch T., Muller W-U., Streffer C. Image Analysis of Comet Assay Measurements. Technical Report. Int. J. Radiat. Biol. 1997;72;4:449–460. Doi: 10.1080/095530097143220.
6. Collins A.R. The Comet Assay for DNA Damage and Repair. Principles, Applications, and Limitations. Mol. Biotechnol. 2004;26;3:249–261. Doi: 10.1385/mb:26:3:249.
7. Hartmann A., Agurell E., Beevers C., Brendler-Schwaad S., Bulinson B., Clay P., Collins A., Smith A., Speit G., Thybaud V., Tice R.R. Recommendations for Conducting the in Vivo Alkaline Comet Assa. Mutagenesis. 2003;18;1:45–51. Doi: 10.1093/mutage/18.1.45.
8. Olive P.L., Frazer G., Banáth J.P. Radiation-Induced Apoptosis Measured in TK6 Human B Lymphoblast Cells using the Comet Assay. Radiat. Res. 1993;136;1:130–136. Doi: 10.2307/3578650.
9. Woejewodska M., Gradzka I., Buraczewska I. Modified Neutral Comet Assay for Human Lymphocytes. Nucleonika. 2002;47;1:1–5.
10. Korzeneva I.B., Kostuyk S.V., Ershova L.S., Osipov A.N., Zhuravleva V.F., Pankratova G.V., Porokhovnik L.N., Veiko N.N. Human Circulating Plasma DNA Significantly Decreases While Lymphocyte DNA Damage Increases Under Chronic Occupational Exposure to Low-Dose Gamma-Neutron and Tritium β-Radiation. Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen. 2015;779:1–15. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.05.004.
11. Casadio V., Calistri D., Tebaldi M., Bravaccini S., Gunelli R., Martorana G., Bertaccini A., Serra L., Scarpi E., Amadori D., Silvestrini R., Zoll W. Urine Cell-Free DNA Integrity as a Marker for Early Bladder Cancer Diagnosis: Preliminary Data. Urol. Oncol. Semin. Orig. Invest. 2013;31;8:1744–1750. Doi: 10.1016/j.urolonc.2012.07.013.
12. Dröge W. Oxidative Stress and Aging. Adv. Exp. Med. Biol. 2003;543:191–200. Doi: 10.1007/978-1-4419-8997-0_14
13. Fujibayashi K., Kawai Y., Kitayama M., Hironubu A., Ryoko I., Atsushi M., Minoru W., Kenichiro A., Misuzu U., Kouji K., Toshihiro Y. Serum

Deoxyribonuclease I Activity Can Be a Useful Diagnostic Marker for the Early Diagnosis of Unstable Angina Pectoris or Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J. Cardiol. 2012;59;3:258–265. Doi: 10.1016/j.jjcc.2012.01.005.
14. Polina I.A., Ilatovskaya D.V., DeLeon-Pennell K.Y. Cell Free DNA as a Diagnostic and Prognostic Marker for Cardiovascular Diseases. Clinica Chimica Acta. 2020;503;1:145–150. Doi: 10.1016/j.cca.2020.01.013.
15. Kawai Y., Yoshida M., Arakawa K., Kumamoto T., Morikawa N., Masamura K., Tada H., Ito S., Hoshizaki H., Oshima S., Taniguchi K., Terasawa H., Miyamori I., Kishi K., Yasuda T. Diagnostic Use of Serum Deoxyribonuclease I Activity as a Novel Early-Phase Marker in Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2004;109;20:2398–2400. Doi: 10.1161/01.cir.0000129232.61483.43.
16. Raptis L., Menard H.A. Quantitation and Characterization of Plasma DNA in Normals and Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J. Clin. Invest. 1980;66;6:1391–1399. Doi: 10.1172/jci109992.
17. Souliotis V.L., Vlachogiannis N.I., Pappa M., Argyriou A., Ntouros P.A., Sfikakis P.P. DNA Damage Response and Oxidative Stress in Systemic Autoimmunity. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21;55:1-24. Doi: 10.3390/ijms21010055.
18. Swaak T., Smeenk R. Clinical Significance of Antibodies to Double Stranded DNA (Dsdna) for Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Clin. Rheumatol. 1987;6;S1:56–63. Doi: 10.1007/bf02200721.
19. Вейко Н.Н., Булычева Н.А., Рогинко О.А., Вейко Р.В., Ершова Е.С., Коздоба О.А., Кузьмин В.А., Виноградов А.М., Юдин А.А., Сперанский А.И. Рибосомный повтор во внеклеточной ДНК как маркер гибели клеток // Биомедицинская химия. 2008. Т.2. №2. С. 198–207 [Veyko N.N., Bulycheva N.A., Roginko O.A., Veyko R.V., Yershova Ye.S., Kozdoba O.A., Kuz'min V.A., Vinogradov A.M., Yudin A.A., Speranskiy A.I. Ribosomal Repeat in Extracellular DNA as a Marker of Cell Death. *Biomeditsinskaya Khimiya* = Biomedical Chemistry. 2008;2;2:198–207 (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s1990750808020121.
20. Вейко Н.Н., Шубаева Н.О., Иванова С.М., Сперанский А.И., Ляпунова Н.А., Спитковский Д.М. ДНК сыворотки крови больных ревматоидным артритом значительно обогащена фрагментами рибосомных повторов, содержащих иммуностимулирующие CpG-мотивы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т.142. №3. С. 313–316 [Veyko N.N., Shubayeva N.O., Ivanova S.M., Speranskiy A.I., Lyapunova N.A., Spitkovskiy D.M. Blood Serum DNA of Patients with Rheumatoid Arthritis is Significantly Enriched in Fragments of Ribosomal Repeats Containing Immunostimulating CpG Motifs. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006;142;3:313-316 (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s10517-006-0354-2.
21. Dang H.X., Chauhan P.S., Ellis H., Feng W. Cell-Free DNA Alterations in the AR Enhancer and Locus Predict Resistance to AR-Directed Therapy in Patients with Metastatic Prostate Cancer. CO Precis Oncology. 2021;4:680–713. Doi: 10.1200/po.20.00047.
22. Gormally E., Caboux E., Vineis P., Hainaut P. Circulating Free DNA in Plasma or Serum as Biomarker of Carcinogenesis: Practical Aspects and Biological Significance. Mutation Research/Reviews in Mutation Research. 2007;635;2–3:105–117. Doi: 10.1016/j.mrrev.2006.11.002.
23. Saukkonen K., Lakkisto P., Varpula M. Varpula T., Voipio-Pulkki L.M., Pettila V., Pulkki K. Association of Cell-Free Plasma DNA with Hospital Mortality and Organ Dysfunction in Intensive Care Unit Patients. Intensive Care Med. 2007;33;9:1624–1627. Doi: 10.1007/s00134-007-0686-z.
24. Swarup V., Rajeswari M.R. Circulating (Cell-Free) Nucleic Acids – a Promising, Non-Invasive Tool for Early Detection of Several Human Diseases. FEBS Lett. 2007;581;5:795–799. Doi: 10.1016/j.febslet.2007.01.051.
25. Urbanova M., Plzak J., Strnad H., Betka J. Circulating Nucleic Acids as a New Diagnostic Tool. Cell. Mol. Biol. Lett. 2010;15;2:242–259. Doi: 10.2478/s11658-010-0004-6.
26. Saukkonen K., Lakkisto P., Pettilä V., Varpula M., Karlsson S., Ruokonen E., Pulkki K., Cell-Free Plasma DNA as a Predictor of Outcome in Severe Sepsis and Septic Shock. Clin. Chem. 2008;54;6:1000–1007. Doi: 10.1373/clinchem.2007.101030.
27. Dong W.K., Shin Y.K., Hyun J.K. Ji H.L., Young-Han K., Hyun M.R. Maternal Total Cell Free DNA in Preeclampsia with and Without Intrauterine Growth Restriction. Scientific Reports. 2020;10;1:1–8. Doi: 10.1038/s41598-020-68842-1.
28. Gahan P. Circulating Nucleic Acids in Early Diagnosis, Prognosis and Treatment Monitoring. Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine. Dordrecht, Springer, 2015. P. 15–41. Doi: 10.1007/978-94-017-9168-7
29. Ren B., Liu F., Xu F., He J., Zhu H., Zou G. Is Plasma Cell-Free DNA Really a Useful Marker for Diagnosis and Treatment of Trauma Patients? Clin. Chim. Acta. 2013;424:109–113. Doi: 10.1016/j.cca.2013.05.015.
30. Ermakov A.V., Konkova M.S., Kostyuk S.V., Izevskaya V.L., Baranova A., Veiko N.N. Oxidized Extracellular DNAasa Stress Signaling Human Cells. Oxid. Med. Cell Longev. 2013;649:747 p. Doi: 10.1155/2013/649747.
31. Ermakov A.V., Kostyuk S.V., Konkova M.S., Egolina N.A., Malinovskaya E.M., Veiko N.N. Extracellular DNA Fragments. Ann. N.Y.Acad. Sci. 2008;1137:41–46. Doi: 10.1196/annals.1448.024.
32. Evdokimovsky E.V., Ushakova T.E., Kudriavtcev A.A., Gaziev A.I. Alteration of mtDNA Copy Number, Mitochondrial Gene Expression and Extracellular DNA Content in Mice after Irradiation at Lethal Dose. Radiat. Environ. Biophys. 2010;50;1:181–188. Doi: 10.1007/s00411-010-0329-6.
33. Suzuki N., Kamataki A., Yamaki J., Homma Y. Characterization of Circulating DNA in Healthy Human Plasma. Clin. Chim. Acta. 2008;387:55–58. Doi: 10.1016/j.cca.2007.09.001.
34. Bagley S.J., Nabavizadeh A.S., Mays J.J., Till J.E., Ware J., Levy S., Sarchiapone W., Hussain J., Prior T.J., Guiry S., Christensen T., Yee S.S., Nasrallah M., Morrissette J.J.D., Zev Binder Z., O'Rourke D.M., Cucchiara A.J., Brem S., Arati S., Desai A.S., Carpenter E.L. Clinical Utility of Plasma Cell-Free DNA in Adult Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma – a Pilot Prospective Study. Clinical Cancer Research. 2020;26; 2:397–407. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2533.
35. Cheng C., Omura-Minamisawa M., Kang Y., Takamitsu H., Izumi K., Tomio I. Quantification of Circulating Cell-Free DNA in the Plasma of Cancer Patients during Radiation Therapy. Cancer Sci. 2009;100;2:303–309. Doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.01021.x.
36. Nygard L., Ahlborn L.B., Persson G.F., Chandrananda D., Langer J.W., Fischer B.M., Langer S.W., Gabrielaite M., Kjær A., Rosenfeld N., Mouliere F., Østrup O., Vogelius I.R., Bentzen S.M. Circulating Cell free DNA during Definitive Chemo-Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients – Initial Observations. Plos One. 2020;15;4:1–12. Doi: 10.1371/journal.pone.0231884.
37. Ribezzo F., Shiloh Y., Schumacher B. Systemic DNA Damage Responses in Aging and Diseases. Semin. Cancer Biol. 2016;37–38:26–35. Doi: 10.1016/j.semcancer.2015.12.005.
38. Yasuda T., Kawai Y., Ueki M., Kishi K. Clinical Applications of DNase I, a Genetic Marker Already Used for Forensic Identification. Leg. Med. 2005;7;4:274–277. Doi: 10.1016/j.legalmed.2004.10.008.
39. Korzeneva I.B., Kostuyk S.V., Ershova E.S., Skorodumova E.N., Zhuravleva V.F., Pankratova G.V., Volkova I.V., Stepanova E.V., Porokhovnik L.N., Veiko N.N. Human Circulating Ribosomal DNA Content Significantly Increases while Circulating Satellite III (1q12) Content Decreases under Chronic Occupational Exposure to Low-Dose Gamma- Neutron and Tritium Beta-Radiation. Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen. 2016;791–792:49–60. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2016.09.001.
40. Костюк С.В., Замулаева И.А., Агапова Р.К., Ермаков А.В., Саенко А.С., Орлова Н.В., Смирнова С.Г., Вейко Н.Н., Спитковский Д.М. Изменение свойств внеклеточной ДНК периферической крови и частоты TCR-мутантных клеток у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т.48. №1. С. 5–13 [Kostyuk S.V., Zamulayeva I.A., Agapova R.K., Yermakov A.V., Sayenko A.S., Orlova N.V., Smirnova S.G., Veyko N.N., Spitkovskiy D.M. Changes in the Properties of Extracellular DNA of Peripheral Blood and the Frequency of TCR-Mutant Cells in Individuals Exposed to Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2008;48;1:5–13 (In Russ.)].
41. Vasilyeva I.N. Low-Molecular-Weight DNA in Blood Plasma as an Index of the Influence of Ionizing Radiation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001;945:221–228. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03889.x.
42. Yin E., Nelson D.O., Coleman M.A., Peterson L.E., Wyrobek A.J. Gene Expression Changes in Mouse Brain after Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation. Int. J. Radiat. Biol. 2003;79;10:759–775. Doi: 10.1080/09553000310001610961.
43. CometAssay™ Reagent Kit for Single Cell Gel Electrophoresis Assay Catalog # 4250-050-K. TREVIGEN® Instructions. Trevigen, Helgerman Ct. Gaithersburg. 16 p.
44. Вейко Н.Н., Карпухин А.В., Салимов А.Г., Немцова М.В., Спитковский Д.М. Биотинилирование ДНК с помощью фотореактивного N-(4-азидо-2-нитробензоил)-1,7-диаминогептана // Биотехнология.1989. Т.5. №4. С. 414-419 [Veyko N.N., Karpukhin A.V., Salimov A.G., Nemtsova M.V., Spitkovskiy D.M. Biotinylation of DNA by Photoreactive N-(4-Azido-2-Nitrobenzoyl)-1,7-Diaminoheptane. *Biotekhnologiya* = Biotechnology. 1989;5;4:414-419 (In Russ.)].
45. Chitrabamrung S., Bannett J.S., Rubin R.L., Tan E.M. A Radial Diffusion Assay for Plasma and Serum Deoxyribonuclease I. Rheumatol. Int. 1981;1;2:49–53. Doi: 10.1007/bf00541152.
46. Manesh S.S., Deperas-Kaminska M., Fotouhi A., Sangsuwan T., Harms-Ringdahl M., Wojcik A., Haghdoost S. Mutations and Chromosomal Aberrations in HMTH1-Transfected and non-Transfected TK6 Cells after Exposure to Low Dose Rates of Gamma Radiation. Radiat. Environ. Biophys. 2014;53;2:417–425. Doi: 10.1007/s00411-014-0521-1.
47. Manesh S.S., Sangsuwan T., Wojcik A., Haghdoost S. Studies of Adaptive Response and Mutation Induction in MCF-10A Cells Following Exposure to Chronic or Acute Ionizing Radiation. Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen. 2015;780:55–59. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.07.008.

48. Корзенева И.Б., Скородумова Е.Н., Ершова Е.С., Костюк С.В., Самойлова Е.В., Вейко Н.Н., Прохорова М.В. При пролонгированном низкодозовом альфа-облучении наблюдаются значимо большее число повреждений ДНК, повышенный уровень апоптоза и существенно сниженная активность системы репарации, чем при гамма-облучении // Радиационная биология. Радиоэкология. 2026. Т.66. №2. С. 161-180 [Korzeneva I.B., Skorodumova Ye.N., Yershova Ye.S., Kostyuk S.V., Samoylova Ye.V., Veyko N.N., Prokhorova M.V. With Prolonged Low-Dose Alpha Irradiation, a Significantly Greater Number of DNA Damages, an Increased Level of Apoptosis and a Significantly Reduced Activity of the Repair System are Observed than with Gamma Irradiation. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* = Radiation biology. Radioecology. 2026;66;2:161-180 (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S086980312602005X.
49. Hideki M., Yoshiya S., Asako J.N., Usami N., Ojima M., Kakinuma S., Shimada M., Sunaoshi M., Hirayama R., Tauchi H. Health Effects Triggered by Tritium: How Do We Get PUBLIC Understanding Based on Scientifically Supported Evidence? Journal of Radiation Research. 2021;62; 4:557–563. Doi: 10.1093/jrr/rrab029.
50. Fang H., Farooq R., Jincheng P., Ronglin G., Lufei Y., Yanqing W., Jiamin S., Yuanyuan L., Zhenzhen Wu, Chunrui Li, Jianping T., Xianghuai X., Xuan W. Connecting the Dots: Telomere Shortening and Rheumatic Diseases. Biomolecules. 2024;14;10:1261. Doi: 10.3390/biom14101261
51. Вейко Н.Н., Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Костюк С.В., Ермаков А.В., Иванова С.М., Рязанцева Т.А., Еголина Н.А., Ляпунова Н.А., Спитковский Д.М. Стимулирующее действие фрагментов транскрибируемой области рибосомного повтора на лимфоциты периферической крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т.142. №9. С. 308–312 [Veyko N.N., Kalashnikova Ye.A., Kokarovtseva S.N., Kostyuk S.V., Yermakov A.V., Ivanova S.M., Ryazantseva T.A., Igolina N.A., Lyapinova N.A., Spitkovskiy D.M. Stimulating Effect of Fragments of the Transcribed Region of the Ribosomal Repeat on Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006;142;9:308–312 (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s10517-006-0384-9.
52. Ляпунова Н.А., Вейко Н.Н. Рибосомные гены в геноме человека: идентификация четырех фракций, их организация в ядрышке и метафазных хромосомах // Генетика. 2010. Т.46. №9. С. 1070-1073. [Lyapunova N.A., Veyko N.N. Ribosomal Genes in the Human Genome: Identification of Four Fractions, their Organization in the Nucleolus and Metaphase Chromosomes. *Genetika* = Russian Journal of Genetics. 2010;46;9:1070–1073 (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s1022795410090140.
53. Sano H., Morimoto C. DNA Isolated from DNA/anti-DNA Antibody Immune Complexes in Systemic Lupus Erythematosus is Rich in Guanine-Cytosine Content. J Immunol. 1982;128;3:1341–1345. Doi: 10.4049/jimmunol.128.3.1341.
54. Прокофьева-Бельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. М.: Наука, 1986. 431 с. [Prokof'yeva-Belgovskaya A.A. *Geterokhromaticheskiye Rayony Khromosom* = Heterochromatic Regions of Chromosomes. Moscow, Nauka Publ., 1986. 431 p. (In Russ.)].
55. Prosser J., Frommer M., Paul C., Vincent P.C. Sequence Relationships of Three Human Satellite DNAs. J. Mol. Biol. 1986;187:145–155. Doi: 10.1016/0022-2836(86)90224-x.
56. Choo K.H. The Centromere. Oxford, Oxford University Press, 1997. 304 p.
57. Moyzis R.K., Albright K.L., Bartholdi M.F., Cram L.S., Deaven L.L., Hildebrand C.E., Joste N.E., Longmire J.L., Meyne J., Schwarzacher-Robinson T. Human Chromosome-Specific Repetitive DNA Sequences: Novel Markers for Genetic Analysis. Chromosoma. 1987;95;6:375–386. Doi: 10.1007/bf00333988.
58. Cooke H.J., Hindley J. Cloning of Human Satellite III DNA: Different Components Are on Different Chromosomes. Nucleic Acids Res. 1979;6;10:3177–3198. Doi: 10.1093/nar/6.10.3177.
59. Карпухин А.В., Богуш А.И., Салимов А.Г., Вейко Н.Н., Немцова М.В., Захарьев В.М., Залетаев Д.В., Спитковский Д.М. Повторяющаяся последовательность ДНК, присутствующая в претеломерных сегментах хромосом человека // Доклады Академии наук. 1993. Т.329. №3. С. 365–368 [Karpukhin A.V., Bogush A.I., Salimov A.G., Veyko N.N., Nemtsova M.V., Zakhariyev V.M., Zaletayev D.V., Spitkovskiy D.M. A Repeating DNA Sequence Present in Pretelomeric Segments of Human Chromosomes. *Doklady Akademii Nauk* = Reports of the Academy of Sciences. 1993;329;3:365–368 (In Russ.)].
60. Broccoli D. Function, Replication and Structure of the Mammalian Telomere. Cytotechnology. 2004;45;1–2:3–12. Doi: 10.1007/s10616-004-5120-6.
61. Wyatt H.D., West S.C., Beattie T.L. InTERTpreting Telomerase Structure and Function. Nucleic Acids Res. 2010;38;17:5609–5622. Doi: 10.1093/nar/gkq370.
62. Богданов А.А. Теломеры и теломераза // Соросовский образовательный журнал. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 1998. Т2. №12. С. 12–18 [Bogdanov A.A. Telomeres and Telomerase. *Sorosovskiy Obrazovatel'nyy Zhurnal. Moskovskiy Gosudarstvennyy Universitet im. M.V.Lomonosova* = Soros Educational Journal. Lomonosov Moscow State University. 1998;2;12:12–18. (In Russ.)].
63. Choudhary B. Telomere and Telomerase in Stem Cells: Relevance in Ageing and Disease. Front. Biosci., Scholar Ed. 2012;4;1:16–30. Doi: 10.2741/248.
64. Harley C.B. Telomere Loss: Mitotic Clock or Genetic Time Bomb? Mutat. Res., DNAging. 1991;256;2–6:271–282. Doi: 10.1016/0921-8734(91)90018-7.
65. Gorina L.G., Fluer F.S., Olovnikov A.M., Ezepcuk Y.U.V. Use of the Aggregate-Hemagglutination Technique for Determining Exo-Enterotoxin of Bacillus Cereus. Appl. Microbiol. 1975;29;2:201–204. Doi: 10.1128/aem.29.2.201-204.1975.
66. Osterhage J.L., Friedman K.L. Chromosome end Maintenance by Telomerase. J. Biol. Chem. 2009;284;24:16061–16065. Doi: 10.1074/jbc.r900011200.
67. Oeseburg H., de Boer R.A., van Gilst W.H., van der Harst P. Telomere Biology in Healthy Aging and Disease. Eur. J. Physiol. (Pfluegers Arch.). 2009;459;2:259–268. Doi: 10.1007/s00424-009-0728-1.
68. Bailey S.M., Murnane J.P. Telomeres, Chromosome Instability and Cancer. Nucleic Acids Res. 2006;34;8:2408–2417. Doi: 10.1093/nar/gkl303.
69. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S., Harris W.S., Blackburn E.H., Whooley M.A. Association of Marine Omega-3 Fatty acid Levels with Telomeric Aging in Patients with Coronary Heart Disease. JAMA. 2010;303;3:250–257. Doi: 10.1001/jama.2009.2008.
70. Xu L., Blackburn E.H. Human Cancer Cells Harbor T-Stumps, a Distinct Class of Extremely Short Telomeres. Mol. Cell. 2007;28;2:315–327. Doi: 10.1016/j.molcel.2007.10.005
71. Zhai G., Aviv A., Hunter D.J. Gardner J.P., Kimura M., Lu X., Valdes A.M., Spector T.D. Reduction of Leucocyte Telomere Length in Radiographic Hand Osteoarthritis: a Population-Based Study. Ann. Rheum. Dis. 2006;65;11:1444–1448. Doi: 10.1136/ard.2006.056903.
72. Кривощапова Я.В. Оценка влияния хронического радиационного воздействия на потерю теломерных участков хромосом в Т-лимфоцитах у женщин // Вестник РГМУ. 2024. Т.6. С. 186–193 [Krivoshchapova Ya.V. Assessment of the Effect of Chronic Radiation Exposure on the Loss of Telomeric Regions of Chromosomes in T-Lymphocytes in Women. *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* = Bulletin of the Russian State Medical University. 2024;6:186–193 (In Russ.)]. Doi: 10.24075/vrgmu.2024.055.
73. Макеева В.С. Влияние ионизирующего излучения на теломеры // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т.62. № 1. С. 18–27 [Makeyeva V.S. The Effect of Ionizing Radiation on Telomeres. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2022;62;1:18–27 (In Russ.)]. Doi: 0.31857/S0869803122010076
74. Divyalakshmi S., Vinay J., Birajalaxmi D. Evaluation of Natural Chronic Low Dose Radiation Exposure on Telomere Length and Transcriptional Response of Shelterin Complex in Individuals Residing in Kerala Coast, India. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2022;825;6:111797 p. Doi: 10.1016/j.mrfmmm.2022.111797.
75. Epel E.S., Merkin S.S., Cawthon R., Blackburn E.H., Adler N.E., Pletcher M.J., Seeman T.E. The Rate of Leukocyte Telomere Shortening Predicts Mortality from Cardiovascular Disease in Elderly Men: a Novel Demonstration. Aging. 2008;1;1:81–88. Doi: 10.18632/aging.100007.
76. Vaziri H., Dragowska W., Allsopp R.C. Thomas T.E., Harley C.B., Lansdorp P.M. Evidence for a Mitotic Clock in Human Hematopoietic Stem Cells: Loss of Telomeric DNA with Age. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1994;91;21:9857–9860. Doi: 10.1073/pnas.91.21.9857.
77. Балонов М.И. Дозиметрия и нормирование трития. М.: Энергоатомиздат, 1983. 150 с. [Balonov M.I. *Dozimetriya i Normirovaniye Tritiya* = Dosimetry and Standardization of Tritium. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1983. 150 p. (In Russ.)].
78. Baumgärtner F., Kim M.-A. Hydrogen Isotope Partitioning during Plant Growth. Appl. Radiat. Isot. 1997;48;6:721–725. Doi: 10.1016/s0969-8043(96)00301-6.
79. Jemielity S., Kimura M., Parker K.M., Parker J.D., Cao X., Aviv A., Keller L. Short Telomeres in Short-Lived Males: What are the Molecular and Evolutionary Causes? Aging Cell. 2007;6;2:225–233. Doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00279.x.
80. Yi Q., Jinxian L., Bing D. The Response of Human Mesenchymal Stem Cells to Internal Exposure to Tritium β-Rays. Journal of Radiation Research. 2020;60;4:476–482. Doi: 10.1093/jrr/rrz037.
81. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 454 с. [Moskalev Yu.I. *Otdalennyye Posledstviya Vozdeystviya Ioniziruyushchikh Izlucheniy* = Remote Consequences of Exposure to Ionizing Radiation. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 454 p. (In Russ.)].
82. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. СПб.: ВМедА, 2001. С. 75–98 [Novik A.A., Kamilova T.A., Tsygan V.N. *Genetika v Klinicheskoy Meditsine* = Genetics in

Clinical Medicine. St. Petersburg, Voyenno-Meditsinskaya Akademiya im. S.M.Kirova Publ., 2001. P. 75-98 (In Russ.)].
83. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: Материалы X Российского онкологического конгресса. Москва, 21-23 ноября 2006 г. М.: Российское общество клинической онкологии, 2006. С.15-20 [Kopnin B.P. Modern Concepts of the Mechanisms of Malignant Growth. Proceedings of the X Russian Oncology Congress. Moscow, November 21-23, 2006. Moscow, Rossiyskoye Obshchestvo Klinicheskoy Onkologii Publ., 2006. P.15-20 (In Russ.)].
84. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Под. ред. Мазурика В.К., Ломанова М.Ф. М.: Физматлит, 2004. 448 с. [Kudryashov Yu.B. *Radiatsionnaya Biofizika (Ioniziruyushchiye Izlucheniya)* = Radiation Biophysics (Ionizing Radiation). Ed. Mazurik V.K., Lomanov M.F. Moscow, Fizmatlit Publ., 2004. 448 p. (In Russ.)].
85. Koshurnikova N., Gilbert Shilnikova N., Sokolnikov M., Preston D.L., Kreisheimer M., Ron E., Okatenko P., Romanov S.A. Studies on the Mayak Nuclear Workers: Health Effects. Radiat. Environ. Biophys. 2002;41;1:29–31. Doi: 10.1007/s00411-001-0130-7.
86. Koshurnikova N.A., Mushkacheva G.S., Shilnikova N.S., Rabinovich E.I., Petrushkina N.P., Hall P., Bolotnikova M.G., Preston D.L., Ron E. Studies on the Ozyorsk Population: Health Effect. Radiat. Environ. Biophys. 2002;41;1:37–39. Doi: 10.1007/s00411-001-0133-4.
87. Kossenko M.M., Ostroumova E., Granath F., Hall P. Studies on the Techa River Offspring Cohort: Health Effects. Radiat. Environ. Biophys. 2002;41;1:49–52. Doi: 10.1007/s00411-001-0137-0.
88. Preston D.L., Shimizu Y., Pierce D.A., Suyama A., Mabuchi K. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. Radiat. Res. 2012;178;2:146-172. Doi: 10.1667/rrav12.1.
89. UNCEAR Sources and Effects of Ionizing Radiation. New York, United Nations, 2002. Doi: 10.18356/49c437f9-en
90. Candé C., Cecconi F., Dessen P., Kroemer G. Apoptosis-Inducing Factor (AIF): Key to the Conserved Caspase-Independent Pathways of cell Death? J. Cell Sci. 2002;115;24:4727–4734.
91. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. М.: Мир, 1998. 373 с. [Singer M., Berg P. *Geny i Genomy* = Genes and Genomes. Moscow, Mir Publ., 1998. 373 p. (In Russ.)]. Doi: 10.1242/jcs.00210.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Российского федерального ядерного центра – Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной физики.

Участие авторов. *Корзенева Инна Борисовна* – идея, разработка дизайна эксперимента, формирование когорт для обследования, организация обследования персонала ЭО ОИАЭ, выделение лимфоцитов из образцов крови для оценки поврежденности ДНК методом ДНК-комет, активности процессов апоптоза и элиминации по содержанию внеклеточной ДНК, статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов. Написание статьи. *Панкратова Галина Владимировна* – участие в проведении обследования персонала ЭО ОИАЭ, выделение лимфоцитов из образцов крови, оценка поврежденности ДНК методом ДНК-комет, визуализация «комет» методом флуоресцентной микроскопии. *Скородумова Елена Николаевна* – участие в проведении обследования персонала ЭО ОИАЭ, выделение лимфоцитов из образцов крови для оценки поврежденности ДНК методом ДНК-комет, выделение внеклеточной и геномной ДНК для измерения активности процессов апоптоза и элиминации по содержанию фрагментов внеклеточной ДНК. *Чигасова Анна Константиновна* – разработка дизайна цитогенетического эксперимента для оценки поврежденности ДНК методом ДНК-комет, научное консультирование и руководство экспериментом при визуализации «комет» методом флуоресцентной микроскопии. *Ершова Елизавета Сергеевна* – выделение внеклеточной и геномной ДНК для оценки активности процессов апоптоза и элиминации по содержанию фрагментов внеклеточной ДНК, измерение содержания фрагментов внеклеточной ДНК и нуклеазной активности, формирование базы данных результатов измерений. *Костюк Светлана Викторовна* – разработка дизайна цитогенетического эксперимента для оценки активности процессов апоптоза и элиминации по содержанию фрагментов внеклеточной ДНК в плазме крови, научное консультирование. *Вейко Наталья Николаевна* – разработка дизайна цитогенетического эксперимента для оценки активности процессов апоптоза и элиминации по содержанию фрагментов внеклеточной ДНК в плазме крови, научное консультирование.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. This work was funded from the budget of the Russian Federal Nuclear Center – All-Russian Research Institute of Experimental Physics.

Contribution. *Korzeneva Inna Borisovna* – idea, development of the experimental design, formation of cohorts for examination, organization of examination of personnel at the EO OIAE, isolation of lymphocytes from blood samples to assess DNA damage using the DNA comet method, activity of apoptosis processes and elimination based on the content of extracellular DNA, statistical processing, analysis and interpretation of results. Writing the article. *Pankratova Galina Vladimirovna* – participation in conducting a survey of personnel at the EO OIAE, isolation of lymphocytes from blood samples, assessment of DNA damage using the DNA-comet method, visualization of “comets” using fluorescence microscopy. *Skorodumova Elena Nikolaevna* – participation in conducting a survey of personnel at the EO OIAE, isolation of lymphocytes from blood samples to assess DNA damage using the DNA-comet method, isolation of extracellular and genomic DNA to measure the activity of apoptosis processes and elimination based on the content of extracellular DNA fragments. *Chigasova Anna Konstantinovna* – development of a cytogenetic experiment design to assess DNA damage using the DNA-comet method, scientific consulting and supervision of the experiment when visualizing “comets” using fluorescence microscopy. *Ershova Elizaveta Sergeevna* – isolation of extracellular and genomic DNA to assess the activity of apoptosis processes and elimination based on the content of extracellular DNA fragments, measurement of the content of extracellular DNA fragments and nuclease activity, formation of a database of measurement results. *Kostiuk Svetlana Viktorovna* – developing the design of a cytogenetic experiment to assess the activity of apoptosis and elimination processes based on the content of extracellular DNA fragments in blood plasma, scientific consulting. *Veiko Natalya Nikolaevna* – development of a cytogenetic experiment design to assess the activity of apoptosis and elimination processes based on the content of extracellular DNA fragments in blood plasma, scientific consulting.

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-95-100

К.В. Брикс, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева, М.В. Банникова

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: Ксения Васильевна Брикс, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (код МКБ-10: I50) в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению с учетом нерадиационных факторов: пол, возраст, курение, употребление алкоголя, индекс максы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД).

Материал и методы: Изучаемая когорта включала 22377 работников предприятия атомной промышленности – производственного объединения (ПО) «Маяк», впервые нанятых в 1948–1982 гг., и наблюдавшихся до конца 2018 г. Жизненный статус на конец периода наблюдения известен у 95% членов когорты; из них 67,2% умерли, а 32,8% живы. В исследовании использованы индивидуальные оценки доз внешнего и внутреннего облучения дозиметрической системы работников ПО «Маяк» − 2013 (ДСРМ-2013). Средняя суммарная поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения у мужчин составила 0,45 (0,65) Гр (среднее (стандартное отклонение)) и у женщин – 0,37 (0,56) Гр; средняя суммарная поглощенная в печени доза внутреннего альфа-излучения составила 0,18 (0,65) Гр и 0,40 (1,92) Гр соответственно. Анализ включал расчет относительных рисков (ОР) и избыточного относительного риска на единицу дозы (ИОР/Гр) с помощью Пуассоновской регрессии с использованием модуля AMFIT программы EPICURE. ИОР, т. е. риск минус 1, описывался с помощью линейного тренда от дозы внешнего облучения с поправкой (с помощью стратификации) на нерадиационные факторы и дозу внутреннего облучения, а также от дозы внутреннего облучения с поправкой на нерадиационные факторы и дозу внешнего облучения. 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) и статистическая значимость (значения *p*) были рассчитаны с помощью методов максимального правдоподобия. Все критерии статистической значимости были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: Результаты настоящего исследования свидетельствуют о статистически значимой линейной зависимости заболеваемости ХСН от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения как у мужчин, так и у женщин.

Заключение: Данное исследование риска заболеваемости ХСН в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, является первым, в котором представлены доказательства связи этого риска с ионизирующим излучением.

Ключевые слова: *профессиональное хроническое облучение, ПО «Маяк», хроническая сердечная недостаточность, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение, риск, заболеваемость, зависимость*

Для цитирования: Брикс К.В., Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Банникова М.В. Хроническая сердечная недостаточность у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 95–100. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-95-100

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-95-100

K.V. Briks, T.V. Azizova, E.S. Grigoryeva, M.V. Bannikova

Heart Failure in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation During Occupational Activities

Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia

Contact person: K.V. Briks, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

Purpose: To assess the incidence risk of chronic heart failure (ICD-10 code:I50) in a cohort of workers who had chronic occupational exposure with account taken of non-radiation factors: sex, age, smoking status, alcohol consumption, body mass index (BMI), arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM).

Material and methods: The study cohort included 22,377 workers of the nuclear energy enterprise – the Mayak Production Association (PA) (22,377 persons) – who were hired over the period from 1948 to 1982 and followed up until the end of 2018. The vital status as of the end of the follow-up period is known for 95% of the cohort members, of whom 67.2% died, .and 32% are alive. The presented study utilizes the MWDS-2013 (Mayak Worker Dosimetry System-2013) individual dose estimates of external and internal exposure.

Mean cumulative liver absorbed dose of external gamma-exposure was 0.45 (0.65) Gy – in males (mean(standard deviation)) and 0.37 (0.56) Gy – in females. Mean cumulative dose of internal alpha-exposure to the liver made up 0.18 (0.65) Gy and 0.40 (1.92) Gy, respectively. The analysis included the calculation of relative risks (RR) and excess relative risk per unit dose (ERR/Gy) with the Poisson regression using the AMFIT module of the EPICURE *statistical software* package.

Excess relative risk (ERR), i.e. the relative risk minus one, was described with the help of the linear dependence on the external dose adjusted for non-radiation factors (via stratification) and internal dose, as well as on the internal dose adjusted for the non-radiation factors and external dose. 95% confidence intervals (CI) and statistical significance (*p*-values) were calculated with maximum likelihood methods. All the criteria of statistical significance were two-sided. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: Based on the results of the current study a statistically significant linear dependence of the chronic heart failure incidence on the cumulative liver absorbed dose of external gamma-exposure adjusted for non-radiation factors (sex, attained age, calendar period, smoking status, alcohol consumption) and internal alpha-exposure dose has been established both for males and females.
Conclusion: This is the first study of the chronic heart failure incidence risk in the cohort of workers who had chronic occupational exposure that brings forward evidence of the relationship with the ionizing radiation.

Keywords: *chronic occupational radiation exposure, Mayak PA, heart failure, external exposure by gamma radiation, internal exposure by alpha particles, risk, incidence*

For citation: Briks KV, Azizova TV, Grigoryeva ES, Bannikova MV. Heart Failure in Workers Chronically Exposed to Ionizing Radiation During Occupational Activities. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):95–100. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-95-100

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это клинический синдром, характеризующийся настоящими или предшествующими симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаками (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки) вследствие нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке и/или увеличению уровней натрийуретических пептидов [1].

Известно большое количество причин развития ХСН. В Российской Федерации (РФ) основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2].

Их комбинация встречается у половины пациентов с ХСН [3]. ИБС является причиной систолической ХСН в двух третях случаев, часто сочетаясь с сахарным диабетом (СД) и АГ [2].

По данным российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения [3]. До 1990-х годов 60–70% пациентов с ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность [3–5]. Тем не менее, в РФ средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I – IV функционального класса (ФК) составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН – 12% [6]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, прогноз пациентов неблагоприятен: при ХСН I – II ФК медиана времени дожития составляет 8,4 (95% доверительный интервал (ДИ): 7,8–9,1) года, а при ХСН III – IV ФК – 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) года [3].

На протяжении последних десятилетий появляется все больше доказательств связи заболеваемости и смертности от различных сердечно-сосудистых заболеваний с ионизирующим излучением [7–13]. В то же время данные о риске развития ХСН в когортах лиц, подвергшихся хроническому облучению, в доступной нам литературе отсутствуют.

Поэтому целью настоящего исследования была оценка риска развития ХСН (код МКБ-10: I50) в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, с учетом нерадиационных факторов: пол, возраст, курение, употребление алкоголя, индекс максы тела (ИМТ), АГ, СД.

Материал и методы

Это исследование является ретроспективным когортным исследованием. Изучаемая когорта включала всех работников, впервые нанятых на предприятие атомной промышленности производственное объединение (ПО) «Маяк» в период 1948–1982 гг. (22377 чел., из них 25% женщин).

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на предприятие и продолжался до даты первого из следующих событий: даты установления диагноза ХСН; даты смерти; 31 декабря 2018 г. для тех работников, которые, как известно, были живы и проживали в г. Озерск, расположенном вблизи ПО «Маяк», (резиденты); даты «последней медицинской информации» для работников с неизвестным жизненным статусом и для тех работников, которые выехали из г. Озерск на другое постоянное место жительства (мигранты). На конец периода наблюдения жизненный статус был известен для 95,4% членов когорты.

Краткая характеристика изучаемой когорты представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика изучаемой когорты
Characteristics of the study cohort

Характеристика изучаемой когорты	Мужчины	Женщины	Оба пола
Количество работников, включенных в когорту	16688	5689	22377
Жизненный статус известен на 31.12.2018	15887	5450	21337
Умерли	11017	3345	14362
Причина смерти известна	10989	3339	14328
Средний возраст найма, лет (СтОткл)	24,11 (7,13)	27,32 (7,97)	24,93 (7,48)
Средняя продолжительность работы, лет (СтОткл)	18,35 (14,83)	17,36 (12,79)	18,10 (14,34)
Средний возраст на момент смерти, лет (СтОткл)	62,30 (13,75)	72,06 (12,61)	64,57 (14,11)
Средняя суммарная поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения, Гр (СтОткл)	0,45 (0,65)	0,37 (0,56)	0,43 (0,63)
Количество работников с измеренной альфа-активностью в моче	5574	2432	8006
Средняя суммарная поглощенная в печени доза внутреннего альфа-облучения, Гр (СтОткл)	0,18 (0,65)	0,40 (1,92)	0, 25 (1,19)

Преобладающее большинство работников изучаемой когорты (76,1%) подвергались сочетанному облучению (внешнее гамма- и внутреннее альфа-облучение). Как и в предыдущих исследованиях [10–15] в настоящем исследовании использованы поглощенные в печени дозы внешнего гамма-излучения и внутреннего альфа-излучения, так как в дозиметрической системе работников ПО «Маяк»-2013 («ДСРМ-2013») не представлены поглощенные в сосудах или сердце дозы. Средняя суммарная поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения составила 0,45 (0,65) Гр у мужчин и 0,37 (0,56) Гр у женщин изучаемой когорты.

Согласно ДСРМ-2013, альфа-активность в моче измерена лишь у 35,7% работников (33,2% мужчин и 42,7%

женщин), которые потенциально могли подвергаться воздействию аэрозолей плутония. Средняя суммарная поглощенная в печени доза внутреннего альфа-излучения составила 0,18 (0,65) Гр у мужчин и 0,40 (1,92) Гр у женщин изучаемой когорты.

Настоящий анализ был ограничен периодом проживания в г. Озерск, т.к. информация о заболеваниях и нерадиационных факторах была недоступной для мигрантов. Сравнение проводилось внутри изучаемой когорты.

Оценки ОР и ИОР/Гр рассчитывались с помощью пуассоновской регрессии с использованием модуля AMFIT программы EPICURE [16]. 95%-доверительные интервалы и *p*-значения для проверки статистической значимости были рассчитаны с помощью методов правдоподобия, используя модуль AMFIT. Все критерии статистической значимости были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Как в анализах ОР, так и ИОР, поправка с помощью стратификации была сделана на следующие нерадиационные факторы: пол, достигнутый возраст (< 20, 20–25, …, 80–85, > 85), календарный период (1948–1950, 1951–1955, 1956–1960, …, 2011–2015, 2016–2018), статус курения (никогда не курил, когда-либо курил, курит, неизвестно), статус употребления алкоголя (редко, умеренно, злоупотребление, неизвестно) и дозу внутреннего альфа-облучения при анализе зависимости изучаемого эффекта от гамма-облучения и наоборот.

При оценке ИОР/Гр были проведены анализы чувствительности:

- использование различных периодов лагирования (0, 5, 20, и 30 лет) для дозы внешнего и внутреннего облучения;
- исключение поправок на статус курения и употребление алкоголя;
- включение поправок (с помощью стратификации) на дополнительные факторы: индекс массы тела (ИМТ – неизвестно, ниже нормы, норма, выше нормы, ожирение); наличие подтвержденного диагноза: (гипертензия, сахарный диабет); индекс курения (неизвестно, 0, 0–10, 10–20, > 20 пачка × лет) вместо статуса курения; продолжительность работы (< 1, 1–10, 10–20, ≥ 20 лет); период найма (1948–1958, 1959–1972, 1973–1982); возраст найма (≤ 20, 20–30, ≥ 30);
- ограничение анализа работниками, с продолжительностью работы больше 1 года;
- исключение поправок (с помощью стратификации) на дозу внутреннего облучения при анализе зависимости от дозы внешнего облучения и наоборот.

Также была изучена модификация радиогенного риска заболеваемости ХСН в зависимости от достигнутого возраста, возраста найма, продолжительности работы и календарного периода (с оценкой гетерогенности и лог-линейного тренда ИОР/Гр с: достигнутым возрастом, центрированным к 50 годам; возрастом найма, центрированным к 25 годам; продолжительностью работы, центрированной к 15 годам).

Сведения об отношении работников к курению учитывались за весь период наблюдения и оценивались с помощью качественного и количественного показателей. Сведения об отношении работников к употреблению алкоголя учитывались также за весь период наблюдения и оценивались только с помощью качественного показателя. В настоящем исследовании информация об ИМТ была учтена на момент предварительного медицинского осмотра и, напротив, статус курения и употребления алкоголя фиксировали на момент последней информации. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. В настоящем исследовании принимались во внимание только те случаи артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), которые были установлены до даты диагноза ХСН, то есть в период наблюдения.

Результаты и обсуждение

К концу периода наблюдения в изучаемой когорте работников были верифицированы 4939 случаев хронической сердечной недостаточности (3291 случаев у мужчин и 1648 случаев у женщин) в течение 560039 человеколет наблюдения. Преобладающее большинство случаев ХСН зарегистрированы у мужчин и женщин в возрасте старше 60 лет (71,3% и 86,9% соответственно). Следует отметить, что 16,9% случаев ХСН зарегистрированы у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 1,0 Гр.

Результаты анализа ОР заболеваемости ХСН у мужчин и женщин изучаемой когорты в различных дозовых категориях внешнего и внутреннего облучения представлены в табл. 2 и 3.

Обнаружен повышенный статистически значимый риск заболеваемости ХСН у мужчин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах 0,75–1,0 Гр; 1,0–1,5 Гр; 1,5–2,0 Гр и 2,0–3,0 Гр, и у женщин, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозах 0,75–1,0 Гр и 1,0–1,5 Гр, по сравнению с работниками, подвергшимися облучению в дозе 0–0,1 Гр. В то же время лишь в одной категории суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-облучения (> 1,0 Гр) был обнаружен статистически значимый повышенный риск заболевае-

Таблица 2

Относительный риск заболеваемости ХСН в изучаемой когорте работников для разных диапазонов суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения, 10-летний лаг-период

Relative incidence risks of heart failure in the cohort by groups of cumulative liver absorbed external gamma-ray doses, 10-year lag

	Суммарная доза облучения, Гр								
	0–0,1	0,1–0,2	0,2–0,5	0,5–0,75	0,75–1,0	1,0–1,5	1,5–2,0	2,0–3,0	> 3,0
Мужчины	1	1,09 (0,97; 1,22)	1,03 (0,92; 1,15)	1,01 (0,86; 1,18)	1,21 (1,02; 1,44)	1,36 (1,16; 1,60)	1,36 (1,11; 1,66)	1,74 (1,40; 2,16)	1,49 (0,88; 2,38)
Женщины	1	0,92 (0,78; 1,08)	0,99 (0,84; 1,17)	1,05 (0,83; 1,30)	1,46 (1,13; 1,86)	1,35 (1,05; 1,71)	1,07 (0,76; 1,47)	1,44 (0,96; 2,11)	1,05 (0,26; 2,97)

Таблица 3

Относительный риск заболеваемости ХСН в изучаемой когорте работников для разных диапазонов суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-излучения, 10-летний лаг-период

Relative risks of heart failure in the study cohort by groups of cumulative liver absorbed alpha dose of internal exposure, 10-year lag

	Суммарная доза облучения, Гр							
	0–0,025	0,025–0,05	0,05–0,1	0,1–0,15	0,15–0,25	0,25–0,5	0,5–1,0	> 1,0
Мужчины	1	0,95 (0,82; 1,1)	1,08 (0,92; 1,26)	1,09 (0,88; 1,34)	1,00 (0,81; 1,23)	1,20 (0,95; 1,50)	0,83 (0,58; 1,15)	1,48 (1,04; 2,08)
Женщины	1	0,96 (0,77; 1,18)	1,15 (0,90; 1,46)	0,96 (0,71; 1,29)	0,98 (0,74; 1,3)	0,95 (0,70; 1,27)	1,17 (0,77; 1,72)	1,58 (1,08; 2,25)

мости ХСН как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты по сравнению с теми, кто подвергся внутреннему альфа-облучению в дозе 0–0,025 Гр.

Результаты основного анализа заболеваемости ХСН в зависимости от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения с использованием линейной модели с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения представлены в табл. 4.

В результате исследования в изучаемой когорте работников обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости ХСН от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения как у мужчин, так и у женщин (ИОР/Гр = 0,27 (95% ДИ 0,16; 0,40) и ИОР/Гр = 0,27 (95% ДИ 0,10; 0,49) соответственно) – табл. 4 и рис. 1.

У мужчин эта зависимость сохранялась статистически значимой и при ограничении изучаемой когорты работниками, подвергшимися внешнему гамма-облучению в суммарной дозе <3,0 Гр, <2,0 Гр и <1,5 Гр, а у женщин – при ограничении работниками, которые подверглись внешнему гамма-облучению в суммарной дозе <3,0 Гр, <2,0 Гр, <1,5 Гр и <1,0 Гр (табл. 5).

Анализ чувствительности показал, что величина риска заболеваемости ХСН существенно увеличивалась как у мужчин, так и у женщин к 30-летнему лаг-периоду.

Исключение поправки на дозу внутреннего альфа-облучения увеличивало оценку риска заболеваемости ХСН у мужчин и у женщин изучаемой когорты.

Риск заболеваемости ХСН снижался при исключении из модели поправки на курение и употребление алкоголя как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты.

ИОР/Гр внешнего гамма-облучения для заболеваемости ХСН у мужчин увеличивался при включении поправок на индекс массы тела, индекс курения, продолжительность работы, период найма и возраст найма на

Таблица 4

Оценки избыточного относительного риска заболеваемости ХСН в изучаемой когорте работников на единицу суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения, 10-летний лаг-период

Excess relative risks of heart failure in the cohort in relation to cumulative liver absorbed external gamma-ray dose, 10-year lag

Тип анализа	ИОР/Гр (95% ДИ)	
	Мужчины	Женщины
1	2	3
Основной анализ, лаг-период 10 лет	0,27 (0,16; 0,40)	0,27 (0,10; 0,49)
Анализ чувствительности – периоды лагирования		
лаг-период 0 лет	0,24 (0,14; 0,36)	0,26 (0,09; 0,47)
лаг-период 5 лет	0,25 (0,14; 0,37)	0,28 (0,11; 0,50)
лаг-период 20 лет	0,24 (0,13; 0,36)	0,28 (0,10; 0,51)
лаг-период 30 лет	0,35 (0,22; 0,50)	0,36 (0,16; 0,61)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – исключение из стратификации поправки на:		
Дозу внутреннего альфа-облучения	0,30 (0,20; 0,41)	0,30 (0,16; 0,47)
Оба пола		
Основной анализ; лаг-период 10 лет	0,27 (0,18; 0,38)	
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – исключение поправки на:		
Курение и употребление алкоголя	0,25 (0,15; 0,36)	0,25 (0,09; 0,45)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – включение поправки на:		
Индекс массы тела	0,34 (0,21; 0,49)	0,33 (0,13; 0,60)
Артериальную гипертензию	0,24 (0,13; 0,36)	0,24 (0,07; 0,45)
Сахарный диабет	0,27 (0,16; 0,40)	0,25 (0,08; 0,48)
Индекс курения	0,31 (0,20; 0,45)	0,27 (0,10; 0,48)
Продолжительность работы	0,36 (0,23; 0,52)	0,30 (0,10; 0,56)
Период найма	0,31 (0,19; 0,45)	0,23 (0,06; 0,45)
Возраст найма	0,31 (0,19; 0,47)	0,31 (0,11; 0,58)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками		
Проработавшими дольше года	0,36 (0,22; 0,52)	0,30 (0,10; 0,56)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками достигнутого возраста (лет):		
<50	0,35 (–0,06; 1,09)	0,08 (*n/a*; 2,62)
50–59	0,12 (–0,07; 0,40)	–0,06 (*n/a*; 0,63)
60–69	0,23 (0,06; 0,44)	0,15 (–0,13; 0,61)
70–79	0,40 (0,20; 0,66)	0,37 (0,11; 0,73)
≥80	0,24 (–0,07; 0,76)	0,36 (–0,02; 0,97)
p^a	>0,5	>0,5

Окончание таблицы 4

1	2	3
p^b	0,45	0,37
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками; нанятыми в возрасте (лет):		
<20	0,30 (0,04; 0,67)	0,05 (–0,18; 0,48)
20–24	0,41 (0,19; 0,71)	0,60 (0,23; 1,16)
25–29	0,27 (0,02; 0,66)	0,39 (–0,12; 1,42)
≥30	0,14 (–0,08; 0,46)	0,001 (–0,47; 0,79)
p^e	>0,5	0,15
p^d	0,23	>0,5
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками; проработавшими в течение (лет):		
<1	7,93 (*n/a*; 35,08)	4,17 (–7,71; 35,46)
1–9	0,37 (0,08; 0,83)	0,44 (0,05; 1,10)
10–19	0,33 (0,05; 0,74)	0,04 (–0,25; 0,47)
≥20	0,35 (0,19; 0,56)	0,38 (0,07; 0,81)
P^e	0,18	0,44
p^f	<0,001	0,34
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками с установленным диагнозом до и после 1960 г.		
≤1960	–0,24 (*n/a*; 1,26)	0,30 (*n/a*; 9,07)
>1960	0,28 (0,17; 0,41)	0,27 (0,10; 0,49)
p^g	*n/a*	>0,5

Примечание:

Основной анализ – стратифицировано по полу; достигнутому возрасту; календарному периоду; статусу курения; употреблению алкоголя; дозе внутреннего альфа-облучения

Стратифицировано по полу; достигнутому возрасту; календарному периоду; статусу курения; употреблению алкоголя; дозе внутреннего альфа-облучения,

[a]Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста на основе критерия отношения правдоподобия,

[b]Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр в зависимости от достигнутого возраста на основе критерия отношения правдоподобия,

[c]Тест на гетерогенность между группами работников различного возраста найма на основе критерия отношения правдоподобия,

[d]Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр в зависимости от возраста найма на основе критерия отношения правдоподобия,

[e]Тест на гетерогенность между группами работников с различной продолжительностью работы на основе критерия отношения правдоподобия,

[f]Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр в зависимости от продолжительности работы на основе критерия отношения правдоподобия,

[g]Тест на гетерогенность между группами работников с диагнозами до и после 1960 года

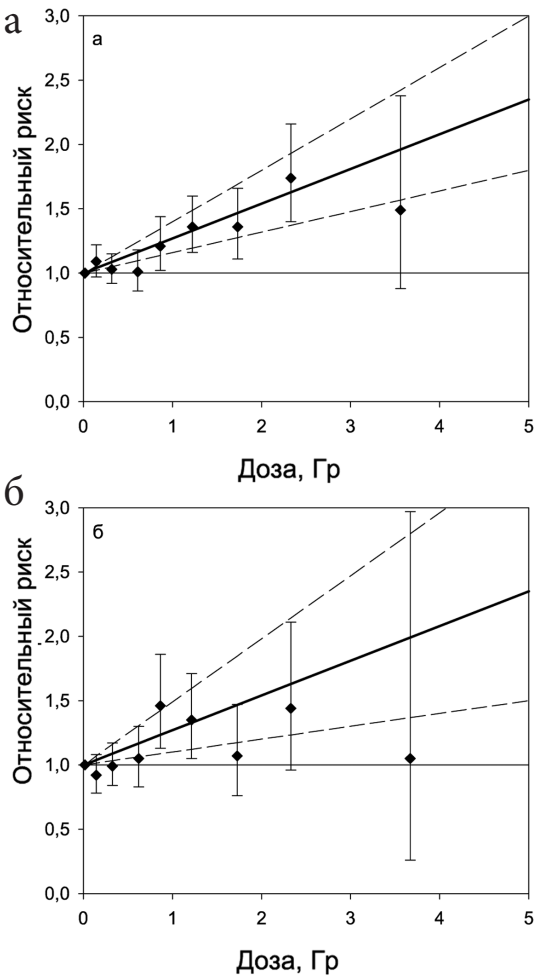


Рис. 1. Зависимость заболеваемости ХСН от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, лаг-период 10 лет. а – мужчины, б – женщины
Fig. 1. Heart failure incidence association with cumulative gamma-ray dose of external exposure with 10-year lag. Panel a – males. Panel б – females

предприятие. Включение поправки на АГ снижало, а поправки на СД не изменяло оценку риска у мужчин. Для женщин включение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (ИМТ, продолжительность работы и возраст найма) увеличивало оценку риска заболеваемости ХСН: поправка на индекс курения не изменяла, а поправки на АГ, СД и период найма – снижали.

Ограничение анализа работниками, проработавшими больше года, приводило к увеличению оценки риска заболеваемости ХСН как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты (ИОР/Гр = 0,36 (95% ДИ 0,22; 0,52) и ИОР/Гр = 0,30 (95% ДИ 0,10; 0,56) соответственно).

Статистически значимое повышение риска заболеваемости ХСН обнаружено у мужчин и у женщин в возрасте 70–79 лет (табл. 4).

Статистически значимый повышенный риск заболеваемости ХСН выявлен у мужчин, нанятых на предприятие в возрасте до 20 лет и 20–24 года, а также у женщин, нанятых в возрасте 20–24 года.

У мужчин, проработавших на предприятии более 1 года и у женщин, проработавших 1–9 лет и более 20 лет, риск заболеваемости ХСН был статистически значимо выше.

Не выявлено влияния календарного периода установления диагноза на оценку риска заболеваемости ХСН как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты (табл. 4).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о статистически значимой линейной зависимости заболеваемости ХСН от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-облучения с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения как у мужчин, так и у женщин. Причем, у мужчин эта зависимость сохранялась статистически значимой и при ограничении изучаемой когорты работниками, подвергшимися внешнему гамма-облучению в суммарной дозе <3,0 Гр, <2,0 Гр и <1,5 Гр, а у женщин – при ограничении работниками, которые подверглись внешнему гамма-облучению в суммарной дозе <3,0 Гр, <2,0 Гр, <1,5 Гр и <1,0 Гр.

Сравнение полученных результатов с таковыми, полученными в других работах, невозможно в связи с тем, что исследования зависимости доза–эффект для заболеваемости ХСН в других когортах лиц, подвергшихся хроническому облучению, отсутствуют.

Как сообщалось ранее [10, 15], исследования когорты работников ПО «Маяк» имеет ряд преимуществ: большая численность (более 22000 чел.); длительный период наблюдения (1948–2018 гг.); гетерогенность когорты по полу и возрасту; индивидуальные измеренные годовые дозы внешнего гамма-облучения; широкий диапазон доз пролонгированного облучения с низкой мощностью дозы; известные жизненный статус (96%) и причины смерти (99%); полные и качественные данные обо всех заболеваниях за весь период наблюдения (97%); достаточная статистическая мощность исследования.

Одним из главных преимуществ изучаемой когорты является то, что все работники, независимо от образования, места работы, профессии, дозы облучения помимо предварительного медицинского обследования (до найма на предприятие) проходили обязательные ежегодные медицинские обследования по единой стандартной программе. Эти обследования включали осмотры врачей разных специальностей (терапевт, гематолог, невролог, эндокринолог, дерматолог, окулист, хирург и др.), инструментальные, функциональные и лабораторные исследования. Кроме этого, во время медицинских осмотров измеряли рост и вес тела, артериальное давление, а также проводили опрос по стандартной анкете о нерадиационных

Таблица 5

Избыточный относительный риск заболеваемости ХСН на единицу дозы в изучаемой когорте работников в различных диапазонах суммарных поглощенных в печени доз внешнего гамма-излучения, 10-летний лаг-период

Excess relative risks of heart failure in the cohort by ranges of cumulative liver absorbed external gamma-ray doses, 10-year lag

	Суммарная доза облучения, Гр								
	<0,1	<0,2	<0,5	<0,75	<1,0	<1,5	<2,0	<3,0	Весь диапазон
Мужчины	0,61 (–1,60; 3,34)	0,77 (–0,28; 2,02)	0,19 (–0,17; 0,62)	0,02 (–0,22; 0,29)	0,13 (–0,06; 0,35)	0,25 (0,10; 0,42)	0,23 (0,11; 0,38)	0,28 (0,17; 0,41)	0,27 (0,16; 0,40)
Женщины	1,33 (–1,24; 4,54)	–0,40 (–1,52; 0,97)	0,32 (–0,24; 0,99)	0,27 (–0,11; 0,72)	0,56 (0,21; 0,97)	0,52 (0,26; 0,84)	0,34 (0,13; 0,59)	0,30 (0,12; 0,52)	0,27 (0,10; 0,49)

факторах, в первую очередь о курении и употреблении алкоголя, семейном анамнезе. Все первичные данные с результатами всех проведенных за весь период наблюдения медицинских обследованиях хранятся на бумажных носителях, и часть из них введена в медико-дозиметрическую электронную базу данных «Клиника» [17].

Основным недостатком настоящего исследования является ограничение анализа заболеваемости периодом проживания в г. Озерске (город, расположенный в непосредственной близости ПО «Маяк»), так как полная информация о заболеваниях и нерадиационных факторах недоступна для работников, выехавших на другое постоянное место жительство. Кроме того, к слабым сторонам исследования следует отнести качество оценок доз внутреннего альфа-облучения, обусловленное погрешностями измерений альфа-активности в биосубстратах, а также с некоторыми неопределенностями биокинетических и дозиметрических моделей. Об этом мы неоднократно указывали ранее [10, 14, 15]. В то же время, следует отметить, что в настоящем исследовании мы использовали улучшенные оценки доз внутреннего альфа-облучения на основе новой дозиметрической системы работников ПО «Маяк» – ДСРМ-2013 [18].

Заключение

Настоящее исследование – это первое исследование ХСН, в котором дана оценка влияния ионизирующего излучения на заболеваемость ХСН у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Установлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости ХСН от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения как у мужчин, так и у женщин.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т.29. №11. С. 6162 [Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., et al. Chronic Heart Failure. Clinical Guidelines 2024. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2024;29;11:6162 (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
2. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М. А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Шляхто Е.В. Результаты Российского госпитального регистра ХСН в 3 субъектах Российской Федерации // Кардиология. 2015. Т.55. №10. С. 5–13 [Sitnikova M. Yu., Lyasnikova Ye. A., Yurchenko A.V., Trukshina M. A., Libis R.A., Kondratenko V.YU., Duplyakov D.V., Khokhlunov S.M., Shlyakhto Ye.V. Results of the Russian Hospital Registry of CHF in 3 Subjects of the Russian Federation. *Kardiologiya* = Cardiology. 2015;55;10:5–13 (In Russ.)]. Doi: 10.18565/cardio.2015.10.5-13.
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА –ХСН // Кардиология. 2021. Т.61. №4. С. 4-14 [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., et al. Chronic Heart Failure in the Russian Federation: What Has Changed Over 20 Years of Follow-Up? Results of the EPOCHA-CHF Study. *Kardiologiya* = Cardiology. 2021;61;4:4-14 (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
4. Терещенко С.Н., Жиров И. В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В., Затейщиков Д.А., Осмоловская Ю.Ф., Овчинников А.Г., Самко А.Н., Насонова С.Н., Стукалова О.В., Саидова М.А., Скворцов Д.А., Шария М.А., Явелов И.С. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности // Кардиологический вестник. 2016. №2. С. 3-33 [Tereshchenko S.N., Zhirov I. V., Narusov O.Yu., Mareyev Yu.V., Zateyshchikov D.A., Osmolovskaya Yu.F., Ovchinnikov A.G., Samko A.N., Nasonova S.N., Stukalova O.V., Saidova M.A., Skvortsov D.A., Shariya M.A., Yavelov I.S. Diagnosis and Treatment of Chronic and Acute Heart Failure. *Kardiologicheskiy Vestnik* = Russian Cardiology Bulletin. 2016;2:3-33 (In Russ.)].
5. Kapoor J.R., Kapoor R., Ju C., Heidenreich P.A., Eapen Z.J., Hernandez A.F., Butler J., Yancy C.W., Fonarow G.C. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure with Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016;4;6:464-72. Doi:10.1016/j.jchf.2016.02.017.
6. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. Т.8. №136. С. 7-13 [Fomin I.V. Chronic Heart Failure in the Russian Federation: What We Know Today and What We Should Do. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2016;8;136:7-13 (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
7. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. New York, United Nations, 2008. 383 p.
8. Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.G. Risks of Circulatory Diseases among Mayak PA Workers with Radiation Doses Estimated Using the Improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. Radiat. Environ. Biophys. 2014;53;2:469-477. Doi: 10.1007/s00411-014-0517-x
9. Azizova T.V., Haylock R.G., Moseeva M.B., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Cerebrovascular Diseases Incidence and Mortality in an Extended Mayak Worker Cohort 1948-1982. Radiation Research. 2014;182;5:529–544. Doi: 10.1667/RR13680.1
10. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.G., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Ischaemic heart Disease Incidence and Mortality in an Extended Cohort of Mayak Workers First Employed in 1948-1982. The British Journal of Radiology. 2015;88;1054:20150169. Doi: 10.1259/bjr.20150169.
11. Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J., Cologne J., Ozasa K., Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950-2008. Radiation research. 2017;187;3:319–332. Doi: 10.1667/RR14347.1
12. Gillies M., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., O'Hagan J.A., Haylock R., Laurier D., Leuraud K., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A. Mortality from Circulatory Diseases and other Non-Cancer Outcomes among Nuclear Workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). Radiation Research. 2017;188;3:276–290. Doi: 10.1667/RR14608.1.
13. Little M.P. Radiation and Circulatory Disease. Mutation Research. Reviews in Mutation Research. 2016;770(Pt B):299–318. Doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.008.
14. Azizova T.V., Grigorieva E.S., Hunter N., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Risk of Mortality from Circulatory Diseases in Mayak Workers Cohort Following Occupational Radiation Exposure. Journal of Radiological Protection: Official Journal of the Society for Radiological Protection. 2015;35;3:517–538. Doi: 10.1088/0952-4746/35/3/517
15. Azizova T.V., Briks K.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods. Hypertension. 2019;73;6:1174–1184. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719
16. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. Epicure Users Guide. Seattle, Hirosoft, 1993. 875 p.
17. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V., Belyaeva Z. D., Druzhinina M. B., Teplyakov I. I., Semenikhina N. G., Stetsenko L. A., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N., Vlasenko E.V. The "Clinic" Medical-Dosimetric Database of Mayak Production Association Workers: Structure, Characteristics and Prospects of Utilization. Health Physics. 2008;94;5:449–458. Doi: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2
18. Napier B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an Introduction to the Documentation. Radiation Protection Dosimetry. 2017;176;1-2:6–9. Doi: 10.1093/rpd/ncx020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного контракта от 6 июня 2024 г. №11.313.24.2 с Федеральным медико-биологическим агентством «Оценка эффектов хронического облучения и изучение их патогенеза для совершенствования медицинского обеспечения персонала и населения, подвергшихся радиационному воздействию».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state contract as of 6 June 2024 №11.313.24.2 with Federal medical biological agency titled "Assessment of chronic radiation exposure effects and study of their pathogenesis for improvement of medical provision for personal and population exposed to radiation".

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

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-101-108

Т.В. Азизова, М.В. Банникова, К.В. Брикс, Е.С. Григорьева

РИСК РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, Озерск

Контактное лицо: Ксения Васильевна Брикс, e-mail: clinic@subi.su

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска заболеваемости нарушениями ритма и проводимости (НРиП) (коды МКБ-10: I44, I45, I47, I48, I49) в когорте работников, подвергшихся профессиональном хроническому облучению с низкой мощностью дозы, с учётом нерадиационных факторов: пол, возраст, курение, употребление алкоголя, индекс максы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД).

Материалы и методы: Изучаемая когорта включала работников ядерного предприятия ПО «Маяк» (22377 человек), впервые нанятых в 1948–1982 гг., и наблюдавшихся до конца 2018 г. Жизненный статус на конец периода наблюдения известен у 95% членов когорты; из них 67,2% умерли, а 32,8% живы. В настоящем исследовании использованы индивидуальные оценки доз внешнего и внутреннего облучения дозиметрической системы работников ПО «Маяк» − 2013 (ДСРМ-2013). Средняя суммарная поглощённая в печени доза внешнего гамма-излучения у мужчин составила 0,45 ± (0,65) Гр (среднее ± стандартное отклонение) и у женщин – 0,37 ± (0,56) Гр; средняя суммарная поглощённая в печени доза внутреннего альфа-излучения составила 0,23 ± (0,65) Гр и (0,44) ± 1,93 Гр, соответственно. Анализ включал расчет относительных рисков (ОР) и избыточного относительного риска на единицу дозы (ИОР/Гр) с помощью Пуассоновской регрессии с использованием модуля AMFIT программы EPICURE. ИОР, т. е. риск минус 1, описывался с помощью линейного тренда от дозы внешнего облучения с поправкой (с помощью стратификации) на нерадиационные факторы и дозу внутреннего облучения, а также от дозы внутреннего облучения с поправкой на нерадиационные факторы и дозу внешнего облучения. 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) и статистическая значимость (значения *p*) были рассчитаны с помощью методов максимального правдоподобия. Все критерии статистической значимости были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: Установлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости НРиП от суммарной поглощённой в печени дозы внешнего гамма-излучения с учётом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения только у мужчин изучаемой когорты.

Заключение: Настоящее исследование – это первое исследование НРиП, в котором представлены достоверные доказательства связи заболеваемости НРиП с радиационным воздействием у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Ключевые слова: *профессиональное хроническое облучение, ПО «Маяк», нарушения сердечного ритма и проводимости, внешнее гамма-облучение, внутреннее альфа-облучение, риск, заболеваемость*

Для цитирования: Азизова Т.В., Банникова М.В., Брикс К.В., Григорьева Е.С. Риск развития нарушений сердечного ритма и проводимости в когорте работников атомной промышленности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 101–108. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-101-108

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-101-108

T.V. Azizova, M.V. Bannikova, K.V. Briks, E.S. Grigoryeva

Risk of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders in a Cohort of Nuclear Workers

Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics, Ozyorsk, Russia

Contact person: K.V. Briks, e-mail: clinic@subi.su

ABSTRACT

Purpose: The study aimed to assess the incidence risk of cardiac rhythm and conduction disorders (CRCD; ICD-10 codes I44, I45, I47, I48, I49) in the cohort of nuclear workers chronically exposed to ionising radiation at low dose rate during their professional activities. To assess the risk, a variety of non-radiation factors were taken into account, such as sex, age, smoking, alcohol consumption, body mass index (BMI), arterial hypertension (AH), and diabetes mellitus (DM).

Materials and methods: The analysed cohort included 22,377 workers of the Russian nuclear facility Mayak PA. These workers were hired from 1948 to 1982, and their follow-up continued until 2018. At the end of the follow-up, vital status was available for 95% of the cohort; among them, 67.2% were deceased and 32.8% were alive. In this study, we utilised individual estimates of radiation doses from external and internal exposures provided by the Mayak Worker Dosimetry System 2013 (MWDS−2013). Mean accumulated liver-absorbed radiation doses from external exposure were 0.45 ± (0.65) Gy (mean ± standard deviation) in males and 0.37 ± (0.56) Gy in females; mean accumulated liver-absorbed radiation doses from internal exposure were 0.23 ± (0.65) Gy and (0.44) ± 1.93 Gy, respectively. To perform the risk analysis, we calculated relative risks (RRs) and excess relative risk per unit of radiation dose (ERR/Gy) based on Poisson's regression using the AMFIT module of the EPICURE software. The excess relative risk, i.e. risk minus 1, was examined using a linear trend related to the radiation dose from external exposure adjusted (via stratification) for non-radiation factors and dose from internal exposure, as well as a linear trend related to the radiation dose from internal exposure adjusted for non-radiation factors and dose from external exposure. We calculated 95% confidence intervals (CI) and statistical significance levels (*p* values) using maximum likelihood techniques. All statistical significance criteria were two-sided. Differences were reported as significant if the p-value was below 0.05 ($p < 0.05$).

Results: The analysis demonstrated a significant linear association of CRCD incidence with the accumulated liver-absorbed gamma-ray dose from external exposure adjusted for non-radiation factors (sex, attained age, calendar period, smoking, alcohol consumption) and alpha radiation dose from internal exposure, but only in male workers of the analysed cohort.

Conclusion: This study is the first to provide strong evidence linking the incidence of CRCD with radiation exposure in workers exposed to occupational chronic radiation.

Keywords: *chronic occupational radiation exposure, Mayak PA, cardiac rhythm and conduction disorders, external exposure to gamma radiation, internal exposure to alpha particles, risk, incidence*

For citation: Azizova TV, Bannikova MV, Briks KV, Grigoryeva ES. Risk of Cardiac Rhythm and Conduction Disorders in a Cohort of Nuclear Workers. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):101–108. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-101-108

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении последних десятилетий занимают лидирующие позиции среди причин инвалидности и смертности в развитых странах. Известно, что в развитии ССЗ значимую роль играют различные нерадиационные факторы, такие как пол, возраст, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия (АГ), повышенная масса тела и др. [1–6]. В последние годы идет целенаправленный поиск новых факторов риска, модификация которых способна снизить риск ССЗ. Появляется все больше и больше доказательств связи заболеваемости и смертности от ССЗ в целом, а также отдельных групп заболеваний, с воздействием ионизирующего излучения [7–16]. Однако информация о заболеваемости нарушениями ритма и проводимости (НРиП) весьма ограничена. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о повышенных рисках развития НРиП при проведении лучевой терапии рака молочной железы, легких, пищевода, средостения, а также лимфомы Ходжкина [17–22]. При этом данные о рисках НРиП в когортах лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, отсутствуют.

Поэтому целью настоящего исследования была оценка риска заболеваемости НРиП (коды МКБ-10: I44, I45, I47, I48, I49) в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению с низкой мощностью дозы, с учетом нерадиационных факторов: пол, возраст, курение, употребление алкоголя, индекс массы тела (ИМТ), АГ, СД.

Таблица 1

Характеристика изучаемой когорты
Characteristics of the study cohort

Характеристика изучаемой когорты	Мужчины	Женщины	Оба пола
Количество работников, включенных в когорту	16688	5689	22377
Жизненный статус известен на 31.12.2018	15887	5450	21337
Умерли	11017	3345	14362
Причина смерти известна	10989	3339	14328
Средний возраст найма, лет (СтОткл)	24,11 (7,13)	27,32 (7,97)	24,93 (7,48)
Средняя продолжительность работы, лет (СтОткл)	18,35 (14,83)	17,36 (12,79)	18,10 (14,34)
Средний возраст на момент смерти, лет (СтОткл)	62,30 (13,75)	72,06 (12,61)	64,57 (14,11)
Средняя суммарная поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения, Гр (СтОткл)	0,45 (0,65)	0,37 (0,56)	0,43 (0,63)
Количество работников с измеренной альфа-активностью в моче	5574	2432	8006
Средняя суммарная поглощенная в печени доза внутреннего альфа-облучения, Гр (СтОткл)	0,18 (0,65)	0,40 (1,92)	0, 25 (1,19)

Материал и методы

В настоящем ретроспективном исследовании, как и в предыдущих [10, 23, 24] изучаемая когорта включала всех работников, впервые нанятых на один из основных заводов (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) предприятия атомной промышленности – производственного объединения (ПО) «Маяк» – в период 1948–1982 гг., независимо от пола, возраста, национальности, образования, профессии, продолжительности работы и др. (22377 человек, из них 25% женщин).

Кратко характеристика изучаемой когорты представлена в табл. 1.

Информация о перенесенных заболеваниях за весь период наблюдения была собрана на 97,3% работников изучаемой когорты. Источниками информации являлись архивные и текущие медицинские карты, истории болезни, и были подробно описаны ранее [25]. Данное исследование посвящено изучению заболеваемости нарушениями сердечного ритма и проводимости при хронических болезнях сердца (коды МКБ-10: I44, I45, I47, I48, I49) в изучаемой когорте работников.

Работники ПО «Маяк» подвергались профессиональному пролонгированному облучению: работники реакторов – только внешнему облучению, а работники радиохимического и плутониевого заводов – сочетанному облучению (внешнее гамма- и внутреннее альфа-облучение от инкорпорированного плутония). С первых дней деятельности ПО «Маяк» дозы внешнего гамма-излучения измерялись индивидуальными дозиметрами, а дозы внутреннего альфа-излучения рассчитывались по результатам измерения альфа-активности излучающих радионуклидов в биосубстратах (в основном, в моче) на основе биокинетических и дозиметрических моделей, начиная с 1970-х годов. Уточнение индивидуальных доз внешнего и внутреннего облучения для когорты работников ПО «Маяк» проводилось в рамках российско-американского сотрудничества в течение более 20 лет [26]. В настоящем анализе использованы индивидуальные дозы дозиметрической системы работников ПО «Маяк» – ДСРМ-2013 [27].

Преобладающее большинство работников изучаемой когорты (76,1%) подвергались сочетанному облучению (внешнее гамма- и внутреннее альфа-облучение). Как и в предыдущих исследованиях [10, 23, 24], в настоящем исследовании использованы поглощенные в печени дозы внешнего гамма-излучения и внутреннего альфа-излучения, так как в ДСРМ-2013 не представлены поглощенные в сосудах или сердце дозы. В ДСРМ-2013 дозы внешнего гамма-излучения имеются для всех членов изучаемой когорты. Средняя суммарная поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения составила 0,45 ± (0,65) Гр у мужчин и 0,37 ± (0,56) Гр у женщин.

Согласно ДСРМ-2013, альфа-активность в моче измерена лишь у 35,7% работников (33,2% мужчин и 42,7% женщин) или у 44,8% работников радиохимического и плутониевого заводов, которые потенциально могли подвергаться воздействию аэрозолей плутония. Средняя суммарная поглощенная в печени доза внутрен-

него альфа-излучения составила 0,18 ± (0,65) Гр у мужчин и 0,40 ± (1,92) Гр у женщин.

Настоящий анализ был ограничен периодом проживания в г. Озерске, т.к. информация о заболеваниях и нерадиационных факторах для мигрантов была недоступной. Сравнение проводилось внутри изучаемой когорты работников ПО «Маяк».

Из исследования были исключены 43 работника, подвергшихся внешнему облучению высокой мощности, приведшему к развитию острой лучевой болезни, и 615 работников, у которых отсутствовала медицинская информация в связи с потерей медицинских карт. Также из исследования были исключены 86 работников, имевших НРиП до найма.

Анализ зависимости НРиП от дозы внутреннего облучения был ограничен работниками, для которых проводился мониторинг внутреннего альфа-облучения.

Помимо категориального анализа, были изучены тренды заболеваемости НРиП в зависимости от дозы облучения; оценен ИОР/Гр в различных диапазонах суммарных доз внешнего гамма-облучения и внутреннего альфа-облучения. Также были проведены анализы чувствительности.

Все основные анализы были проведены с использованием линейной модели и дозы с 10-летним лагом для мужчин и женщин отдельно. При этом для анализов с заданными периодами лаггирования, в которых человеко-годы считались от начала работы, первые x лет после начала работы были отнесены к категории «нулевой дозы».

Основной анализ радиогенного риска включал расчет относительных рисков (ОР) для отдельных категорий суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения (< 0,10; 0,10–0,20; 0,20–0,50; 0,50–0,75; 0,75–1,00; 1,00–1,50; 1,50–2,00; 2,00–3,00; ≥ 3,00 Гр) и суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-излучения (< 0,025; 0,025–0,05; 0,05–0,10; 0,10–0,15; 0,15–0,25; 0,25–0,50; 0,50–1,00; ≥ 1,00 Гр) относительно референс-категорий (< 0,10 Гр и < 0,025 Гр соответственно).

Оценки ОР и ИОР/Гр рассчитывались с помощью пуассоновской регрессии с использованием модуля AMFIT программы EPICURE [28]. 95%-доверительные интервалы и *p*-значения для проверки статистической значимости были рассчитаны с помощью методов правдоподобия, используя модуль AMFIT. Все критерии статистической значимости были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Как в анализах ОР, так и ИОР, поправка с помощью стратификации была сделана на следующие нерадиационные факторы: пол, достигнутый возраст (< 20, 20–25, …, 80–85, > 85), календарный период (1948–1950, 1951–1955, 1956–1960, …, 2011–2015, 2016–2018), статус курения (никогда не курил, когда-либо курил, курит, неизвестно), статус употребления алкоголя (редко, умеренно, злоупотребление, неизвестно) и дозу внутреннего альфа-облучения при анализе зависимости изучаемого эффекта от гамма-облучения и наоборот.

Т.е. используемые модели Пуассоновской регрессии имели следующий вид для гамма- и смешанного облучения соответственно:

$$\lambda = \lambda_0(s, aa, ct, smok, alc, d_\lambda)\times(1+\beta\times D_\gamma) \text{ и}$$
$$\lambda = \lambda_0(s, aa, ct, smok, alc, d_\gamma)\times(1+\beta\times D_\alpha), \quad (1)$$

где λ – показатель заболеваемости НРиП; λ_0 – фоновый показатель заболеваемости НРиП; s – пол; aa – достигнутый возраст; ct – календарный период; smok – статус курения; alc – употребление алкоголя; d_α – категориальная переменная суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-излучения (Гр); d_γ – категориальная переменная суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения (Гр). β – ИОР/Гр; D_γ – суммарная поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения (Гр); D_α – суммарная поглощенная в печени доза внутреннего альфа-излучения (Гр).

При поправке на дозу внутреннего облучения работники, для которых мониторинг внутреннего альфа-облучения не проводился, не исключались из анализа, а относились к отдельной категории «неизвестно».

Отклонения от линейной модели зависимости доза–эффект проверялись описанием данных с помощью альтернативных моделей: квадратичной (Q, $1 + \beta D_2$), линейно-квадратичной (LQ, $1 + \beta_1 D + \beta_2 D_2$) и линейно-экспоненциальной (LE, $1 + \beta_1 D + \exp \beta_2 D$). Для сравнения вложенных моделей использовался показатель различия максимальных правдоподобий, а для невложенных – информационный критерий Акаике [29].

Для оценки влияния дополнительных нерадиационных факторов их по очереди включали в стратификационную модель базовой функции λ_0 как категориальные переменные.

При оценке ИОР/Гр были проведены анализы чувствительности:
- оба пола вместе;
- использование различных периодов лагирования (0, 5, 20, и 30 лет) для дозы внешнего и внутреннего облучения;
- исключение поправок на статус курения и употребление алкоголя;
- включение поправок (с помощью стратификации) на дополнительные факторы: ИМТ (неизвестно, ниже нормы, норма, выше нормы, ожирение); наличие подтвержденного диагноза: (гипертензия, сахарный диабет); индекс курения (неизвестно, 0, 0–10, 10–20, > 20 пачка х лет) вместо статуса курения; продолжительность работы (< 1, 1–10, 10–20, ≥ 20 лет); период найма (1948–1958, 1959–1972, 1973–1982); возраст найма (≤ 20, 20–30, ≥ 30);
- ограничение анализа работниками с продолжительностью работы больше 1 года;
- исключение поправок (с помощью стратификации) на дозу внутреннего облучения при анализе дозы внешнего облучения и наоборот.

Также НРиП в зависимости от достигнутого возраста, возраста найма, продолжительности работы и календарного периода (с оценкой гетерогенности и лог-линейного тренда ИОР/Гр с: достигнутым возрастом, центрированным к 50 годам; возрастом найма, центрированным к 25 годам; продолжительностью работы, центрированной к 15 годам).

Сведения об отношении работников к курению учитывались за весь период наблюдения и оценивались с помощью качественного и количественного показателей. Качественный показатель принимал значения: неизвестно, никогда не курил, когда-либо курил, курит. Никогда не курившим считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не курил. Важно отметить, что на 79,2% лиц с известным статусом курения была собрана количественная информация о курении. Она включала в себя данные о возрасте на момент начала курения, число и тип выкуриваемых сигарет, возраст на момент окончания курения (или возобновления в тех случаях, когда были обнаружены перерывы в курении). В качестве

количественного показателя был использован индекс курения (ИК), который рассчитывался как произведение среднего числа выкуриваемых пачек сигарет в день на число лет курения. Индекс курения измерялся в единицах пачка×лет и приравнивался к нулю у никогда не куривших работников.

Сведения об отношении работников к употреблению алкоголя учитывались также за весь период наблюдения и оценивались только с помощью качественного показателя, который принимал значения: редко, умеренно, злоупотребление, неизвестно. Редко пьющим считали работника, если на протяжении нескольких медицинских обследований он/она говорил, что никогда не пил или употреблял их редко и в небольших количествах.

В настоящем исследовании информация об ИМТ была учтена на момент предварительного медицинского осмотра для того, чтобы избежать ошибок смещения, т.к. в некоторых исследованиях было показано, что уровни липидов зависят от суммарной дозы облучения. И напротив, статус курения и употребления алкоголя фиксировали на момент последней информации. ИМТ рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Нормальным индексом массы тела считался индекс равный 18,5–24,99 кг/м^2. В исследование ИМТ включали как качественный показатель, который принимал значения: неизвестно, ниже нормы, норма, выше нормы, ожирение.

В настоящем исследовании принимались во внимание только те случаи гипертензии и сахарного диабета, которые были установлены до даты диагноза НРиП. Артериальной гипертензией считали состояние, при котором систолическое АД было более 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое АД более 90 мм.рт.ст. В исследование АГ включали как качественный показатель, который принимал значения: без АГ, с АГ. Диагноз СД устанавливался эндокринологом согласно общепринятым диагностическим критериям, в исследование был включен качественный показатель, который принимал значения: без СД, с СД.

Результаты и обсуждение

К концу периода наблюдения в изучаемой когорте работников были верифицированы 3689 случаев НРиП (2511 случаев у мужчин и 1178 случаев у женщин) в течение 534776 человеко-лет наблюдения. Преоблада-

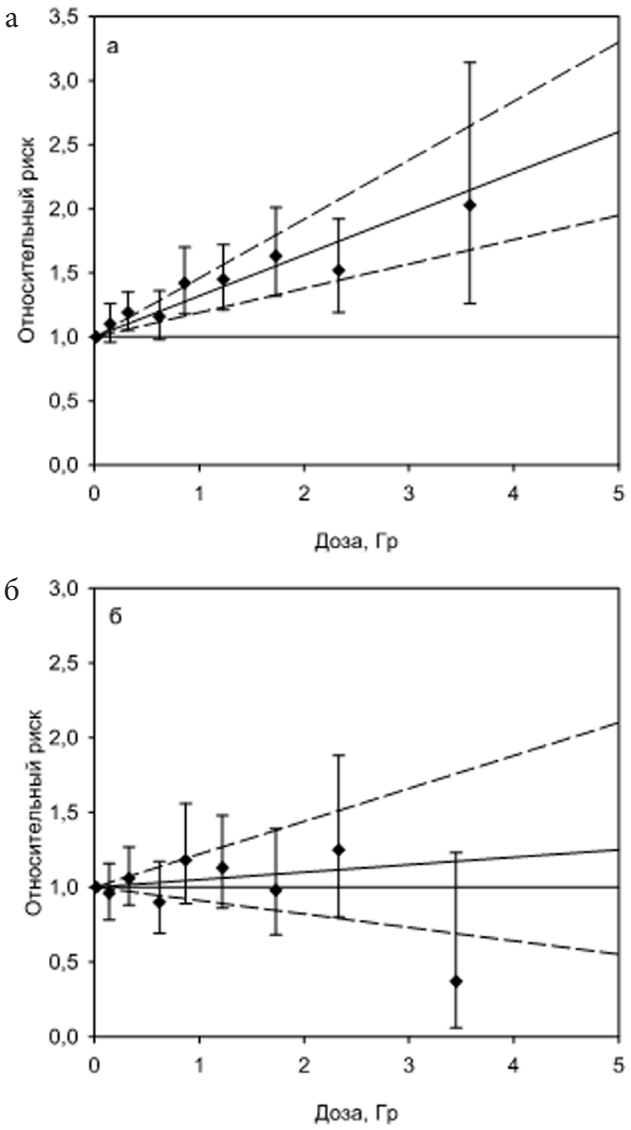


Рис. 1. Зависимость заболеваемости НРиП от суммарной дозы внешнего гамма-облучения, лаг-период 10 лет. а – мужчины, б – женщины

Fig. 1. CACD incidence association with cumulative gamma-ray dose of external exposure with 10-year lag. Panel a – males. Panel b – females

Таблица 2

Относительный риск заболеваемости НРиП в изучаемой когорте работников для разных диапазонов суммарной поглощённой в печени дозы внешнего гамма-излучения, 10-летний лаг-период

Relative incidence risks of CACD in the cohort by groups of cumulative liver absorbed external gamma-ray doses, 10-year lag

	ОР (95% ДИ)								
	0–0,1 Гр	0,1–0,2 Гр	0,2–0,5 Гр	0,5–0,75 Гр	0,75–1,0 Гр	1,0–1,5 Гр	1,5–2,0 Гр	2,0–3,0 Гр	> 3,0 Гр
Мужчины	1	1,10 (0,96; 1,26)	1,19 (1,05; 1,35)	1,16 (0,98; 1,36)	1,42 (1,18; 1,70)	1,45 (1,21; 1,72)	1,63 (1,32; 2,01)	1,52 (1,19; 1,92)	2,03 (1,26; 3,14)
Женщины	1	0,96 (0,78; 1,16)	1,06 (0,88; 1,27)	0,90 (0,69; 1,17)	1,18 (0,89; 1,56)	1,13 (0,86; 1,48)	0,98 (0,68; 1,39)	1,25 (0,80; 1,88)	0,37 (0,06; 1,23)

Таблица 3

Избыточный относительный риск заболеваемости НРиП в изучаемой когорте работников для разных диапазонов суммарных поглощённых в печени доз внутреннего альфа-излучения, 10-летний лаг-период

Relative risks of CACD in the study cohort by groups of cumulative liver absorbed alpha dose of internal exposure, 10-year lag

	ИОР/Гр (95% ДИ)							
	0–0,025 Гр	0,025–0,05 Гр	0,05–0,1 Гр	0,1–0,15 Гр	0,15–0,25 Гр	0,25–0,5 Гр	0,5–1,0 Гр	> 1,0 Гр
Мужчины	1	0,98 (0,83; 1,15)	1,09 (0,91; 1,30)	1,31 (1,03; 1,64)	0,84 (0,64; 1,08)	1,22 (0,93; 1,58)	0,86 (0,57; 1,25)	0,88 (0,53; 1,38)
Женщины	1	0,89 (0,69; 1,15)	1,23 (0,95; 1,59)	0,95 (0,68; 1,33)	1,18 (0,86; 1,59)	1,01 (0,69; 1,46)	1,20 (0,75; 1,86)	1,40 (0,85; 2,19)

Таблица 4

Оценки избыточного относительного риска заболеваемости НРиП в изучаемой когорте работников в зависимости от суммарной поглощённой в печени дозы внешнего гамма-излучения, 10-летний лаг-период

Excess relative risks of CACD in the cohort in relation to cumulative liver absorbed external gamma-ray dose, 10-year lag

Тип анализа	ИОР/Гр (95% ДИ)	
	Мужчины	Женщины
Основной анализ, лаг-период 10 лет	0,32 (0,19; 0,46)	0,05 (–0,09; 0,22)
Анализ чувствительности – периоды лагирования:		
лаг-период 0 лет	0,31 (0,19; 0,45)	0,05 (–0,09; 0,22)
лаг-период 5 лет	0,32 (0,20; 0,47)	0,04 (–0,09; 0,22)
лаг-период 20 лет	0,32 (0,18; 0,48)	0,005 (–0,12; 0,17)
лаг-период 30 лет	0,35 (0,18; 0,55)	0,23 (0,04; 0,48)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – исключение из стратификации поправки на:		
Дозу внутреннего альфа-облучения	0,36 (0,25; 0,49)	0,14 (0,01; 0,29)
Оба пола		
Основной анализ; лаг-период 10 лет	0,23 (0,14; 0,34)	
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – исключение поправки на:		
Курение и употребление алкоголя	0,29 (0,17; 0,43)	–0,01 (–0,12; 0,14)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – включение поправки на:		
Индекс массы тела	0,37 (0,22; 0,54)	–0,001 (–0,13; 0,18)
Артериальную гипертензию	0,28 (0,16; 0,43)	0,02 (–0,11; 0,19)
Сахарный диабет	0,32 (0,19; 0,47)	0,04 (–0,09; 0,22)
Индекс курения	0,31 (0,18; 0,46)	0,04 (–0,09; 0,21)
Продолжительность работы	0,30 (0,17; 0,46)	0,03 (–0,11; 0,21)
Период найма	0,29 (0,16; 0,45)	0,03 (–0,10; 0,21)
Возраст найма	0,32 (0,18; 0,50)	0,03 (–0,11; 0,23)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками:		
Проработавшими дольше года	0,36 (0,22; 0,54)	0,03 (–0,11; 0,22)
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками достигнутого возраста (лет):		
<50	0,45 (0,16; 0,85)	0,06 (–0,45; 1,19)
50–59	0,26 (0,09; 0,50)	–0,12 (–0,28; 0,11)
60–69	0,42 (0,18; 0,75)	0,35 (0,04; 0,82)
70–79	0,07 (–0,17; 0,48)	–0,09 (–0,32; 0,25)
≥80	–0,05 (–0,57; 1,53)	0,58 (–0,51; 2,95)
p^a	0,44	0,11
p^b	0,43	>0,5
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками; нанятыми в возрасте (лет):		
<20	0,56 (0,18; 1,14)	0,36 (–0,03; 1,13)
20–24	0,21 (0,04; 0,45)	–0,05 (–0,24; 0,25)
25–29	0,27 (–0,003; 0,72)	0,18 (–0,2; 0,94)
≥30	0,48 (0,12; 1,01)	–0,32 (n/a; 0,18)
p^e	0,43	0,10
p^d	>0,5	0,13
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками; проработавшими в течение (лет):		
<1	1,51 (–2,13; 11,52)	2,24 (–3,46; 17,33)
1–9	0,47 (n/a; 1,01)	0,37 (0,01; 1,01)
10–19	0,07 (–0,12; 0,37)	–0,22 (n/a; –0,1)
≥20	0,34 (0,17; 0,56)	0,15 (–0,1; 0,53)
P^e	0,29	0,01
p^f	0,03	>0,5
Анализ чувствительности; лаг-период 10 лет – ограничен работниками с установленным диагнозом до и после 1960 г.:		
≤1960	–0,18 (n/a; 1,09)	–0,17 (n/a; 8,35)
>1960	0,32 (0,20; 0,48)	0,05 (–0,09; 0,22)
p^g	0,33	n/a

Примечания:

Основной анализ – стратифицировано по полу; достигнутому возрасту; календарному периоду; статусу курения; употреблению алкоголя; дозе внутреннего альфа-облучения

Стратифицировано по полу; достигнутому возрасту; календарному периоду; статусу курения; употреблению алкоголя; дозе внутреннего альфа-облучения,

[a]Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста на основе критерия отношения правдоподобия,

[b]Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр в зависимости от достигнутого возраста на основе критерия отношения правдоподобия,

[c]Тест на гетерогенность между группами работников различного возраста найма на основе критерия отношения правдоподобия,

[d]Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр в зависимости от возраста найма на основе критерия отношения правдоподобия,

[e]Тест на гетерогенность между группами работников с различной продолжительностью работы на основе критерия отношения правдоподобия,

[f]Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр в зависимости от продолжительности работы на основе критерия отношения правдоподобия,

[g]Тест на гетерогенность между группами работников с диагнозами до и после 1960 года

Таблица 5

Избыточный относительный риск заболеваемости НРиП на единицу дозы в изучаемой когорте работников в различных диапазонах суммарных поглощённых в печени доз внешнего гамма-излучения, 10-летний лаг-период

Excess relative risks of CACD in the cohort by ranges of cumulative liver absorbed external gamma-ray doses, 10-year lag

	ИОР/Гр (95% ДИ)								
	<0,1 Гр	<0,2 Гр	<0,5 Гр	<0,75 Гр	<1,0 Гр	<1,5 Гр	<2,0 Гр	<3,0 Гр	Весь диапазон
Мужчина	2,26 (–0,61; 5,88)	1,11 (–0,16; 2,65)	0,73 (0,24; 1,32)	0,42 (0,11; 0,79)	0,44 (0,19; 0,74)	0,41 (0,22; 0,62)	0,38 (0,23; 0,57)	0,32 (0,19; 0,47)	0,32 (0,19; 0,46)
Женщина	–1,89 (–4,26; 1,13)	–0,79 (–1,98; 0,71)	0,22 (–0,36; 0,93)	–0,05 (–0,41; 0,40)	0,13 (–0,16; 0,50)	0,15 (–0,07; 0,42)	0,08 (–0,09; 0,29)	0,10 (–0,05; 0,29)	0,05 (–0,09; 0,22)

ющее большинство случаев НРиП зарегистрировано у работников в возрасте старше 50 лет, как у мужчин (78,4%), так и у женщин (95,1%). Следует отметить, что в 18,6% НРиП зарегистрированы у работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в суммарной дозе более 1,0 Гр.

Результаты анализа ОР и ИОР заболеваемости НРиП у мужчин и женщин изучаемой когорты в различных дозовых категориях представлены в табл. 2 и 3.

Обнаружен повышенный статистически значимый риск заболеваемости НРиП у мужчин, подвергшихся внешнему гамма-облучению во всех категориях суммарных поглощенных в печени доз > 0,2 Гр (за исключением 0,5–0,75 Гр) при сравнении с работниками, подвергшимися облучению в дозе 0–0,1 Гр. В то же время лишь в одной категории суммарной поглощенной в печени дозы внутреннего альфа-облучения (0,1–0,15 Гр) был обнаружен статистически значимый повышенный риск заболеваемости НРиП у мужчин изучаемой когорты по сравнению с работниками, которые подверглись внутреннему альфа-облучению в дозе 0–0,025 Гр.

У женщин изучаемой когорты не выявлено статистически значимого повышенного риска заболеваемости НРиП ни в одной из категорий суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения (табл. 2 и 3).

Результаты основного анализа зависимости риска заболеваемости НРиП от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения с использованием линейной модели с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения представлены в табл. 4.

В изучаемой когорте работников обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости НРиП от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-излучения с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения только у мужчин, но не у женщин (ИОР/Гр = 0,32 (95% ДИ 0,19; 0,46) и ИОР/Гр = 0,05 (95% ДИ – 0,09; 0,22) соответственно) – табл. 4 и рис. 1.

У мужчин, но не у женщин, эта зависимость сохранялась статистически значимой и при ограничении изучаемой когорты работниками, подвергшимися внешнему гамма-облучению в суммарной дозе < 3,0 Гр, < 2,0 Гр, < 1,5 Гр, < 1,0 Гр, < 0,75 Гр и < 0,5 Гр (табл. 5).

Анализ чувствительности показал, что величина риска заболеваемости НРиП практически не изменялась при использовании 0, 5 и 20-летнего лаг-периода и увеличивалась при 30-летнем лаг-периоде как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты. Следует также отметить, что при использовании 30-летнего лаг-периода у женщин риск становился статистически значимым (ИОР/Гр = 0,23 (95% ДИ 0,04; 0,48)) – табл. 4.

Исключение поправки на дозу внутреннего альфа-облучения увеличивало оценку риска заболеваемости НРиП у мужчин, в то время как у женщин риск не только увеличивался, но и становился статистически значимым (ИОР/Гр = 0,36 (95% ДИ 0,25; 0,49) и ИОР/Гр = 0,14 (95% ДИ 0,01; 0,29) соответственно).

Риск заболеваемости НРиП снижался при исключении из модели поправки на курение и употребление алкоголя как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты.

ИОР/Гр внешнего гамма-облучения для заболеваемости НРиП у мужчин увеличивался при включении поправки на ИМТ и уменьшался при включении поправок на АГ, продолжительность работы и период найма. Включение поправок на СД, ИК и возраст найма не изменяло оценку риска у мужчин. Для женщин включение поправок на дополнительные нерадиационные факторы (ИМТ, АГ, СД, ИК, продолжительность работы, период найма и возраст найма) практически не влияло на величину риска заболеваемости НРиП (табл. 4).

Ограничение анализа работниками, проработавшими больше года, увеличивало оценку риска заболеваемости НРиП у мужчин, но не у женщин изучаемой когорты (ИОР/Гр = 0,36 (95% ДИ 0,22; 0,54) и ИОР/Гр = 0,03 (95% ДИ –0,11; 0,22) соответственно).

Статистически значимое повышение риска заболеваемости НРиП обнаружено у мужчин в возрасте до 50 лет и 60–69 лет, и у женщин в возрасте 60–69 лет. Следует отметить, что оценка риска заболеваемости НРиП у мужчин уменьшалась с увеличением достигнутого возраста, но эта зависимость была статистически незначимой (p = 0,43).

Статистически значимый повышенный риск заболеваемости НРиП выявлен у мужчин, нанятых на предприятие в возрасте до 20 лет, 20–24 года и старше 30 лет. Следует отметить тренд к снижению риска заболеваемости НРиП у мужчин и у женщин изучаемой когорты с увеличением возраста найма на предприятие; однако, тренд был статистически незначимым (табл. 4).

Не выявлено влияния продолжительности работы на предприятии и календарного периода установления диагноза на оценку риска заболеваемости НРиП как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты (табл. 4).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о статистически значимой линейной зависимости заболеваемости НРиП от суммарной поглощенной в печени дозы внешнего гамма-облучения с учетом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения у мужчин, причем, зависимость сохранялась статистически значимой и при ограничении изучаемой когорты работниками, подвергшимися внешнему гамма-облучению в суммарных дозах < 3,0 Гр, < 2,0 Гр, < 1,5 Гр, < 1,0 Гр, < 0,75 Гр и < 0,5 Гр.

У женщин в основном анализе не выявлено зависимости НРиП от дозы внешнего гамма-облучения, что, по-видимому, связано с небольшой статистической мощностью в связи с небольшой долей женщин в изучаемой когорте и небольшим количеством случаев НРиП.

Следует отметить, что исключение поправки на дозу внутреннего альфа-облучения существенно увеличивало оценку риска заболеваемости НРиП как у мужчин, так и у женщин, что свидетельствует о необходимости обязательного учета другой дозы при анализе радиогенного риска в когортах лиц, подвергшихся сочетанному облучению.

Полученные результаты согласованы с результатами исследований нарушений ритма в когортах пациентов с раком молочной железы, легких, пищевода, средостения, а также с лимфомой Ходжкина, подвергшихся лучевой терапии [17–22].

Так, в когорте лиц с установленным онкологическим заболеванием, проходивших радиотерапию (14600 чел.), частота выявления фибрилляции предсердий (ФП) была выше, чем у больных, которым радиотерапия не проводилась (5,1% против 3,6 %) [20]. В исследовании пациентов, прошедших радиотерапию по поводу рака пищевода (238 человек), был обнаружен повышенный риск развития ФП: ОШ=1,54; p=0,03 [22]. Повышенный риск заболеваемости ФП был также обнаружен в группе 539 больных, подвергшихся облучению легочных вен в высокой дозе (ОШ=1,22; p<0,001) [21].

Сравнение полученных результатов с таковыми, полученными в других работах, невозможно в связи с тем, что исследования зависимости доза–эффект для заболеваемости НРиП в когортах лиц, подвергшихся хроническому облучению, отсутствуют.

Как сообщалось ранее [10, 24, 25, 28], исследования когорты работников ядерного предприятия ПО «Маяк» имеет ряд преимуществ: большая численность (более 22 тыс. чел.); длительный период наблюдения (1948–2018 гг.); гетерогенность когорты по полу и возрасту; индивидуальные измеренные годовые дозы внешнего гамма-облучения; широкий диапазон доз пролонгированного облучения с низкой мощностью дозы; известные жизненный статус (96%) и причины смерти (99%); полные и качественные данные обо всех заболеваниях за весь период наблюдения (97%); достаточная статистическая мощность исследования; наличие биологических образцов на 30% членов когорты.

Одним из главных преимуществ изучаемой когорты является то, что все работники, независимо от образования, места работы, профессии, дозы облучения помимо предварительного медицинского обследования (до найма на предприятие) проходили обязательные ежегодные медицинские обследования по единой стандартной программе. Эти обследования включали осмотры врачей разных специальностей (терапевт, гематолог, невролог, эндокринолог, дерматолог, окулист, хирург и др.), инструментальные, функциональные и лабораторные исследования. Кроме этого, во время медицинских осмотров измеряли рост и вес тела, артериальное давление, а также проводили опрос по стандартной анкете о нерадиационных факторах, в первую очередь о курении и употреблении алкоголя, семейном анамнезе. Все первичные данные с результатами всех проведенных за весь период наблюдения медицинских обследованиях хранятся на бумажных носителях, и часть из них введена в медико-дозиметрическую электронную базу данных «Клиника» [25].

Основным недостатком настоящего исследования является ограничение анализа заболеваемости периодом проживания в г. Озерске (город, расположенный в непосредственной близости ПО «Маяк»), так как недоступна полная информация о заболеваниях и нерадиационных факторах для работников, выехавших на другое постоянное место жительство (мигрантов). Кроме этого, к слабым сторонам исследования следует отнести качество оценок доз внутреннего альфа-облучения, обусловленное погрешностями измерений альфа-активности в биосубстратах, а также с некоторыми неопределенностями биокинетических и дозиметрических моделей. Об этом мы неоднократно указывали ранее [10,23, 24, 30, 31]. В то же время, следует отметить, что в настоящем исследовании мы использовали улучшенные оценки доз внутреннего альфа-облучения на основе новой дозиметрической системы работников ПО «Маяк» – ДСРМ-2013 [27].

Заключение

Настоящее исследование – это первое исследование НРиП, в котором представлены доказательства связи заболеваемости НРиП с радиационным воздействием у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Установлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости НРиП от суммарной поглощённой в печени дозы внешнего гамма-излучения с учётом поправок на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст, календарный период, курение, употребление алкоголя) и дозу внутреннего альфа-облучения только у мужчин изучаемой когорты.

Полученные результаты хорошо согласованы с результатами исследований нарушений ритма у лиц с раком молочной железы, легких, пищевода, средостения, а также с лимфомой Ходжкина, прошедших лучевую терапию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Di Cesare M., Perel P., Taylor S., Kabudula C., Bixby H., Gaziano T.A., McGhie D.V., Mwangi J., Pervan B., Narula J., Pineiro, D., Pinto F.J. The Heart of the World. Glob Heart. 2024;19;1:11. Doi: 10.5334/gh.1288.
2. Gaidai O., Cao Y., Loginov S. Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction. Current Problems in Cardiology. 2023;48;5:1016–1022. Doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101622.
3. Amini M., Zayeri F., Salehi M. Trend Analysis of Cardiovascular Disease Mortality, Incidence, and Mortality-to-Incidence Ratio: Results from Global Burden of Disease Study 2017. BMC Public Health. 2021;21:1–12. Doi: 10.1186/s12889-021-10429-0.
4. Min Choon Tan, Yong Hao Yeo, Boon Jian San, Addi Suleiman, Justin Z. Lee, Arka Chatterjee, Kristen A. Sell-Dottin, John P. Sweeney, F. David Fortuin, and Kwan S. Lee. Trends and Disparities in Valvular Heart Disease Mortality in the United States from 1999 to 2020. Journal of the American Heart Association. 2024;13;8:030895. Doi: 10.1161/JAHA.123.03089.
5. Hammond-Haley M., Hartley A., Essa M., DeLago A. J., Marshall D.C., Salciccioli J.D., Shalhoub J. Trends in Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease Mortality in Europe: an Observational Study 1990–2017. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77;13:1697–1698. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.013.
6. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т.118. №8. С. 98–103 [Boytsov S.A., Shal'nova S.A., Deyev A.D. Mortality from Cardiovascular Diseases in the Russian Federation and Possible

Mechanisms of its Change. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118;8:98–103 (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro201811808198.
7. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Vol. I. New York, United Nations, 2008. 392 p.
8. Moseeva M.B., Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.G. Risks of Circulatory Diseases among Mayak PA Workers with Radiation Doses Estimated using the Improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. Radiat. Environ. Biophys. 2014;53;2:469–477. Doi: 10.1007/s00411-014-0517-x.
9. Azizova T.V., Haylock R.G.E., Moseeva M.B., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Cerebrovascular Diseases Incidence and Mortality in an Extended Mayak Worker Cohort 1948-1982. Radiat. Res.2014;182;5: 529-544. Doi: 10.1667/RR13680.1
10. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Haylock R.G.E., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Ischeamic Heart Disease Incidence and Mortality in an Extended Cohort of Mayak Workers First Employed in 1948-1982. Br. J. Radiol. 2015;88;1054:20150-20169. Doi: 10.1259/bjr.20150169.
11. Azizova T.V., Bannikova M.V., Grigorieva E.S., Bagaeva Y.P., Azizova E.V. Risk of Lower Extremity Arterial Disease in a Cohort of Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation Over a Prolonged Period. Radiat. Environ. Biophys. 2016;55;2:147–159. Doi: 10.1007/s00411-016-0645-6
12. Takahashi I., Shimizu Y., Grant E.J., Cologne J., Ozasa K., Kodama K. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008. Radiat. Res. 2017;187;3:319–332. Doi: 10.1667/RR14347.1.
13. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N., Kasagi F., Suyama A., Soda M., Grant E. J., Sugiyama H., Sakata R., Moriwaki H., Hayashi M., Konda M., Shore R.E. Radiation Exposure and Circulatory Disease Risk: Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivor Data, 1950–2003. BMJ. 2010;340:534–539. Doi: 10.1136/bmj.b5349.
14. Иванов В.К., Чекин С.Ю., Максютов М.А., Кащеев В.В., Карпенко С.В., Туманов К.А., Корело А.М., Кочергина Е.В., Власов О.К., Щукина Н.В., Ловачев С.С. Радиационный риск заболеваемости гипертензиями среди российских участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. №62. С. 32–37 [Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Maksyutov M.A., Kashcheyev V.V., Karpenko S.V., Tumanov K.A., Korelo A.M., Kochergina Ye.V., Vlasov O.K., Shchukina N.V., Lovachev S.S. Radiation Risk of Hypertension among Russian Participants in the Liquidation of the Chernobyl Nuclear Power Plant Accident. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62:32–37 (In Russ.)]. Doi: 10.12737/25050.
15. Gillies M., Richardson D. B., Cardis E., Daniels R.D., O'Hagan J. A., Haylock R., Laurier D., Leuraud K., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chefh I., Kesminieneh A. Mortality from Circulatory Diseases and other Non-Cancer Outcomes among Nuclear Workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). Radiat. Res. 2017;188;3:276–290. Doi: 10.1667/RR14608.1.
16. Little M.P. Radiation and Circulatory Disease. Mutat. Res. 2016;770:299–318. Doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.008.
17. Errahmani M.Y., Locquet M., Spoor D., Jimenez G., Camilleri J., Bernier M.-O. Association between Cardiac Radiation Exposure and the Risk of Arrhythmia in Breast Cancer Patients Treated with Radiotherapy: a Case–Control Study. Frontiers in Oncology. 2022;12:892882. Doi:10.3389/fonc.2022.892882.
18. Bedi R., Ahmad A., Horbal P., Mar P.L. Radiation-Associated Arrhythmias: Putative Pathophysiological Mechanisms, Prevalence, Screening and Management Strategies. Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2023;12:24. Doi: 10.15420/aer.2022.44.
19. Wang K., Pearlstein K.A., Patchett N.D., Deal A.M., Mavroidis P., Jensen B.C., Lipner M.B., Zagar T.M., Wang Y., Lee C.B., Eblan M.J., Rosenman J.G., Socinski M.A., Stinchcombe T.E., Marks L.B. Heart Dosimetric Analysis of Three Types of Cardiac Toxicity in Patients Treated on Dose-Escalation Trials for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. Radiotherapy and Oncology. 2017;125;2:293–300. Doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.001.
20. Apte N., Dherange P., Mustafa U., Ya'qoub L., Dawson D., Higginbotham K., Boerma M., Mori, D. P., Gupta D., McLarty J., Mansour R., Dominic P. Cancer Radiation Therapy may be Associated with Atrial Fibrillation. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;8:6109–6115. Doi: 10.3389/fcvm.2021.610915.
21. Butler S., No H., Guo F., Merchant G., Park N.J., Jackson S., Clark D. E., Vitzthum L., Chin A., Horst K., Hoppe R. T., Loo B. W., Diehn M., Binkley M.S. Predictors of Atrial Fibrillation after Thoracic Radiotherapy. Cardio Oncology. 2024;6;6:935–945. Doi: 10.1016/j.jaccao.2024.08.007.
22. Miller E.D., Wu T, McKinley G., Slivnick J., Guha A., Mo X., Prasad R., Yildiz V., Diaz D., Merritt R.E., Perry K.A., Jin N., Hodge D., Poliner M., Chen S., Gambril J., Stock J., Wilbur J., Pierre-Charles J., Ghazi S.M., Williams T.M., Bazan J.G., Addison D. Incident Atrial Fibrillation and Survival Outcomes in Esophageal Cancer Followingradiotherapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2024;118;1:124–136. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.08.011.
23. Azizova T.V., Grigorieva E.S., Hunter N., Pikulina M.V., Moseeva M.B. Risk of Mortality from Circulatory Diseases in Mayak Workers Cohort Following Occupational Radiation Exposure. J Radiol Prot. 2015;35;3:517–538. Doi: 10.1088/0952-4746/35/3/517.
24. Azizova T.V., Briks K.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods. Hypertension. 2019;73;6:1174–1184. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719.
25. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V., Belyaeva Z.D., Druzhinina M.B., Teplyakov I.I., Semenikhina N.G., Stetsenko L.A., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N., Vlasenko E.V. 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.
26. Fountos B.N. The Department of Energy's Russian Health Studies Program. Radiat Protect Dosim. 2017;176;1–2:3–5. Doi: 10.1093/rpd/ncw110.
27. Napier B.A. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013): an Introduction to the Documentation. Radiat Prot Dosimetry. 2017;176;1–2:6–9. Doi: 10.1093/rpd/ncx020.
28. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. Epicure Users Guide. Seattle, Hirosoft, 1993. 186 p.
29. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. Eur J Epidemiol. 2018;33;12:1193–1204. Doi: 10.1007/s10654-018-0450-4.
30. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B., Grigoryeva E.S., Vlasenko E.V., Sumina M.V., O'Hagan J.A., Zhang W., Haylock R.G., Hunter N. Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948–1958. Radiat Res. 2010;174;2:155–168. Doi: 10.1667/RR1789.1.
31. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Vlasenko E.V., Hunter N., Haylock R.G., O'Hagan J.A. Ischemic Heart Disease in Nuclear Workers First Employed at the Mayak PA in 1948–1972. Health Phys. 2012;103;1:3–14. Doi: 10.1097/HP.0b013e3182243a62.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного контракта от 6 июня 2024 г. №11.313.24.2 с Федеральным медико-биологическим агентством «Оценка эффектов хронического облучения и изучение их патогенеза для совершенствования медицинского обеспечения персонала и населения, подвергшихся радиационному воздействию».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state contract as of 6 June 2024 №11.313.24.2 with Federal medical biological agency titled "Assessment of chronic radiation exposure effects and study of their pathogenesis for improvement of medical provision for personal and population exposed to radiation".

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

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-109-114

Е.В. Васильев, В.Ю. Соловьев, Л.И. Баранов, С.М. Думанский

ОЦЕНКА РАДИОГЕННОГО СОКРАЩЕНИЯ СРЕДНЕПОПУЛЯЦИОННОЙ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БЕЗ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

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

Контактное лицо: Евгений Владимирович Васильев, e-mail: e.vasilyev.v@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка и сравнительный анализ радиогенного сокращения продолжительности здоровой (без онкологических заболеваний) жизни в условиях острого и хронического радиационного воздействия при варьировании достигнутого возраста и накопленной дозы, с целью поиска возможных направлений совершенствования систем поддержки принятия решений по медицинским и социальным мерам защиты работников производств с вредными условиями труда.
Материал и методы: В расчётах использованы модели радиационного риска МКРЗ-103 (2007) и методология структурных схем надёжности для обоснования вида функции «здорового дожития».
Результаты: Получены оценки сокращения продолжительности «здоровой жизни» за счет радиогенного фактора для двух сценариев профессионального воздействия ионизирующего излучения – острого и хронического (облучение в период от 20 до 40 лет).
Выводы:

1. В рассматриваемых расчетных сценариях максимальное сокращение среднепопуляционной ожидаемой продолжительности «здоровой жизни» без онкологических заболеваний за счет радиогенного фактора: у женщин – 1,08 года, у мужчин – 0,32 года (ниже более чем в 3 раза). Это связано с тем, что величина радиационно-обусловленного пожизненного риска онкологических заболеваний для женщин выше, чем для мужчин (заболеет большее количество) и с тем, что расчетная ожидаемая продолжительность «здоровой жизни» без онкологических заболеваний также выше для женщин.
2. При значении фактора эффективности дозы и мощности дозы, равном 1, выраженная в процентах разница между радиогенным сокращением ожидаемой продолжительности «здоровой жизни» при остром облучении и хроническом для возраста 40 лет составляет в среднем 26% у мужчин и 30% у женщин, для возраста 50 лет – 16% и 18%, для возраста 60 лет – 14% и 18%.
3. Применение фактора эффективности дозы и мощности дозы в значении 2 вместо 1 увеличивает разницу между радиогенным сокращением ожидаемой продолжительности здоровой жизни при остром и хроническом облучении в 2,17–2,67 раза.

Ключевые слова: *острое и хроническое облучение, сокращение ожидаемой продолжительность здоровой жизни, моделирование риска*

Для цитирования: Васильев Е.В., Соловьев В.Ю., Баранов Л.И., Думанский С.М. Оценка радиогенного сокращения среднепопуляционной ожидаемой продолжительности жизни без онкологических заболеваний в условиях острого и хронического радиационного воздействия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 109–114. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-109-114

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-109-114

E.V. Vasiliev, V.Yu. Soloviev, L.I. Baranov, S.M. Dumansky

Assessment of Radiogenic Reduction in Average Population Cancer-Free Life Expectancy under Conditions of Acute and Chronic Radiation Exposure

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

Contact person: E.V. Vasiliev, e-mail: e.vasilyev.v@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Assessment and comparative analysis of the radiogenic reduction in healthy life expectancy (free from cancer) under conditions of acute and chronic radiation exposure with varying attained age and accumulated dose, with the aim of finding possible areas for improving decision support systems for medical and social measures to protect workers in industries with hazardous working conditions.
Material and methods: The calculations utilized ICRP-103 (2007) radiation risk models and the reliability block diagram methodology to substantiate the design of the «healthy survival» function.
Results: Estimates were obtained for the radiogenic reduction in “healthy life” expectancy for two scenarios of occupational exposure to ionizing radiation – acute and chronic (exposure over a period of 20 to 40 years).
Conclusions:

1. In the considered calculation scenarios, the maximum reduction in the average population-wide expected duration of «healthy life» without cancer due to the radiogenic factor is: 1.08 years for women, 0.32 years for men (more than 3 times lower). This is due to the fact that the magnitude of the radiation-induced lifetime risk of cancer for women is higher than for men (more will fall ill) and the fact that the estimated expected duration of «healthy life» without cancer is also higher for women.
2. With a Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor equal to 1, the percentage difference between the radiogenic reduction in the expected duration of “healthy life” from acute and chronic irradiation for the age of 40 is on average 26% for men and 30% for women, for the age of 50–16% and 18%, for the age of 60–14% and 18%.
3. Using a Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor of 2 instead of 1 increases the difference between the radiogenic reduction in healthy life expectancy due to acute and chronic irradiation by 2.17–2.67 times.

Keywords: *acute and chronic exposure, reduction in healthy life expectancy, risk modeling*

For citation: Vasiliev EV, Soloviev VYu, Baranov LI, Dumansky SM. Assessment of Radiogenic Reduction in Average Population Cancer-Free Life Expectancy under Conditions of Acute and Chronic Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):109–114. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-109-114

Введение

В работе [1] В.Ф. Дёмина и соавт., был проведен анализ зависимости вероятности смерти от радиогенного рака от уровня доз, характера воздействия ионизирующего излучения и других факторов. Рассчитывались показатели пожизненного риска смертности от спонтанного и радиогенного солидного рака для двух сценариев профессионального облучения: человек получил разовую дозу в возрасте 20 лет и человек хронически облучался с постоянной мощностью дозы в течении 10 лет, начиная с возраста 20 лет. В исследовании [1] показано, что пожизненный риск смерти от радиогенного солидного рака для женщин приблизительно в 1,5 раза выше, чем для мужчин, протяженное облучение приводит к меньшему риску по сравнению с кратковременным (риск меньше максимально на 21% для мужчин и на 18% для женщин), пожизненный риск смерти от радиогенного рака от дозы, полученной в трудовом возрасте, начинает значительно уменьшаться с возрастом после 60 лет («часть риска приняли на себя другие облученные люди»). В [1] обосновывалась необходимость таких исследований для совершенствования поддержки принятия решений по медицинским и социальным мерам защиты работников производств с вредными условиями труда.

Тем не менее, очевидно, что применение лишь оценок пожизненного риска радиогенной смерти не позволяет в полной мере реализовать поставленные задачи. При планировании медицинской помощи необходимо прогнозировать в первую очередь заболеваемость, т.е., в нашем случае, оценивать пожизненные радиогенные риски онкологической заболеваемости. Именно показатель заболеваемости позволяет определять потребности в финансировании, кадрах, коечном фонде, медицинском оборудовании, лекарственном обеспечении. Наряду с этим, в действующем национальном проекте «Продолжительная и активная жизнь» сформулирована цель: «увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 г. и до 81 года к 2036 г., в том числе опережающий рост показателей ожидаемой продолжительности здоровой жизни».

Как дополнение к вышеупомянутым показателям может служить показатель DALY (Disability-adjusted life year), разработанный при участии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – интегральный популяционный показатель ущерба здоровью (бремени болезней), измеряемый в единицах времени. В показателе DALY суммируются годы жизни, потерянные из-за преждевременной смертности (YLL) и «приведенные» годы жизни, прожитые с инвалидностью или в состоянии болезни (YLD). Коэффициент «приведения» (DW – Disability Weight) находится в пределах от 0 (идеальное здоровье) до 1 (смерть). Например, DW = 0,288 для злокачественной меланомы кожи означает, что бремя жизни с этой болезнью в течение одного года эквивалентно потере приблизительно 105 дней жизни из-за преждевременной смерти. При расчете DALY должна быть выбрана некоторая референсная, условно здоровая, популяция, относительно которой оценивается бремя болезней. Таким образом, показатель DALY может служить мерой потери здоровья популяции, подверженной действию любых факторов избыточного риска, включая радиационный.

Существуют определенные сложности, связанные с расчетом показателей, связанных с радиогенной онкологической заболеваемостью. Теория радиационного риска для них полностью не разработана. Используя аналогии с теорией надежности, в данной статье предлагается дополнить работу [1] оценками радиогенного сокращения среднепопуляционной ожидаемой продолжительности жизни без онкологических заболеваний. Такие оценки необходимы для подсчета YLD. Также учитывалось, что согласно современным представлениям [2], оценки риска зависят не только от величины дозы, но и от характера облучения: острого/кратковременного (высокая доза за короткое время) или хронического/пролонгированного (доза накапливается за длительное время). Как и в [1], предполагается придерживаться того, что кумулятивные показатели риска (пожизненный риск, потерянные годы жизни и т.д.) математически строго определяется через зависимость доза–эффект для разового воздействия. Здесь нет противоречия с «феноменом Рамсара» [3], этот феномен говорит лишь о несовершенстве зависимости доза–эффект [4].

Как утверждается в [3], жители Рамсара (Иран), проживающие в условиях самого высокого уровня естественного радиационного фона в мире (до 240–260 мЗв/год), не демонстрируют значительного увеличения риска рака, повреждений ДНК или ускоренного старения по сравнению с населением регионов с нормальным фоном. Тем не менее, комитеты МКРЗ и НКДАР ООН не спешат обновлять модели, т.к. они, прежде всего, инструмент управления рисками, и здесь переоценка опасности предпочтительнее её недооценки (этические основы системы радиологической защиты изложены в [5]). Однако модели корректируются коэффициентом DDREF. DDREF (Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor / фактор эффективности дозы и мощности дозы) – это математический коэффициент, используемый в радиационной защите для снижения расчетного риска рака, если доза получена не мгновенно, а пролонгировано с низкой мощностью дозы. В официальных документах МКРЗ значение DDREF принято равным 2.

В настоящее время в МКРЗ сформирована рабочая группа № 91 «Оценка радиационного риска при низких дозах и низких мощностях облучения в целях радиологической защиты». Одна из её целей – ответить на вопрос: целесообразно ли продолжать оценивать риск при низких дозах, анализируя наклон кривой зависимости доза–эффект при высоких дозах и затем применяя коэффициент снижения DDREF или использовать альтернативный вариант НКДАР ООН, заключающийся в определении коэффициентов риска при низких дозах с использованием всей доступной информации и методов байесовского анализа. Нам ближе подход НКДАР ООН, но пока нет официальных решений, при планировании вычислительных экспериментов было решено использовать DDREF 1 и 2 и модели радиационного риска МКРЗ 2007 [2].

Материал и методы

Алгоритм оценки радиогенного сокращения среднепопуляционной ожидаемой продолжительности жизни без онкологических заболеваний разработан на основании общей теории радиационного риска, изложенной в [6–10] и других работах, а также ГОСТ Р МЭК 61078 – 2021 [11] из смежной для теории радиационного риска

области – теории надежности с применением техники структурных схем надежности. Основа алгоритма – следующая формула:

$$\Delta(a) = \text{ОПЗЖ}_c - \text{ОПЗЖ}_{cr} = \int_a^{a_{max}} S_c^*(a,t)dt - \int_a^{a_{max}} S_{cr}^*(a,t)dt, \quad (1)$$

где ОПЗЖ$_c$ – среднепопуляционная ожидаемая продолжительность здоровой жизни от достигнутого возраста (a) до возникновения первичного онкологического заболевания; ОПЗЖ$_{cr}$ – среднепопуляционная ожидаемая продолжительность здоровой жизни в условиях действия радиации от достигнутого возраста (a) до возникновения первичного онкологического заболевания; $S^*(a, t)$ или $S^*(t|a)$ – вероятность того, что онкологическое заболевание не произойдет в интервале времени [a, t). Если рассматривается смерть, а не заболевание, то эта вероятностная функция имеет специальное название – функция дожития и обозначается как $S(a, t)$. Будем условно называть функцию $S^*(a, t)$ функцией «здорового» дожития.

Таким образом, алгоритм сводится к формированию функций «здорового» дожития. При расчетах использовались следующие составляющие этих функций.

Функция риска

Функция риска $\mu(t)$ (также встречается обозначение $\lambda(t)$) – интенсивность вероятности наступления нежелательного события в течение короткого интервала времени [t, $t + \Delta t$), $\Delta t \to 0$, при условии, что оно не произошло ранее, определяется выражением:

$$\mu(t) = \lim_{\Delta t \to 0} P(t \le t_{наст} < t + \Delta t \mid t_{наст} \ge t)/\Delta t, \quad (2)$$

где $t_{наст}$ – время наступления нежелательного события (смерти или бесповторного заболевания).

В теории надежности аналог функции риска – мгновенная интенсивность отказов или просто интенсивность отказов $\lambda(t)$. Для работы алгоритма необходимы аналитически заданные функции риска смерти от всех причин, фоновых и радиационных рисков онкологической заболеваемости, фоновых рисков онкологической смертности. Ниже приведены конкретные функции, используемые для расчетов.

Функция риска смерти от всех причин μ_{0F} (a) и функции фонового онкологического риска заболеваемости и смертности

Для построения регрессионной функций риска использовались табличные данные: таблица смертности населения России для календарного года 2014 [12] и таблицы A.4.10/A.4.11 Female/male Euro-American cancer incidence rates by age and site [2] (столбцы All solid и Non-CLL leukemia). Для получения непрерывных функций риска был использован метод структурной минимизации риска [13] в своей разновидности – алгоритме полиномиального приближения регрессии и выбора его степени (ПР). В алгоритме ПР в качестве искомой функции $\varphi(x)$ берется алгебраический полином степени k, который представляется в виде:

$$\varphi(x) = \sum_{j=0}^{k} \alpha_j Q_j(x), \quad (3)$$

где $Q_j(x)$ – полином Чебышева степени j. Выражение алгебраического полинома через полиномы Чебышева [14] эффективно с точки зрения построения вычислительных процедур. Значения независимой переменной должны быть приведены к отрезку [–1,1].

В табл. 1 сведены все необходимые вычисленные коэффициенты при полиномах Чебышева.

Таблица 1

Коэффициенты моделей риска
Coefficients of risk models

Риск смерти от всех причин	муж.		(1,25596E-01; 2,05821E-01; 1,17349E-01; 4,23869E-02; 5,10237E-03; –8,42867E-03; –6,08908E-03; –3,40955E-03; 4,90373E-04; 1,14326E-03; 1,44060E-03; –5,30678E-04; –2,20751E-04; –4,69826E-04; 2,66382E-04; –1,20312E-04; 6,73012E-04; 1,63465E-04; –1,65574E-04; –7,03068E-04; –4,71376E-04)
	жен.		(1,29071E-01; 2,21516E-01; 1,42513E-01; 6,04043E-02; 9,00456E-03; –1,28720E-02; –1,13483E-02; –5,35966E-03; 5,03109E-04; 1,21907E-03; 1,16933E-03; –2,62482E-04)
Фоновый риск смерти от онкологических заболеваний	муж.	все солид.	(8,20887E-03; 1,28330E-02; 5,49284E-03; –3,11907E-04; –1,87562E-03; –1,13776E-03; –1,86989E-04)
		лейкозы	(2,56920E-04; 3,97069E-04; 1,86913E-04; 1,69278E-05; –5,08174E-05; –3,94951E-05; –1,35147E-05)
	жен.	все солид.	(4,29701E-03; 6,47490E-03; 2,34938E-03; –4,06210E-04; –8,31192E-04; –3,60906E-04)
		лейкозы	(1,70582E-04; 2,66372E-04; 1,39943E-04; 3,89724E-05; –4,09431E-07; –3,77396E-07; 6,98741E-06; 5,29406E-06; –1,91464E-06; –9,72281E-06; –1,33358E-05; –9,53829E-06; –6,14385E-06; 8,71568E-06; 1,01327E-05; 7,36445E-06; 2,28701E-06; –2,19669E-06; –5,83060E-06; –5,79650E-06; –5,21996E-06)
Фоновый риск онкологических заболеваний	муж.	все солид.	(1,26709E-02; 1,88064E-02; 6,11965E-03; –2,25482E-03; –3,02912E-03; –5,28320E-04; 9,18103E-04; 4,80689E-04; –1,88930E-04; –2,46358E-04)
		лейкозы	(1,94610E-04; 2,25824E-04; 8,82489E-05; –4,81286E-05; –4,15920E-05; –1,24085E-05; 2,12343E-05; 2,38390E-05; 6,20724E-06; –6,84123E-06; –1,62968E-05; –7,26488E-06; –1,43571E-06; 1,03005E-05; 9,74097E-06; 4,94369E-06; –2,67288E-07; –8,30378E-06; –7,49172E-06; –7,08054E-06)
	жен.	все солид.	(7,23085E-03; 9,87623E-03; 2,00936E-03; –1,55843E-03; –9,51364E-04)
		лейкозы	(1,49632E-04; 1,79784E-04; 1,03859E-04; 7,35241E-06; 8,64888E-06; 5,72771E-06; 1,39295E-05; 8,27953E-06; –1,46401E-06; –5,60156E-06; –1,15381E-05; –4,93785E-06; –6,80463E-06; 7,89683E-06; 7,68708E-06; 5,56009E-06; 2,57954E-06; –2,58531E-06; –3,63517E-06; –5,21848E-06; –3,61896E-06)

Функция радиационного онкологического риска заболеваемости

Использовались модели заболеваемости МКРЗ 2007 для всех солидных раков и лейкемии (50% EAR + 50% ERR).

Функции радиационного риска при кратковременном и пролонгированном облучении

Обозначим через μ_c (*s, a, g, D*) функцию радиационно-обусловленного онкологического риска (*s* – пол, *a* – возраст в годах и долях года, *g* – возраст при облучении в годах и долях года и *D* – доза единичного (острого) облучения, подиндекс с означает cancer). При пролонгированном (растянутом во времени) облучении необходимо знать мощность дозы – $D'(t) = dD(t) / dt$. Тогда бесконечно малое приращение дозы можно представить в виде следующего выражения $dD(t) = D'(t)dt$. Это приращение будем считать единичной дозой облучения. Тогда функция риска при пролонгированном облучении примет вид $\hat{\mu}_c(t) = \int_a^t \mu_c(s, a, u, dD(u))du$. В нашей задаче предполагается равномерное облучение, т.е. $dD(t) = const$. Математическое представление возрастной зависимости в функции μ_c обычно не позволяет выразить интеграл в элементарных функциях. Приближенно вычислить интеграл можно любым методом численного интегрирования, например методом средних прямоугольников.

Когда все компоненты функций «здорового» дожития подготовлены, можно перейти к их алгоритмической сборке.

В теории надежности функции дожития (и функции «здорового» дожития) соответствует функция вероятности безотказной работы системы, обозначенная в ГОСТ [11] как $R_s(t)$ причем $R_s(t) = e^{-\int_0^t \lambda(u)du}$, где $\lambda(u)$ – интенсивность отказов системы в момент времени $t = u$. В ГОСТ приведены методы построения структурной схемы надежности (RBD – Reliability block diagram), облегчающие оценку показателей надежности. На рис. 1 приведена RBD-диаграмма для смертности при наличии факторов избыточного риска и известных функциях риска по определенным причинам.

Такая схема с последовательным соединением блоков в теории надежности означает, что для функционирования системы необходимо, чтобы функционировали все блоки, при этом отказы отдельных блоков являются статистически независимыми событиями. Наиболее просто такая схема рассматривается в случае, если критическим событием является смерть На рис. 1 блок – это какой-либо орган или система организма, с которого началась цепочка событий, приведших к смерти. В этом случае вероятность безотказной работы системы до времени *t* (вероятность дожить до возраста *t*) вычисляется как произведение вероятностей безотказной работы элементов системы. Таким образом, под знаком интеграла должна стоять сумма всех функций риска. Обозначим эту сумму через μ_F (риск смерти по всем причинам в условиях действия факторов риска).

Очевидно, более сложно выглядит функция дожития для заболеваемости. Это связано с тем, что в отличие от смерти, заболеть в течении жизни можно множеством болезней, одной болезнью многократно и одновременно несколькими болезнями. Функция «здорового» дожития (S^* (*a*, *t*)) будет иметь свой вид, в зависимости от решаемой задачи. Вид функции также можно получить с помощью последовательно-параллельных RBD-диаграмм. ГОСТ также предлагает использовать менее наглядную, но компактную технику логических функций. Если в последовательной структуре, изображенной на рис. 1, обозначить блоки как A, B, C … Z, то эта структура будет моделировать логическую функцию $s = a \cdot b \cdot c \cdot \ldots \cdot z$, где *a*, *b*, *c* и *z* описывают состояния успехов соответствующих блоков, а *s* – состояние успеха соответствующей системы.

Разберем частный случай, лежащий в основе расчетов: требуется найти вероятность того, что в интервале времени [*a*, *t*) не наступит смерть и произвольное первичное онкологическое заболевание *l*, при условии действия вредного фактора *m* радиации (других вредных факторов нет, радиация увеличивает риск только онкологической заболеваемости и смертности). При этом у нас есть функции рисков для всех солидных раков (μ_{0Fs}, μ^*_{Fs})) и лейкозов (μ_{0Fl}, μ^*_{Fl})) и риска смерти от всех причин μ_{0F}. Тогда можно с учетом DDREF записать следующее:

$$a = e^{-\int_a^t (\mu_{0F} - \mu_{0Fs} - \mu_{0Fl})du}, \quad (4)$$

а фоновые риски смерти, связанные с солидными раками и лейкозами, необходимо вычесть из функции риска смерти от всех причин (заболевание наступает раньше смерти от него самого):

$$b = e^{-\int_a^t \mathrm{DDREF}^{-1} \cdot \mu^*_{Fs} du}; \quad (5)$$

$$c = \mathrm{e}^{-\int_a^t \mu^*_{Fl}\,\mathrm{du}} \text{ и } s = a \cdot b \cdot c. \quad (6)$$

Разбор более сложных случаев выходит за рамки цели данной статьи, но ГОСТ [11] позволяет с помощью разного типа соединений между блоками моделировать гораздо более сложные ситуации, изучаемые теорией надежности и эти технологии могут использоваться и в теории риска.

Результаты и обсуждение

В расчётах, результаты которых сведены в табл. 2 и 3, как и в [1], рассматривалось 2 сценария:

- Сценарий 1 – человек получил разовую (кратковременную) дозу *D* в возрасте 20 лет.
- Сценарий 2 – человек хронически облучался со среднегодовой мощностью дозы D/20 в течении 20 лет, начиная с возраста 20 лет.

Набор доз – 200, 400 мЗв (не более 20 мЗв/год при хроническом облучении), набор возрастов, для которых



Функции избыточного риска

μ_{0F} $\mu_{F_{1,1}}$ $\mu_{F_{1,2}}$ $\mu_{F_{N,K}}$

$$S(a, t) = e^{-\int_a^t \mu_{0F}(u)\,du} \cdot \prod_{i,j} e^{-\int_a^t \mu_{F_{i,j}}(u)du} = e^{-\int_a^t \mu_{0F}(u) + \sum_{i,j} \mu_{F_{i,j}}(u)\,du} = \mathrm{e}^{-\int_a^t \mu_F(u)\,du}$$

Рис. 1. RBD-смертность

Рис. 1. RBD-mortality

оценивались радиогенные сокращения «здоровой» жизни при дожитии до возраста – 40, 50, 60 лет.

В процентах оценивалось на сколько больше сокращается «здоровая» жизнь при остром облучении относительно хронического.

В табл. 2 и 3 приведены оценки $\Delta(a)$ – средние значения для группы из N человек определенного возраста, пола, подвергшейся радиационному воздействию с характеристиками, приведенными выше. Произведение $\Delta(a)\cdot N$ – добавочные человеко-годы, проведенные в состоянии радиационно-обусловленных онкологических заболеваний.

Таблица 2

Оценка радиогенного сокращения среднепопуляционной ожидаемой продолжительности жизни без онкологических заболеваний у мужчин в условиях острого (Δос) и хронического (Δхр) радиационного воздействия

Assessment of the radiogenic reduction in the average population-based life expectancy without oncological diseases in men under conditions of acute (Δac) and chronic (Δch) radiation exposure.

Накопленная доза, мЗв	DDREF	Возраст (ОПЗЖ*c*), год								
		40 (27,88)			50 (20,50)			60 (14,42)		
Мужчины										
		Δос	Δхр	%	Δос	Δхр	%	Δос	Δхр	%
200	1	0,16	0,13	23	0,13	0,11	18	0,08	0,07	14
	2		0,06	167		0,06	117		0,03	167
400	1	0,32	0,25	28	0,25	0,22	14	0,16	0,14	14
	2		0,13	146		0,11	127		0,07	129

Примечание: К сожалению, радиационно-эпидемиологические исследования имеют свой предел, что видно по зоне неопределенности, которую создает DDREF (табл. 2 и 3). Обзорная статья [15] содержит описание направлений совершенствования моделей риска. Отмечается, что для решения проблем оценки и управления радиационными рисками необходим междисциплинарный подход. «Сотрудничество между эпидемиологами, биостатистиками, специалистами по анализу данных, врачами и политиками будет иметь ключевое значение для разработки комплексных моделей, учитывающих как биологические эффекты радиации, так и ее социальные последствия»[15]. Из новых направлений, конечно, указывается и искусственный интеллект: «интеграция машинного обучения и искусственного интеллекта открывает многообещающие возможности для улучшения оценки радиационного риска. Эти технологии могут выявлять тонкие закономерности в больших массивах данных, обнаруживать биомаркеры радиационного облучения и поддерживать более индивидуализированные прогнозы риска. Такие инновации могут коренным образом изменить подход к оценке радиационного риска, перейдя от обобщенных оценок к персонализированным».

Выводы

1. Показано, что максимальное сокращение среднепопуляционной ожидаемой продолжительности «здоровой» жизни без онкологических заболеваний (ОПСЖ*c*) за счет радиогенного фактора: составляет у женщин 1,08 года, у мужчин – 0,32 года (более чем в 3 раза ниже).Это связано с тем, что величина радиационно-обусловленного пожизненного риска онкологических заболеваний для женщин выше, чем для мужчин (заболеет большее количество) и с тем, что расчетное ОПСЖ*c* также выше для женщин.
2. При DDREF=1 (DDREF – фактор эффективности дозы и мощности дозы) выраженная в процентах разница между радиогенным сокращением ожидаемой продолжительности «здоровой» жизни при остром облучении и хроническом для возраста 40 лет составляет в среднем 26% у мужчин и 30% у женщин, для возраста 50 лет – 16% и 18%, для возраста 60 лет – 14% и 18%.
3. Применение коэффициента DDREF=2 вместо 1 увеличивает разницу между радиогенным сокращением ожидаемой продолжительности здоровой жизни при остром и хроническом облучении в 2,17–2,67 раза.

Таблица 3

Оценка радиогенного сокращения среднепопуляционной ожидаемой продолжительности жизни без онкологических заболеваний у женщин в условиях острого (Δос) и хронического (Δхр) радиационного воздействия

Assessment of the radiogenic reduction in the average population life expectancy without cancer in women under conditions of acute (Dos) and chronic (Δch) radiation exposure

Накопленная доза, мЗв	DDREF	Возраст, год (ОПЗЖ*c*) , год)								
		40 (35,07)			50 (27,18)			60 (19,82)		
Женщины										
		Δос	Δхр	%	Δос	Δхр	%	Δос	Δхр	%
200	1	0,55	0,42	31	0,35	0,3	17	0,19	0,16	19
	2		0,21	162		0,15	133		0,08	138
400	1	1,08	0,84	29	0,70	0,59	19	0,37	0,32	16
	2		0,42	157		0,3	133		0,16	131

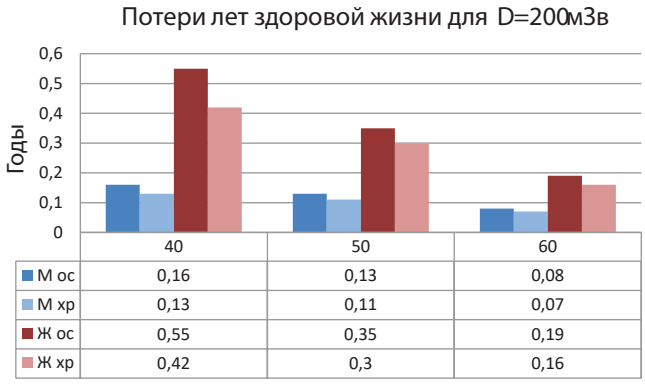


Рис. 2. Графическое представление табл. 2 и 3 для D = 200 мЗв
Fig. 2. Graphical representation of tables 2 and 3 for D = 200 mSv

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дёмин В.Ф., Бирюков А.П., Седанкин М.К., Соловьев В.Ю. Специфика риска радиогенного рака для профессиональных работников // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.2. №65. С. 17-20.
2. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Oxford: ICRP, 2007. 332 p.
3. Karam P.A., Mortazavi S.M.J. The Very High Background Radiation Area in Ramsar, Iran: Public Health Risk or Signal for a Regulatory Paradigm Shift? // VALDOR Symposium Addressing Transparency in Risk Assessment and Decision Making. Stockholm, 10-14 June 2001. Stockholm: Swedish Nuclear Power Inspectoratet, 2001. P.495–502.
4. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т.2. №58. С. 5–21.
5. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 138. Oxford: ICRP, 2018. 68 p.
6. Дёмин В.Ф., Захарченко И.Е. Риск воздействия ионизирующего излучения и других вредных факторов на здоровье человека: методы оценки и практическое применение // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т.1. №53. С. 77–89.

7. Демин В.Ф. Научно-методические аспекты оценки риска // Атомная энергия. 1999. №1. С. 46–63.
8. Demin V.F. Health Risk Assessment and Management: Some Directions of R&D and Practical Use in Russia // PSAM 5 – Probabilistic Safety Assessment and Management: Proceedings of the Intern. Conf. Osaka, Japan, 27.11–01.12.2000 / Ed. by S. Kondo, K. Funita. Tokyo: Universal Academy Press, 2000. V.1. P. 281–287.
9. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report, Vol. I. Annex A. New York: UNSCEAR, 2006. 390 p.
10. Белых Л.Н., Бирюков А.П., Васильев Е.В., Невзоров В.П. Оценки пожизненного радиогенного риска онкологической смертности и заболеваемости // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т.6. №60. С. 20-25.
11. ГОСТ Р МЭК 61078-2021. Надежность в технике. Структурная схема надежности. М.: Российский институт стандартизации, 2023. 118 с.
12. Таблица смертности населения России для календарного года 2014 // Демоскоп Weekly. Электронный ресурс: https://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=56 (Дата обращения: 10.05.2026).
13. Вапник В.Н., Глазкова Т.Г., Кощеев В.А. и др. Алгоритмы и программы восстановления зависимостей. М.: Наука, 1984. 816 с.
14. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров. М.: Наука, 1973. 832 с.
15. Jafarian-Dehkordi Forough, Christoph Hoeschen. Low-Dose Radiation Risk in Medicine: a Look at Risk Models, Challenges, and Future Prospects // Zeitschrift fur Medizinische Physik. 2025. V.35. No.4. P. 393-400. Doi: 10.1016/j.zemedi.2025.07.002.

REFERENCES

1. Dyemin V.F., Biryukov A.P., Sedankin M.K., Solov'yev V.Yu. Specifics of the Risk of Radiogenic Cancer for Professionals. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;2;65:17-20 (In Russ.).
2. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Oxford, ICRP, 2007. 332 p.
3. Karam P.A., Mortazavi S.M.J. The Very High Background Radiation Area in Ramsar, Iran: Public Health Risk or Signal for a Regulatory Paradigm Shift? VALDOR Symposium Addressing Transparency in Risk Assessment and Decision Making. Stockholm, 10-14 June 2001. Stockholm, Swedish Nuclear Power Inspectoratet, 2001. P. 495–502.
4. Koterov A.N. From Very Low to Very High Radiation Doses: New Data on Establishing Ranges and their Experimental and Epidemiological Justifications. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;2;58:5-21 (In Russ.).
5. Recommendation of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 138. Oxford, ICRP, 2018. 68 p.
6. Demin V.F., Zakharchenko I.Ye. The Risk of Exposure to Ionizing Radiation and other Harmful Factors on Human Health: Assessment Methods and Practical Application. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2012;1;53:77-89 (In Russ.).
7. Dyemin V.F. Scientific and Methodological Aspects of Risk Assessment. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 1999;1:46–63 (In Russ.).
8. Dyemin V.F. Health Risk Assessment and Management: Some Directions of R&D and Practical Use in Russia. PSAM 5 – Probabilistic Safety Assessment and Management. Proceedings of the Intern. Conf. Osaka, Japan, 27.11–01.12.2000. Ed. by S. Kondo, K. Funita. Tokyo, Universal Academy Press, 2000. V.1. P. 281–287.
9. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2006 Report, Vol. I. Annex A. New York, UNSCEAR, 2006. 390 p.
10. Belykh L.N., Biryukov A.P., Vasil'yev Ye.V., Nevzorov V.P. Estimates of Lifelong Radiogenic Risk of Cancer Mortality and Morbidity. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;6;60:20–25 (In Russ.).
11. *Nadezhnost' v Tekhnike. Strukturnaya Skhema Nadezhnosti* = Reliability in Engineering. Structural Diagram of Reliability. GOST R IEC 61078-2021. Moscow, Rossiyskiy Institut Standartizatsii Publ., 2023. 118 p. (In Russ.).
12. *Tablitsa Smertnosti Naseleniya Rossii dlya Kalendarnogo Goda 2014* = Russian Institute of Standardization, 2023. Mortality Table of the Population of Russia for the Calendar Year 2014. Demoscope Weekly (In Russ.). URL: https://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=56 (Date of Access: 10.05.2026).
13. Vapnik V.N., Glazkova T.G., Koshcheyev V.A., et al. *Algoritmy i Programmy Vosstanovleniya Zavisimostey* = Algorithms and Programs for Dependency Recovery. Moscow, Nauka Publ., 1984. 816 p. (In Russ.).
14. Korn G., Korn T. *Spravochnik po Matematike dlya Nauchnykh Rabotnikov i Inzhenerov* = Handbook of Mathematics for Scientists and Engineers. Moscow, Nauka Publ., 1973. 832 p. (In Russ.).
15. Jafarian-Dehkordi Forough, Christoph Hoeschen. Low-Dose Radiation Risk in Medicine: a Look at Risk Models, Challenges, and Future Prospects. Zeitschrift fur Medizinische Physik. 2025;35;4:393-400. Doi: 10.1016/j.zemedi.2025.07.002.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

И.Л. Шафранский, М.Н. Зиятдинов, О.Н. Прохорова, А.М. Михайленко, М.Г. Арчегова, А.Р. Туков

О НЕКОТОРЫХ ПОДХОДАХ К ОЦЕНКЕ РАДИАЦИОННОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

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

Контактное лицо: Марат Назифович Зиятдинов, e-mail: zidik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Построение и сравнение биологически мотивированных моделей радиационного риска, основанных на результатах имитационного моделирования возникновения хромосомных повреждений в клетке.
Материал и методы: Использованы статистические данные хромосомных повреждений при различных режимах облучения. В первую очередь рассмотрены варианты острого низкоэнергетического облучения. На основе литературных данных построены кривые выхода двунитевых разрывов, а также кривые выхода хромосомных аберраций с учетом подбора констант процесса репарации. В качестве альтернативной использована модель подсчета хромосомных аберраций при данной дозе с использованием алгоритма восстановления двунитевых разрывов ДНК как пространственно-зависимого процесса, в котором свободные концы соединяются со скоростью, определяемой как обратный квадрат расстояния между концами разрывов, скорректированный на параметр, определяющий характеристическую скорость соединения. При фиксации среднего числа разрывов, равным ожидаемому уровню взаимодействия, рассчитывалась общая вероятность правильной репарации как функции числа разрывов и рекомбинационного радиуса.
Результаты: На основе числа неправильно репарированных клеток (клеток с транслокациями), полученное как по модели репарации двойных разрывов, так и по данным научных источников, предложена модель оценки радиационного риска как модель динамики радиационно-инициированных злокачественных клеток (вариант TSCE – модели).

Ключевые слова: *двунитевые разрывы, радиационный риск, злокачественные новообразования, двухстадийная модель*

Для цитирования: Шафранский И.Л., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Арчегова М.Г., Туков А.Р. О некоторых подходах к оценке радиационного риска возникновения злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 115–121. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

I.L. Shafransky, M.N. Ziyatdinov, O.N. Prokhorova, A.M. Mikhaylenko, M.G. Archegova, A.R. Tukov

Approaches to Assessment of the Radiation Cancer Risk

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

Contact person: M.N. Ziyatdinov, e-mail: zidik@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To construct and compare biologically motivated models of radiation risk based on the results of simulation modeling of chromosomal damage in cells.
Material and methods: This study utilized data on chromosomal damage under various irradiation regimens. Primarily, acute low-energy irradiation was considered. Based on literature data, double-strand break yield curves were constructed, as well as chromosomal aberration yield curves, taking into account the selection of repair process constants. As an alternative, a model for calculating chromosomal aberrations at a given dose was used, using an algorithm for repairing double-strand DNA breaks as a space-dependent process in which free ends are joined at a rate determined as the inverse square of the distance between the ends of the breaks, adjusted for a parameter determining the characteristic joining velocity. With the average number of breaks fixed equal to the expected interaction level, the overall probability of correct repair was calculated as a function of the number of breaks and the recombination radius.
Results: Based on the number of incorrectly repaired cells (cells with translocations), obtained both from the double-strand break repair model and from scientific sources, a model for assessing radiation risk was proposed as a model of the dynamics of these initiated cells (a variant of the TSCE model).

Keywords: *double strand breaks, risk assessment, malignant neoplasms, two-stage expansion model*

For citation: Shafransky IL, Ziyatdinov MN, Prokhorova ON, Mikhaylenko AM, Archegova MG, Tukov AR. Approaches to Assessment of the Radiation Cancer Risk. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):115–121. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-115-121

Введение

В начале 80-х годов прошлого столетия научные приоритеты в радиобиологии стали концентрироваться на фундаментальных исследованиях механизмов биологического действия малых доз ионизирующего излучения (ИИ), для которых основными являются стохастические (вероятностные) отдалённые последствия действия радиации. Это обусловлено тем, что в результате развития атомной энергетики, широкого внедрения в медицинскую практику новых технологий диагностики и лечения с использованием лучевых методов, расширился круг лиц, имеющих по характеру своей профессиональной деятельности или как пациенты, контакт с источниками ионизирующего излучения [1, 2]. Достаточно большие группы населения вынуждены проживать в регионах, где радиационный фон повышен [1, 3]. Поэтому пробле-

ма влияния малых доз облучения на здоровье населения на многие годы останется в сфере внимания онкологов, эпидемиологов, медицинских генетиков, руководителей органов здравоохранения, поскольку реализация стохастических эффектов теоретически возможна при сколь угодно малой дозе облучения. В этой связи возникло понятие практического порога и концепция социально-приемлемого риска, который составляет 5 случаев на 100 тыс. и 1 случай на 100 тыс. соответственно для профессионалов и населения за год [4].

Среди исследователей обсуждался вопрос о так называемом практическом пороге облучения [5, 6]. Решение этого вопроса связано с серьезными научными и методическими трудностями, в первую очередь, в точной оценке поглощенной дозы, а также в оценке различия радиационного и спонтанного риска в случае минимальных стохастических атрибутивных эффектов.

Современное представление о классификации диапазонов доз представлено в различных работах [7–9]. Предложено следующее деление. Очень малые дозы (10–20 мЗв или мГр) – не вызывают заметных клинических эффектов, риск стохастических последствий статистически трудно уловим. Малые дозы (100–200 мЗв или мГр) – не отмечено детерминированных пороговых патологий. Средние дозы (от сотен мГр до 1–2 Гр) – характерны первые признаки угнетения кроветворения и функциональные сдвиги. Большие дозы (свыше 2 Гр) – вызывают острую лучевую болезнь, некрозы и гибель тканей. Биологические эффекты различных диапазонов доз исследуются на основе данных радиобиологии. При этом декларируется отказ от жестких догм, обосновывается необходимость точного научного разделения эффектов низких и высоких доз для правильной оценки рисков при медицинской диагностике и аварийных ситуациях.

В этом контексте возможно построение модели оценки риска от момента первичного повреждения, то есть, хромосомной аберрации после радиационного облучения. Число аберраций после неправильного восстановления ДНК для данного вида ткани может быть рассчитано методом Монте-Карло по современным большим имитационным моделям типа Patrack или Giant 4. При этом сама модель также должна описывать процесс неопластической транформации клетки, инициированной в момент облучения [10].

Моделирование и компьютерная симуляция играют ключевую роль в количественной оценке генетических эффектов ИИ в настоящее время. Вычислительные алгоритмы, известные как методы Монте-Карло, используют методы случайной выборки для получения численных результатов при решении подобных исследуемых задач. Такие программы как Patrac, Fluca, Penelope и другие позволяют изучать сложные процессы повреждения ДНК на каждом элементарном этапе от физического взаимодействия, происходящего в ядре клетки, до клеточного ответа. С высокой точностью можно рассчитать распределение актов взаимодействия внутри ядра и структуру трека, то есть оценить количество таких событий на единицу дозы в заданном объёме за определенный промежуток времени. На основе таких расчетов по облучению клеток разными видами излучения возникает новая информация о характере повреждений ДНК. Это позволяет более детально и эффективно описать процесс дальнейшей репарации [11–12].

Хорошо известно, что структура радиационных треков и детальная организация ДНК и хроматина имеют важное значение для биологических эффектов клеток [13–15]. Радиобиологическая модель должна включать точное моделирование треков частиц, моделирование радиолиза воды и детальную организацию субъядерной ДНК и хроматина. Результаты моделирования выхода генетических эффектов представлены в многочисленных работах [13–15].

Результаты моделирования хорошо согласуются с экспериментальными кривыми зависимости эффекта от дозы, представленными в научной литературе, что подтверждает обоснованность как принятых допущений, так и методов моделирования.

Таким образом, на обширной базе полученных новых данных по воздействию ИИ на геном, включая оценку численности двойных разрывов ДНК, оценку сложных кластерных повреждений, появилась возможность компьютерной имитации различных вариантов процессов репарации. В случае ИИ с низкой ЛПЭ основной интерес представляют модели репарации DSB (двойных разрывов) ДНК [16]. Модели во временном измерении имитируют процессы быстрой и медленной репарации разрывов, что биологически соответствует двум типам репарации NHEJ и HR соответственно. Быстрая репарация сшивает одиночные DSB, медленная – кластерные повреждения. Практический интерес представляет репарация именно кластерных повреждений, поскольку одиночные DSB система репарирует практически без ошибок. Допущения таких моделей репарации сводятся к тому, что в образовании аберраций, то есть неправильной репарации, могут участвовать в основном кластерные – и, следовательно, тяжелые разрывы ДНК (так называемые сложные повреждения, CL), а взаимодействовать и образовывать обмены могут лишь свободные концы разрывов, расположенные в соседних хромосомных доменах (территориях).

Как правило, модели репарации представляют собой либо систему дифференциальных уравнений [Sakata, 13], либо имитационные модели, основанные на методе Монте-Карло, такие как Giant 4 DNA [15]. Вместе с тем, существенную область исследования занимают модели оценки числа хромосомных аберраций, основанные на оценке геометрии распределения двунитевых разрывов по ядру с использованием минимального набора параметров. Именно такая модель рассмотрена в данном исследовании. Для сравнения или валидации модели приведены модельные кривые, рассчитанные методом Монте-Карло на больших имитационных моделях, выражающие значения выхода двунитевых разрывов, а также уравнения выхода аберраций в зависимости от дозы облучения. Оба этих подхода позволяют построить непротиворечивую связь между числом аберраций на клетку и дальнейшей неопластической трансформацией клетки, что уже в свою очередь позволит оценить дозовую составляющую в данных по отдельным (радиационно-зависимым) нозологиям.

Развитие рака из инициированной клетки – многостадийное и крайне редкое событие. Из ~10^{14} спонтанно трансформированных клеток, постоянно присутствующих в организме, стадии прогрессии до конца жизни достигнет лишь одна на 4–6 человек [17]. Чтобы процесс был запущен в данное время, флюктуация числа трансформированных клеток в участке ткани должна при этом случайно превысить определенный уровень, при котором одна из множества таких клеток преодолеет защитные барьеры организма [18–19].

Самые ранние подходы к математическому моделированию этапов канцерогенеза начались в начале 1950-х гг. C.O. Nordling и P. Stocks предположили, что для карцином заболеваемость изменяется в зависимости от

возраста, для чего необходимы несколько последовательных мутаций в клетке [20, 21].

Это было количественно описано P. Armitage и R. Doll в одной из самых известных моделей рака – многоступенчатой модели, которая учитывает связь между возрастом и заболеваемостью раком [22].

Современные математические модели канцерогенеза описывают пролиферацию, дополнительные мутации, апоптоз и дифференцировку промежуточных клеток. Наиболее известна модель TSCE (two stage clonal expansion). В данном случае, стадия инициации уже реализована, описываются поэтому стадия клональной экспансии и стадия малигнизации (когда одна из промежуточных клеток претерпевает вторую мутацию).

Материал и методы

Данные о дозах внешнего облучения ликвидаторов, мужчин, различных годов пребывания в 30-км зоне ЧАЭС представлены в табл. 1. В регистре имеются данные о полученных дозах в отношении 64,6% ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Наибольшая обеспеченность данными отмечена в отношении ликвидаторов, посещавших 30-км зону в 1988 г. – 74,3%, наименьшая – 37,0% у ликвидаторов, посещавших 30-км зону в 1990 г.

Таблица 1

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения (мужчины)

Provision of Chernobyl accident liquidators with data on external radiation doses

Годы въезда	Всего	Из них есть данные по дозе		Среднее мЗв
		Число ликвидаторов	Удельный вес, %	
1986–1990	18308	12706	69,4	55,3
1986	10692	7276	68,1	75,1
1987	4717	3372	71,5	33,7
1988	1852	1376	74,3	25,9
1989	793	564	71,1	17,0
1990	254	96	37,0	12,6

В табл. 2 представлены некоторые характеристики обобщённой БД Регистра по пяти дозовым группам.

Таблица 2

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения по дозовым стратам, включая профессиональную дозу (мужчины)

Provision of Chernobyl accident liquidators with data on external radiation doses, including professional doses by strata (males)

Ликвидаторы с дозой ЧАЭС			Ликвидаторы с учётом проф. дозы		
Дозовая группа мЗв	Число ликвидаторов	Средняя доза мЗв	Дозовая группа	Число ликвидаторов	Среднее мЗв
0,1–4,9	2867	2,23	0,1–5,9	2925	2,6
5,0-12,9	2237	7,95	6,0–16,7	2224	10,3
13,0–35,1	2492	21,70	17,0–48,8	2468	30,4
36,0–98,8	2516	62,30	49,0–120,5	2482	80,3
99,0–1478,5	2554	181,80	121–1985,6	2567	228,4

В структуре суммарных доз, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне и в процессе профессиональной деятельности, 48% составляют дозы до 100 мЗв; 6% ликвидаторов имеют дозы, превышающие 500 мЗв.

В табл. 3 предоставлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных в ходе ликвидации аварии на ЧАЭС и на рабочих местах предприятий атомной промышленности.

Таблица 3

Сравнительное распределение внешних доз в зависимости от места облучения

Comparative distribution of external doses depending on the place of irradiation

Место получения дозы	Средняя доза, мЗв	Минимальная доза, мЗв	Максимальная доза, мЗв
ЧАЭС	55,3	0,1	1478,50
Предприятия и организации атомной промышленности	180,8	0,1	1832,40

В качестве исходного пункта оценки риска было взято число транслокаций (аберраций) после процесса репарации в пересчете на клетку при редкоионизирующем облучении. Для этого были использованы данные по числу двунитевых разрывов в пересчете на клетку на единицу дозы. Смоделирована кинетика восстановление двунитевых разрывов как пространственно-зависимый процесс, в котором свободные концы соединяются со скоростью, определяемой как $\zeta(d) \propto \exp(-d^2/2\sigma^2)$, где d – разделение между концами разрывов, а σ – характеристическая скорость соединения. Этот коэффициент применяется как к правильному совпадающему концу (т.е. другому парному свободному концу, созданному тем же DSB), так и к неправильному сопоставлению со свободными концами от других DSB. Эта модель предпочтительнее для правильного воссоединения, так как разделение свободных концов ДНК, создаваемых одним DSB, невелико ($d \approx 0$), но вероятность неправильной репарации увеличивается по мере увеличения числа дополнительных DSB [11, 12].

Таким образом, согласование концов и правильное восстановление зависит от суммы $exp(d, \sigma)$ по всем DSB. Хотя это может быть легко реализовано в модели Монте-Карло для выборки, аналитическое (математическое) выражение для оценки скорости процесса ценно, поскольку оно значительно повышает эффективность последующих расчетов.

На основе этой модели была получена оценка эффекта взаимодействия двух случайных DSB среди всех возможных DSB по всему объему ядра, и эта вероятность перекрытия зависит только от значений коэффициента перекрытия σ и ядерного радиуса R. Фиксируя среднее число разрывов из исходных данных, равным ожидаемому уровню взаимодействия, можем рассчитать общую вероятность правильной репарации как функцию числа разрывов и рекомбинационный радиус.

$$\mathrm{PCorrect} = [1 - exp(-\eta(N_0, R, \sigma)] / \eta(N_0, R, \sigma), \qquad (1)$$

где $\eta(N_0, R, \sigma) = \rho \times \Theta(R, \sigma) \times \omega(R, \sigma)$, ρ – плотность распределения DSB, $\Theta(R, \sigma)$ – усредненный уровень взаимодействия двух DSB по всему объему ядра, $\omega(R, \sigma)$ – константа масштабирования.

Канцерогенез рассматривается как конечный результат специфических, необратимых, скорость-лимитирующих (пользуясь терминологией химической кинетики) и наследуемых событий в геноме, то есть на уровне клетки. Предполагается, что все раки, как спонтанные, так и радиационно-индуцированные, моноклональны по природе, то есть злокачественные опухоли происходят из одной злокачественной клетки-предшественника. Каждая стволовая клетка (мишень) в ткани становится

злокачественно трансформированной независимо от остальных стволовых клеток-мишеней [23–25].

Именно таким образом, имея число неправильно репарированных «дозовых» клеток (клеток с транслокациями в «критических» областях генома), полученное по модели репарации двойных разрывов, и опираясь на динамику этих инициированных клеток как функцию второй мутации и индекса пролиферации (вариант TSCE – модели), была ранее построена функция риска для дозовой составляющей заболеваемости злокачественными новообразованиями [26]. Вторая мутация (в определениях модели TSCE), переводящая клетку в разряд злокачественных, играет основную роль в формировании так называемой функции риска или, другими словами, дозово-реализованной заболеваемости. Функция риска, конкретно ее дозовая составляющая, имеет следующий вид [26]:

$$h(a,d)=\frac{\mu\times n(d)\times(\gamma+2q)\times 2\times exp[(\gamma+2q)\times(a-a(e))]}{\{\gamma+q+q\times exp[(\gamma+2q)(a-a(e))]\}^2}, \quad (2)$$

где μ – скорость второй мутации, d – доза на клетку, n – число клеток с аберрацией по выбранному гену (локусу) для данной дозы, $a(e)$ – возраст на момент облучения, a – текущий возраст follow up периода, γ, q – фиктивные переменные.

Последние две переменные имеют следующий физический смысл.

$$\gamma=\alpha-\beta-\mu, \quad (3)$$

где α – скорость пролиферации инициированных клеток, β – скорость апоптоза или дифференцировки.

$$q=(sqrt(\gamma 2+4\alpha\mu)-\gamma)/2 \quad (4)$$

Функция правдоподобия имеет следующий вид:

$$-ln(L)=\sum_i[m_i-n_i+n_i\times ln(n_i/m_i)], \quad (5)$$

где m_i – ожидаемое число случаев, n_i – наблюдаемое число случаев.

Большинство анализов данных по лицам, пережившим атомную бомбардировку, проводилось с использованием моделей TSCE, в которых излучение действует только как инициатор и вызывает мгновенное увеличение скорости инициирования, пропорциональное дозе:

$$\lambda_1(a,d)=\lambda_1(a)+c\times d\times\delta(a-a_e), \quad (6)$$

где $\lambda_1(a,d)$ – скорость инициации, $\lambda_1(a)$ – спонтанная скорость инициации, $c\times d\times\delta(a-a_e)$ – мгновенный скачок инициации при дозовом воздействии, $\delta(a-a_e)$ – дельта-функция, a, a_e – текущий возраст и возраст в момент облучения соответственно.

Результаты приведены в табл. 4.

Данные табл. 4 позволяют сделать предположение, что число вновь образованных дозово-инициированных клеток при пересчете на единицу дозы одинаково пропорционально спонтанной инициации в разные возраста на момент облучения в случае мужчин. Увеличение этого отношения в два раз (ЗНО легких у мужчин) может быть связано с корреляцией с курением.

Результаты и обсуждение

На рис. 1, 2 и 3 представлены данные по числу двойных разрывов ДНК в зависимости от дозы облучения на клетку и число транслокаций после процесса репарации,

Таблица 4

Отношение скорости радиационно-индуцированной инициации к спонтанной инициации для органной эквивалентной дозы в 1 Зв в зависимости от возраста по отдельным группам злокачественных новообразований для лиц, переживших атомную бомбардировку

The ratio of the rate of radiation-induced initiation to spontaneous initiation for an organ-equivalent dose of 1 Sv, depending on age by individual groups of malignant neoplasms for individuals who survived the atomic bombardment

Орган	Пол	$\Delta\lambda_1$ (1 Зв)/$\lambda_1(0)$		
		$a_e=5$	$a_e=30$	$a_e=45$
Легкие	Мужчины	11	15	19
	Женщины	25	208	804
Желудок	Мужчины	8	8	8
	Женщины	53	28	22

подсчитанные как по модели, так и взятые из научных источников.

Первый рисунок демонстрирует линейный рост числа двунитевых разрывов от дозы облучения, приходящееся на одну клетку. При дозе в 1 Гр, как следует из графика, число разрывов составляет около 30.

После процесса репарации число аберраций может составлять от 0,2 до 0,6 на одну клетку в зависимости от различных характеристик, в частности, диаметра ядра, а также радиуса рекомбинации, который определяет характер взаимодействия свободных концов хромосом (рис. 2).

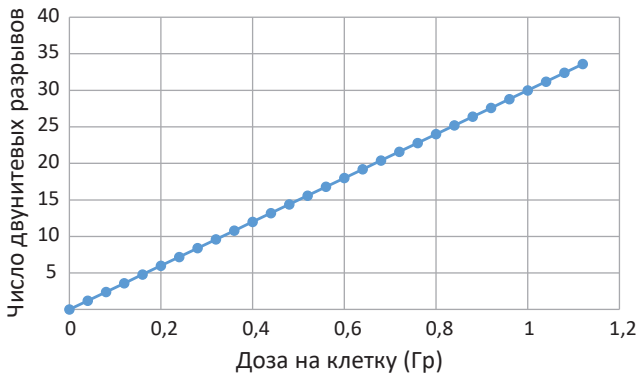


Рис. 1. Число двунитевых разрывов на клетку

Fig. 1. The number of double-strand breaks per cell

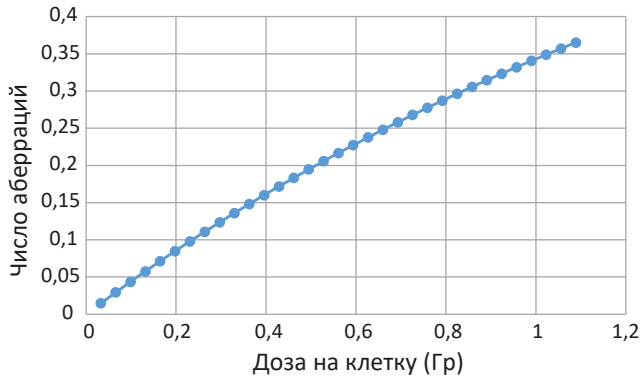


Рис. 2. Число аберраций на клетку, рассчитанное по модели восстановления двунитевых разрывов

Fig. 2. The number of aberrations per cell, calculated using the model of double-strand break repair

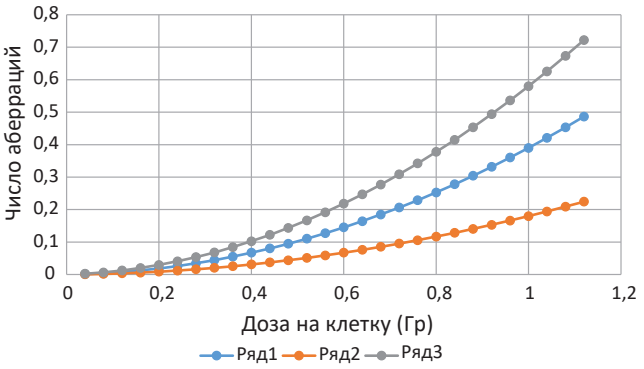


Рис. 3. Число аберраций на клетку в зависимости от дозы, рассчитанные по модели Монте Карло. Варианты кривых определяются диаметром ядра и константой рекомбинации

Fig. 3. The number of aberrations per cell as a function of dose, calculated using the Monte Carlo model. The curve variants are determined by the nucleus diameter and the recombination constant

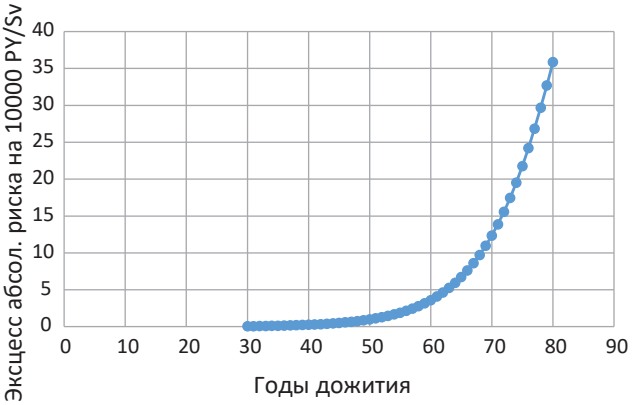


Рис. 4. Модельная кривая эксцесса абсолютного риска, рассчитанная по уравнению (2). Доза внешнего облучения составляет 1 Зв. Мужчины. Возраст на момент облучения 30 лет

Fig. 4. Model curve of the excess of absolute risk, calculated using equation (2). The external radiation dose is 1 Sv. Men. Age at the time of exposure: 30 years

Таким образом, исходя из величины числа аберраций на одну клетку, полученную либо экспериментальным путем, либо рассчитанной аналитически, далее можно предположить, что все стволовые клетки имеют такое число аберраций. Вероятность попадания такой аберрации в чувствительный объем клетки (область определенной группы генов, ответственных за данную патологию) зависит от величины этого объема, который выбирается исходя из конкретной патологии, а также общих принципов инициации клетки.

Если принять во внимание ген TP 53, его величина составляет около 20 тысяч пар нуклеотидов. При облучении дозой низкоэнергетического спектра величиной в 1 Гр вероятность его повреждения крайне мала и составляет $1{,}5\times10^{-6}$, исходя из сопоставления размеров генома и самого гена и числа аберраций, приходящихся на одну клетку. Тогда число стволовых клеток по данному виду злокачественного новообразования полностью определяет дальнейший риск развития дозово-индуцированной составляющей исследуемого заболевания.

На рис. 4 представлена модельная кривая. Константы клеточной кинетики взяты из источника (Jacob, Prokic, 2003) [27]. Число стволовых клеток с аберрацией по выбранному гену определено исходя из отношения величины гена TP 53 к общей величине генома.

Подобные подходы, основанные на биологически мотивированных константах, позволяют имитировать процесс кинетики клетки, задавая разные сценарии и используя различные допущения. Это позволяет глубже взглянуть в процесс трансформации клетки под воздействием радиационного излучения, а также уменьшить число фитируемых (варьируемых) констант.

Заключение

Внимание к влиянию на здоровье малых доз приводит к логическому заключению, что оценка риска все больше будет базироваться на использовании биологически мотивированных подходах и на механизменных моделях, поскольку эпидемиологические исследования в данной области недостаточны по статистической мощности. Другое направление, связанное с затратными ресурсными вычислительными проблемами и высоким уровнем компетенции, – переход на моделирование всех стадий процесса дозового воздействия на геном с помощью пошагового моделирования на базе имитационных моделей (вычислительные комплексы Penelope, Geant4 и др.).

Полученные результаты, хотя они и предварительные, могут быть использованы при разработке регламентов радиационной безопасности лиц, имеющих отношение к работе с источниками ионизирующего излучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алексахин Р.М. Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. №4. С. 25-31.
2. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of Selected Health Effects and Inference of Risk Due to Radiation Exposure. New York: United Nations, 2020. P. 21–192.
3. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection // Annals of the ICRP. 2007. V.37. No.3-4. 332 p.
4. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры. М.: ИздАТ, 2001. 751 с.
5. Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes: 2 Vol. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York: United Nations, 2008. 2. Annex C: Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation. 80 p.
6. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. М.: Высш. школа, 2004. 549 с.
7. Кеирим-Маркус И.Б. Особенности лучевого канцерогенеза у человека при малых дозах и малой мощности дозы // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т.38. №5. С. 672-683.
8. NCRP Commentary No 27. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection. National Council on Radiation Protection and Measurements: Bethesda, MD, 2018. 87 p.
9. Рождественский Л.М. Радиобиологический анализ оценок канцерогенного риска в радиационно-эпидемиологических исследованиях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т.48. №4. С. 389-408.
10. Рябухин Ю.С. Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1998. Т.43. №1. С. 37-42.

11. Калистратова В.С., Булдаков Л.А. Уровни доз от инкорпорированных радионуклидов и внешнего облучения, не вызывающих развития бластомогенных эффектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т.54. №6. С. 24-29.
12. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т.54. №3. С. 5-26.
13. Бурлакова Е.Б., Голощапов А.Н., Жижина Г.П. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в «малых» дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39. №1. С. 26-34.
14. Booz J., Feinendegen L. A Microdosimetric Understanding of Low-Dose Radiation Effects // Internat. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Chem. Med. 1988. V.53. No.1. P. 13-21.
15. Cuttler J.M. Resolving the Controversy Over Beneficial Effects of Ionizing Radiation. The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health: Proceedings of the First International Symposium Held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines. France, 17-18 June 1999. Amsterdam, New York: WONUC, 2000. P. 463-471.
16. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-Seventh Session, Includes Scientific Report: Summary of Low-Dose Radiation Effects on Health. New York: United Nations, 2011. 106 p.
17. Javorovski Z.A. Realistic Assessment of Chernobyl`s Health Effects – 21th Century Science and Technology // Atom Energy. 1998. V.86. No.2. P. 140-150.
18. Brenner D. Did Radiobiology Play a Useful Role in the Recent BEIR VI Report // Abstract in Radiation Research. 1999. V.161. No.1. P. 95-96.
19. Mettler F.A., Upton AC. Medical Effects of Ionizing Radiation. Ch. 4. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. 250 p.
20. Радиационная безопасность. Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60 МКРЗ, ч. 2. М.: Энергоатомиздат, 1994. 260 с.
21. Кеирим-Маркус И.Б. Эквидозиметрия. М.: Атомиздат, 1980. 191 с.
22. Nordling C.O. A New Theory on Cancer-Inducing Mechanism // Br. J. Cancer. 1953. No.7. P. 68–72. PubMed: 13051507.
23. Stocks P. A Study of the Age Curve for Cancer of the Stomach in Connection with a Theory of the Cancer Producing Mechanism // Br. J. Cancer. 1953. No.7. P. 407–417. PubMed: 13126381.
24. Armitage P., Doll R. The Age Distribution of Cancer and a Multi-Stage Theory of Carcinogenesis. Br. J. Cancer. 1954. No.8. P. 1–12. PubMed: 13172380.
25. Knudson A.G. Jr. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retino-Blastoma // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1971. No.68. P. 820–823. PubMed: 5279523.
26. Moolgavkar S.H. The Multistage Theory of Carcinogenesis and the Age Distribution of Cancer in Man // J. Natl Cancer Inst. 1978. No.61. P. 49–52. PubMed: 276637.
27. Moolgavkar S.H., Venzon D. Two-Event Models for Carcinogenesis: Incidence Curves for Childhood and Adult Tumors // Math. Biosci. 1979. No.47. P. 55–77.
28. Heidenreich W.F. On the Parameters of the Clonal Expansion Model // Radiat. Environ. Biophys. 1996. No.35. P. 127–129. PubMed: 8792461.
29. McMahon S.J., Schuemann J., Paganetti H., Prise K.M. Mechanistic Modelling of DNA Repair and Cellular Survival Following Radiation-Induced Damage // Sci Rep. 2016. No.6. P. 33290. Doi: 10.1038/srep33290.
30. Филюшкин И.В., Петоян И.М. Теория канцерогенного риска воздействия ионизирующего излучения. М.: Атомиздат, 1988. 160 с.

REFERENCES

1. Aleksakhin R.M. Radiation Doses for Humans and Biota in the Modern World: Status and Some Current Issues. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;4:25-31 (In Russ.).
2. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of Selected Health Effects and Inference of Risk Due to Radiation Exposure. New York, United Nations, 2020. P. 21–192.
3. International Commission on Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP. 2007;37;3-4:332.
4. Aleksakhin R.M., Buldakov L.A., Gubanov V.A. *Krupnyye Radiatsionnyye Avarii: Posledstviya i Zashchitnyye Mery* = Major Radiation Accidents: Consequences and Protective Measures. Moscow, IzdAT Publ., 2001. 751 p. (In Russ.).
5. Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes: 2 Vol. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. New York, United Nations, 2008. 2. Annex C: Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation. 80 p.
6. Yarmonenko S.P. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh* = Radiobiology of Humans and Animals. Textbook Manual. Moscow, Vysshaya Shkola Publ., 2004. 549 p. (In Russ.).
7. Keirim-Markus I.B. Features of Radiation Carcinogenesis in Humans at Low Doses and Low Dose Rates. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1998;38;5:672-683 (In Russ.).
8. NCRP Commentary No 27. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear-Nonthreshold Model and Radiation Protection. National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, MD, 2018. 87 p.
9. Rozhdestvenskiy L.M. Radiobiological Analysis of Carcinogenic Risk Assessments in Radiation-Epidemiological Studies. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2008;48;4:389-408 (In Russ.).
10. Ryabukhin Yu.C. Methodological Difficulties in Studying Health Indicators at Low Levels of Irradiation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 1998;43;1:37-42 (In Russ.).
11. Kalistratova V.C., Buldakov L.A. Dose Levels from Incorporated Radionuclides and External Irradiation that do not Cause the Development of Blastogenic Effects. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54;6:24-29 (In Russ.).
12. Koterov A.N. Low Doses and Low Dose Rates of Ionizing Radiation: Regulation of Ranges, Criteria for Their Formation, and the Realities of the 21st Century. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54;3:5-26 (In Russ.).
13. Burlakova Ye.B., Goloshchapov A.N., Zhizhina G.P. New Aspects of the Patterns of Effect of Low-Intensity Irradiation in "Low" Doses. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;1:26-34 (In Russ.).
14. Booz J., Feinendegen L. A Microdosimetric Understanding of Low-Dose Radiation Effects. Internat. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Chem. Med. 1988;53;1:13-21.
15. Cuttler J.M. Resolving the Controversy Over Beneficial Effects of Ionizing Radiation. The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health: Proceedings of the First International Symposium Held at the University of Versailles, Saint Quentin en Yvelines. France, 17-18 June 1999. Amsterdam, New York, WONUC, 2000. P. 463-471.
16. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-Seventh Session, Includes Scientific Report: Summary of Low-Dose Radiation Effects on Health. New York, United Nations, 2011. 106 p.
17. Javorovski Z.A. Realistic Assessment of Chernobyl`s Health Effects – 21th Century Science and Technology. Atom Energy. 1998;86;2:140-150.
18. Brenner D. Did Radiobiology Play a Useful Role in the Recent BEIR VI Report. Abstract in Radiation Research. 1999;161;1:95-96.

19. Mettler F.A., Upton AC. Medical Effects of Ionizing Radiation. Ch. 4. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995. 250 p.
20. *Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Radiation Safety. ICRP Recommendations 1990. ICRP Publication 60, Part 2. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1994. 260 p. (In Russ.).
21. Keirim-Markus I.B. *Ekvidozimetriya* = Equidosimetry. Moscow, Atomizdat Publ., 1980. 191 p. (In Russ.).
22. Nordling C.O. A New Theory on Cancer-Inducing Mechanism. Br. J. Cancer. 1953;7:68–72. PubMed: 13051507.
23. Stocks P. A Study of the Age Curve for Cancer of the Stomach in Connection with a Theory of the Cancer Producing Mechanism. Br. J. Cancer. 1953;7:407–417. PubMed: 13126381.
24. Armitage P., Doll R. The Age Distribution of Cancer and a Multi-Stage Theory of Carcinogenesis. Br. J. Cancer. 1954;8:1–12. PubMed: 13172380.
25. Knudson A.G. Jr. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retino-Blastoma. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1971;68:820–823. PubMed: 5279523.
26. Moolgavkar S.H. The Multistage Theory of Carcinogenesis and the Age Distribution of Cancer in Man. J. Natl Cancer Inst. 1978;61:49–52. PubMed: 276637.
27. Moolgavkar S.H., Venzon D. Two-Event Models for Carcinogenesis: Incidence Curves for Childhood and Adult Tumors. Math. Biosci. 1979;47:55–77.
28. Heidenreich W.F. On the Parameters of the Clonal Expansion Model. Radiat. Environ. Biophys. 1996;35:127–129. PubMed: 8792461.
29. McMahon S.J., Schuemann J., Paganetti H., Prise K.M. Mechanistic Modelling of DNA Repair and Cellular Survival Following Radiation-Induced Damage. Sci Rep. 2016;6:33290. Doi: 10.1038/srep33290.
30. Filyushkin I.V., Petoyan I.M. *Teoriya Kantserogennogo Riska Vozdeystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya* = Theory of Carcinogenic Risk of Exposure to Ionizing Radiation. Moscow, Atomizdat, 1988. 160 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: 20.04.2026. Принята к публикации: 25.05.2026.

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: 20.04.2026. Accepted for publication: 25.05.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-122-126

М.С. Кани, Ю.С. Пышкина

РОЛЬ МРТ В ПЛАНИРОВАНИИ И ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА ПОСЛЕ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УСТАНОВКЕ «ГАММА-НОЖ»

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

Контактного лица: Юлия Сергеевна Пышкина, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить эффективность стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» методом магнитно-резонансной томографии у пациентов с аденомами гипофиза (АГ).
Материал и методы: Проведено ретроспективное одноцентровое исследование серии последовательных клинических случаев. В исследование включено 19 пациентов с АГ, проходивших лечение в период с ноября 2023 г. по декабрь 2025 г., в том числе 15 женщин (78,9%) и 4 мужчины (21,1%), средний возраст обследуемых составил 58,7 лет (диапазон 41–75 лет). Ранее хирургическое лечение (эндоскопическая эндоназальная транссфеноидальная операция) в анамнезе было выполнено 78,9 % (*n*=15) пациентов. Всем пациентам СРХ проводилась на установке «Гамма-нож» (модель Leksell Gamma Knife). Всем обследуемым проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с использованием T_1-взвешенных изображений (ВИ); T_2-ВИ; T_1-ВИ с контрастным веществом; T_1-ВИ с контрастным веществом с подавлением МР-сигнала от жировой ткани. Оценка объемов АГ проводилась с использованием программного обеспечения Leksell GammaPlan методом ручного оконтуривания мишени на T_1-ВИ с контрастным усилением.
Результаты: После стереотаксической радиохирургии объем АГ составлял 0,431–19,785 см^3 (в среднем 6,73 см^3). Средняя разница между объёмами мишени перед СРХ и на контрольной МРТ ГМ составила 1,99 см^3, что является статистически значимым ($p < 0,05$). У одного пациента (5,3%) образование уменьшилось вдвое. У остальных (*n*=18, 94,7%) рост АГ остановился. У всех обследуемых за период наблюдения не были отмечены ухудшение неврологических симптомов и появление новых.
Заключение: Стереотаксическая радиохирургия на аппарате «Гамма-нож» под контролем МРТ является безопасным и эффективным методом лечения АГ, обеспечивающим контроль роста опухоли у подавляющего большинства пациентов и статистически значимое уменьшение ее объема. Применение стандартизированных МРТ-протоколов на этапах планирования и динамического наблюдения является обязательным условием достижения оптимальных клинических результатов.

Ключевые слова: *стереотаксическая радиохирургия, гамма-нож, аденома гипофиза, магнитно-резонансная томография*

Для цитирования: Кани М.С., Пышкина Ю.С. Роль МРТ в планировании и динамическом наблюдении за пациентами с аденомами гипофиза после радиохирургического лечения на установке «Гамма-нож» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 122–126. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-122-126

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-122-126

M.S. Kani, Yu.S. Pyshkina

MRI in Planning and Follow-up of Pituitary Adenomas after Gamma Knife Radiosurgery

Samara State Medical University, Samara, Russia

Contact person: Yu.S. Pyshkina, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of Gamma Knife stereotactic radiosurgery under magnetic resonance imaging guidance in patients with pituitary adenomas.
Material and methods: A retrospective, single-center case series study was conducted. The analysis included 19 patients with pituitary adenomas treated between November 2023 and December 2025, comprising 15 women (78.9%) and 4 men (21.1 %), with a median age of 58.7 years (range, 41–75 years). A prior surgical procedure (endoscopic endonasal transsphenoidal surgery) had been performed in 78.9 % (*n*=15) of patients. All patients underwent stereotactic radiosurgery (SRS) on a Leksell Gamma Knife unit. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed in all subjects using T_1-weighted images (WI); T_2-WI; contrast-enhanced T_1-WI; and contrast-enhanced T_1-WI with fat-signal suppression. Pituitary adenoma volumes were assessed using the Leksell GammaPlan software by manual contouring of the target on contrast-enhanced T_1-WI.
Results: Following stereotactic radiosurgery, pituitary adenoma volumes ranged from 0.431 to 19.785 cm³ (mean, 6.73 cm³). The mean difference between target volumes before SRS and on follow-up MRI of the brain was 1.99 cm³, which was statistically significant ($p < 0.05$). In one patient (5.3 %), the lesion reduced in volume by half. In the remaining 18 patients (94.7 %), tumor growth was controlled without further progression. During the follow-up period, no worsening of neurological symptoms or new neurological deficits was observed in any patient.
Conclusion: Stereotactic radiosurgery on the Gamma Knife under MRI guidance represents a safe and effective treatment modality for pituitary adenomas, providing tumor growth control in the vast majority of patients and statistically significant volumetric reduction. The use of standardized MRI protocols at the planning and dynamic follow-up stages is essential for achieving optimal clinical outcomes.

Keywords: *stereotactic radiosurgery, gamma knife, pituitary adenoma, magnetic resonance imaging*

For citation: Kani MS, Pyshkina YuS. MRI in Planning and Follow-up of Pituitary Adenomas after Gamma Knife Radiosurgery. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):122–126. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-122-126

Введение

Аденомы гипофиза (АГ) составляют 12–20% первичных опухолей головного мозга (ГМ) [1], занимают третье место по частоте после глиом и менингиом [2]. Частота встречаемости АГ при аутопсии составляет до 25% [3], что указывает на высокую распространенность бессимптомных форм. АГ часто вызывают эндокринные нарушения и неврологические симптомы, требуя точной диагностики и лечения.

Ранняя и точная верификация этого заболевания имеет большое значение для выбора оптимальной тактики лечения и предотвращения осложнений [4]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – золотой стандарт топографической диагностики и планирования лечения, а также первичной визуализации опухолей гипофиза и метод выбора [5, 6] для мониторинга динамики заболевания и в оценке эффективности лечения [4] – как хирургического вмешательства, так и консервативной терапии АГ. К основным преимуществам МРТ можно отнести отсутствие лучевой нагрузки [4], получение полипроекционных высококонтрастных изображений, точную локализацию очага и смежных с ним критических структур, определение границы и размеров патологического образования с субмиллиметровой точностью, различение типов тканей и уточнение диагноза при отсутствии гистологической верификации [7, 8]. МРТ также позволяет оценить степень инвазии опухоли в окружающие ткани [9, 10], что имеет значение для выбора тактики лечения.

Возможно несколько вариантов лечения АГ: хирургическое удаление – основной вид лечения – оперативное вмешательство показано при аденомах, рост которых определяется по данным МРТ и сопровождается развитием клинической симптоматики – зрительные и неврологические нарушения, гипопитуитаризм [6]; консервативная медикаментозная симптоматическая терапия; стереотаксическая радиохирургия (СРХ); комбинированный подход и наблюдение [7]. В качестве основного метода лечения АГ по-прежнему рассматривается хирургическое вмешательство, которое, как правило, демонстрирует наилучшие результаты. Однако в реальной практике возникают серьезные ограничения: в некоторых случаях отсутствуют необходимые медицинские ресурсы, такие как современное оборудование, а также квалифицированные специалисты, что делает хирургическое решение недоступным для многих пациентов. Кроме того, данный вид лечения несет в себе определенные риски, среди которых можно выделить вероятность обильного кровотечения, невозможность тотальной резекции при инвазивном росте, соматическая отягощенность пациента, отказ от наркоза и возможные рецидивы.

Эти обстоятельства подчеркивают необходимость поиска менее инвазивных альтернативных методов, которые могли бы обеспечить более безопасный подход к терапии АГ. При этом СРХ способна обеспечить контроль роста опухоли, сохранность зрительных функций, предотвращение ухудшения эндокринного статуса пациента, устранение избыточной секреции гормонов, уменьшение дозировки или отказ от медикаментозной терапии, подавляющей гормональную активность опухоли, и, соответственно, связанных с их приемом расходов, а также снижение риска возникновения когнитивных нарушений и других осложнений. Важно отметить, что радиохирургия, являясь методом с минимальной инвазивностью, фактически выступает как третий этап в комплексной стратегии лечения. Этот подход становится особенно актуальным для пациентов, которые стремятся избежать традиционной хирургии, но при этом нуждаются в эффективной терапии.

Важным этапом при ведении пациента после СРХ является контроль постлучевых изменений опухоли и прогнозирование риска развития осложнений. Динамическое проведение МРТ ГМ показано пациентам с аденомой гипофиза, так как возможен быстрый темп роста образования, развитие масс-эффектов опухоли, а также прогрессирования гипопитуитаризма [7]. При отсутствии признаков роста опухоли повторная МРТ рекомендуется 1 раз в год в случае макроаденомы и 1 раз в 2–3 года при микроаденоме в течение последующих 3 лет, в дальнейшем с постепенным уменьшением кратности исследований [7].

Цель исследования: оценить эффективность стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с аденомами гипофиза.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование серии последовательных клинических случаев.

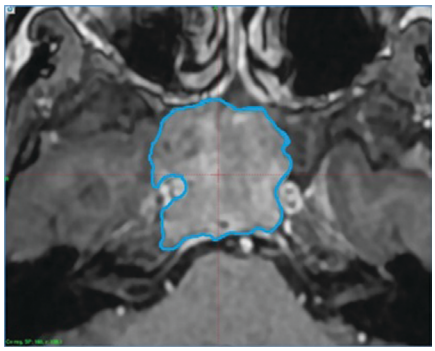
Критерии включения пациентов в исследование: наличие верифицированной АГ (макро- или микроаденомы) по данным МРТ ГМ; проведение СРХ на аппарате «Гамма-нож» в период с ноября 2023 г. по декабрь 2025 г.; наличие не менее двух контрольных МРТ-исследований после проведенного лечения (с интервалом не менее 3 мес); наличие полных клинических, лабораторных и инструментальных данных в медицинской документации. Критерии исключения: отсутствие динамического МРТ-наблюдения; лучевая терапия фракционированным режимом в анамнезе; наличие противопоказаний к проведению МРТ с контрастным усилением.

В исследование включены 19 пациентов с аденомами гипофиза, проходивших лечение в период с ноября 2023 г. по декабрь 2025 г., в том числе 15 женщин (78,9%) и 4 мужчины (21,1%), средний возраст обследуемых составил 58,7 лет (диапазон 41–75 лет). Ранее хирургическое лечение (эндоскопическая эндоназальная трансфеноидальная операция) в анамнезе было выполнено 78,9% (n=15) пациентов. Из них у 12 (80%) СРХ проведена по поводу резидуальной опухоли после нерадикальной резекции, а у 3 (20%) – по поводу прогрессирования (рецидива) в отдаленном послеоперационном периоде. У 12 пациентов (63,2%) выявлена макроаденома (от 11 мм) гипофиза (рис. 1 а), у остальных (36,8%) микроаденома (до 10 мм) (рис. 1 б). У пяти пациентов (26,3%) выявлена функционирующая АГ: соматотропинома диагностирована у трех обследуемых (15,8%; рис. 2 а), пролактинома – у двух (10,5%; рис. 2 б). Основными жалобами пациентов на момент обращения являлись: периодическая головная боль (n=19, 100%), головокружение (n=19, 100 %), артериальная гипертензия (n=19, 100%), зрительные нарушения различной степени выраженности (n=10, 52,6 %), признаки акромегалии – увеличение кистей и стоп на один размер (n=3, 15,8%). Наличие последней подтверждается клинической симптоматикой, проявляющейся изменением уровня гормона, который продуцируется гипофизом [10].

СРХ проводилась на аппарате «Гамма-нож» (модель Leksell Gamma Knife). Всем пациентам под местной анестезией выполнялась фиксация стереотаксической рамы системы Leksell. Планирование сеанса радиохирургии осуществлялось с использованием компьютерной планирующей системы Leksell GammaPlan (версия 11.1.1).

МРТ-исследования выполнялись на томографе Philips с индукцией магнитного поля 1,5 Тл по стандартизированным протоколам. МРТ-протокол для подготовки плана стереотаксической радиохирургии АГ включа-

а



б

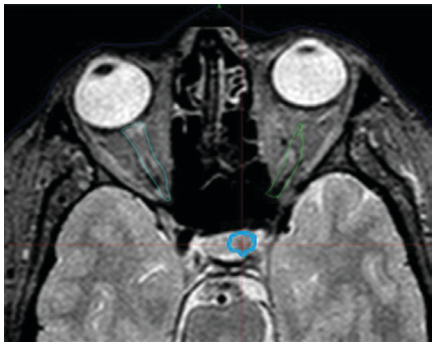
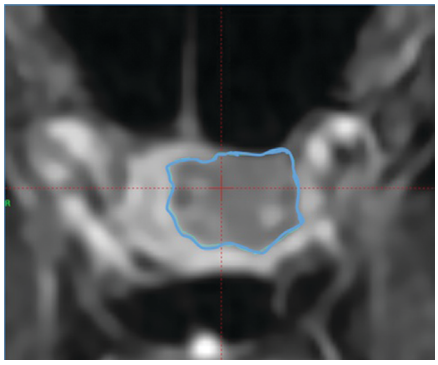


Рис. 1. МРТ головного мозга, T_1-ВИ с контрастным усилением, аксиальная проекция. Магнитно-резонансные признаки макроаденомы (а); микроаденомы (б)

Fig. 1. MRI of the brain: T_1-weighted with contrast, axial projection. Magnetic resonance imaging findings of a macroadenoma (a); microadenoma (б)

а



б

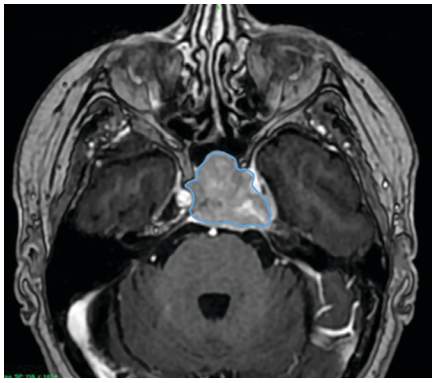


Рис. 2. МРТ головного мозга, T_1-ВИ с контрастным усилением, аксиальная проекция: соматотропинома (а); пролактинома (б)

Fig. 2. MRI of the brain: T_1-weighted with contrast, axial projection: somatotropinoma (a); prolactinoma (б)

ет выполнение T_1-взвешенных изображений (ВИ), T_1-ВИ с контрастным усилением гадолинием всей головы, T_2-ВИ области интереса [6], T_1-ВИ с контрастированием и подавлением жира области интереса. Все последовательности МРТ выполнены с шагом 1 мм. МРТ ГМ для контроля АГ после СРХ включал следующие режимы: T_1-ВИ, T_2-ВИ, FLAIR, МР-перфузия всей головы с шагом менее 5 мм; 3D-SPGR с контрастным усилением гадолинием всей головы с шагом менее 1 мм в строго аксиальной проекции [11].

Оценка объемов аденом гипофиза проводилась с использованием программного обеспечения Leksell GammaPlan методом ручного оконтуривания мишени на T_1-ВИ с контрастным усилением.

Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 10.0, USA). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического и диапазона значений (min–max). Сравнение объемов опухоли до и после СРХ проводилось с использованием парного непараметрического критерия Уилкоксона, проверка различий проводилась в целой группе. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

До стереотаксической радиохирургии объем мишени варьировался от 0,129 до 20,122 см^3 (в среднем 7,92 см^3). Предписанная доза при СРХ составила в среднем 19,5 Гр (диапазон 14-27,5 Гр), предписанная изодоза 51,8% (диапазон 47–64%). Стоит отметить, что гормонально-активные опухоли получали более высокую дозу, чем гормонально-неактивные АГ. Объем черепа, облученный дозой более 10 Гр, составлял в среднем 13,6 см^3 (для максимально допустимой дозы – 100 см^3). Среднее время облучения составило 139,2 минут (диапазон 23,8-271,9 минут). Критические структуры (зрительные нервы, хиазма, гипоталамус, стебель гипофиза) контурировались в процессе планирования; предельно допустимые уровни лучевой нагрузки на данные органы не были превышены ни в одном случае.

После стереотаксической радиохирургии объем АГ (рис. 3) составлял 0,431–19,785 см^3 (в среднем 6,73 см^3). Средняя разница между объёмами мишени перед СРХ и на контрольной МРТ ГМ составила 1,99 см^3, что является статистически значимым ($p < 0,05$). У одного пациента (5,3%) образование уменьшилось вдвое. У остальных (n=18, 94,7%) рост АГ остановился. У всех обследуемых за период наблюдения не были отмечены ухудшение неврологических симптомов и появление новых.

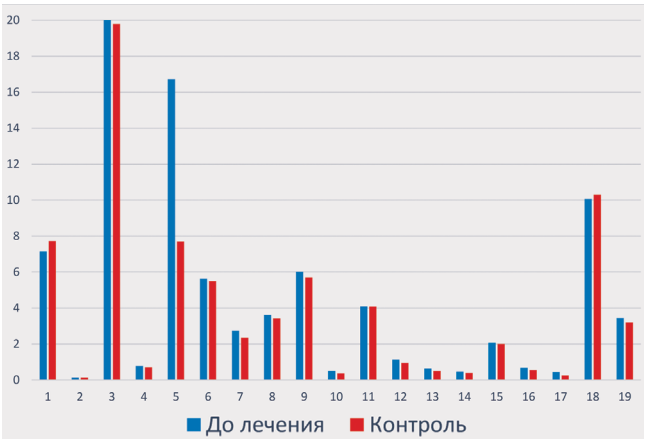
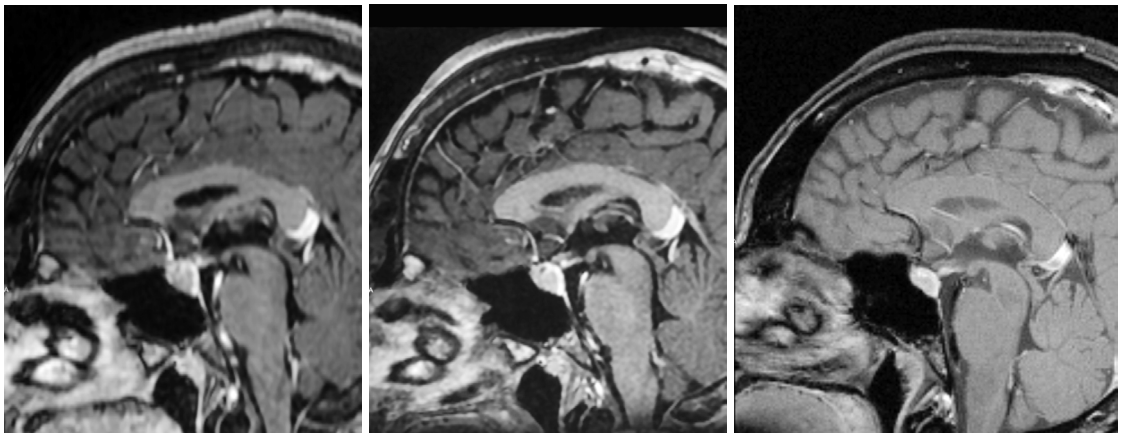


Рис. 3. Динамика изменения объемов аденом гипофиза у пациентов до СРХ и после на контрольной МРТ ГМ

Fig. 3. Volumetric changes in pituitary adenomas before stereotactic radiosurgery and at follow-up MRI of the brain



а б в

Рис. 4. МРТ головного мозга, T_1-ВИ с контрастным усилением, сагитальная проекция. Магнитно-резонансные признаки соматотропиномы. Объем мишени при СРХ 0,78 см³ (а). Объем образования через 4 мес – 0,705 см³ (б), через 10 мес – 0,431 см³ (в)

Fig. 4. MRI of the brain: T_1-weighted with contrast, sagittal projection. Magnetic resonance imaging findings of a somatotropinoma. The target volume is 0.78 cm³ (a). The volume of the formation after 4 months is 0.705 cm³ (б), after 10 months is 0.431 cm³ (в)

Полученные данные хорошо иллюстрирует следующий клинический случай.

Пациентка Б., 55 лет в феврале 2024 г. обратилась на прием к радиотерапевту с диагнозом макроаденомы гипофиза, соматотропиномы, акромегалии, с целью определения возможности проведения СРХ на аппарате «Гамма-нож». Жалобы женщины на момент обращения включали повышение артериального давления (140 и 90 мм.рт.ст.), головокружение, слабость, сдавливающие головные боли в височных областях, увеличение кистей и размера стоп. Из анамнеза заболевания: симптомы появились в 2021 г., при этом пациентка отметила ухудшение самочувствия в период с 2021 по 2023 гг. В 2023 г. при проведении МРТ ГМ была диагностирована макроаденома гипофиза, по данным анализа крови выявлено повышение уровня инсулиноподобного фактора роста-1. После осмотра и изучения медицинской документации было принято решение о проведении СРХ на аппарате «Гамма-нож».

Пациентке было выполнено топометрическое МРТ-сканирование ГМ с контрастированием от 14.02.2023 г.: в хиазмально-селлярной области выявлялось объемное образование (аденома, соматотропинома), без перифокального отека, без МРТ-признаков внутричерепной гипертензии (рис. 4). В условиях процедурного кабинета, с соблюдением правил асептики и антисептики, под местной анестезией была произведена фиксация стереотаксической рамы системы Leksell четырьмя винтами. С применением компьютерной планирующей системы Leksell GammaPlan 11.1.1 было выполнено планирование сеанса радиохирургии. Объем мишени при СРХ составил 0,78 см³, предписанная доза – 27,5 Гр, предписанная изодоза – 59%. Продолжительность лечения – 88,1 мин. Максимальная доза облучения – 46,6 Гр. Объем черепа, облученный дозой более 10 Гр, – 4,85 см³. После окончания сеанса облучения рама была снята, наложены асептические пластыри. Общее состояние после проведенного лечения удовлетворительное. Гемодинамика была стабильной. Пациентка выписана под наблюдение невролога по месту жительства. Далее пациентке назначили контрольную МРТ ГМ с контрастом через 3–4 мес после СРХ.

По данным контрольной МРТ ГМ с контрастом при сопоставлении в режиме ко-регистрации в программе Leksell GammaPlan 11.1.1 отмечается изменение объема опухоли: на момент СРХ – 0,78 см³ (рис. 4 А), через четыре месяца – 0,705 см³ (рис. 4 Б), через десять месяцев – 0,431 см³ (рис. 4 В). После СРХ на аппарате «Гамма-нож» по данным лабораторных анализов у пациентки нормализовался уровень гормонов при сохранении внешних признаков акромегалии.

Обсуждение

В настоящем исследовании продемонстрировано, что стереотаксическая радиохирургия на аппарате «Гамма-нож» у 19 пациентов с АГ привела к стабилизации роста опухоли в 94,7 % случаев и статистически значимому уменьшению среднего объема образования на 1,99 см³ ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона). Функционирующие аденомы (соматотропиномы и пролактиномы) сопровождались нормализацией гормонального профиля в отдаленном периоде.

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, в работах N. Wei et al и B.M.F. Arkawazi et al [12, 13] сообщается о частоте контроля роста АГ после СРХ на уровне 85–95% при сроках наблюдения 3–5 лет. Аналогичные показатели эффективности (90–95%) представлены в мета-анализе [14] для секретирующих АГ. Нормализация гормональной гиперсекреции при соматотропиномах, по данным [15], достигается у 50–70% пациентов; в нашем исследовании клинико-лабораторная ремиссия отмечена в 26,3% случаев, что сопоставимо с результатами крупных серий. В отличие от фракционированной лучевой терапии, СРХ характеризуется более низким риском когнитивных нарушений и гипопитуитаризма при соблюдении дозовых ограничений на критические структуры [16].

В нашем исследовании предельно-допустимые дозы на хиазму и зрительные нервы не были превышены, что согласуется с рекомендациями [17].

Высокая точность лечения, достигнутая в настоящем исследовании, обеспечивалась использованием стандартизированного МРТ-протокола (T_1-ВИ с контрастированием, шаг среза 1 мм), что соответствует современным требованиям к радиохирургическому лечению [11, 18]. Динамическое МРТ-наблюдение позволило своевременно оценить постлучевые изменения и подтвердить стабильность состояния у подавляющего большинства пациентов.

Результаты подтверждают, что СРХ является эффективным методом лечения как резидуальных, так и рецидивирующих АГ, особенно у пациентов с противопоказаниями к повторной операции или высоким риском хирургических осложнений. Применение СРХ в комбинации с МРТ-мониторингом позволяет реализовать персонализированный подход с минимизацией лучевой нагрузки на окружающие критические структуры.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений: 1) ретроспективный дизайн и небольшой объем выборки (n=19) ограничивают возможность генерализации результатов; 2) отсутствие контрольной группы (например, пациенты, получавшие только медикаментозную терапию или наблюдение) не позволяет напрямую сравнить эффективность различных подходов; 3) средний срок наблюдения составил 3–12 мес, что недостаточно для оценки отдаленных результатов (включая риск поздних рецидивов и лучевых осложнений). Дальнейшие проспективные исследования с большей выборкой и длительным наблюдением необходимы для подтверждения полученных данных.

Заключение

Стереотаксическая радиохирургия на аппарате «Гамма-нож» под контролем МРТ является безопасным и эффективным методом лечения аденом гипофиза, обеспечивающим контроль роста опухоли у подавляющего большинства пациентов и статистически значимое уменьшение ее объема. Применение стандартизированных МРТ-протоколов на этапах планирования и динамического наблюдения является обязательным условием достижения оптимальных клинических результатов.

Информированное согласие

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Garg K., Singh M. Role of Stereotactic Radiosurgery in Pituitary Adenomas. Neurol India. 2020;68;Suppl: S123-S128. Doi: 10.4103/0028-3886.287674. PMID: 32611902.
2. Курносов А.Б., Кутин М.А., Шарипов О.И., Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Малеваная Н.В. Эффективность применения гипертонического солевого раствора для достижения устойчивой интраоперационной внутричерепной гипотензии в эндоскопической эндоназальной транссфеноидальной хирургии // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2020. Т.9. №3. С. 363-368 [Kurnosov A.B., Kutin M.A., Sharipov O.I., Kalinin P.L., Fomichev D.V., Malevanaya N.V. Efficiency of Using Hypertonic Saline Solution to Achieve Stable Intraoperative Intracranial Hypotension in Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery. *Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo* = Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2020;9;3:363-368 (In Russ.)]. Doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-363-368.
3. Kim I., Yan M., Sourour M., Heaton R., Faulkner C., Kalyvas A., Keilty D.M., Cusimano M.D., Payne D., Laperriere N., Shultz D.B., Alli S.B., Zadeh G., Tsang D.S. Pituitary Neuroendocrine Tumors Treated with Stereotactic Radiosurgery. J Neurooncol. 2025;171;2:423-430. Doi: 10.1007/s11060-024-04864-3. PMID: 39466561.
4. Zheng B., Zhao Z., Zheng P., Liu Q., Li S., Jiang X., Huang X., Ye Y., Wang H. The Current State of MRI-Based Radiomics in Pituitary Adenoma: Promising but Challenging. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1426781. Doi: 10.3389/fendo.2024.1426781. PMID: 39371931.
5. Manuweera T., Karunakaran K., Baechler C., Rosales J., Kleckner A.S., Rosenblatt P., Ciner A., Kleckner I.R. Barriers and Facilitators for Participation in Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) Scans in Cancer Research: a Feasibility and Acceptability Analysis. Res Sq [Preprint]. 2024:rs.3.rs-4595719. Doi: 10.21203/rs.3.rs-4595719/v1. Update in: Support Care Cancer. 2025;33;6:497. Doi: 10.1007/s00520-025-09549-9. PMID: 39070661.
6. Bashari W.A., Senanayake R., Fernández-Pombo A., Gillett D., Koulouri O., Powlson A.S., Matys T., Scoffings D., Cheow H., Mendichovszky I., Gurnell M. Modern Imaging of Pituitary Adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33;2:101278. Doi: 10.1016/j.beem.2019.05.002. PMID: 31208872.
7. Первичные опухоли центральной нервной системы: Клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2025. 99 с. [*Pervichnyye Opukholi Tsentral'noy Nervnoy Sistemy* = Primary Tumors of the Central Nervous System: Clinical Guidelines. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2025. 99 p. (In Russ.)]. URL: https://clck.ru/3FQKZU.
8. Gadelha M.R., Barbosa M.A., Lamback E.B., Wildemberg L.E., Kasuki L., Ventura N. Pituitary MRI Standard and Advanced Sequences: Role in the Diagnosis and Characterization of Pituitary Adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107;5:1431-1440. Doi: 10.1210/clinem/dgab901. PMID: 34908114.
9. O'Connor J.P., Rose C.J., Waterton J.C., Carano R.A., Parker G.J., Jackson A. Imaging Intratumor Heterogeneity: Role in Therapy Response, Resistance, and Clinical Outcome. Clin Cancer Res. 2015;21;2:249-57. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0990. PMID: 25421725.
10. Sav A. Editorial: Diagnosis and Treatment of Non-Functioning Pituitary Tumors. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1558988. Doi: 10.3389/fendo.2025.1558988. PMID: 40248145.
11. Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Баталов А.И., Чехонин И.В., Тюрина А.Н. Визуализация опухолей головного мозга: снова о стандартизированном МРТ-протоколе // Радиология – практика. 2024. №1. С. 66-84 [Zakharova N.Ye., Pronin I.N., Batalov A.I., Chekhonin I.V., Tyurina A.N. Visualization of Brain Tumors: again about the Standardized MRI Protocol. *Radiologiya – Praktika* = Radiology – Practice. 2024;1:66-84 (In Russ.)]. Doi: 10.52560/2713-0118-2024-1-66-84.
12. Wei N., Gunawan K., Tsai C.L., Yang S.H., Hsu F.M., Lai D.M., Xiao F. Long-Term Outcomes after CyberKnife Radiosurgery for Nonfunctioning Pituitary Adenomas. Neurosurgery. 2025;96;4:892-900. Doi: 10.1227/neu.0000000000003174. PMID: 39264192.
13. Arkawazi B.M.F., Al Atraqchi A., Adnan A., Dheyab S. Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery in the Management of Pituitary Prolactinoma. Surg Neurol Int. 2021;12:357. Doi: 10.25259/SNI_230_2021. PMID: 34345497.
14. Mathieu D., Kotecha R., Sahgal A., De Salles A., Fariselli L., Pollock B.E., Levivier M., Ma L., Paddick I., Regis J., Yomo S., Suh J.H., Rubens M., Sheehan J.P. Stereotactic Radiosurgery for Secretory Pituitary Adenomas: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Recommendations. J Neurosurg. 2021;136;3:801-812. Doi: 10.3171/2021.2.JNS204440. PMID: 34479203.
15. Slavinsky P., Gonzalez Pernas M., Miragaya K., Antico J., Margni A., Condomí Alcorta M., Katz D.A. Gamma Knife Radiosurgery in Pituitary Adenomas. A Single-Center Experience. Medicina (B Aires). 2022;82;1:111-116. PMID: 35037869.
16. Sud S., Botticello T., Niemierko A., Daly J., Bussiere M., Shih H.A. Dosimetric Comparison of Proton Versus Photon Radiosurgery for Treatment of Pituitary Adenoma. Adv Radiat Oncol. 2021;6;6:100806. Doi: 10.1016/j.adro.2021.100806. PMID: 34934865.
17. La Rosa A., Wroe A., Fellows Z., Kotecha R. Proton Radiosurgery: Current Concepts and Limitations for CNS Radiosurgery. Neurol India. 2023;71;12 Suppl 2:S174-S182. Doi: 10.4103/0028-3886.373636. PMID: 37026350.
18. Zarei F., Nematollahi F., Jalil A., Zeinali-Rafsanjani B., Saeedi-Moghadam M. Rethinking MRI Protocols for Pituitary Microadenomas: Prioritizing Non-Contrast Imaging for Safe Follow-Up. Tomography. 2025;11;9:105. Doi: 10.3390/tomography11090105. PMID: 41003488.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. *Пышкина Ю.С.*: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследования; разработка и модификация методик исследования; написание и научное редактирование текста; *Кани М.С.*: проведение исследования, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. *Pyshkina Yu.S.*: development of the research concept, development of the research design; development and modification of research methods, writing and scientific editing of the text; *Kani M.S.*: conduct of research, collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing of the text.

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-127-134

К.О. Авров[1], С.В. Шатик[1], О.А. Шашкова[1], А.А. Пиневич[1], Л.А. Терехина[1], И.В. Грязева[1], В.В. Зайцев[1], А.А. Станжевский[1], М.П. Самойлович[1, 2]

ВЛИЯНИЕ СОСТАВА И СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ РАДИОКОНЪЮГАТОВ, СОЗДАННЫХ НА ОСНОВЕ НАНОАНТИТЕЛ, НА НАКОПЛЕНИЕ РАДИОАКТИВНОСТИ В ПОЧКАХ МЫШЕЙ

[1] Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург

[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Кирилл Олегович Авров, e-mail: i@kiav67.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать уровень накопления в почках мышей радиоконьюгатов, созданных на основе наноантител, в зависимости от состава и способа введения.
Материал и методы: Для получения радиоконъюгатов использовали наноантитела, специфичные к биомаркерам человека: PD-L1, HER2/neu, VEGFR2 и хелатирующие агенты p-SCN-Bn_DOTA (DOTA) или этилскваратное производное дефероксамина (DFO). Эксперименты проводили на мышах F1(DBA/2×BALB/c). В ретроорбитальный венозный синус, хвостовую вену или под кожу животных вводили по 100 мкл раствора радиоконъюгата. Через 4 или 24 ч после введения антител, конъюгированных с радионуклидом ^{177}Lu, и через 0,5, 1, 1,5 или 2 ч после введения меченных радионуклидом ^{68}Ga антител проводили исследование биораспределения радиоконъюгатов в организме экспериментальных животных методом прямой радиометрии органов и тканей.
Результаты: Обнаружено, что после введения в кровоток радиоконъюгаты, содержащие одинаковые радионуклиды и хелаторы, но изготовленные на основе разных наноантител, различно накапливаются в почках мышей. Так, установлено, что через 30 мин после введения [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu накопление радиоактивности в почках было в 2 раза меньше, чем после введения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1. Через 24 ч после введения [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 этот показатель был в 2 раза меньше, чем после введения (^{177}Lu)Lu-VHH PD-L1. Для этих пар радиоконъюгатов радиоактивность мочи была также меньше после введения [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu или [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2. Замена DFO на DOTA в качестве хелатной группы [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu значительно снижала радиоактивность почек через 1 и 2 ч после введения радиоконъюгата. Также было показано, что накопление радиоактивности в почках зависит от способа введения радиоконъюгатов. Через 4 ч после подкожного ведения [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 относительная радиоактивность почек была в 3 раза меньше, чем после введения радиоконъюгата в хвостовую вену, в то время как через 1 ч после введения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 различия были двукратными. Биораспределение [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 в других органах и тканях после введения в хвостовую вену, ретроорбитальный синус или подкожно было одинаковым. Показано, что через 1 мин после подкожного введения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 в кровоток попадает гораздо меньше радиоконъюгата, чем после его введения в хвостовую вену. На основании полученных данных выдвинуто предположение, что накопление радиоактивности в почках может быть уменьшено путём увеличения продолжительности введения радиоконъюгата в кровоток.
Заключение: Показано, что накопление радиоконъюгатов в почках зависит от наноантител и хелатирующих групп, использованных при их синтезе, а также от способа введения радиоконъюгатов. Полученные данные открывают новые пути снижения радиационной нагрузки на почки при таргетной терапии или диагностике

Ключевые слова: *радиоконъюгаты, радионуклиды, наноантитела, хелаторы, почки, кровоток, мыши*

Для цитирования: Авров К.О., Шатик С.В., Шашкова О.А., Пиневич А.А., Терехина Л.А., Грязева И.В., Зайцев В.В., Станжевский А.А., Самойлович М.П. Влияние состава и способа введения радиоконъюгатов, созданных на основе наноантител, на накопление радиоактивности в почках мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 127–134. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-127-134

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-127-134

K.O. Avrov[1], S.V. Shatik[1], O.A. Shashkova[1], A.A. Pinevich[1], L.A. Terekhina[1], I.V. Gryazeva[1], V.V. Zaitsev[1], A.A. Stanzhevskiy[1], M.P. Samoylovich[1, 2]

Effect of the Composition and Route of Administration of Nanobody-Based Radioconjugates on Radioactivity Accumulation in Mouse Kidneys

[1] A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Peterburg, Russia

[2] Saint Petersburg State University, St. Peterburg, Russia

Contact person: Kirill Olegovich Avrov, e-mail: i@kiav67.ru

ABSTRACT

Purpose: This study investigated the level of accumulation of based on nanoantibodies radioconjugates in the kidneys of mice, depending on the composition and the route of administration.
Material and methods: Radioconjugates were prepared using nanoantibodies specific to the biomarkers PD-L1, HER2/neu, and VEGFR2, along with the chelating agents p-SCN-Bn_DOTA or the ethyl squarate derivative of deferoxamine. Experiments were performed using F1 (DBA/2×BALB/c) mice. 100 μL of the radioconjugate solutions were injected into the retroorbital venous sinus, tail vein, or subcutaneously. A study of the radioconjugate's biodistribution in experimental animals was performed 4 or 24 hours after administration of antibodies

conjugated with ^{177}Lu radionuclide and 0.5, 1, 1.5, or 2 hours after administration of antibodies labeled with the ^{68}Ga radionuclide. Direct organ and tissue dosimetry was used to measure the biodistribution of the radioconjugates.
Results: It was found that radioconjugates containing the same radionuclides and the same chelator (DOTA), but manufactured on the basis of different nanoantibodies, accumulate in the kidneys differently after administration. Thus, it was established that 30 minutes after the administration of [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu, the radioactivity of the kidneys was twice lower than after the administration of [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1. 24 hours after the administration of (^{177}Lu)Lu-VHH VEGFR2, such radioactivity was also twice lower than after the administration of [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1. Moreover, for these pairs of radioconjugates, the radioactivity of the urine was also lower after the administration of [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu or [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2. Replacing DFO with DOTA as the chelating group for [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu significantly reduced kidney radioactivity at 1 and 2 hours after administration of this radioconjugate. Kidney radioactivity was also shown to depend on the route of administration of the radioconjugates. Four hours after subcutaneous administration of [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1, the relative kidney radioactivity was approximately 3 times lower than after administration of the radioconjugate into the tail vein, while 1 hour after administration of [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1, effect of different administration was twofold. Moreover, after [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 administration into the tail vein, its biodistribution in other organs and tissues was the same as after subcutaneous or retroorbital sinus administration. It was shown that 1 minute after subcutaneous administration of (^{68}Ga)Ga-VHH PD-L1, significantly less radioconjugate entered the bloodstream than after its administration into the tail vein. Based on the data obtained, it was suggested that the accumulation of radioactivity in the kidneys could be reduced by increasing the duration of administration of the radioconjugate into the bloodstream.
Conclusion: It was shown that radioconjugate accumulation in the kidneys depends on the nanoantibodies and chelating groups used for their synthesis, as well as on the method of radioconjugate administration. The obtained data open up new ways to reduce radiation exposure to the kidneys during targeted diagnostics or therapy.

Keywords: *radioconjugates, radionuclides, nanoantibodies, chelators, kidneys, bloodflow, mice*

For citation: Avrov KO, Shatik SV, Shashkova OA, Pinevich AA, Terekhina LA, Gryazeva IV, Zaitsev VV, Stanzhevskiy AA, Samoylovich MP. Effect of the Composition and Route of Administration of Nanobody-Based Radioconjugates on Radioactivity Accumulation in Mouse Kidneys. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):127–134. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-127-134

Введение

Использование таргетных радиофармацевтических препаратов для терапии и диагностики злокачественных новообразований является бурно развивающимся направлением медицины. Такие препараты обладают способностью избирательно связываться с клетками, экспрессирующими молекулы-мишени, что позволяет уменьшить радиационную нагрузку на ткани, в которых нет подобной экспрессии. Радиофармпрепараты являются конъюгатами, содержащими радионуклид, хелатор, если радионуклидом является изотоп металла, и векторную молекулу. Такими молекулами могут быть пептиды и малые молекулы (до 5 кДа), каркасные белки (3–20 кДа), цельные моноклональные антитела (150 кДа), а также фрагменты антител: Fab-фрагменты (50–55 кДа), scFv (28 кДа) и наноантитела (12–15 кДа). Радиоконъюгаты, созданные на основании этих молекул, за исключением моноклональных антител, имеют молекулярную массу менее 70 кДа, и благодаря этому способны проходить через почечный барьер и удаляться из организма с мочой. В результате выведение радиоактивности из крови и других тканей организма после введения таких радиоконъюгатов происходит гораздо быстрее, чем после введения радиоконъюгата с большей молекулярной массой. Так, половина введенных наноантител удаляется из крови в течение 30–60 мин, в то время как для моноклональных антител это время составляет 1–3 недели [1]. Это позволяет уменьшить радиационную нагрузку на организм, а также увеличить контрастность изображения при визуализации опухолей, что необходимо при использовании для диагностики короткоживущих радионуклидов [2, 3]. Однако после введения радиоконъюгатов с молекулярной массой менее 70 кДа происходит накопление радиоактивности в почках, поскольку они не проникают через почечный барьер, особенно это выражено при применении радиоконъюгатов, содержащих изотопы металлов.

Наноантитела или VHH-антитела, имеющие массу 12–15 кДа, являются антигенсвязывающими фрагментами тяжёлоцепочечных антител, которые присутствуют в крови млекопитающих семейства *Camelidae*. Они обладают меньшей иммуногенностью и значительно большей стабильностью, чем целые моноклональные антитела с массой 150 кДа [4]. При этом они могут иметь специфичность практически к любым эпитопам в отличие от низкомолекулярных лигандов, которые специфичны только к ограниченному ряду рецепторов. Поскольку радиоконъюгаты на основе наноантител обладают сравнительно небольшой молекулярной массой, то они, как указывалось, не проникают через почечный барьер, что приводит к высокой радиоактивности почек после их введения в кровоток [3, 4–8]. Радиоактивность почек можно уменьшить введением сопутствующих веществ, таких как лизин, аргинин, гелофузин и других, снижающих реабсорбцию радиоконъюгатов [9, 10]. Кроме того, накопление радиоактивности в почках можно снижать путем присоединения к радиоконъюгату связывающего альбумин домена, остатков полиэтиленгликоля или декстрана, использования расщепляющих линкеров, предварительного нацеливания, изменения хелаторов и линкеров, связывающих их с векторной молекулой [2, 10, 11]. При этом не выяснено, насколько значительное влияние на накопление в почках оказывают индивидуальные особенности белковых векторных молекул, в том числе наноантител.

В настоящей работе нами проведено такое исследование. До настоящего времени практически не изучена зависимость радиоактивности почек от способа введения радиоконъюгата. Сравнительный анализ таких исследований актуален и необходим для понимания закономерностей биораспределения радиофармпрепаратов и возможности снижения радиоактивности в почках после их введения.

Материалы и методы

Наноантитела, аффинные к PD-L1, HER2/neu и VEGFR2 человека

Объектами исследования служили конъюгированные с радионуклидами рекомбинантные однодоменные тяжёлоцепочечные антитела (наноантитела, VHH), распознающие эпитоп PD-L1 человека (VHH PD-L1), HER2/neu человека (VHH HER2/neu) и VEGFR2 человека (VHH VEGFR2), предоставленные ООО ИННОВА Плюс, Россия.

Синтез радиоконъюгатов

Для получения хелатирующих предшественников (ХП) использовали наноантитела, специфичные к био-

маркерам PD-L1, HER2/neu, VEGFR2 и коммерчески доступный хелатирующий агент p-SCN-Bn_DOTA (DOTA, Macrocyclics, США) или самостоятельно полученный хелатирующий агент, являющийся этилскваратным производным дефероксамина (DFO).

Для синтеза радиоконъюгатов, содержащих ^{68}Ga, использовали элюат генератора галлия-68 (производства ЗАО «Циклотрон») в виде раствора хлорида галлия в 0,1 М хлористоводородной кислоте. К 100 мкг ХП, растворенного в 100 мкл 50 мМ аммоний-ацетатного буфера, pH 7,5, добавляли 20 мкл 1М натрий-ацетатного буфера, pH 7,5 и 100 мкл элюата генератора, содержавшего 30–50 МБк ^{68}Ga. Реакционную смесь инкубировали 15 мин на термошейкере TS-100C (Biosan) 1000 об/мин в защитном ламинарном боксе при 60°C, если использовали хелатирующий агент DOTA и при 30°C, если использовали DFO. Удельная активность радиоконъюгата составляла 0,3–0,5 МБк/мкг.

Для получения радиоконъюгатов, содержащих ^{177}Lu, использовали раствор хлорида лютеция, ^{177}Lu, без носителя, в 0,1 М HCl (ГНЦ НИИАР ГК Росатом). 100 мкг К 100 мкг ХП, растворенного в 100 мкл 50 мМ аммоний-ацетатного буфера, pH 7,5, добавляли 20 мкл 1М натрий-ацетатного буфера, pH 7,5 и добавляли 100 мкл раствора [^{177}Lu]$LuCl_3$ (15–45 МБк, 2,5 мкл). Радиомечение лютецием-177 проводили в закрытой пробирке (37°C, 15–20 мин) в присутствии кислорода воздуха при перемешивании в термошейкере (1000 об/мин) в защитном ламинарном боксе.

Полученные радиоконъюгаты анализировали методами радиотонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластинок ITLC SG и Agilent и радио-высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которую выполняли с помощью хроматографа Ultimate 3000 (Dionex) и колонки Superdex 75 Increase, (Cytiva, США). Удельная активность радиоконъюгатов составляла 0,15–0,45 МБк/мкг. Радиохимическая чистота всех радиоконъюгатов была не менее 95%.

Эксперименты на животных

Эксперименты проводили на мышах F1(DBA/2×BALB/c) обоего пола. Мышей содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Исследование динамики биораспределения радиоконъюгатов методом прямой радиометрии

Животных вводили в состояние наркоза (Золетил-100, 30 мг/кг и Ксилавет, 8 мг/кг, внутримышечно), после чего в ретроорбитальный венозный синус или в хвостовую вену вводили по 100 мкл растворов радиоконъюгата. В некоторых опытах препараты вводили в хвостовую вену или подкожно мышам без наркотизации. Объемная активность радиоконъюгатов, содержащих ^{68}Ga, составляла 10–12 МБк/мл, содержащих ^{177}Lu – 8–16 МБк/мл.

Через 4 или 24 ч после введения антител, конъюгированных с радионуклидом ^{177}Lu (время полураспада 6,65 сут), или через 0,5, 1, 1,5 или 2 ч после введения меченных радионуклидом ^{68}Ga (период полураспада 68 мин) антител проводили исследование биораспределения в организме экспериментальных животных. Для этого животных умерщвляли введением избыточной дозы Золетила-100, после чего производили вскрытие и отбирали образцы тканей и биологических жидкостей. Количественное определение активности радионуклидов в образцах проводили с помощью радиометра активности радионуклидов (Triathler, Финляндия), используя для ^{68}Ga энергетическое окно 150–350 кан., для ^{177}Lu – 0–150 кан. Значения радиоактивности изъятых органов и тканей пересчитывали для времени введения (нулевой временной точки) по формуле:

$$A_0 = A_1 \exp\left[\frac{\ln 2\,(T_1 - T_0)}{T_{1/2}}\right], \quad (1)$$

где A_0 – активность образца на момент введения (Бк), A_1 – активность образца на момент измерения активности (Бк), T_1 – время измерения активности (ч), T_0 – время введения (ч), $T_{1/2}$ – период полураспада (ч). Затем вычисляли показатель радиоактивности ткани в % от введенной активности в пересчете на 1 г ткани.

Статистическая обработка данных

При статистической обработке экспериментальных данных использовали программу GraphPad Prizm 10. Данные представлены в виде гистограмм с обозначением стандартного отклонения для каждого среднего значения. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовали U-критерий Манна–Уитни. Результаты считались статистически достоверными при $p \leq 0{,}05$. Все результаты получены не менее чем в трёх повторах.

Результаты

Мышам вводили разные радиоконъюгаты, содержащие одинаковые радионуклиды, но отличавшиеся специфичностью векторных наноантител или хелатирующими агентами. Показано, что накопление радиоактивности в почках зависит от наноантитела на основании которого был синтезирован радиоконъюгат. Так, через 30 мин после введения [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu относительная радиоактивность почек была в 2 раза ниже, чем после введения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 (52,9±13,1% против 98,6±14,7%). При этом через 1,5 ч после введения радиоконъюгатов относительная радиоактивность почек становилась одинаковой (рис. 1А). Через 30 мин после введения [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu относительная радиоактивность мочи была меньше, чем после введения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 (44,8±43,8% против 801±470%), а через 1,5 ч достоверных отличий уже не было (рис. 1Б). Данные результаты демонстрируют, что радиоконъюгат [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 сначала быстрее накапливается в почках, чем [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu, а затем быстрее выводится из них. Не обнаружено зависимости относительной радиоактивности крови от введенного радиоконъюгата: через 30 мин и через 1,5 ч после введения [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu и [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 достоверных отличий по этому показателю не было (рис. 1 В). Относительная радиоактивность почек, мочи и мочевого пузыря была гораздо выше, чем остальных органов и тканей. При этом статистически достоверная зависимость относительной радиоактивности образцов от введенного радиоконъюгата обнаружена только для почек и мочи (рис. 1 Д).

Такая же зависимость накопления радиоактивности в почках от векторных наноантител, входящих в состав радиоконъюгатов, обнаружена и для соединений, содержащих ^{177}Lu (рис. 2 А). Через 24 ч после введения в кровоток [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 относительная радиоактивность почек была двукратно ниже, чем после введения [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 (23,9±2,1% против 46,7±3,6%). Интересно, что относительная радиоактивность мочи после введения [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 (рис. 2 Б) была также ниже (4,93±1,11% против 9,12±1,31%).

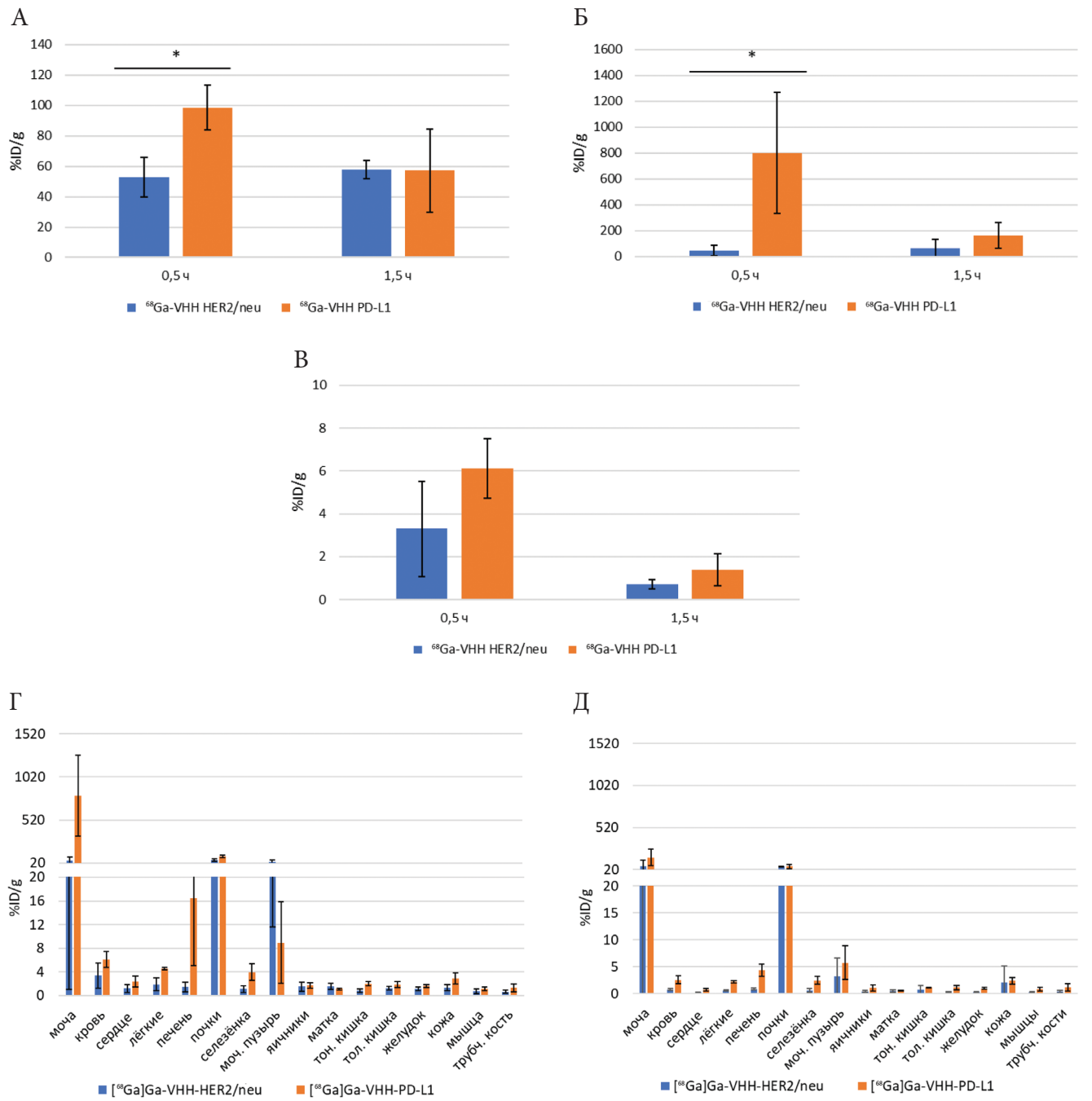


Рис. 1. Относительная радиоактивность органов и тканей после введения мышам [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu и [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1. А – радиоактивность почек, Б – радиоактивность мочи, В – радиоактивность крови, Г – биораспределение [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu и [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 через 0,5 ч после введения, Д – через 1,5 ч. По оси ординат: относительная радиоактивность 1 г органа или ткани, процентная доля от введенной дозы; по оси абсцисс: А, Б и В – время после введения; Г и Д – исследуемые образцы. * $p < 0,05$

Fig. 1. Relative radioactivity of organs and tissues after administration of [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu and [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 to mice. A – kidney radioactivity, Б – urine radioactivity, B – blood radioactivity, Г – biodistribution of [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu and [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 0.5 hours after administration, Д – 1.5 hours. Ordinate axis: relative radioactivity of 1 g of organ or tissue, percentage of the administered dose; abscissa axis: A, Б and B – time after administration; Г and Д – test samples. * $p < 0.05$

При этом через 24 ч после введения [^{177}Lu]Lu-VHH VEGRF2 и [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 относительная радиоактивность крови была в обоих случаях низкой, не превышая 0,2%, достоверных различий не наблюдалось. Относительные радиоактивности остальных органов и тканей также не различались, за исключением мочевого пузыря, радиоактивность которого после введения [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 была больше, чем после введения [^{177}Lu]Lu-VHH VEGRF2 (рис. 2 Б).

Подтверждена зависимость относительной радиоактивности почек от хелатора в составе радиоконъюгата. Замена DFO на p-SCN-Bn_DOTA при синтезе радиоконъюгата [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu уменьшала относительную радиоактивность почек примерно в два раза через 1 ч и через 2 ч после введения радиоконъюгата (рис. 3 А). Таким образом, показано, что выбор хелатирующего агента может влиять на накопление в почках радиоконъюгатов, созданных на основе наноантител. Относительная радиоактивность крови (рис. 3 Б), как и других органов и тканей (рис. 3 В) не зависела от хелатора радиоконъюгата.

Была исследована зависимость относительной радиоактивности почек от способа введения радиоконъ-

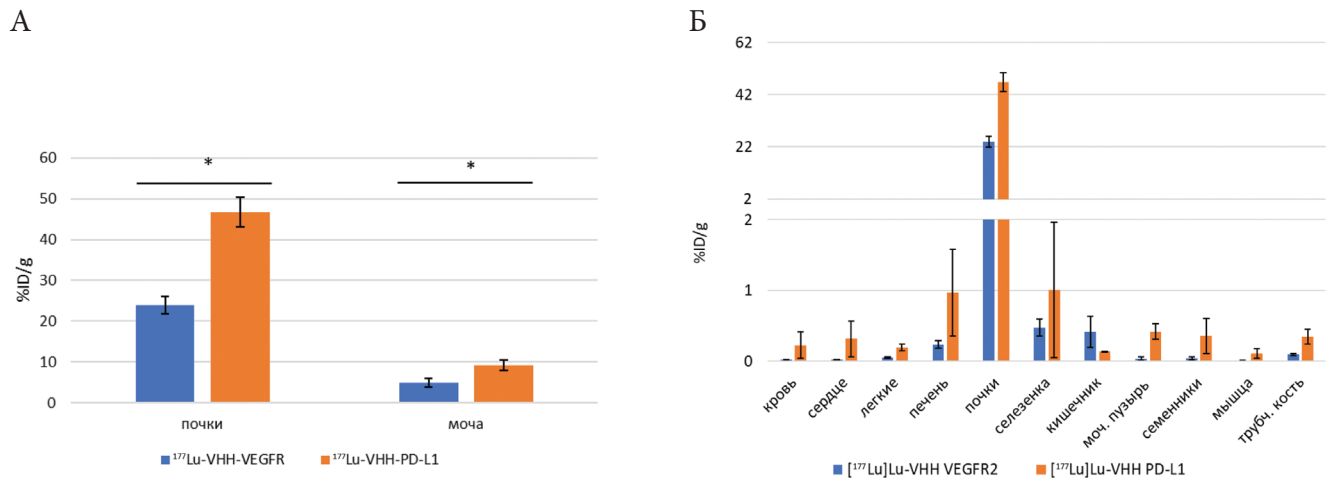


Рис. 2. Относительная радиоактивность органов и тканей через 24 ч после введения мышам [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 и [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1. А – радиоактивность почек и мочи, Б – биораспределение [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 и [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1. По оси ординат – относительная радиоактивность 1 г исследуемого образца, процентная доля от введенной дозы. * $p < 0,05$

Fig. 2. Relative radioactivity of organs and tissues 24 hours after administration of [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 and [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 to mice. A – radioactivity of the kidneys and urine, Б – biodistribution of [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 and [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1. Ordinate axis – relative radioactivity of 1 g of the test sample, as a percentage of the administered dose. * $p < 0.05$

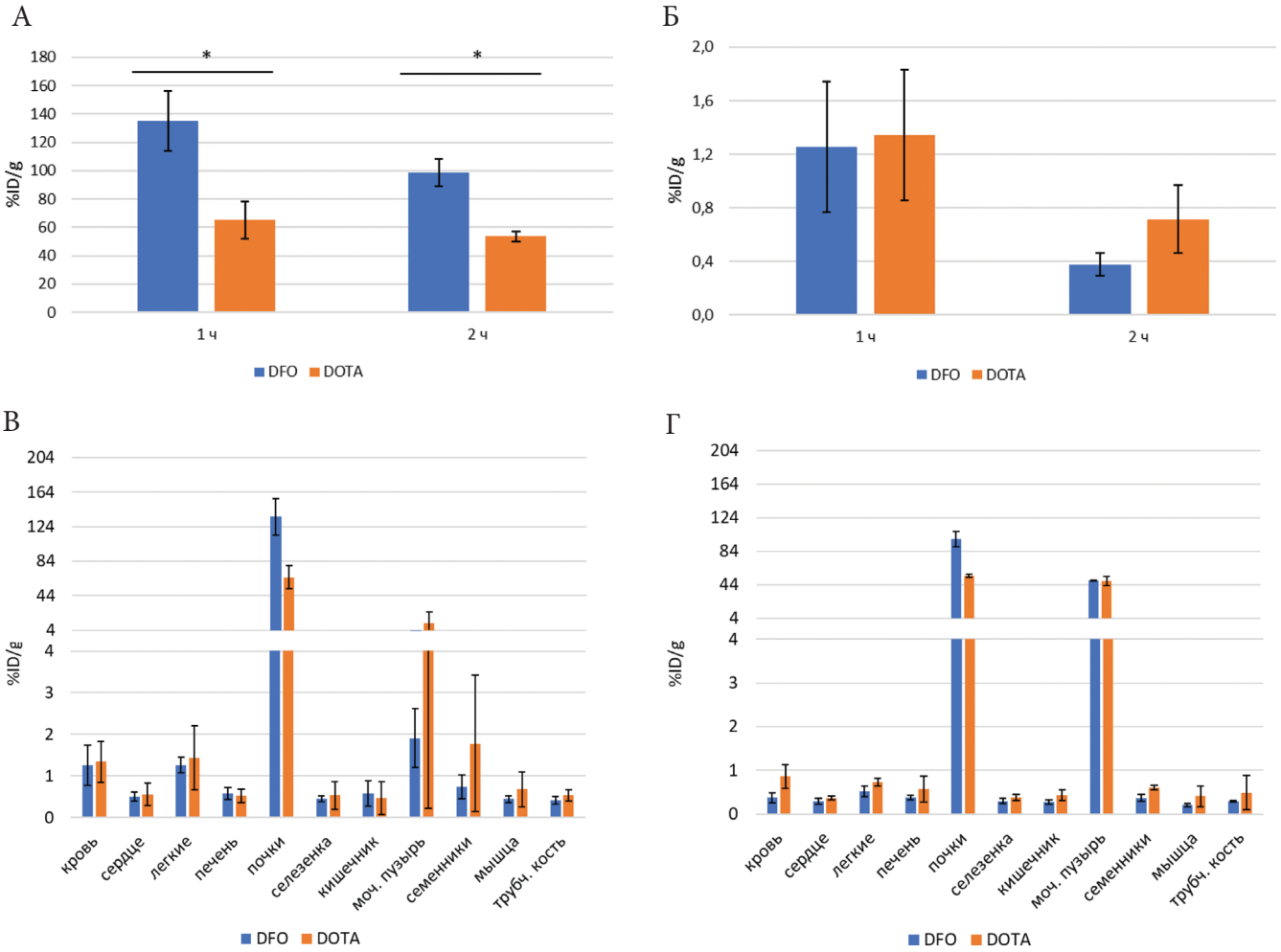


Рис. 3. Относительная радиоактивность органов и тканей после введения мышам [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu, содержащего DFO или DOTA в качестве хелатора. А – радиоактивность почек, Б – радиоактивность крови; В – бирораспределение [^{68}Ga]Ga-DFO-VHH HER2/neu и [^{68}Ga]Ga-DOTA-VHH HER2/neu через 1 ч после введения, Г – через 2 ч. По оси абсцисс – относительная радиоактивность 1 г исследуемого образца, процентная доля от введенной дозы; по оси ординат – А и Б – время после введения, В и Г – исследуемые образцы. * $p < 0,05$

Fig. 3. Relative radioactivity of organs and tissues after administration of [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu containing DFO or DOTA as a chelator to mice. A – kidney radioactivity, Б – blood radioactivity; B – bidistribution of [^{68}Ga]Ga-DFO-VHH HER2/neu and [^{68}Ga]Ga-DOTA-VHH HER2/neu 1 hour after administration, Г – after 2 hours. Abscissa axis – relative radioactivity of 1 g of test sample, percentage of the administered dose; ordinate axis – A and Б – time after administration, B and Г – test samples. * $p < 0.05$

югата. Через 4 ч после введения [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 в ретроорбитальный синус относительная радиоактивность почек была значительно ниже, чем после введения этого радиоконъюгата в хвостовую вену: 136±26% против 306±6%, соответственно. При подкожном введении [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 радиоактивность почек через 4 ч составила 96,1±19,0%, не отличаясь достоверно от их радиоактивности после введения радиоконъюгата через ретроорбитальный синус (рис. 4 А).

Не было обнаружено влияния способа введения [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 на радиоактивность мочи или крови. Возможно, это связано с достаточно большим временем между введением радиоконъюгата и взятием образцов для прямой радиометрии, при этом, пик выведения радиоактивности с мочой был пройден на более ранних сроках. Также не было обнаружено влияния способа введения [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 на его биораспределение в других органах и тканях (рис. 4 Б). Таким образом, через 4 часа после инъекции способ введения радиоконъюгата достоверно влиял на его содержание только в почках, но не на биораспределение в других органах и тканях.

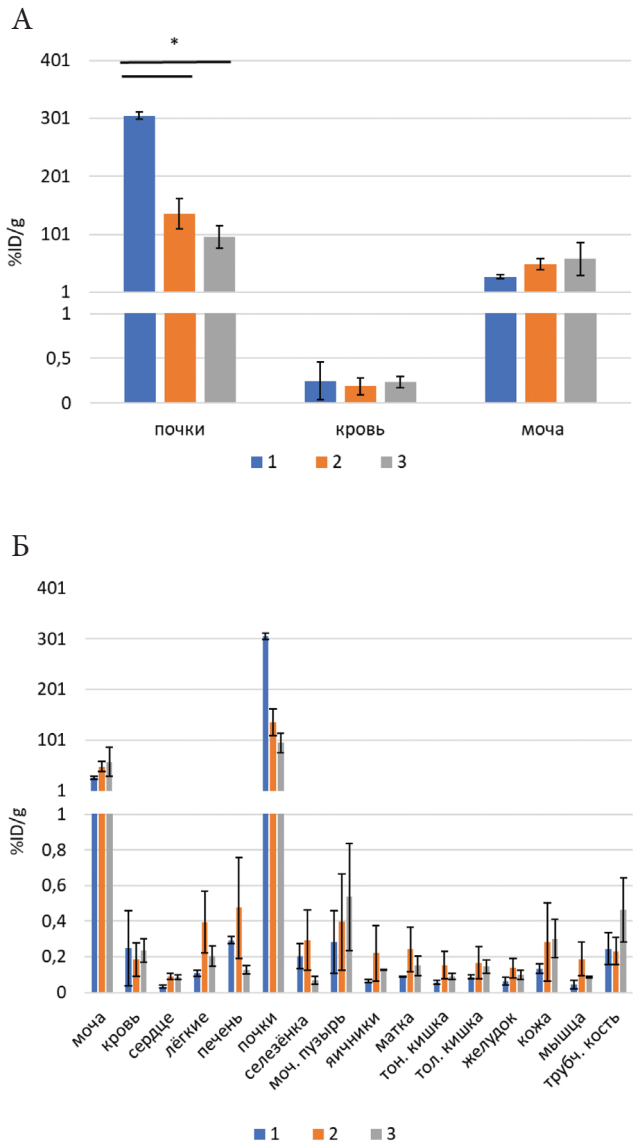


Рис. 4. Относительная радиоактивность органов и тканей через 4 ч после введения мышам [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1. А – радиоактивность почек, крови и мочи, Б – биораспределение [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 в организме мышей. По оси ординат – относительная радиоактивность 1 г исследуемого образца, процентная доля от введенной дозы. Легенда – способ введения радиоконъюгата: 1 – в хвостовую вену, 2 – в ретроорбитальный синус, 3 – подкожно 1. * $p < 0{,}001$

Fig. 4. Relative radioactivity of organs and tissues 4 hours after administration of [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 to mice. A – radioactivity of the kidneys, blood and urine, Б – biodistribution of [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 in the body of mice. Ordinate axis – relative radioactivity of 1 g of the test sample, a percentage of the administered dose. Legend – route of administration of the radioconjugate: 1 – into the tail vein, 2 – into the retroorbital sinus, 3 – subcutaneously 1. * $p < 0.001$

Мы полагали, что при подкожном введении (и, возможно, при введении в ретроорбитальный синус) радиоконъюгат попадает в кровоток медленнее, чем при введении в хвостовую вену. Это должно было бы снижать концентрацию радиоконъюгата в крови, что может, в свою очередь снижать его накопление в почках. Чтобы выяснить происходит ли действительно подобная задержка, мы исследовали относительную радиоактивность крови через 1 и 60 мин после введения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 в хвостовую вену, подкожно и через ретроорбитальный синус. Также были измерены относительные радиоактивности мочи и почек (рис. 5). Не было обнаружено разницы между уровнями относительной радиоактивности крови через 1 и 60 мин после введения радиоконъюгата в хвостовую вену и в ретороорбитальный синус. Отсутствие разницы через 1 мин, показывает одинаковую скорость поступления радиоконъюгата в кровь при этих способах его введения. При этом через 1 мин после введения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 подкожно относительная радиоактивность крови (0,324±0,026%) и почек (0,176±0,064%) была в десятки раз ниже, чем при введении в хвостовую вену (19,7±4,5% и 52,6±8,5% соответственно). Через 60 мин только относительная радиоактивность почек была меньше при введении подкожно, чем при введении в хвостовую вену, результаты отличались в 2 раза. что аналогично результатам, полученным через 4 ч после введения [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1. Таким образом, пролонгирование введения радиоконъюгатов в кровь при подкожном введении совпадает с уменьшением их содержания в почках.

Обсуждение

Ранее было показано, что структура радиоконъюгатов влияет на их накопление в почках мышей после введения в кровоток. Такое накопление зависит от линкеров, связывающих хелатор с векторной молекулой [11–14]. Показано, что радиоактивность почек зависит от хелатора и его расположения в составе радиоконъюгата, где он может быть присоединен к разным функциональным группам векторной молекулы [15, 16]. Так, накопление радиоактивно меченого наноантитела 2Rs15d в почках уменьшалось после удаления присоединенных к С-концу меток His-tag и Myc-His-tag [7]. Описанные изменения влияют на заряд и гидрофобные свойства радиоконъюгата. При этом нет установленных закономерностей, позволяющих точно предсказать, как изменится радиоактивность почек при изменении состава радиоконъюгата.

Мы не нашли в литературе прямого сравнения радиоактивности почек после введения мышам радиоконъюгатов, синтезированных на основе разных наноантител. В нашем исследовании показано, что радиоконъюгаты, содержащие одинаковые радионуклиды и хелаторы, но изготовленные на основе различных наноантител (пары [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu и [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1, [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 и [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L), существенно и достоверно различаются по накоплению в почках после их введения в кровоток. В настоящей работе различное накопление в почках демонстрировали радиоконъюгаты, специфичные к разным белкам. Однако разница

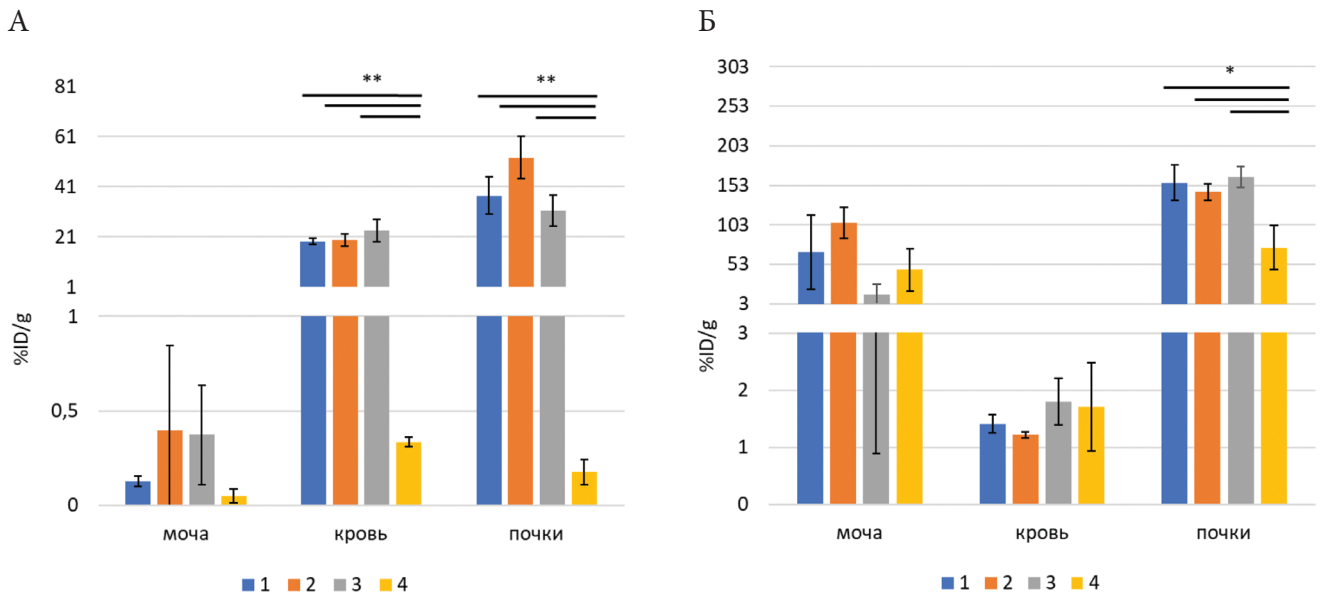


Рис. 5. Относительная радиоактивность мочи, крови и почек после введения мышам [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1. А – через 1 мин после введения, Б – через 60 мин. По оси абсцисс – относительная радиоактивность 1 г образца, процентная доля от введенной дозы. Легенда – способ введения радиоконъюгата: 1 – в хвостовую вену после наркотизации, 2 – в хвостовую вену без наркотизации, 3 – в ретроорбитальный синус, 4 – подкожно. *p < 0,05; **p < 0,001

Fig. 5. Relative radioactivity of urine, blood, and kidneys after administration of [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 to mice. A – 1 minute after administration, Б – 60 minutes after administration. Abscissa axis: relative radioactivity of 1 g of sample as a percentage of the administered dose. Legend – route of administration of the radioconjugate: 1 – into the tail vein after anesthesia, 2 – into the tail vein without anesthesia, 3 – into the retroorbital sinus, 4 – subcutaneously. *p <0.05; **p <0.001

в биораспределении радиоконъюгатов может не быть связана с их специфичностью. Аминокислотный состав векторной молекулы определяет её заряд и гидрофобные свойства, что может оказывать серьезное влияние на биораспределение радиоконъюгата, включая его поступление и задержку в почках. Нельзя также исключить, что биораспределение радиоконъюгата зависит от аффинности векторной молекулы.

Пробелом в наших знаниях является то, что ранее не было исследовано влияние способа введения радиоконъюгатов на накопление радиоактивности в почках. В доклинических исследованиях радиоконъюгаты мышам вводят в хвостовую вену или в ретроорбитальный синус. В последнее время много работ посвящено подкожному введению фармпрепаратов, что удобнее и дешевле, чем их внутривенное введение [17, 18]. Нами было показано, что при подкожном введении радиоконъюгат попадает в кровь медленнее, чем при введении в хвостовую вену. Соответственно, меньшая радиоактивность почек при таком введении, может быть объяснена пролонгированным временем попадания радиоконъюгата в кровоток. Попавшие в первичную мочу белки реабсорбируются в кровоток через транспортную систему проксимальных канальцев нефронов, в которой важную роль играют рецепторы мегалин и кубулин [1, 19]. При реабсорбции белковых радиоконъюгатов, содержащих изотопы металлов, радиоактивно меченые катаболиты задерживаются после лизосомальной деградации в эпителиальных клетках проксимальных канальцев [1, 20]. Возможно, более медленное попадание радиоконъюгата в кровоток приводит к меньшей нагрузке в единицу времени на транспортную систему, что в свою очередь приводит к уменьшению задержки радиоконъюгата или его метаболитов в ткани почек. Это предположение подтверждается сравнением значений относительной радиоактивности мочи и почек. Так, после введения [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu или [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 радиоактивность и мочи, и почек была ниже, чем после введения соответственно [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 или [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 (рис. 1 А, 1 Б). 2). Мы полагаем, что это совпадение не случайно, поскольку менее интенсивное выведение радиоконъюгатов с мочой должно быть следствием меньшей нагрузки на их транспорт при реабсорбции.

Заключение

Исследование, проведённое с использованием двух пар радиоконъюгатов ([^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu и [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1, [^{177}Lu]Lu-VHH VEGFR2 и [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L) показало, что накопление радиоактивности в почках при таргетной диагностике или терапии зависит от наноантитела, на основе которого изготовлен радиоконъюгат. Также показано, что такое накопление зависит и от хелатирующего агента. Так, после введения [^{68}Ga]Ga-VHH HER2/neu накопление в почках было меньше, если при изготовлении радиоконъюгата в качестве хелатирующего агента использовали p-SCN-Bn_DOTA вместо этилскваратного производного дефероксамина. Показано, что после подкожного введении [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 и [^{177}Lu]Lu-VHH PD-L1 радиоактивность почек была значительно и достоверно меньше, чем после введения в хвостовую вену или в ретороорбитальный синус. Этот эффект совпал с увеличением времени проникновения [^{68}Ga]Ga-VHH PD-L1 в кровь при подкожном введении. Это предполагает, что накопление радиоконъюгата в почках зависит от продолжительности его введения и, соответственно, от концентрации в крови. Полученные данные открывают новые пути снижения радиационной нагрузки на почки при таргетной терапии или диагностике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Freise A.C., Wu A.M. In Vivo Imaging with Antibodies and Engineered Fragments. Mol. Immunol. 2015;67;2 Pt A:142–152. Doi: 10.1016/j.molimm.2015.04.001.
2. Chigoho D.M., Bridoux J., Hernot S. Reducing the Renal Retention of low to Moderate-Molecular-Weight Radiopharmaceuticals. Curr. Opin. Chem. Bbiol. 2021;63:219–228. Doi: 10.1016/j.cbpa.2021.06.008.
3. Авров К.О., Шатик С.В., Шашкова О.А., Пиневич А.А., Терехина Л.А., Грязева И.В., Зайцев В.В., Берлина М.А., Станжевский А.А., Самойлович М.П. Оценка функциональной пригодности радиоиммуноконъюгатов наноантител против PD-L1 и HER2/NEU для тераностики опухолей // Современные технологии в медицине. 2026. Т.18. №2. С. 24–38 [Avrov K.O., Shatik S.V., Shashkova O.A., Pinevich A.A., Terekhina L.A., Gryazeva I.V., Zaytsev V.V., Berlina M.A., Stanzhevskiy A.A., Samoylovich M.P. Evaluation of the Functional Suitability of Radioimmunoconjugates of Nanoantibodies against PD-L1 and HER2/NEU for Tumor Theranostics. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine* = Modern Technologies in Medicine. 2026;18;2:24–38 (In Russ.)].
4. Jin B.K., Odongo S., Radwanska M., Magez S. NANOBODIES®: A Review of Diagnostic and Therapeutic Applications. Int. J. Mol. Sci. 2023;24;6:5994. Doi: 10.3390/ijms24065994.
5. Bridoux J., Broos K., Lecocq Q., Debie P., Martin C., Ballet S., Raes G., Neyt S., Vanhove C., Breckpot K., Devoogdt N., Caveliers V., Keyaerts M., Xavie C. Anti-Human PD-L1 Nanobody for Immuno-PET Imaging: Validation of a Conjugation Strategy for Clinical Translation. Biomolecules 2020;10;10:1388. Doi: 10.3390/biom10101388.
6. Zhao L., Gong J., Liao S., Huang W., Zhao J., Xing Y. Preclinical Evaluation and Preliminary Clinical Study of ^{68}Ga-NODAGA-NM-01 for PET Imaging of PD-L1 Expression. Cancer Imaging 2025;25;1:6. Doi: 10.1186/s40644-025-00826-8.
7. Gao H., Wu Y., Shi J., Zhang X., Liu T., Hu B., Jia B., Wan Y., Liu Z., Wang F. Nuclear Imaging-Guided PD-L1 Blockade Therapy Increases Effectiveness of Cancer Immunotherapy. J. Iimmunother. Cancer. 2020;8;2:e001156. Doi: 10.1136/jitc-2020-001156.
8. D'Huyvetter M., Vincke C., Xavier C., Aerts A., Impens N., Baatout S., De Raeve H., Muyldermans S., Caveliers V., Devoogdt N., Lahoutte T. Targeted Radionuclide Therapy with A ^{177}Lu-Labeled Anti-HER2 Nanobody. Theranostics. 2014;4;7:708-720. Doi: 10.7150/thno.8156.
9. Behr T.M., Becker W.S., Sharkey R.M., Juweid M.E., Dunn R.M., Bair H.J., Wolf F.G., Goldenberg D.M. Reduction of Renal Uptake of Monoclonal Antibody Fragments by Amino Acid Infusion. J. Nucl. Med. 1996;37;5:829-833. PMID: 8985154.
10. Авров К.О., Шатик С.В., Самойлович М.П. Способы уменьшения накопления радиоактивности в почках при таргетной терапии с использованием малых молекул, пептидов и фрагментов антител // Сибирский онкологический журнал. 2024. Т.3. №4. С. 162-171 [Avrov K.O., Shatik S.V., Samoylovich M.P. Methods for Reducing the Accumulation of Radioactivity in the Kidneys during Targeted Therapy using Small Molecules, Peptides and Antibody Fragments. *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2024;3;4:162-171 (In Russ.)]. Doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-162-171.
11. Kuo H.T., Pan J., Zhang Z., Lau J., Merkens H., Hang C., Colpo N., Lin K.S., Bénard F. Effects of Linker Modification on Tumor-to-Kidney Contrast of ^{68}Ga-Labeled PSMA-Targeted Imaging Probes. Mol. Pharm. 2018;15:3502–3511. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00499.
12. Baranski A.C., Schäfer M, Bauder-Wüst U/, Wacker A/, Schmidt J., Liolios C., Mier W., Haberkorn U., Eisenhut M., Kopka K., Eder M. Improving the Imaging Contrast of ^{68}Ga-PSMA-11 by Targeted Linker Design: Charged Spacer Moieties Enhance the Pharmacokinetic Properties. Bioconjug. Chem. 2017;28;9:2485-2492. Doi: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00458.
13. Flook A.M., Yang J., Miao Y. Substitution of the Lys Linker with the β-Ala Linker Dramatically Decreased the Renal Uptake of ^{99m}Tc-labeled Arg-X-Asp-Conjugated and X-Ala-Asp-Conjugated α-Melanocyte Stimulating Hormone Peptides. J. Med. Chem. 2014;57;21:9010-8. Doi: 10.1021/jm501114v.
14. Hofström C., Altai M., Honarvar H., Strand J., Malmberg J., Hosseinimehr S.J., Orlova A., Gräslund T., Tolmachev V. HAHAHA, HEHEHE, HIHIHI, or HKHKHK: Influence of Position and Composition of Histidine Containing Tags on Biodistribution of [(99m)Tc(CO)3](+)-Labeled Affibody Molecules. J. Med. Chem. 2013;56;12:4966-74. Doi: 10.1021/jm400218y.
15. Guo H., Yang J., Gallazzi F., Prossnitz E.R., Sklar L.A., Miao Y. Effect of DOTA Position on Melanoma Targeting and Pharmacokinetic Properties of 111In-Labeled Lactam Bridge-Cyclized Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone Peptide. Bioconjug. Chem. 2009;20;11:2162-8. Doi: 10.1021/bc9003475.
16. Mitran B., Thisgaard H., Rinne S., Dam J.H., Azami F., Tolmachev V., Orlova A., Rosenström U. Selection of an Optimal Macrocyclic Chelator Improves the Imaging of Prostate Cancer using Cobalt-Labeled GRPR Antagonist RM26. Sci. Rep. 2019;9;1:17086. Doi: 10.1038/s41598-019-52914-y.
17. George S., Bourlon M.T., Overman M.J., Dixon M., Shelley K., Markus K. J., Kewley R. M., Pope S. I., Albigès, L. Systematic Literature Review of Intravenous Versus Subcutaneous Administration of Oncology Therapies: a Clinical, Economic and Patient Perspective. Cancer Treat. Rev. 2025;139:102974. Doi: 10.1016/j.ctrv.2025.102974.
18. Stoner K.L., Harder H., Fallowfield L.J., Jenkins V.A. Intravenous Versus Subcutaneous drug Administration. Which do Patients Prefer? A Systematic Review. Patient. 2014 Jul 12;8;2:145-153. Doi: 10.1007/s40271-014-0075-y.
19. Ren Q.I., Baty C.J., Kashlan O.B., Eisz O.A. Distinct Functions of Megalin and Cubilin Receptors in Recovery of Normal and Nephrotic Levels of Filtered Albumin. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2020;318;5:F1284–F1294. Doi: 10.1152/ajprenal.00030.2020.
20. Vegt E., de Jong M., Wetzels J.F., Masereeuw R., Melis M., Oyen W.J., Gotthardt M., Boerman O.C. Renal Toxicity of Radiolabeled Peptides and Antibody Fragments: Mechanisms, Impact on Radionuclide Therapy, and Strategies for Prevention. J. Nucl. Med. 2010;51;7:1049-58. Doi: 10.2967/jnumed.110.075101.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ.

Участие авторов. *К.О. Авров, О.А. Шашкова и М.П. Самойлович* – план исследования, проведение экспериментальных работ с животными, обсуждение результатов. *С.В. Шатик и В.В. Зайцев* – синтез и характеристика радиоконъюгатов. *А.А. Пиневич, Л.А. Терехина, И.В. Грязева* – проведение экспериментальных работ с животными.

Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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

Financing. This work was supported by a state assignment from the Russian Ministry of Health.

Contribution. *K.O. Avrov, O.A. Shashkova* and *M.P. Samoylovich* designed the study and conducted animal experiments. *S.V. Shatik* and *V.V. Zaytsev* synthesized the radioconjugates. *A.A. Pinevich, L.A. Terekhova* and *I.V. Gryazeva* conducted animal experiments.

Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-135-140

А.И. Мишкина, Т.А. Атабеков, С.И. Сазонова, Р.Е. Баталов

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ ОБЛАСТИ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Контактное лицо: Анна Ивановна Мишкина, e-mail: anna123.2013@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: На клиническом примере продемонстрировать влияние стимуляции области левой ножки пучка Гиса (СОЛНПГ) на перфузионно-функциональное состояние миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентки с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и полной блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) по данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ).
Материал и методы: Представлен клинический случай пациентки 42 лет с ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ и полной БЛНПГ, которой с целью сердечной ресинхронизации рекомендовано проведение СОЛНПГ. Перед операцией и через один год после нее ей была выполнена ПСМ в состоянии покоя с ЭКГ-синхронизацией для оценки перфузии (суммарный индекс нарушения миокардиальной перфузии в покое – Summed rest score (SRS)), сократимости миокарда и скорости вымывания РФЛП.
Результаты: По данным ЭКГ-синхронизированной ПСМ в покое, выполненной перед ресинхронизирующей терапией, определялся больших размеров дефект перфузии передней и перегородочной областей ЛЖ, SRS = 13 баллам, отмечено увеличение объемов и снижение сократимости ЛЖ, скорость вымывания РФЛП составила 26,1 %. Через один год после оперативного вмешательства у данной пациентки отмечалось значительное улучшение самочувствия: повысилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшение одышки и отеков нижних конечностей. По данным ПСМ, миокардиальная перфузия практически полностью восстановилась, дефект перфузии уменьшился до 1 балла. Кроме того, было выявлено выраженное уменьшение объема ЛЖ и увеличение фракции выброса ЛЖ до нормальных значений по сравнению с дооперационным исследованием. Скорость вымывания РФЛП уменьшилась до 16,2 %.
Заключение: Данный клинический пример демонстрирует, что СОЛНПГ у пациентки с ХСН и БЛНПГ привела к практически полному восстановлению перфузионно-функционального состояния миокарда ЛЖ по данным ЭКГ-синхронизированной ПСМ: выраженному обратному ремоделированию ЛЖ, практически полному восстановлению систолической функции сердца, а также нормализации миокардиальной перфузии и снижению скорости вымывания РФЛП.

Ключевые слова: *ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда, стимуляция области левой ножки пучка Гиса, ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил, скорость вымывания*

Для цитирования: Мишкина А.И., Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Баталов Р.Е. Влияние стимуляции области левой ножки пучка Гиса на показатели перфузионной сцинтиграфии миокарда (клинический случай) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 135–140. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-135-140

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-135-140

A.I. Mishkina, T.A. Atabekov, S.I. Sazonova, R.E. Batalov

The Effect of Left Bundle Branch Area Pacing on Myocardial Perfusion Imaging Indices: a Case Report

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

Contact person: A.I. Mishkina, e-mail: anna123.2013@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To demonstrate, using a clinical case, the effect of left bundle branch area pacing (LBBAP) on the perfusion-functional status of the left ventricular (LV) myocardium in a female patient with chronic heart failure (CHF) and complete left bundle branch block (LBBB) assessed by gated myocardial perfusion imaging (MPI)
Material and methods: The presented clinical case of a 42-year-old female CHF patient with reduced LV ejection fraction and LBBB who underwent LBBAP for cardiac resynchronization. Rest gated MPI was performed before and one year after the procedure to assess myocardial perfusion (Summed rest score – SRS), contractility, and the radiopharmaceutical washout rate.
Results: Baseline rest gated MPI revealed an extensive perfusion defect in the anterior and septal LV walls (SRS = 13), increased LV volumes, reduced LV contractility and radiopharmaceutical washout rate of 26.1 %. One year after the intervention, the patient reported a significant improvement in well-being: increased exercise tolerance, and reduced dyspnea and lower limb edema. Follow-up MPI demonstrated a near-complete recovery of myocardial perfusion, with the perfusion defect decreasing to SRS = 1. Furthermore, a marked decrease in LV volumes and an improvement in LV ejection fraction to normal values were observed compared to the preoperative study. The radiopharmaceutical washout rate decreased to 16.2 %.
Conclusion: This clinical case demonstrates that LBBAP in CHF patient with LBBB resulted in a near-complete recovery of the perfusion-functional status of the LV myocardium as assessed by gated MPI: pronounced reverse LV remodeling, near-complete recovery of systolic function, normalization of myocardial perfusion, and a reduction in the radiopharmaceutical washout rate.

Keywords: *gated myocardial perfusion imaging, left bundle branch area pacing, ^{99m}Tc-MIBI, washout rate*

For citation: Mishkina AI, Atabekov TA, Sazonova SI, Batalov RE. The Effect of Left Bundle Branch Area Pacing on Myocardial Perfusion Imaging Indices: a Case Report. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):135–140. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-135-140

Введение

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) способствует неоднородной активации миокарда левого желудочка (ЛЖ), что приводит к его неэффективному сокращению [1]. В связи с этим наличие данной патологии является фактором риска развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 3]. Рекомендованным методом лечения пациентов с ХСН и БЛНПГ является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), которая приводит к улучшению клинических исходов и качества жизни больных [4]. Однако около трети пациентов не отвечает на терапию [5]. В связи с этим остается актуальным поиск новых подходов для улучшения синхронности сокращения желудочков сердца. Новым и перспективным методом электрокардиостимуляции, применяемым для достижения ресинхронизации, является стимуляция области левой ножки пучка Гиса (СОЛНПГ). Данный подход является одним из вариантов физиологической стимуляции, при котором стимулом возбуждается проводящая система сердца [6]. СОЛНПГ является многообещающим методом ресинхронизирующей терапии и может быть использована в качестве альтернативы бивентрикулярной стимуляции [7, 8].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) с радиофармпрепаратом (РФЛП) ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc-МИБИ) является широко распространенным, неинвазивным методом оценки миокардиальной перфузии. Проведение ПСМ с ^{99m}Tc-МИБИ в ЭКГ-синхронизированном режиме позволяет оценить не только кровоснабжение миокарда, но и систолическую и диастолическую функцию сердца.

Целью данной работы является продемонстрировать влияние СОЛНПГ, выполненной с целью ресинхронизации, на перфузионно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у пациентки с ХСН и БЛНПГ по данным ЭКГ-синхронизированной ПСМ.

Описание клинического случая

Пациентка К., 42 года, поступила в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в плановом порядке для имплантации сердечного ресинхронизирующего устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора. На момент поступления предъявляла жалобы на инспираторную одышку при обычной физической нагрузке, соответствующую II функциональному классу ХСН по Нью-Йоркской классификации (NYHA), отеки ног.

Вышеописанные жалобы впервые отметила три года назад после перенесенной пневмонии, тогда же она была госпитализирована с декомпенсацией ХСН. Ранее, при проведении планового медицинского осмотра, по данным электрокардиограммы была зафиксирована полная БЛНПГ. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) были выявлены признаки миокардита. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено снижение сократимости ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ = 42%) за счет гипо- и акинеза базальных и средних перегородочных, передних и верхушечных сегментов. После проведенного противовирусного лечения чувствовала себя удовлетворительно.

Ухудшение состояния стала отмечать спустя три года, когда после сильного стресса появилась одышка и давящие боли за грудиной. Пациентка была направлена на госпитализацию для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. По данным ЭхоКГ, выявлена выраженная дилатация ЛЖ (конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ = 273 мл, конечно-систолический (КСО) ЛЖ = 209 мл). Глобальная сократимость ЛЖ резко снижена (ФВ = 23%). Определяются диффузный гипо- и акинез, асинхронное движение межжелудочковой перегородки. При проведении МРТ данных за воспалительный процесс не выявлено, определяется МРТ-картина дилатации ЛЖ с фиброзно-дистрофическими изменениями миокарда, вероятно, поствоспалительного генеза (некоронарогенного). По данным инвазивной коронарографии признаков стенозирующего атеросклероза коронарных артерий не выявлено. Уровень N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в крови составил 1877,00 пг/мл, что подтверждало диагноз ХСН. С учетом наличия полной БЛНПГ с шириной комплекса QRS > 150 мс врачом-аритмологом была рекомендована СРТ.

После подписания информированного согласия пациентка была включена в клиническое исследование (одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 232 от 26.10.2022)), в рамках которого ей была проведена ЭКГ-синхронизированная ПСМ в состоянии функционального покоя. Запись и обработка сцинтиграфических исследований была выполнена с использованием научно-исследовательского оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Запись сцинтиграфических изображений выполняли дважды: через 60 и 180 мин после внутривенного введения РФЛП ^{99m}Tc-МИБИ активностью 882 МБк на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе NM/CT 850 (GE Healthcare, США) в ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл). Изображения были получены с использованием низкоэнергетического, высокочувствительного коллиматора с высоким разрешением. Центр энергетического окна устанавливали на фотопик ^{99m}Tc – 140 кэВ, с симметричной шириной энергетического окна 20%. Исследование проводили с коррекцией на ослабления излучения по данным низкодозной компьютерной томографии (напряжение на трубке 120 кВ, сила тока 20 мА).

Для постобработки сцинтиграфических изображений использовали специализированную рабочую станцию (Xeleris II; GE Healthcare, Израиль) при помощи программного обеспечения Corridor4DM (4DM, Invia Medical Imaging Solutions, США). Анализ полученных изображений выполняли с построением нормализованной 17-сегментарной полярной карты ЛЖ, отражающей перфузию миокарда. Оценивали каждый сегмент с использованием 5-балльной шкалы, где: 0 – нормальное накопление РФЛП в миокарде (аккумуляция РФЛП >70% от максимального включения в миокард), 1 – незначительный дефект перфузии (50–69%), 2 – умеренно выраженный дефект перфузии (30–49%), 3 – значительно выраженный дефект перфузии (10–29%), 4 – отсутствие или очень незначительное включение индикатора в миокард (< 10%). На основании суммы баллов в каждом сегменте оценивали суммарный индекс нарушения перфузии в покое (Summed rest score – SRS). Кроме того, оценивали систолические и диастолические показатели ЛЖ: КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ФВ ЛЖ, скоростные показатели: максимальную скорость изгнания (PER), максимальную скорость наполнения (PFR), среднюю

скорость наполнения за 1/3 диастолы (MFR/3), время до пика изгнания (TPER), время до пика накопления (TPFR).

Обработку изображений для определения скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ из миокарда проводили с использованием программного обеспечения Volumetrics MI (GE Healthcare, Израиль). Для этого вручную выделяли зону интереса вокруг миокарда ЛЖ на раннем и отсроченном сканах с расчетом стандартизированного поглощения (standardized uptake value – SUV) РФЛП. Скорость вымывания (washout rate – WR) ^{99m}Tc-МИБИ выражали в процентах и рассчитывали по формуле:

$$WR = (SUV_e - SUV_d) \times 100) / SUV_e, \quad (1)$$

где SUV_e – стандартизированное поглощение на ранних сканах, SUV_d – стандартизированное поглощение на отсроченных сканах.

По результатам данного исследования была выявлена больших размеров зона сниженного накопления РФЛП в области перегородки и передней стенки, распространяющаяся на средние и базальные сегменты передне-боковой области, верхушку и апикальный сегмент задней стенки ЛЖ, SRS = 13 баллам (19%) (рис. 1А). На сцинтиграммах, полученных через 3 часа, определяет-

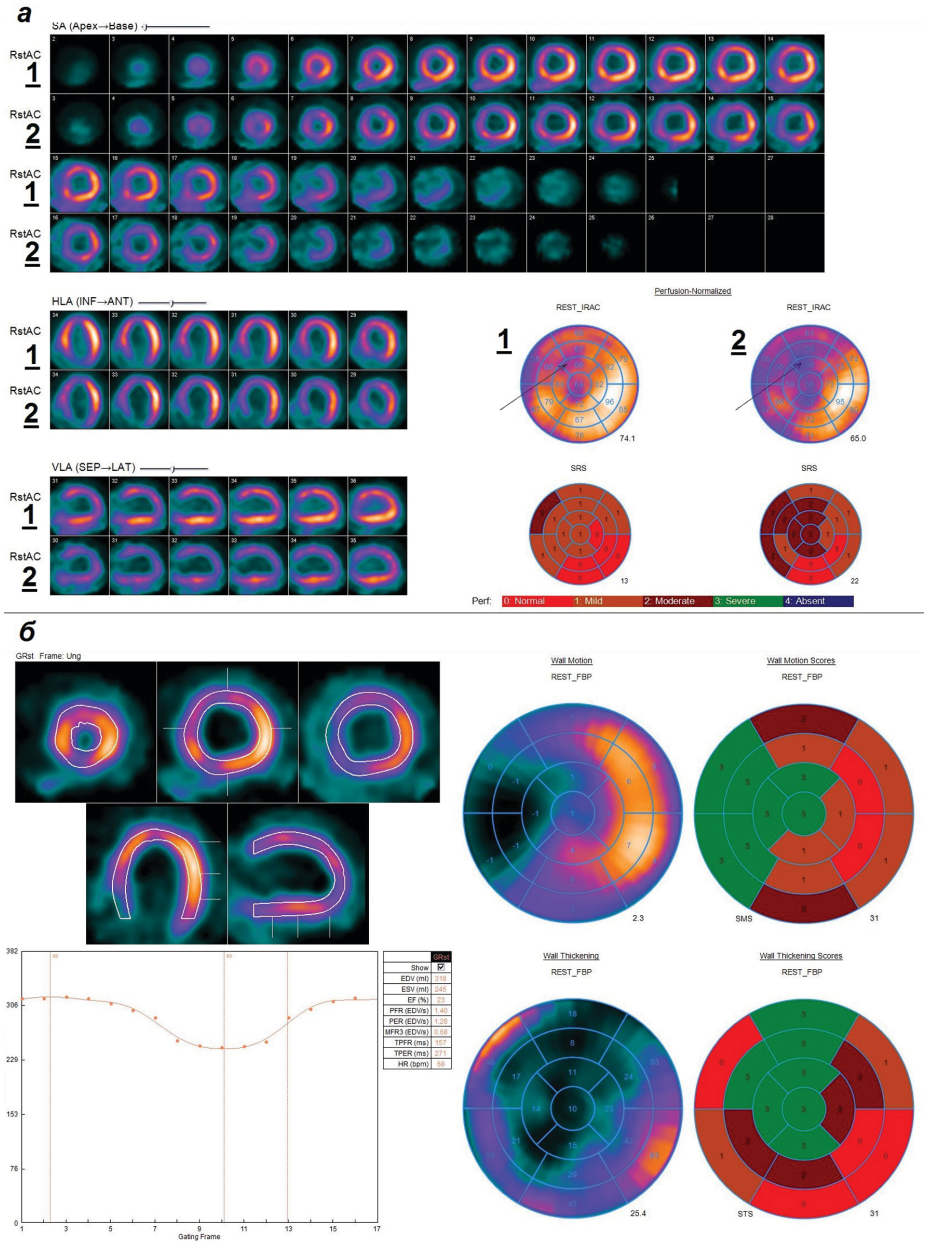


Рис. 1. Результаты ПСМ пациентки К., выполненной перед СРТ. А – срезы по короткой и длинной осям и 17-сегментарная полярная карта ЛЖ. 1 – раннее исследование, выполненное через 1 час после введения РФЛП. 2 – отсроченное исследование, выполненное через 3 часа после введения РФЛП. На полярных картах стрелкой обозначен больших размеров дефект перфузии передней и перегородочной областей ЛЖ. Б – показатели ЭКГ-синхронизированной ПСМ: кривая изгнание–наполнение, численные значения и полярные карты движения и утолщения стенок отражают выраженную дилатацию ЛЖ, а также снижение сократимости ЛЖ

Fig. 1. Results of MPI in patient K. performed before CRT. A – Short-axis and long-axis slices and 17-segment polar map of the LV. 1 – early images acquired 1 hour after radiopharmaceutical administration. 2 – delayed images acquired 3 hours after radiopharmaceutical administration. The polar maps show a large perfusion defect in the anterior and septal LV walls (indicated by the arrow). B – Gated MPI parameters: the ejection–filling curve, numerical values, and polar maps of wall motion and wall thickening reflect severe LV dilatation and reduced LV contractility

ся выраженное увеличение глубины дефекта перфузии в области верхушки, передней стенки и перегородки до SRS = 22 баллам (32%), WR составила 26,1%, что свидетельствует об ускоренном вымывании РФЛП из миокарда и, согласно литературным данным, является признаком митохондриальной дисфункции. По данным ЭКГ-синхронизированной ПСМ (рис. 1Б) определяется выраженное увеличение объема (КДО ЛЖ = 318 мл, КСО ЛЖ = 245 мл) и снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ ЛЖ до 23%). На полярных картах, отражающих систолическое движение и утолщение стенок ЛЖ, определяется снижение систолического движения межжелудочковой перегородки, передней и задней стенок ЛЖ, а также диффузное снижение утолщения ЛЖ.

Для СРТ была выбрана методика СОЛНПГ. Программирование осуществляли в соответствии с международными стандартами. Послеоперационный период прошел без особенностей. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями. После выписки госпитализаций в стационар или вызовов скорой медицинской помощи по поводу кардиальной патологии не было.

Через год после вмешательства пациентка была госпитализирована в плановом порядке для оценки эффективности лечения. На фоне СРТ пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия: повысилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшение одышки и отеков нижних конечностей. По результатам обследований была выявлена значительная положительная динамика по сравнению с дооперационными показателями. По данным ЭхоКГ, выполненной через 12 мес после вмешательства, отмечается выраженное уменьшение объемно-размерных показателей ЛЖ (КДО ЛЖ уменьшилось до 104 мл, КСО ЛЖ до 43 мл), общая сократимость ЛЖ увеличилась до нормальных значений (ФВ ЛЖ = 59%). Нарушений локальной сократимости не определяется. Отмечена диастолическая дисфункция (замедление расслабления миокарда ЛЖ).

По результатам ПСМ, выполненной в состоянии покоя, отмечается значительное уменьшение размеров дефекта перфузии в миокарде ЛЖ (рис. 2А). Определяется незначительных размеров зона легкого снижения накопления РФЛП в апикальном сегменте задней стенки ЛЖ, SRS = 1 балл (~ 1%). На отсроченных сцинтиграммах, выполненных через 3 ч после введения РФЛП, отмечается незначительное увеличение размеров дефекта перфузии за счет апикального сегмента перегородки, до SRS = 2 баллам (~ 3%), WR = 16,2%. По данным ЭКГ-синхронизированной ПСМ, отмечается выраженное уменьшение объемов ЛЖ (КДО ЛЖ = 119 мл, КСО ЛЖ = 52 мл) и увеличение ФВ ЛЖ до 56% по сравнению с дооперационными значениями (рис. 2Б).

Пациентке проведена проверка параметров работы кардиоресинхронизирующего устройства, нарушений в его работе не выявлено. Была проведена коррекция терапии. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, были даны рекомендации.

Обсуждение

В данной статье на клиническом примере проиллюстрированы возможности СОЛНПГ положительно влиять не только на синхронность сокращения сердца, устраняя диссинхронию, но и восстанавливать перфузионно-функциональное состояние миокарда ЛЖ, оцененное по данным ЭКГ-синхронизированной ПСМ.

Проведенные ранее исследования продемонстрировали, что СРТ помимо восстановления синхронности сокращения стенок ЛЖ, оказывает выраженное положительное воздействие на метаболизм и иннервацию миокарда ЛЖ [9]. Исследования, посвященные влиянию СРТ на кровоснабжение миокарда, носят противоречивый характер [10, 11]. На данном клиническом примере показано, что больших размеров дефект перфузии в перегородке и передней стенке ЛЖ, выявленный при проведении ПСМ в покое на дооперационном этапе, практически полностью уменьшился через год после СОЛНПГ.

При интерпретации результатов ПСМ у большинства пациентов без коронарной патологии и наличием БЛНПГ часто наблюдается наличие дефектов перфузии в области межжелудочковой перегородки и передне-перегородочной области ЛЖ, что не всегда является отражением ишемии или рубцовых изменений миокарда, затрудняя интерпретацию данных ПСМ. Патофизиологические причины появления данных изменений полностью не изучены. Среди возможных механизмов их возникновения при БЛНПГ выделяют гипоперфузию межжелудочковой перегородки из-за задержки диастолы в этой области, вызванной асинхронным сокращением стенок ЛЖ [12, 13], частичный объемный эффект, возникающий из-за менее выраженного систолического утолщения перегородки, по сравнению с другими стенками ЛЖ [14].

В данном клиническом примере, помимо выраженности дефекта перфузии, уменьшилась скорость вымывания РФЛП из миокарда ЛЖ. Данный показатель возможно оценить при добавлении в протокол проведения ПСМ дополнительного отсроченного сканирования, через 3 часа после введения РФЛП [15]. Учитывая, что ^{99m}Tc-МИБИ накапливается в митохондриях кардиомиоцитов, ускоренный клиренс индикатора может служить маркером митохондриальной дисфункции и повреждения клеток [16]. Данные об изменении скорости вымывания ^{99m}Tc-МИБИ на фоне СРТ в литературе не представлены.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует, что стимуляция области левой ножки пучка Гиса у пациентки с ХСН и БЛНПГ приводит к практически полному восстановлению показателей ЭКГ-синхронизированной ПСМ: выраженному обратному ремоделированию ЛЖ, практически полному восстановлению систолической функции сердца, а также нормализацию миокардиальной перфузии и снижению скорости вымывания РФЛП.

Информированное согласие

Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

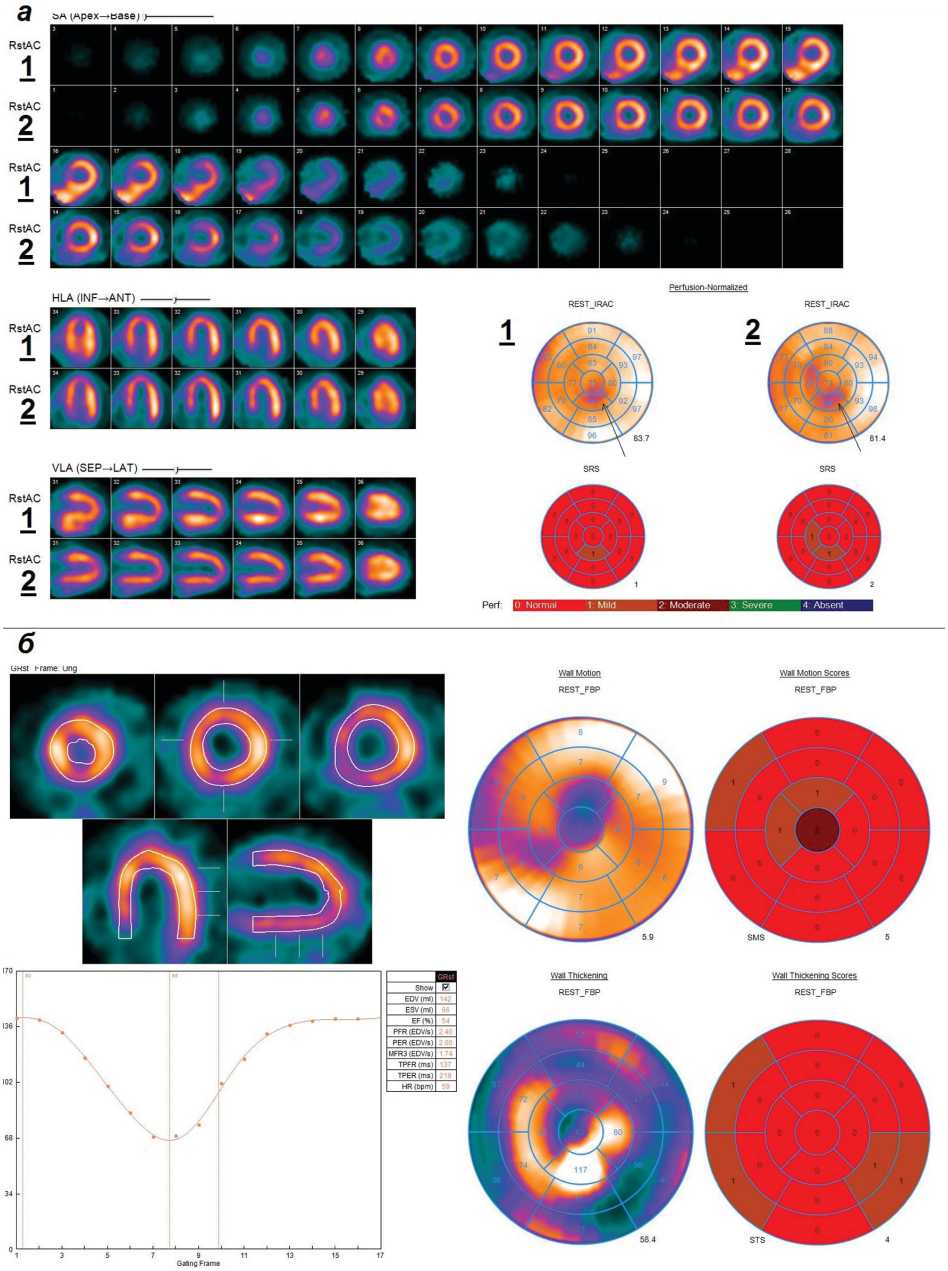


Рис. 2. Результаты ПСМ пациентки К., проведенной через 1 год после СРТ. А – срезы по короткой и длинной осям и 17-сегментарная полярная карта ЛЖ. Стрелками обозначены дефекты перфузии в апикальных сегментах перегородки и нижней стенки ЛЖ. 1 – раннее исследование, выполненное через 1 час после введения РФЛП. 2 – отсроченное исследование, выполненное через 3 ч после введения РФЛП. Б – показатели ЭКГ-синхронизированной ПСМ: кривая изгнание–наполнение, объемы и ФВ ЛЖ, а также 17-сегментарные полярные карты, отражающие систолическое движение и утолщение стенок ЛЖ

Fig. 2. Results of LV myocardial perfusion imaging in patient K. performed 1 year after CRT. A – Short-axis and long-axis slices and 17-segment polar map (bull's-eye) of the LV. Arrows indicate perfusion defects in the apical segments of the septum and the inferior LV wall. 1 – early images acquired 1 hour after radiopharmaceutical administration. 2 – delayed images acquired 3 hours after radiopharmaceutical administration. B – Gated MPI parameters: the ejection–filling curve, LV volumes and LVEF, as well as 17-segment polar maps of systolic motion and wall thickening

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Thein A.S., Dixit S., Soliman E.Z., Heckbert S., Psaty B.M., Gottdiener J., Marcus G.M. Left Bundle Branch Block as a Risk Factor for Heart Failure // JAMA Netw Open. 2025. V.8. No.8. P. e2525801. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.25801.
2. Мамедова А.И., Приходько Н.А., Любимцева Т.А., Козленок А.В., Лебедев Д.С. Механическая диссинхрония у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при блокаде левой ножки пучка Гиса // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024. Т.39. №3. С. 72–79. Doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-3-72-79.
3. Tan N.Y., Witt C.M., Oh J.K., Cha Y.M. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020. V.1. No.4. P. e008239. Doi: 10.1161/CIRCEP.119.008239.
4. Европейское общество кардиологов. 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии // Российский кардиологический журнал. 2022. Т.27. №7. С. 51-59. Doi: 10.15829/1560-4071-2022-5159.
5. Tokavanich N., Mongkonsritragoon W., Sattawatthamrong S., Techasatian W., Siranart N., Prasitlumkum N., Navaravong L., Chokesuwattanaskul R. Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy in Congenital Heart Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review // J Cardiovasc Electrophysiol. 2023. V.35. No.2. P. 249–257. Doi: 10.1111/jce.16144.
6. Приходько Н.А., Замудряков С.С., Лебедев Д.С., Иваницкий Э.А. Стимуляция левой ножки пучка Гиса. Технические аспекты. Доказательная база для применения в качестве альтернативы ресинхро-

низирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции // Российский кардиологический журнал. 2024. Т.29. №4S. С. 6201. Doi: 10.15829/1560-4071-2024-6201.
7. Pujol-López M., Graterol F.R., Borràs R., Garcia-Ribas C., Guichard J.B., Regany-Closa M., Jiménez-Arjona R., Niebla M., Poza M., Carro E., Castel M.Á., Arbelo E., Porta-Sánchez A., Sitges M., Roca-Luque I., Doltra A., Guasch E., Tolosana J.M., Mont L. Clinical Response to Resynchronization Therapy: Conduction System Pacing vs Biventricular Pacing: the Consyst-CRT Trial // JACC Clin Electrophysiol. 2025. V.11. No.8. P. 1820-1831. Doi: 10.1016/j.jacep.2025.03.024.
8. Pujol-Lopez M., Jiménez-Arjona R., Garre P., Guasch E., Borràs R., Doltra A., Ferró E., García-Ribas C., Niebla M., Carro E., Puente J.L., Vázquez-Calvo S., Invers-Rubio E., Roca-Luque I., Castel M.Á., Arbelo E., Sitges M., Brugada J., Tolosana J.M., Mont L. Conduction System Pacing vs Biventricular Pacing in Heart Failure and Wide QRS Patients: LEVEL-AT Trial // JACC Clin Electrophysiol. 2022. V.8. No.11. P. 1431-1445. Doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.001.
9. Ukkonen H., Sundell J., Knuuti J. Effects of CRT on Myocardial Innervation, Perfusion and Metabolism // Europace. 2008. V.10. No.3. P. iii114-iii117. Doi: 10.1093/europace/eun228.
10. Fang F., Chan J.Y., Lee A.P., Sung S.H., Luo X.X., Jiang X., Kwong J.S., Sanderson J.E., Yu C.M. Improved Coronary Artery Blood Flow Following the Correction of Systolic Dyssynchrony with Cardiac Resynchronization Therapy // Int J Cardiol. 2013. V.167. No.5. P. 2167–2171. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.094.
11. Ogano M., Iwasaki Y.K., Tanabe J., Takagi H., Umemoto T., Hayashi M., Miyauchi Y., Shimizu W. Cardiac Resynchronization Therapy Restored Ventricular Septal Myocardial Perfusion and Enhanced Ventricular Remodeling in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy Presenting with Left Bundle Branch Block // Heart Rhythm. 2014. V.11. No.5. P. 836-841. Doi: 10.1016/j.hrthm.2014.02.014.
12. Munneke A.G., Lumens J., Arts T., Prinzen F.W., Delhaas T. Myocardial Perfusion and Flow Reserve in the Asynchronous Heart: Mechanistic Insight from a Computational Model // J Appl Physiol. 2023. V.135. No.3. P. 489-499. Doi: 10.1152/japplphysiol.00181.2023.
13. Degtiarova G., Claus P., Duchenne J., Schramm G., Nuyts J., Verberne H.J., Voigt J.U., Gheysens O. Impact of Left Bundle Branch Block on Myocardial Perfusion and Metabolism: a Positron Emission Tomography Study // J Nucl Cardiol. 2021. V.28. No.4. P. 1730-1739. Doi: 10.1007/s12350-019-01900-y.
14. Nowak B., Stellbrink C., Schaefer W.M., Sinha A.M., Breithardt O.A., Kaiser H.J., Reinartz P., Hanrath P., Buell U. Comparison of Regional Myocardial Blood Flow and Perfusion in Dilated Cardiomyopathy and Left Bundle Branch Block: Role of wall Thickening // J Nucl Med. 2004. V.45. No.3. P. 414-8.
15. Гуля М.О., Завадовский К.В. Скорость вымывания 99mTc-метокси-изобутил-изонитрила как маркёр митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ // Digital Diagnostics. 2023. Т.4. №4. С. 509–528. Doi: 10.17816/DD568668.
16. Мишкина А.И., Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Агафонкин С.В., Баталов Р.Е. Завадовский К.В. Изучение взаимосвязи механической диссинхронии левого желудочка и повышенного клиренса 99mTc-МИБИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2024. Т.29. №6. С. 5879. Doi: 10.15829/1560-4071-2024-5879.

REFERENCES

1. Thein A.S., Dixit S., Soliman E.Z., Heckbert S., Psaty B.M., Gottdiener J., Marcus G.M. Left Bundle Branch Block as a Risk Factor for Heart Failure. JAMA Netw Open. 2025;8;8:e2525801. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.25801.
2. Mamedova A.I., Prikhod'ko N.A., Lyubimtseva T.A., Kozlenok A.V., Lebedev D.S. Mechanical Dyssynchrony in Patients with Chronic Heart Failure with Left Bundle Branch Block. *Sibirskiy Zhurnal Klinicheskoy i Eksperimental'noy Meditsiny* = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39;3:72–79 (In Russ.). Doi: 10.29001/2073-8552-2024-39-3-72-79.
3. Tan N.Y., Witt C.M., Oh J.K., Cha Y.M. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;13;4:e008239. Doi: 10.1161/CIRCEP.119.008239.
4. European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines on Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2022;27;7:51-59 (In Russ.). Doi: 10.15829/1560-4071-2022-5159.
5. Tokavanich N., Mongkonsritragoon W., Sattawatthamrong S., Techasatian W., Siranart N., Prasitlumkum N., Navaravong L., Chokesuwattanaskul R. Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy in Congenital Heart Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review. J Cardiovasc Electrophysiol. 2023;35;2:249–257. Doi: 10.1111/jce.16144.
6. Prikhod'ko N.A., Zamudryakov S.S., Lebedev D.S., Ivanitskiy E.A. Left Bundle Branch Stimulation. Technical Aspects. Evidence Base for Use as an Alternative to Resynchronization Therapy and Traditional Electrical Pacing. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2024;29;4S:6201 (In Russ.). Doi: 10.15829/1560-4071-2024-6201.
7. Pujol-López M., Graterol F.R., Borràs R., Garcia-Ribas C., Guichard J.B., Regany-Closa M., Jiménez-Arjona R., Niebla M., Poza M., Carro E., Castel M.Á., Arbelo E., Porta-Sánchez A., Sitges M., Roca-Luque I., Doltra A., Guasch E., Tolosana J.M., Mont L. Clinical Response to Resynchronization Therapy: Conduction System Pacing vs Biventricular Pacing: the Consyst-CRT Trial. JACC Clin Electrophysiol. 2025;11;8:1820-1831. Doi: 10.1016/j.jacep.2025.03.024.
8. Pujol-Lopez M., Jiménez-Arjona R., Garre P., Guasch E., Borràs R., Doltra A., Ferró E., García-Ribas C., Niebla M., Carro E., Puente J.L., Vázquez-Calvo S., Invers-Rubio E., Roca-Luque I., Castel M.Á., Arbelo E., Sitges M., Brugada J., Tolosana J.M., Mont L. Conduction System Pacing vs Biventricular Pacing in Heart Failure and Wide QRS Patients: LEVEL-AT Trial. JACC Clin Electrophysiol. 2022;8;11:1431-1445. Doi: 10.1016/j.jacep.2022.08.001.
9. Ukkonen H., Sundell J., Knuuti J. Effects of CRT on Myocardial Innervation, Perfusion and Metabolism. Europace. 2008;10;3:iii114-iii117. Doi: 10.1093/europace/eun228.
10. Fang F., Chan J.Y., Lee A.P., Sung S.H., Luo X.X., Jiang X., Kwong J.S., Sanderson J.E., Yu C.M. Improved Coronary Artery Blood Flow Following the Correction of Systolic Dyssynchrony with Cardiac Resynchronization Therapy. Int J Cardiol. 2013;167;5:2167–2171. Doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.094.
11. Ogano M., Iwasaki Y.K., Tanabe J., Takagi H., Umemoto T., Hayashi M., Miyauchi Y., Shimizu W. Cardiac Resynchronization Therapy Restored Ventricular Septal Myocardial Perfusion and Enhanced Ventricular Remodeling in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy Presenting with Left Bundle Branch Block. Heart Rhythm. 2014;11;5:836-841. Doi: 10.1016/j.hrthm.2014.02.014.
12. Munneke A.G., Lumens J., Arts T., Prinzen F.W., Delhaas T. Myocardial Perfusion and Flow Reserve in the Asynchronous Heart: Mechanistic Insight from a Computational Model. J Appl Physiol. 2023;135;3:489-499. Doi: 10.1152/japplphysiol.00181.2023.
13. Degtiarova G., Claus P., Duchenne J., Schramm G., Nuyts J., Verberne H.J., Voigt J.U., Gheysens O. Impact of Left Bundle Branch Block on Myocardial Perfusion and Metabolism: a Positron Emission Tomography Study. J Nucl Cardiol. 2021;28;4:1730-1739. Doi: 10.1007/s12350-019-01900-y.
14. Nowak B., Stellbrink C., Schaefer W.M., Sinha A.M., Breithardt O.A., Kaiser H.J., Reinartz P., Hanrath P., Buell U. Comparison of Regional Myocardial Blood Flow and Perfusion in Dilated Cardiomyopathy and Left Bundle Branch Block: Role of wall Thickening. J Nucl Med. 2004;45;3:414-8.
15. Gulya M.O., Zavadovskiy K.V. 99mTc-Methoxy-Isobutyl-Isonitrile Washout Rate as a Marker of Myocardial Mitochondrial Dysfunction: a Systematic Review and Meta-Analysis. DigitalDiagnostics. 2023;4;4:509–528 (In Russ.). Doi: 10.17816/DD568668.
16. Mishkina A.I., Atabekov T.A., Sazonova S.I., Agafonkin S.V., Batalov R.Ye. Zavadovskiy K.V. Study of the Relationship between Mechanical Dyssynchrony of the Left Ventricle and Increased Clearance of 99mTc-MIBI in Patients with Chronic Heart Failure. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. 2024;29;6:5879 (In Russ.). Doi: 10.15829/1560-4071-2024-5879.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-141-148

Ж.Ж. Смирнова, Д.Ю. Бобров, А.А. Завьялов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ПЛАТФОРМЕ TRUEBEAM С MLC120: ДВУХЛЕТНИЙ ОПЫТ

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

Контактного лица: Жаннета Жамильевна Смирнова, e-mail: smirnova_zhanneta@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести сравнительный анализ дозиметрических показателей планов стереотаксической лучевой терапии (СЛТ), реализованных на линейном ускорителе TrueBeam с коллиматором Millennium MLC 120, с опубликованными результатами для современных стереотаксических платформ.
Материал и методы: В ретроспективное исследование включены данные 51 пациента с доброкачественными интракраниальными новообразованиями (32 менингиомы, 19 неврином), пролеченных в период 2024–2026 гг. Для каждого плана рассчитаны индекс конформности по Паддику (PCI), индекс гомогенности (HI), индекс градиента дозы (GI), а также проведен анализ покрытия мишени по параметру CO (coverage). Выполнен статистический анализ соответствия полученных значений критерию покрытия ≥ 95%. Выполнен литературный поиск для сравнения с опубликованными данными для стереотаксических систем на основе линейного ускорителя.
Результаты: Медианы PCI по группам составили 0,87–0,88 , GI – 3,88–6,0, HI – 14,69–15,40%. Значения PCI сопоставимы с опубликованными данными мультицентрового исследования Paddick et al (2023 г.) (PCI 0,722–0,894); медианы GI в группах трёх и пяти фракций находились в пределах опубликованного диапазона средних значений GI (3,52–5,08), тогда как в группе одной фракции медиана была выше. Анализ покрытия показал, что медиана CO для всей когорты составила 98,6% (97,4; 99,4) (диапазон 83,3–100,0%), что статистически значимо выше референсного значения 95% ($p < 0,001$). Доля планов, соответствующих критерию CO ≥ 95%, составила 94,1% (48 из 51). Дозовые ограничения НуТЕС и AAPM TG-101 соблюдались с клинически обоснованными индивидуальными отступлениями.
Вывод: Платформа TrueBeam с коллиматором MLC 120 обеспечивает достижение дозиметрических показателей, соответствующих современным международным стандартам и сопоставимых с данными для специализированных стереотаксических систем. Полученные результаты подтверждают возможность применения стереотаксической системы лучевой терапии на основе линейного ускорителя TrueBeam MLC 120 в рутинной клинической практике для лечения доброкачественных интракраниальных новообразований.

Ключевые слова: *стереотаксическая лучевая терапия, TrueBeam, MLC120, индекс конформности, индекс гомогенности, индекс градиента дозы, менингиомы, невриномы.*

Для цитирования: Смирнова Ж.Ж., Бобров Д.Ю., Завьялов А.А. Сравнительный анализ дозиметрических показателей стереотаксической лучевой терапии на платформе TrueBeam с MLC120: двухлетний опыт // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 141–148. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-141-148

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-141-148

Zh.Zh. Smirnova, D.Yu. Bobrov, A.A. Zavialov

Comparative Analysis of Dosimetric Parameters in Linac-based Stereotactic Radiotherapy Platform TrueBeam MLC120: a Two-Year Experience

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

Contact person: Zh.Zh. Smirnova, e-mail: smirnova_zhanneta@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study was to compare dosimetric parameters of stereotactic radiotherapy (SRT) plans performed on linac-based SRS platform TrueBeam MLC120 with published results for contemporary stereotactic platforms.
Material and methods. In this retrospective study 51 treatment plans from patients with benign intracranial neoplasms (32 meningiomas, 19 neurinomas) treated between 2024 and 2026 were evaluated. For each plan, the following were analyzed: Paddick Conformity Index (PCI), Homogeneity Index (HI), Gradient Index (GI) and target coverage (CO). Statistical analysis of compliance with the ≥ 95% coverage criterion was performed.
Results. Median PCI ranged from 0.87 to 0.88, GI from 3.88 to 6.0, HI from 14.7% to 15.4%. The median CO for the entire cohort was 98.6% (97.4; 99.4) (range 83.3 – 100.0%). The proportion of plans meeting the CO ≥ 95% criterion was 94.1% (48 out of 51). Dose constraints for critical structures were met, with clinically justified individual exceptions.
Conclusion: The TrueBeam SRS platform with an MLC120 collimator achieves dosimetric parameters that meet contemporary international quality criteria. These results support the use of this platform in routine clinical practice for the treatment of benign intracranial neoplasms.

Keywords: *stereotactic radiation therapy, TrueBeam, MLC120, conformity index, homogeneity index, dose gradient index, meningiomas, neurinomas.*

For citation: Smirnova ZhZh, Bobrov DYu, ZavialovAA. Comparative Analysis of Dosimetric Parameters in Linac-based Stereotactic Radiotherapy Platform TrueBeam MLC120: a Two-Year Experience. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):141–148. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-141-148

Введение

Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ), в частности стереотаксическая радиохирургия, являются методами неинвазивного вмешательства при лечении интракраниальных новообразований. Данный вид лечения особенно эффективен при доброкачественных опухолях, таких как менингиомы и невриномы (шванномы), в случаях труднодоступности и анатомической близости очагового образования к жизненно-важным областям здорового мозга [1–7].

Впервые стереотаксические методы лечения были реализованы в 1968 г. на аппарате «Гамма-нож» (на основе источников излучения Co-60), разработанном специально для этих целей Ларсом Лекселлом в Каролинском институте (Стокгольм, Швеция) [8, 9]. Позже, в 1990-е годы был разработан аппарат «Кибер-нож», представляющий собой компактный линейный ускоритель на роботизированной руке, позволяющий проводить стереотаксическую лучевую терапию интракраниальных образований без жесткой фиксации [10]. Российский опыт применения этих систем также подтвердил их эффективность и безопасность при лечении пациентов с вестибулярными шванномами и менингиомами сложной локализации [11–19].

Одновременно с развитием медицинских технологий возможность проведения стереотаксической лучевой терапии стала возможной и на универсальных линейных ускорителях. Высокая воспроизводимость положения пациента, использование многолепестковых коллиматоров с различной шириной лепестков, а также интеграция с системами рентгеновского контроля положения мишени в реальном времени обеспечивают точное подведение высокой дозы к очагу с резким ее спадом за его пределами [21–23]. В данной работе рассматривается установка Varian TrueBeam, оснащенная многолепестковым коллиматором Millennium 120 с шириной лепестков 5 мм в центральной зоне. Данная комплектация представляет собой стандартное решение для большинства клинических задач и позволяет реализовывать модулированные техники облучения с субмиллиметровой точностью для проведения стереотаксических процедур, несмотря на то, что в подобных случаях часто рекомендуются системы с высокоточными коллиматорами (HD-коллиматоры с лепестками 2,5 мм в центральной зоне) или роботизированные установки [24–28].

Цель настоящего исследования – комплексный сравнительный анализ ключевых дозиметрических параметров планов СЛТ, реализованных на платформе TrueBeam с универсальным коллиматором MLC 120 на примере лечения доброкачественных интракраниальных опухолей, относительно опубликованных данных исследования 2023 г., проведенного Paddick et al для современных стереотаксических систем с целью оценки возможностей современного оборудования [22].

Материал и методы

Характеристика пациентов

В ретроспективное исследование включены данные 51 пациента с доброкачественными интракраниальными новообразованиями (менингиомы, невриномы), получивших курс СЛТ на линейном ускорителе Varian TrueBeam MLC 120 в период с марта 2024 г. по март 2026 г. Из них 32 пациента с менингиомами и 19 пациентов с невриномами. Форма, размер, границы и расположение новообразования определялись по совмещенным изображениям, полученным с помощью компьютерной томографии (КТ) (Toshiba Aquilion 64, толщина среза 1 мм) и магнитно-резонансной томографии (МРТ, GE Signa Arhitech, 3 Тл) с контрастным усилением высокого разрешения [31, 32]. Для обеспечения высокой воспроизводимости положения пациента применялась термопластическая маска с системой фиксации Encompass™ [33–35].

Определение объемов облучения

Оконтуривание объема очага проводилось в соответствии с рекомендациями Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements), изложенным в отчете ICRU 91 «Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams»[30].

Объем опухоли GTV (Gross Tumor Volume – видимый объём опухоли) определялся как область патологического накопления контрастного вещества на МРТ.

Клинический объем мишени CTV (Clinical Target Volume – объём, содержащий субклиническое распространение опухоли) приравнивался к GTV.

Планируемый объем мишени PTV (Planning Target Volume – геометрическое расширение CTV, учитывающее погрешности укладки пациента и интрафракционное движение) формировался путем добавления изотропного отступа в 1 мм от GTV [36, 37]. Все структуры оконтуривались с использованием режима высокого разрешения (High Resolution) в системе планирования Eclipse.

Критические структуры и протоколы ограничения доз

В качестве органов риска (OAR – Organ at Risk) оконтуривались ствол мозга, хиазма, зрительные нервы, улитка, слуховой проход, хрусталики, а также здоровый головной мозг (объем мозга за вычетом GTV) [38]. Допустимые дозовые нагрузки на OAR определялись на основе актуальных международных рекомендаций и представлены в табл. 1 [39–43].

Дозиметрические показатели качества планов

Для количественной оценки степени соответствия объема, получающего предписанную дозу, объему мишени, в настоящем исследовании использовался индекс конформности по Паддику (Paddick Conformity Index, PCI) [44]. Данный показатель является усовершенствованным ранее предложенного индекса радиационной онкологической группой (RTOG – Radiation Therapy Oncology Group), который определялся как отношение объема тканей, получающих дозу $D \geq D_{pr}$ к объему мишени (формула 1), и не учитывал степень перекрытия между этими объемами [22, 44].

$$CI_{RTOG} = V_{pr} / TV, \quad (1)$$

где D_{pr} – предписанная доза, V_{pr} – объем тканей с $D \geq D_{pr}$, TV – объем мишени.

Индекс Паддика учитывает не только абсолютные объемы, но и степень пространственного совпадения между объемом, получающим предписанную дозу (TV_{pr}), и объемом мишени, и рассчитывается по формуле:

$$PCI = TV_{pr}^{2} / (V_{pr} \times TV). \quad (2)$$

Таблица 1

Целевые ограничения доз на критические структуры

OAR dose constraints

Структура	Допустимое значение		
	1 фракция	3 фракции	5 фракций
Оптический путь	V 8 Гр < 0,2 см³ [39)] D_{max} < 8 Гр [43], D_{max} < 10–12 Гр [39, 43]	V 15,3 Гр < 0,2 см³ [39, 43], D_{max} < 17,4 Гр [39, 43] D_{max} < 10,5 Гр [43] D_{max} < 20 Гр [41, 43]	V 23 Гр < 0,2 см³ [39, 43], D_{max} < 25 Гр [39, 43], D_{max} < 15 Гр [43]
Улитка	D_{max} < 9 Гр [39, 43], D_{max} < 6 Гр [43]	D_{max} < 14,4 Гр [39, 43]	D_{max} < 22 Гр [39, 43]
Ствол мозга	V10 Гр < 0,5 см³ [39, 43] D_{max} < 15 Гр [39, 43], D_{max} < 10–12 Гр [43], $D_{0.035cc}$ < 10–15 Гр [40]	V 15,9 Гр < 0,5 см³ [39, 43], D_{max} < 23,1 Гр [39, 43], D_{max} < 24 Гр [43] $D_{0.035cc}$ < 18–23,1 Гр [40]	V 23 Гр < 0,5 см³ [39, 43] V 30 Гр < 5% [43], D_{max} < 31 Гр [39, 43] $D_{0.035cc}$ < 23–31 Гр [40]
Здоровый мозг	V 10 Гр < 10 мл [43], V 12 Гр < 5–10 мл [43], V 12 Гр < 7,9–8,5 мл [43], V 12 Гр ≤ 5 мл [43], V 12 Гр < 10–15 сс [42] (включая мишень), $D_{50\%}$ < 5 Гр (Brain-GTV) [42]	V 20 Гр ≤ 20 мл [42, 43], V 23,1 Гр < 7 мл [43], V 14 Гр < 7 см³ [42]	V 24 Гр ≤ 20 мл [43], V 28,8 гр < 3–7 мл [43], D_{20cc} < 24 Гр [42]
Линза	$D_{0.035cc}$ < 1,5 Гр [42]	–	

Для характеристики скорости спада дозы за пределами мишени для оценки сохранения здоровых тканей при стереотаксическом лечении [45] использовался индекс градиента дозы (Gradient Index, GI), определяемый как отношение объема тканей, получающих 50% предписанной дозы, к объему, получающему 100% предписанной дозы:

$$GI = V_{pr/2} / V_{pr}, \quad (3)$$

где V_{pr} – объем тканей с $D \geq D_{pr}$; $V_{pr/2}$ – объем тканей с $D \geq D_{pr/2}$. Меньшие значения GI указывают на более крутой градиент дозы и лучшее сохранение нормальных тканей [45, 46]. Значения GI сопоставляли с опубликованными результатами для современных стереотаксических платформ, которые находятся в диапазоне 3,52–5,08 в зависимости от объема мишени [24, 45], при этом для мишеней малого объема (< 2 см³) допустимы более высокие значения [46].

Для оценки гомогенности дозы внутри облучаемого объема в данном исследовании выбран показатель, который наиболее чувствителен к перепадам дозы внутри мишени, рассчитываемый по формуле [20, 47]:

$$HI = \frac{D_{5\%} - D_{95\%}}{D_{pr}} \times 100\%, \quad (4)$$

где $D_{5\%}$ – доза, покрывающая 5% объема PTV, $D_{95\%}$ – доза, покрывающая 95% объема PTV, D_{pr} – предписанная доза. Индекс HI использовали для количественной оценки неоднородности дозового распределения внутри PTV.

Качество покрытия мишени оценивалось как отношение объема мишени, получающего предписанную дозу (TVpr), к ее общему объему TV [22]:

$$CO = (\frac{TV_{pr}}{TV}) \times 100\%. \quad (5)$$

Для стереотаксических планов при облучении доброкачественных новообразований рекомендуется покрытие не менее 95% объема PTV предписанной дозой [22].

Подготовка планов лечения

Планирование СЛТ осуществлялось в системе Eclipse v.16.1 для платформы Varian TrueBeam с многолепестковым коллиматором Millennium 120 и номинальной энергией фотонного пучка 6 МэВ без сглаживающего фильтра. Все расчеты выполнялись объёмно-модулированными ротационными техниками VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) и алгоритмом Acuros XB™ с сеткой расчета 1,0–1,25 мм [48–50]. Для минимизации областей низких доз выбор геометрии и количества арок осуществлялся индивидуально [49]. При латеральных образованиях приоритет отдавался ипсилатеральным направлениям. Преимущественно использовались некомпланарные дуги с ротацией стола для улучшения градиента дозы [26, 29].

Для формирования резкого градиента дозы при оптимизации применялись два кольца подавления вокруг PTV и встроенный инструмент Normal Tissue Objective (NTO) [24].

В большинстве случаев план считался приемлемым, если 100% объема GTV получало 100% предписанной дозы ($D_{100\%}$ = 100% для GTV). В качестве дополнительной оценки качества плана оценивался критерий покрытия PTV $D_{98\%} \geq 100\%$ от предписанной дозы [30, 36]. Такой подход, в соответствии с ICRU 91 [30], предполагает наличие зон с дозой, превышающей предписанную (до 110–120% от D_{pr}), что является допустимой гетерогенностью для стереотаксических планов [40]. В случаях критической близости опухоли к OAR приоритет отдавался сохранению функции органа, даже если это приводило к неполному покрытию части PTV.

Предписанная суммарная доза для неврином варьировалась в пределах 13–25 Гр, для менингиом – 13–27,5 Гр, количество фракций подбиралось индивидуально в зависимости от объема образования и его расположения относительно критических структур и составляло 1, 3 или 5 фракций за курс [13, 40, 41].

Лечение проводилось под контролем независимой системы визуализации ExacTrac (Brain Lab) [20, 33].

Верификация планов и контроль качества

Все планы лечения проходили предлучевую дозиметрическую верификацию с помощью матрицы детекторов SRS MapCheck (Sun Nuclear Corp., США) [46, 51–54]. Из-за наличия некомпланарных дуг, которые невозможно измерить при реальном угле стола ввиду конструктивных особенностей фантома, расчет и вери-

фикация плана проводились в нулевом положении стола. Смещение изоцентра при повороте стола дополнительно проверялось с помощью теста Winston–Lutz [55, 56]. Анализ результатов дозиметрической верификации проводился с использованием гамма-анализа [57, 58]. План считался клинически приемлемым при прохождении критерия 2%/1 мм с порогом отсечения низких доз 20% для ≥ 90% точек [46, 54].

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения данных выполнена с использованием теста Шапиро–Уилка. Распределение части дозиметрических параметров не соответствовало нормальному (p<0,05). Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q_1; Q_3)), а также минимального и максимального значений (min–max). Для проверки превышения медианы CO над референсным значением 95% использовали точный односторонний биномиальный тест.

Результаты

Характеристика пациентов и планов

В исследование включены 51 пациент с доброкачественными интракраниальными новообразованиями, пролеченными в период с марта 2024 по март 2026 гг. (32 менингиомы, 19 неврином). Лечение проводилось в режимах 1, 3 или 5 фракций. Облучаемый объем варьировался от 0,3 до 24,4 см³ (табл. 2).

Дозовые нагрузки на критические структуры

Во всех случаях дозовые ограничения на критические структуры были соблюдены, кроме тех, где превышения были клинически обоснованы исходной утратой слуха и приоритетом максимального покрытия мишени. В подгруппе неврином с интимным прилежанием к улитке при сохранном слухе доза на улитку не превышала допустимый порог (табл. 3).

Дозиметрические показатели качества планов

Рассчитанные дозиметрические параметры (PCI, GI, CO%) сопоставимы с опубликованными данными для стереотаксических систем на основе линейных ускорителей (табл. 4).

Таблица 2

Характеристика пациентов и планов лечения

Patients

Параметр	1 фракция (n = 8)	3 фракции (n = 26)	5 фракций (n = 17)
Менингиомы, n	5	17	11
Невриномы, n	3	10	6
Объем PTV, см³ (Me (Q_1; Q_3))	1,45 (0,82; 2,14) (0,66–2,8)	3,15 (2,0; 6,7) (0,3–13,1)	8,1 (4,6; 16,7) (2,9–24,4)
Предписанная доза, Гр (Me (Q_1; Q_3))	13,0–16,0	18–21	25–27,5

Таблица 4

Дозиметрические показатели качества планов

Dosimetric quality parameters of treatment plans

Параметр	Режим, фр	Полученные данные	Диапазон	Литературные данные
PCI	1	0,876 (0,855; 0,906)	(0,818–0,920)	0,722–0,894 [22]
	3	0,868 (0,849; 0,893)	(0,613–0,921)	
	5	0,882 (0,810; 0,916)	(0,750–0,941)	
GI	1	6,00 (4,83; 6,35)	(4,59–8,63)	3,52–5,08 [22]
	3	4,49 (3,59; 5,00)	(3,33–6,72)	
	5	3,88 (3,49; 4,15)	(2,91–4,62)	
HI, %	1	14,69 (11,68; 16,44)	(10,91–17,76)	–
	3	14,99 (12,08; 17,14)	(9,95–25,37)	
	5	15,40 (14,48; 18,90)	(8,09–20,53)	
CO, %	1	98,04 (96,89; 98,90)	(96,67–99,52)	≥ 95 % [22]
	3	98,73 (97,50; 99,24)	(83,33–100,00)	
	5	99,01 (97,57; 99,72)	(95,00–100,00)	
	Все	98,62 (97,37; 99,41)	(83,33–100,00)	

Клинически обоснованные компромиссы в подгруппе неврином

В группе неврином, пролеченных за 3 фракции, в зависимости от исходного функционального статуса слуха и анатомической близости опухоли к улитке выделены три подгруппы планирования. В подгруппе с сохранным слухом (интимное прилежание к улитке) наблюдалось ожидаемое снижение покрытия мишени при соблюдении дозовых ограничений на улитку. В случае исходного снижения или утраты слуха приоритетом являлось максимальное покрытие мишени (табл. 5).

Таблица 3

Дозовые нагрузки на критические структуры

Dose constraints – actual doses

Критическая структура	Режим фракционирования, фр	n	Целевой параметр	Допустимая доза (39–41, 43)	Фактическая доза (Me (Q_1; Q_3))	Диапазон	Доля с превышением, n, %
Ствол мозга	1	5	D_{max}, Гр	< 12–15	4,25 (1,65; 10,50)	(1,24–13,73)	0 (0%)
	3	23	D_{max}, Гр	< 23,1	18,40 (6,94; 20,25)	(3,05–22,09)	0 (0%)
	5	13	D_{max}, Гр	< 31	24,59 (7,67; 25,77)	(6,33–26,86)	0 (0%)
Здоровый мозг	1	8	V12, см³	< 7–10	0,19 (0,12; 2,89)	(0.00–4,41)	0 (0%)
	3	26	V20, см³	< 20	0,92 (0,07; 2,58)	(0,00–5,15)	0 (0%)
	5	17	V24, см³	< 20	3,12 (2,58; 7,83)	(1,19–10,83)	0 (0%)
Улитка (сохранение слуха)	1	1	D_{max}, Гр	< 4–5	2,41	–	0 (0%)
	3	4	D_{max}, Гр	< 14,4	10,53 (5,50; 13,42)	(2,92–13,85)	0 (0,0%)
	5	4	D_{max}, Гр	< 22	19,01 (18,18; 20,15)	(17,45–21,18)	0 (0,0%)
Улитка (снижение или утрата слуха)	3	6	D_{max}, Гр	нет ограничений	18,56 (18,4; 18,74)	(16,04 – 19,50)	6 (100,0%)*
	5	2	D_{max}, Гр	нет ограничений	26,84 (26,16; 27,52)	(26,16 – 27,52)	2 (100,0%)*
Оптический путь	3	11	D_{max}, Гр	< 17,4	6,53 (3,03; 13,64)	(0,96–15,63)	0 (0%)

Примечание: * – превышения допустимой дозы обусловлены сознательным клиническим компромиссом в случаях, где приоритетом было максимальное покрытие мишени при исходной утрате слуха

Таблица 5

Клинически обоснованные компромиссы в подгруппе неврином (3 фракции)

Clinically justified compromises in the neuroma subgroup (3 fractions)

Подгруппа	*n*	D_{max} улитки, Гр (Me (Q_1; Q_3))	Покрытие CO, % (Me (Q_1; Q_3))
Сохранение слуха (интимно к улитке, слух сохранен)	2	13,4 (12,98; 13,85)	89,7 (83,3; 96,1)
Утрата слуха (интимно к улитке, слух утрачен)	6	18,5 (18,4; 18,7)	99,5 (99,3; 100,0)
Без риска (не интимно к улитке)	2	5,5 (2,92; 8,07)	97,4 (97,3; 97,5)

Статистический анализ покрытия мишени по критерию из работы Paddick et al (2023) [22]

Для оценки качества покрытия мишени проведён анализ соответствия полученных значений CO критерию ≥ 95 %. Медиана CO в общей когорте составила 98,6 % (97,4; 99,4). Результаты представлены в табл. 6, графическое распределение значений CO по группам фракционирования показано на рис. 1. Во всех группах медиана CO превышает 95%. Выбросы: CO = 83,3%, 93,0% и 94,3% в группе 3 фракций (одна невринома с интимным прилежанием к улитке и две менингиомы с интимным прилежанием к стволу мозга).

Обсуждение

В настоящем исследовании представлен двухлетний опыт применения стереотаксической лучевой терапии на линейном ускорителе Varian TrueBeam с многолепестковым коллиматором Millennium 120 (MLC120) на примере лечения доброкачественных интракраниальных новообразований (менингиомы, невриномы).

Полученные результаты сопоставимы с данными мультицентрового исследования Paddick et al (2023) [22], в котором 28 мишеней (объемом от 0,02 до 7,2 см³) были протестированы на различных стереотаксических платформах, включая Gamma Knife Icon, CyberKnife S7, Brainlab Elements на Varian TrueBeam и Varian Edge с HyperArc. Как показано в табл. 4, значения индекса конформности (PCI = 0,87–0,88), сопоставимы с опубликованными данными (PCI 0,722–0,894) [22]. Медианы GI в группах трёх и пяти фракций составили 4,49 и 3,88 соответственно и находились в пределах диапазона средних значений, опубликованных для различных стереотаксических платформ (3,52–5,08) [22]. В группе одной фракции медиана GI составила 6,00 и была выше указанного диапазона. Более высокая медиана GI в этой группе наблюдалась при меньшем объёме мишеней: медиана PTV составила 1,45 см³ против 3,15 и 8,1 см³ в группах трёх и пяти фракций соответственно, что следует учитывать при интерпретации различий. Медианы индекса гомогенности HI в группах с одной, тремя и пятью фракциями составили 14,69%, 14,99% и 15,4% соответственно.

Ключевым результатом работы является анализ соответствия критерию покрытия. Медиана CO в нашей ко-

Таблица 6

Статистический анализ покрытия мишени

Statistical analysis of target coverage

Режим фракционирования	*n*	CO, % объёма PTV (Me (Q_1; Q_3))	Диапазон	*p*-value*	Доля планов с CO, % ≥ 95%, *n* (%)
1 фракция	8	98,04 (96,89; 98,90)	96,7–99,52	0,00391	8 (100%)
3 фракции	26	98,73 (97,50; 99,24)	83,3–100,0	< 0,001	23 (88,5%)
5 фракций	17	99,01 (97,57; 99,72)	95,0–100,0	< 0,001	17 (100%)
Все пациенты	51	98,62 (97,37; 99,41)	83,3–100,0	< 0,001	48 (94,1%)

Примечание: * – *p*-value рассчитан точным односторонним биномиальным тестом (тестовая медиана = 95%). Критический уровень значимости принят равным $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в Python (scipy.stats.binomtest)

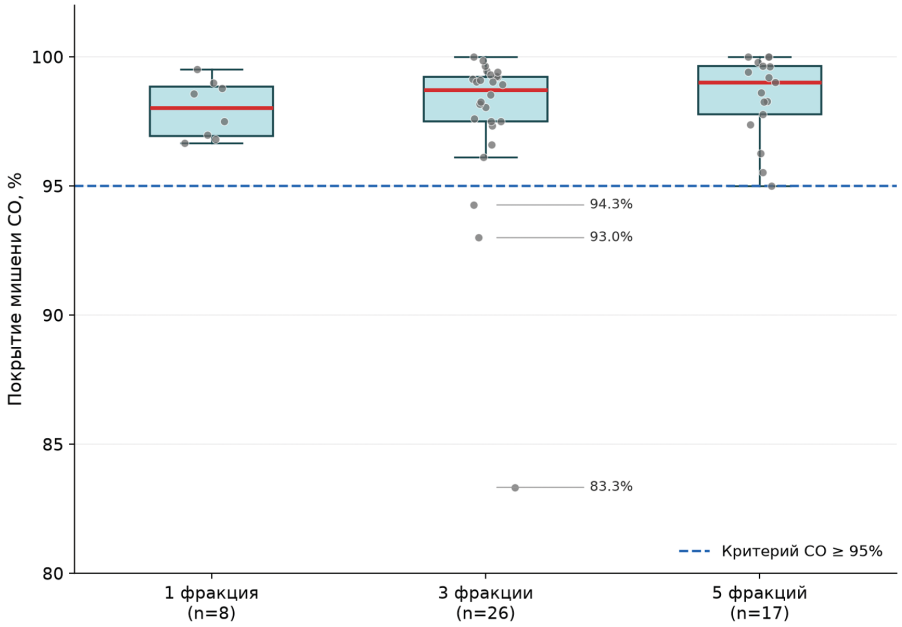


Рис. 1. Распределение покрытия мишени (CO, %) по группам фракционирования.
Для каждой группы показаны: медиана (красная линия), межквартильный размах (ящик), диапазон (усы) и выбросы (серые точки). Синяя пунктирная линия обозначает критерий CO ≥ 95%

Fig. 1. Distribution of target coverage (CO, %) by fractionation groups.
For each group, the following are shown: median (red line), interquartile range (box), range (whiskers), and outliers (grey dots). The blue dashed line indicates the CO ≥ 95% criterion

горте составила 98,6 % и статистически значимо превышала пороговое значение 95% ($p < 0,001$). Доля планов, соответствующих данному критерию, достигла 94,1% (48 из 51 пациента).

Использование техники VMAT и пучка без сглаживающего фильтра позволяет «подтянуть» изодозу 100% к сложным контурам GTV, достичь полного его покрытия и одновременно сформировать резкий градиент дозы на границе с органами риска. Данный подход направлен на обеспечение того, что ни один участок опухолевой ткани не получит дозу ниже предписанной, что критически важно для обеспечения локального контроля при лечении доброкачественных, но потенциально прогрессирующих новообразований.

Закономерным следствием такого подхода является наличие областей, где доза превышает 100% от предписанной. Такая гетерогенность распределения дозы является характерной особенностью высокоточных методов стереотаксического облучения [30]. Наличие дозовых «горячих пятен» в центральных отделах мишени может способствовать повышению локального контроля за счет увеличения биологически эффективной дозы в наиболее резистентных участках опухоли. При этом степень гетерогенности контролируется с помощью индекса гомогенности (HI). Важно отметить, что риск радиационного некроза здоровой ткани головного мозга в первую очередь определяется объемом ткани, получившим 12 Гр, 20 Гр, 24 Гр (V_{12}, V_{20}, V_{24}) для 1-ой, 3-х и 5-и фракций соответственно. Объем здорового мозга, получивший высокие дозы (V_{12}, V_{20}, V_{24}), был ниже принятых в настоящем исследовании пределов во всех режимах фракционирования.

Дозовые нагрузки на остальные критические структуры (ствол мозга, зрительный путь) также не превышали допустимых пределов, установленных HyTEC [41] и AAPM TG-101 [40], кроме клинически обоснованных индивидуальных случаев. В подгруппе невринном с сохранным слухом доза на улитку (D_{max} = 13,85 Гр для 3 фракций) не превышала допустимый порог 14,4 Гр [39, 43].

Заключение

Представленный в данном исследовании двухлетний опыт применения стереотаксической лучевой терапии на основе линейного ускорителя для лечения доброкачественных интракраниальных новообразований (менингиомы, невриномы) подтверждает качество планирования на платформе TrueBeam с коллиматором MLC120, сопоставимое с современными стереотаксическими системами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что платформа TrueBeam с MLC120 позволяет стабильно достигать высокого уровня покрытия мишени и дозиметрических показателей, сопоставимых с опубликованными данными для специализированных стереотаксических систем. Результаты подтверждают возможность применения данной платформы в рутинной клинической практике для лечения доброкачественных интракраниальных новообразований.

Важным аспектом работы является дифференцированный подход к подготовке планов лечения в зависимости от исходного функционального статуса пациента. В подгруппе невринном с сохранным слухом приоритетом являлось соблюдение дозовых ограничений на улитку даже ценой снижения покрытия мишени. Данный подход соответствует рекомендациям EANO (2020) [31] и Timmerman (2022) [39].

Исследование имеет ряд ограничений: ретроспективный дизайн, относительно небольшой размер выборки (n=51) и отсутствие прямого сравнения с планами, выполненными на других стереотаксических системах в рамках одного учреждения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Palička M., de Jong A.M., David S., Rybář M., Jackaninová J., Knybel L., Reguli Š., Blažek T., Tomoszková S., Verhoeff J.J.C., Cvek J. Incidence of Radiation Necrosis Following Different Radiotherapy Fractionation Schedules for Intracranial Meningiomas. Strahlenther Onkol. 2026 Apr;202;4:380-388. Doi: 10.1007/s00066-025-02432-w.
2. Hajikarimloo B., Tos S.M., Mohammadzadeh I., Hemmati S., Savedkoohi A., Diyanati M., Akbarzadeh D., Alvani M.S., Hezaveh E.B., Hashemi R., Habibi M.A. Efficacy and Safety of Stereotactic Radiosurgery for Large Meningiomas: a Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Neurosci. 2025 Aug;138:111384. Doi: 10.1016/j.jocn.2025.111384. Epub 2025 Jun 11. PMID: 40505253.
3. Lesueur P., Joly F., Clarisse B., Lequesne J., Stefan D., Balosso J., Lange M., Thureau S., Capel A., Castera M., Legrand B., Goliot N., Grellard J.M., Tessonnier T., Castel H., Valable S. Neurocognitive Impact of Different Irradiation Modalities for Patients with Grade I-II Skull Base Meningioma: a Prospective Multi-Arm Cohort Study (CANCER COG). Radiat Oncol. 2025 Jan 29;20;1:16. Doi: 10.1186/s13014-025-02591-1. Erratum in: Radiat Oncol. 2025 Apr 29;20(1):67. Doi: 10.1186/s13014-025-02650-7. PMID: 39881369; PMCID: PMC11781042.
4. Hollosi N.A., Reimers J.L., Santacroce A., Fürweger C., Kufeld M., Bruynzeel A.M.E., Verhoeff J.J.C., Muacevic A., Shih H.A., Ehret F. Reirradiation with Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas - a Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Transl Radiat Oncol. 2025 Jun 4;54:100989. Doi: 10.1016/j.ctro.2025.100989. PMID: 40761290; PMCID: PMC12320082.
5. Kalogeridi M.A., Kougioumtzopoulou A., Zygogianni A., Kouloulias V. Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy for Acoustic Neuromas. Neurosurg Rev. 2020 Jun;43;3:941-949. Doi: 10.1007/s10143-019-01103-6. Epub 2019 Apr 13. PMID: 30982152.
6. Hallak H., Morshed R.A., Pais A., Metzler A.R., Sheehan J.P., Kshettry V.R., Van Gompel J.J., Link M.J., Peris-Celda M. Microsurgical Resection Versus Stereotactic Radiosurgery for Trigeminal Schwannoma: a Meta-Analysis of 949 Patient Treatment Outcomes. Neurosurgery. 2025 Mar 13;97;3:545-558. Doi: 10.1227/neu.0000000000003391. PMID: 40079586.
7. Tzikoulis V., Gkantaifi A., Alongi F., Tsoukalas N., Saraireh H.H., Charalampakis N., Tzikoulis G., Andreou E., Tsapakidis K., Kardamakis D., Tsanadis K., Kyrgias G., Tolia M. Benign Intracranial Lesions - Radiotherapy: an Overview of Treatment Options, Indications and Therapeutic Results. Rev Recent Clin Trials. 2020;15;2:93-121. Doi: 10.2174/1574887114666191111100635. PMID: 31713498.
8. Flannery T., Poots J. Gamma Knife Radiosurgery for Meningioma. Prog Neurol Surg. 2019;34:91-99. Doi: 10.1159/000493054. Epub 2019 May 16. PMID: 31096250.
9. Kondziolka D., Golfinos J.G. Gamma Knife Radiosurgery for Vestibular Schwannomas. Handb Clin Neurol. 2025;212:259-266. Doi: 10.1016/B978-0-12-824534-7.00007-X.
10. Javadnia P., Bahadori A.R., Ghanaatpisheh A., Dahaghin S., Rajabi M., Davari A., Sheikhvatan M., Ranji S., Shafiee S., Tafakhori A. The Safety and Efficacy of Robotic Radiosurgery and Radiotherapy in the Management of Skull Base Tumors: a Systematic Review and Meta-Analysis. Neurosurg Rev. 2025 Jan 10;48;1:39. Doi: 10.1007/s10143-025-03177-x. PMID: 39792270.
11. Галкин М.В., Голанов А.В., Золотова С.В., Горлачев Г.Е., Антипина Н.А., Козлов А.В., Подопригора А.Е. Ранние результаты облучения интракраниальных менингиом с применением аппарата кибернож // Вопросы нейрохирургии. Журнал им. Н.Н.Бурденко. 2012. Т.76. №1. С. 21-29 [Galkin M.V., Golanov A.V., Zolotova S.V., Gorlachev G.Ye., Antipina N.A., Kozlov A.V., Podoprigora A.Ye. Early Results of Irradiation of Intracranial Me-

ningiomas Using the CyberKnife Apparatus. *Voprosy Neyrokhirurgii. Zhurnal im. N.N.Burdenko* = Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2012;76;1:21-29 (In Russ.)].
12. Важенин А.В., Галямова Ю.В., Лукина Е.Ю., Мозерова Е.Я., Новиков Е.В., Калыганова Н.В., Важенин И.А., Чернова О.Н., Озеров Е.А., Попков В.А. Первые результаты работы роботизированной радиохирургической системы «Cyberknife» («Кибернож») в Челябинском окружном клиническом онкологическом диспансере // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2012. Т.4. №11. Ст. t051211 [Vazhenin A.V., Galyamova Yu.V., Lukina Ye.Yu., Mozerova Ye.Ya., Novikov Ye.V., Kalyganova N.V., Vazhenin I.A., Chernova O.N., Ozerov Ye.A., Popkov V.A. First Results of the Work of the Robotic Radiosurgical System «Cyberknife» in the Chelyabinsk District Clinical Oncology Dispensary. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii* = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology. 2012;4;11:Article t051211 (In Russ.)]. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/congr/all_t051211.htm.
13. Голанов А.В., Усачев Д.Ю., Коновалов А.Н. и др. Радиохирургия в лечении нейрохирургических заболеваний (к 20-летию нейрорадиохирургии в России) // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2025. Т.89. №6. С. 7–15 [Golanov A.V., Usachev D.Yu., Konovalov A.N., et al. Radiosurgery in the Treatment of Neurosurgical Diseases (on the 20th Anniversary of Neuroradiosurgery in Russia). *Voprosy Neyrokhirurgii im. N.N.Burdenko* = Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2025;89;6:7-15 (In Russ.)].
14. Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже / Под ред. А.В. Голанова, В.В. Костюченко. М.: Т.А. Алексеева, 2018. 384 с. [*Neyro Radiokhirurgiya na Gamma-Nozhe* = Neuroradiosurgery with Gamma Knife. Ed. A.V. Golanov, V.V. Kostyuchenko. Moscow, T.A. Alekseyeva Publ., 2018. 384 p. (In Russ.)].
15. Ильялов С.Р., Голанов А.В., Банов С.М. Стереотаксическая радиохирургия вестибулярных шванном: эволюция философии лечения // Нейрохирургия. 2024. Т.26. №1. С. 110–122 [Il'yalov S.R., Golanov A.V., Banov S.M. Stereotactic Radiosurgery of Vestibular Schwannomas: Evolution of Treatment Philosophy. *Neyrokhirurgiya* = The Russian Journal of Neurosurgery. 2024;26;1:110-122 (In Russ.)].
16. Ильялов С.Р., Банов С.М., Голанов А.В., Усачев Д.Ю. Неокклюзионная гидроцефалия после радиохирургии вестибулярных шванном // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2024. №1. С. 148–155 [Il'yalov S.R., Banov S.M., Golanov A.V., Usachev D.Yu. Non-Occlusive Hydrocephalus after Radiosurgery of Vestibular Schwannomas. *Vestnik Nevrologii, Psikhiatrii i Neyrokhirurgii* = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2024;1:148–155 (In Russ.)].
17. Галкин М.В., Вихрова Н.Б., Голанов А.В. и др. ПЭТ/КТ с использованием ^{11}С–метионина при менингиомах // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2024. Т.74. №1. С. 259–299 [Galkin M.V., Vikhrova N.B., Golanov A.V., et al. PET/CT Using ^{11}C-Methionine in Meningiomas. *Zhurnal Vysshey Nervnoy Deyatel'nosti im. I.P. Pavlova* = I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. 2024;74;1:259-299 (In Russ.)].
18. Серова Н.К., Сергеева Н.А., Пронин И.Н., Галкин М.В., Голанов А.В. Менингиома зрительного нерва: современная стратегия диагностики и лечения // Актуальные вопросы нейрохирургии. Краниоорбитальные процессы: Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конф. Москва, 26 января 2024 г. М.: Триада, 2024. С. 33–37 [Serova N.K., Sergeyeva N.A., Pronin I.N., Galkin M.V., Golanov A.V. Meningioma of the Optic Nerve: a Modern Strategy for Diagnosis and Treatment. *Aktual'nyye Voprosy Neyrokhirurgii. Kranioorbital'nyye Protsessy* = Current Issues in Neurosurgery. Cranioorbital Processes. Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference. Moscow, January 26, 2024. Moscow, Triada Publ., 2024. P. 33–37 (In Russ.)].
19. Голанов А.В., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н. и др. Первый опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований // Вопросы нейрохирургии. Журнал им. Н.Н. Бурденко. 2007. №1. С. 3–10 [Golanov A.V., Konovalov A.N., Korniyenko V.N., et al. First Experience of Using the Gamma Knife Unit for Radiosurgical Treatment of Intracranial Space-Occupying Lesions. *Voprosy Neyrokhirurgii. Zhurnal im. N.N.Burdenko* = Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2007;1:3-10 (In Russ.)].
20. Антипина Н.А., Кузнецова А.С., Уразова К.А., Голанов А.В. Оценка и сравнение дозиметрических параметров планов стереотаксического облучения новообразований головного мозга на установках Кибернож и Новалис // Медицинская физика. 2016. Т.70. №2. С. 58-68 [Antipina N.A., Kuznetsova A.S., Urazova K.A., Golanov A.V. Evaluation and Comparison of Dosimetric Parameters of Plans for Stereotactic Irradiation of Brain Tumors Using the CyberKnife and Novalis Devices. *Meditsinskaya Fizika* = Medical Physics. 2016;70;2:58-68 (In Russ.)].
21. Bolten J.H., Dunst J., Siebert F.A. Geometric Accuracy in Patient Positioning for Stereotactic Radiotherapy of Intracranial Tumors. Phys Imaging Radiat Oncol. 2023 Jun 23;27:100461. Doi: 10.1016/j.phro.2023.100461.
22. Paddick I., Mott J., Bedford J., Filatov P., Grishchuk D., Orchin G., Houston P., Eaton D.J. Benchmarking Tests of Contemporary SRS Platforms: Have Technological Developments Resulted in Improved Treatment Plan Quality? Pract Radiat Oncol. 2023 Sep-Oct;13;5:e451-e459. Doi: 10.1016/j.prro.2023.05.005.
23. Şenişik A.M., Okutan M., Çakir A., Iribaş Çelik A., Kaytan Sağlam E., Çevikbaş G., Demir B. A Dosimetric Comparison for SBRT Plans of Localized Prostate Cancer between Cyberknife and Varian Truebeam STX Device. Appl Radiat Isot. 2023 Feb;192:110617. Doi: 10.1016/j.apradiso.2022.110617.
24. Singh A.K., Vijay A., Bhushan M. Retrospective Comparative Study on Dose Gradients and Peripheral Dose Management in Advanced Radiotherapy Systems. J Med Phys. 2025 Jul-Sep;50;3:516-524. Doi: 10.4103/jmp.jmp_28_25.
25. Wang H., Alsanea F.M., Rhee D.J., Zhang X., Liu W., Yang J., Wen Z., Zhao Y., Williamson T.D., Hunter R.A., Balter P.A., Briere T.M., Zhu R.X., Lee A., Moreno A.C., Reddy J.P., Garden A.S., Rosenthal D.I., Gunn G.B., Phan J. Advanced External Beam Stereotactic Radiotherapy for Skull Base Reirradiation. Cancers (Basel). 2025 Feb 5;17;3:540. Doi: 10.3390/cancers17030540.
26. Panagi R., Caines R., Rowbottom C.G. Dosimetric Sensitivity of an Enhanced Leaf Model (ELM) for Individual Versus Averaged Machines. J Appl Clin Med Phys. 2025 Apr;26;4:e14621. Doi: 10.1002/acm2.14621.
27. Miyasaka R., Hirai R., Suda Y., Yamauchi R., Mizuno N., Suzuki Y., Igari M., Ohta T., Nakayama H., Arai Y., Sakai K., Hatakeyama K., Miyashita H., Kurooka M., Kawachi T., Hara R. Multi-Institutional Study on the Commissioning and Clinical Implementation of the True Beam Enhanced Leaf Model in the Eclipse Treatment Planning System. J Appl Clin Med Phys. 2025 Dec;26;12:e70360. Doi: 10.1002/acm2.70360.
28. Jánváry Z.L., Bajcsay A., Stelczer G., Kontra G., Pócza T., Gerdán M., Lövey J., Kocsis Z.S., Ladányi K., Pap É., Major T., Polgár C. Long-Term Clinical Results of Early-Stage Lung Cancer Patients Treated with Risk-Adapted Stereotactic Body Radiotherapy Using LINAC or CyberKnife: a Single-Institution Analysis of More than 400 Cases. Strahlenther Onkol. 2025 Nov;201;11:1208-1218. Doi: 10.1007/s00066-025-02455-3.
29. Vieillevigne L., Khamphan C., Saez J., Hernandez V. On the Need for Tuning the Dosimetric Leaf Gap for Stereotactic Treatment Plans in the Eclipse Treatment Planning System. J Appl Clin Med Phys. 2019 Jul;20;7:68-77. Doi: 10.1002/acm2.12656.
30. ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams. Journal of the ICRU. 2017;14;2.
31. Goldbrunner R., Weller M., Regis J., Lund-Johansen M., Stavrinou P., Reuss D., Evans D.G., Lefranc F., Sallabanda K., Falini A., Axon P., Sterkers O., Fariselli L., Wick W., Tonn J.C. EANO Guideline on the Diagnosis and Treatment of Vestibular Schwannoma. Neuro Oncol. 2020 Jan 11;22;1:31-45. Doi: 10.1093/neuonc/noz153. PMC6954440.
32. Albert N.L., Preusser M., Traub-Weidinger T., Tolboom N., Law I., Palmer J.D., Guedj E., Furtner J., Fraioli F., Huang R.Y., Johnson D.R., Deroose C.M., Herrmann K., Vogelbaum M., Chang S., Tonn J.C., Weller M., Wen P.Y., van den Bent M.J., Verger A., Ivanidze J., Galldiks N. Joint EANM/EANO/RANO/SNMMI Practice Guideline/Procedure Standards for Diagnostics and Therapy (Theranostics) of Meningiomas Using Radiolabeled Somatostatin Receptor Ligands: Version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2024 Oct;51;12:3662-3679. Doi: 10.1007/s00259-024-06783-x.
33. Callens D., Benazzouz C., Stessens L., Piot W., Nulens A., Lambrecht M., Berkovic P., Daisne J.F. A Prospective Randomized Study Comparing Two Frameless Immobilization Systems for Cranial Stereotactic Radiotherapy. Tech Innov Patient Support Radiat Oncol. 2024 Apr 8;30:100249. Doi: 10.1016/j.tipsro.2024.100249.
34. Rosenfelder N.A., Corsini L., McNair H., Pennert K., Aitken A., Lamb C.M., Long M., Clarke E., Murcia M., Schick U., Burke K., Ashley S., Khoo V., Brada M. Comparison of Setup Accuracy and Intrafraction Motion Using Stereotactic Frame Versus 3-Point

Thermoplastic Mask-Based Immobilization for Fractionated Cranial Image Guided Radiation Therapy. Pract Radiat Oncol. 2013 Jul-Sep;3;3:171-179. Doi: 10.1016/j.prro.2012.06.004.
35. FDA 510(k) Summary. Encompass™ SRS Immobilization System. K152321. Silver Spring, U.S. Food and Drug Administration, December 4, 2015.
36. Conlon D., Connolly J., Galal M., Ahmed I., Foley M., Kleefeld C. Analysis of CyberKnife Intracranial Treatment Plans Using ICRU 91 Dose Reporting: a Retrospective Study. J Appl Clin Med Phys. 2023 Jun;24;6:e13932. Doi: 10.1002/acm2.13932.
37. Kataria T., Narang K., Gupta D., Bisht S.S., Abhishek A., Goyal S., Basu T., Karrthick K.P. Analysis of Intrafraction Motion in CyberKnife-Based Stereotaxy Using Mask Based Immobilization and 6D-skull Tracking†. J Radiosurg SBRT. 2016;4;3:203-212. PMID: 29296445; PMCID: PMC5658803.
38. Scoccianti S., Detti B., Gadda D., et al. Organs at Risk in the Brain and Their Dose-Constraints in Adults and in Children: a Radiation Oncologist's Guide for Delineation. Physica Medica. 2015;31;7:649-668. Doi: 10.1016/j.ejmp.2015.06.003.
39. Timmerman R. A Story of Hypofractionation and the Table on the Wall. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022 Jan 1;112;1:4-21. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.027.
40. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D., Galvin J.M., Hinson W., Kavanagh B., Keall P., Lovelock M., Meeks S., Papiez L., Purdie T., Sadagopan R., Schell M.C., Salter B., Schlesinger D.J., Shiu A.S., Solberg T., Song D.Y., Stieber V., Timmerman R., Tomé W.A., Verellen D., Wang L., Yin F.F. Stereotactic Body Radiation Therapy: the Report of AAPM Task Group 101. Med Phys. 2010 Aug;37;8:4078-101. Doi: 10.1118/1.3438081.
41. Grimm J., Marks L.B., Jackson A., Kavanagh B.D., Xue J., Yorke E. High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC): an Overview. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 May 1;110;1:1-10. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.10.039.
42. Diez P., Hanna G.G., Aitken K.L., van As N., Carver A., Colaco R.J., Conibear J., Dunne E.M., Eaton D.J., Franks K.N., Good J.S., Harrow S., Hatfield P., Hawkins M.A., Jain S., McDonald F., Patel R., Rackley T., Sanghera P., Tree A., Murray L. UK 2022 Consensus on Normal Tissue Dose-Volume Constraints for Oligometastatic, Primary Lung and Hepatocellular Carcinoma Stereotactic Ablative Radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2022 May;34;5:288-300. Doi: 10.1016/j.clon.2022.02.010.
43. Noël G., Antoni D. Organs at Risk Radiation Dose Constraints. Cancer Radiother. 2022 Feb-Apr;26;1-2:59-75. Doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.001.
44. Paddick I. A Simple Scoring Ratio to Index the Conformity of Radiosurgical Treatment Plans. Technical Note. J Neurosurg. 2000 Dec;93 Suppl 3:219-22. Doi: 10.3171/jns.2000.93.supplement.
45. Paddick I., Lippitz B. A Simple Dose Gradient Measurement Tool to Complement the Conformity Index. J Neurosurg. 2006 Dec;105 Suppl:194-201. Doi: 10.3171/sup.2006.105.7.194.
46. Stedem A.K., Tutty M., Chofor N., Langhans M., Kleefeld C., Schönfeld A.A. Systematic Evaluation of Spatial Resolution and Gamma Criteria for Quality Assurance with Detector Arrays in Stereotactic Radiosurgery. J Appl Clin Med Phys. 2024 Feb;25;2:e14274. Doi: 10.1002/acm2.14274.
47. Wowra B., Muacevic A., Tonn J.-C. Quality of Radiosurgery for Single Brain Metastases with Respect to Treatment Technology: a Mathed-Pair Analysis. J. Neurooncology. 2009;94;1:69–77.
48. Cavalli N., Bonanno E., Borzì G.R., D'Anna A., Pace M., Stella G., Zirone L., Marino C. Is it Still Necessary to Perform Measured Based Pre-Treatment Patient-Specific QA for SRS HyperArc Treatments? J Appl Clin Med Phys. 2024 Feb;25;2:e14156. Doi: 10.1002/acm2.14156.
49. Menon S.V., P R Bhasi S., Gopalakrishnan Z., Bhaskaran S., Sreekanth K., Nair R.K. Dosimetric Comparison and Validation of Eclipse Anisotropic Analytical Algorithm (AAA) and AcurosXB (AXB) Algorithms in RapidArc-Based Radiosurgery Plans of Patients with Solitary Brain Metastasis. Med Dosim. 2022 Spring;47;1:e7-e12. Doi: 10.1016/j.meddos.2021.09.001.
50. Kathirvel M., Subramanian S., Clivio A., Arun G., Fogliata A., Nicolini G., Subramani V., Swamy S.T., Vanetti E., Cozzi L. Critical Appraisal of the Accuracy of Acuros-XB and Anisotropic Analytical Algorithm Compared to Measurement and Calculations with the Compass System in the Delivery of RapidArc Clinical Plans. Radiat Oncol. 2013 Jun 11;8:140. Doi: 10.1186/1748-717X-8-140.
51. Halvorsen P.H., Cirino E., Das I.J., Garrett J.A., Yang J., Yin F.F., Fairobent L.A. AAPM-RSS Medical Physics Practice Guideline 9.a. for SRS-SBRT. J Appl Clin Med Phys. 2017 Sep;18;5:10-21. Doi: 10.1002/acm2.12146.
52. Infusino E., Ianiro A., Luppino S., Nocentini S., Pugliatti C., Soriani A. Evaluation of a Planar Diode Matrix for SRS Patient-Specific QA in Comparison with GAFchromic Films. J Appl Clin Med Phys. 2023 Aug;24;8:e13947. Doi: 10.1002/acm2.13947.
53. Popple R.A., Sullivan R.J., Yuan Y., Wu X., Covington E.L. Evaluation of a Two-Dimensional Diode Array for Patient-Specific Quality Assurance of HyperArc. J Appl Clin Med Phys. 2021 Dec;22;12:203-210. Doi: 10.1002/acm2.13438.
54. Miften M., Olch A., Mihailidis D., Moran J., Pawlicki T., Molineu A., Li H., Wijesooriya K., Shi J., Xia P., Papanikolaou N., A Low D. Tolerance Limits and Methodologies for IMRT Measurement-Based Verification QA: Recommendations of AAPM Task Group No. 218. Med Phys. 2018 Apr; 45;4:e53-e83. Doi: 10.1002/mp.12810.
55. Lutz W., Winston K.R., Maleki N. A System for Stereotactic Radiosurgery with a Linear Accelerator. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988 Feb;14;2:373-81. Doi: 10.1016/0360-3016(88)90446-4.
56. Rowshanfarzad P., Sabet M., O'Connor D.J., Greer P.B. Isocenter Verification for Linac-Based Stereotactic Radiation Therapy: Review of Principles and Techniques. J Appl Clin Med Phys. 2011 Nov 15;12;4:3645. Doi: 10.1120/jacmp.v12i4.3645.
57. Low D.A., Harms W.B., Mutic S., Purdy J.A. A Technique for the Quantitative Evaluation of Dose Distributions. Med Phys. 1998 May;25;5:656-61. Doi: 10.1118/1.598248.
58. Depuydt T., Van Esch A., Pierre Huyskens D. A Quantitative Evaluation of IMRT Dose Distributions: Refinement and Clinical Assessment of the Gamma Evaluation. Radiother Oncol.2002 Mar;62;3:309-19. Doi: 10.1016/s0167-8140(01)00497-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-149-155

С.А. Сыпко

ПРАКТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРЕКОВЫХ ДЕТЕКТОРОВ CR-39 ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ПЛУТОНИЯ В МОЧЕ

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА, Челябинская область, Озерск

Контактное лицо: Сергей Алексеевич Сыпко, e-mail: sypko@sucmb.su

РЕФЕРАТ

Цель: Развитие и совершенствование системы безопасности при профессиональном внутреннем облучении персонала радиационно опасных производств.
Введение: Совершенствование технологических операций и систем радиационного контроля на производствах по получению и переработке плутония привело в современных условиях к существенному снижению уровней поступления радионуклидов и доз внутреннего облучения персонала. В связи с этим основной проблемой мониторинга внутреннего облучения профессиональных работников от инкорпорации актинидов в организме становятся значительные методические трудности, обусловленные крайне малыми уровнями пределов годового поступления и низкими уровнями экскреции с мочой. Анализ проблем по обеспечению индивидуального дозиметрического контроля персонала свидетельствует о необходимости совершенствования системы дозиметрии внутреннего облучения от плутония. В модернизации нуждается целый комплекс проблем, связанных с обеспечением ИДК чувствительными методами измерения актинидов и повышением достоверности дозиметрических оценок, получаемых косвенным методом по результатам измерения радионуклидов в моче.
Материал и методы: Индивидуальный дозиметрический контроль профессионального внутреннего облучения, обусловленного поступлением плутония в организм, производится методом биофизического обследования, при котором выполняется измерения содержания плутония в пробах суточного количества мочи. Метод трекового анализа плутония в моче заключается в том, что моча выпаривается, осадок наносится на стальной диск, диск прикладывается к детектору на 32 дня, затем детектор протравливается, и считаются образовавшиеся на детекторе треки. В качестве детектора используется твердотельный трековый детектор CR-39. Высокая радиометрическая чувствительность пластика CR-39 позволяет получить след от альфа-распада в виде трека, что сделало его идеальным детектором для измерения актинидов в моче. Метод отличается высокой производительностью и позволяет значительно увеличить количество обработанных проб.
Результаты: Проведенные эксперименты показали недостаточно хорошие метрологические характеристики трекового анализа в сравнении с альфа-спектрометрическим методом измерения. Низкая эффективность (312±60 трек/мБк или около 9%) и большое количество фоновых треков, 522±216 треков, определили высокие уровни фоновой активности в суточной порции мочи, 1,67±0,70 мБк, что более чем в 2 раза превышало фон при альфа-спектрометрическом методе анализа.

Ключевые слова: *плутоний, внутреннее облучение, пробы мочи, метод трекового анализа, CR-39, индивидуальный дозиметрический контроль*

Для цитирования: Сыпко С.А. Практика использования трековых детекторов CR-39 для измерения содержания плутония в моче // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 149–155. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-149-155

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-149-155

S.A. Sypko

Practice of Using CR-39 Track Detectors to Measure Plutonium Content in Urine

Science Southern Urals Research and Clinical Center for Medical Biophysics, Ozersk, Chelyabinsk region, Russia

Contact person: S.A. Sypko, e-mail: sypko@sucmb.su

ABSTRACT

Purpose: Development and improvement of a safety system for occupational internal exposure of personnel in radiation-hazardous facilities.
Background: Improvements in process operations and radiation monitoring systems at plutonium production and processing facilities have led to a significant reduction in radionuclide intake and internal doses for personnel. Therefore, the main problem in monitoring the internal exposure of professional workers from actinide incorporation in the body is the significant methodological difficulties associated with the extremely low annual intake limits and low urinary excretion levels. An analysis of the challenges in ensuring individual dosimetric monitoring of personnel demonstrates the need to improve the dosimetry system for internal exposure from plutonium. A number of issues related to providing individual dosimetric monitoring units with sensitive actinide measurement methods and improving the reliability of dosimetric estimates obtained indirectly from urine radionuclide measurements require modernization.
Material and methods: Individual dosimetric monitoring of occupational internal exposure due to plutonium ingestion is performed using a biophysical survey, which involves measuring the plutonium content in daily urine samples. The plutonium track analysis method for urine involves evaporating the urine, applying the precipitate to a steel disk, placing the disk on a detector for 32 days, then etching the detector, and counting the tracks formed on the detector. A CR-39 solid-state track detector is used. The high energy density of CR-39 plastic allows for the production of alpha decay traces in the form of a track, making it an ideal detector for measuring actinides in urine. This method is characterized by high throughput and allows for a significant increase in the number of samples processed.
Results: The experiments demonstrated that the track analysis performs less well than the alpha spectrometric method. Low efficiency (312±60 tracks/mBq or about 9%) and a large number of background tracks, 522±216 tracks, determined high levels of background activity in the daily urine sample, 1.67±0.70 mBq, which was more than 2 times higher than the background in the alpha spectrometric analysis method.

Keywords: *plutonium, internal irradiation, daily urine samples, SSNTD, CR-39, individual dosimetry monitoring*

For citation: Sypko SA. Practice of Using CR-39 Track Detectors to Measure Plutonium Content in Urine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):149–155. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-149-155

Введение

Совершенствование технологических операций и систем радиационного контроля на производствах по получению и переработке плутония привело в современных условиях к существенному снижению уровней поступления радионуклидов и доз внутреннего облучения персонала. В связи с этим основной проблемой мониторинга внутреннего облучения профессиональных работников от инкорпорации актинидов в организме становятся значительные методические трудности, обусловленные крайне малыми уровнями пределов годового поступления и низкими уровнями экскреции с мочой. Анализ проблем по обеспечению индивидуального дозиметрического контроля персонала свидетельствует о необходимости совершенствования системы дозиметрии внутреннего облучения от плутония. В модернизации нуждается целый комплекс проблем, связанных с обеспечением ИДК чувствительными методами измерения актинидов и повышением достоверности дозиметрических оценок, получаемых косвенным методом по результатам измерения радионуклидов в моче.

В соответствии с действующей системой ограничения внутреннего облучения от плутония одной из основных задач ИДК персонала является проведение сплошного биофизического обследования работников косвенным методом измерения радионуклида в экскретах.

Альфа-спектрометрический метод измерений плутония в моче, применяемый в настоящее время при проведении ИДК персонала ПО «Маяк» (диапазон измерений активности 0,5–130 мБк в суточном объеме мочи при расширенной неопределенности 47%)[1] характеризуется малой производительностью на стадии измерения. Учитывая длительность измерения (не менее 2,5 сут) метод позволяет при оснащенности 24 детекторами измерить 48 проб в неделю или примерно 2 тыс. проб в год, включая фоновые, эталонные и повторные измерения, что может быть недостаточным при развитии производства и увеличении численности персонала, имеющего контакт с открытыми источниками актинидов. Учитывая современные требования ИДК по проведению сплошного обследования работников, в данной работе предпринята попытка увеличения объема измерений и повышения чувствительности. Представлены результаты использования нового метода измерения плутония в экскретах. Метод основан на использовании в качестве детектора твердотельного трекового детектора CR-39, позволяя увеличить количество проб, обрабатываемых в год, так как нет ограничения на количество измерительных каналов.

Метод трекового анализа плутония в моче был применен с целью увеличения количества обследований работников ПО «Маяк», направляемых на прохождение ИДК. Принцип метода заключается в том, что моча выпаривается, осадок наносится на стальной диск, диск прикладывается к детектору на 32 дня, затем детектор протравливается, и считаются образовавшиеся на детекторе треки. В качестве детектора используется твердотельный трековый детектор CR-39. Высокая радиометрическая чувствительность пластика CR-39 позволяет получить след от альфа-распада в виде трека, что сделало его идеальным детектором для измерения актинидов в моче [1–5]. Метод отличается высокой производительностью и позволяет при высокой чувствительности значительно увеличить количество измеренных проб.

Материал и методы

Технология измерений

Активность изотопов плутония в моче определяют по результатам подсчета альфа-треков в детекторе CR-39 после 32-дневной экспозиции детектора с источником плутония. Измерения проводят оптическим методом, эффективность регистрации изотопов плутония определяют по результатам измерения опорных источников.

Образец для измерения готовят электролитическим осаждением плутония на металлический диск диаметром 17,5 мм после анионообменного отделения изотопов Pu от Am, Th и U на смоле AG 1-4X производства Bio-Rad. Детектор CR-39, используемый для экспонирования, представляет собой пластик в форме диска толщиной 1,1 мм и диаметром 17,5 мм. Для измерений используют обе стороны детектора CR-39 (2 пробы), для этого детектор закладывают на экспозицию между двумя приготовленными образцами. Измерения проводят с учетом фоновой альфа-активности, вносимой с реагентами и материалами при выполнении радиохимического анализа проб мочи.

Длительность радиохимического анализа плутония в моче, включая время экспозиции (32 дня) и травление – 36–37 дней. Один исполнитель может одновременно готовить для трекового анализа 6–8 счетных образцов в рабочую смену, или 30–40 – в неделю, включая фоновые пробы мочи. При подсчете вручную общее время, затрачиваемое на измерение количества треков в 1 пробе, включая фотографирование и обсчет, составляет около 60 мин, таким образом, за рабочую смену – 8 проб; общее время, затрачиваемое на измерение 30 проб, – около 4 рабочих смен. При наличии программы автоматического подсчета треков общее время сокращается до 4–5 мин на образец, что позволяет измерять минимум 100 проб за рабочую смену.

Просчитанное количество треков переводят по приведенным ниже формулам (1–7) в активность с погрешностями результата измерения.

Подготовка опорных источников плутония

Опорные источники плутония, используемые для определения эффективности метода трекового анализа (коэффициент перевода количества треков в активность), готовят введением известной активности образцового раствора радионуклида (ОРР) ^{239}Pu (в пределах от 4 до 25 мБк) в мочу. Для этого собирают 2 пробы (или несколько проб) суточных порций мочи (1200–1400 мл) у лиц, не работающих с источниками ионизирующего излучения, вводят в одну пробу 4–6 мБк, в другую – 15–25 мБк ОРР ^{239}Pu и проводят анализ в соответствии с химической подготовкой счетных образцов; закладывают оба источника на экспозицию вместе со счетными образцами.

[1] Методика измерений активности изотопов плутония, америция и урана в пробах биосубстратов альфа-спектрометрическим методом с радиохимической подготовкой СП-26-3-2023, Озерск:ЮУрИБФ, 2024. – 49 с.

Подготовка детекторов CR-39 для облучения

Детектор CR-39 представляет собой диск с диаметром, равным диаметру металлической мишени – 17,5 мм. На самом конце детектора просверлено отверстие для проволоки.

Рассчитывают необходимое количество детекторов на закладку, учитывая, что для экспозиции проб используются обе стороны детектора; в каждую закладку помимо счетных образцов помещают два опорных источника плутония с разной активностью ОРР ^{239}Pu, и одну пробу фоновой мочи.

Детекторы подготавливают для облучения следующим образом:

– края пластиковых детекторов обрабатывают мягкой наждачной бумагой для сглаживания имеющихся царапин, заливают ацетоном на 5 минут, промывают под проточной водой и сушат, протирая мягкой тканью;
– проводят предварительное травление детекторов для удаления любых нарушений структуры поверхности, появившихся в процессе производства и хранения, которые после экспозиции и травления могут посчитаться как лжетреки.

Предварительное травление проводят следующим образом:

– включают водяную баню, устанавливают температуру 70°С;
– на стальную проволоку надевают необходимое количество дисков CR-39, отделяя их друг от друга полиэтиленовыми трубочками, длиной 1,5–2 мм;
– детекторы помещают в стакан с раствором 25% едкого натра, стакан закрывают часовым стеклом и плотно завязывают полиэтиленом;
– стакан помещают на подставку в нагретую до 70°С водяную баню и оставляют на 2 ч (±15 мин);
– через два часа выключают баню, убирают полиэтилен, вынимают стакан с детекторами и ставят его под струю холодной воды на 20 мин;
– каждый детектор высушивают между слоями мягкой ткани.

Экспозиция детекторов со счетными образцами

Пронумеровывают обе стороны детекторов справа от отверстия. Для экспозиции на дно контейнера кладут образец, сверху детектор и на него другой образец, контейнер с таким набором помещают в темное место на 32 дня; одновременно можно закладывать несколько контейнеров со счетными образцами.

Основное травление детекторов

Основное травление проводят в смеси 25%NaOH:CH_3OH:H_2O=2:1:1 в водяной бане при температуре 60°С в течение 12 ч.

Включают водяную баню, устанавливают температуру 60°С.

Через 32 дня детекторы вынимают из контейнера, нанизывают на проволоку, отделяя их друг от друга полиэтиленовыми трубочками, и помещают для травления в стакан со свежеприготовленной смесью 25%NaOH:CH_3OH:H_2O=2:1:1, ставят на подставку на водяную баню. Стакан плотно накрывают часовым стеклом и завязывают полиэтиленовой пленкой. Температура травления 60°С. Время травления 12 ч.

После окончания травления стакан с детекторами вынимают и хорошо промывают под проточной водой, высушивают фильтровальной бумагой и протирают мягкой тряпочкой.

Каждый детектор помещают в картонную коробку с подписанным номером и отдают на фотографирование.

Фотографирование детекторов

Фотографирование треков проводилось программой собственной разработки в автоматическом режиме на оптическом микроскопе Leica DMI5000 M. Первый вариант программы, разработанной для подсчета треков в 2024 г., в автоматическом режиме сканировал и считал треки, но имел существенный недостаток – программа не идентифицировала и не подсчитывала перекрывающиеся и слабо визуализированные треки. В 2025 г. программу усовершенствовали, и программа правильно идентифицировала пересечение двух треков. Оценка эффективности подсчета треков указывала на слабый тренд к снижению эффективности подсчета с увеличением активности радионуклида в источнике. В детекторах с фоновыми пробами мочи, как правило, присутствуют только одиночные треки, поэтому не было обнаружено достоверных различий между средними количествами фоновых треков, подсчитанных двумя версиями программы 2024 г. и 2025 г. (табл. 1). Однако в опорных источниках с большой активностью плутония спаренные треки присутствовали в значительных количествах, поэтому показатели эффективности для опорного источника (далее – ОИ) с активностью 10,25 мБк и 20,5 мБк по программе 2025 были несколько выше, чем оценки, полученные ранее по программе 2024. Как следует из табл. 1, при активности ^{239}Pu в источнике 20,5 мБк отклонение в показателях значениях эффективности 2025 г. за вычетом значениях эффективности предыдущего составляло 20%.

Таблица 1

Средние значения коэффициента эффективности и фонового количества треков в моче, измеренные методом трекового анализа в 2024 и 2025 гг.

Average values of the efficiency coefficient and background number of tracks in urine measured by the track analysis method in 2024 and 2025

Эффективность, трек/мБк	Активность ОИ, мБк			Среднее значение эффективности ε*, трек/мБк (± СКО)	Среднее количество треков в фоновых пробах мочи, трек±СКО
	4,1	10,25	20,5		
2025, трек/мБк	520	282	295	365±134	535 ± 135 (n=10)
2024, трек/мБк	520	324	355	400 ±105	560 ±163 (n=10)
Отклонение, % **	0	15	20	–	–

Примечание: * Эффективность трекового метода ε оценивается по результатам измерения количества треков в детекторе после экспозиции с источником ОРР ^{239}Pu с учетом фонового количества треков в моче.
** Различие между оценками эффективности 2025 и 2024 рассчитывали по отклонению Δ:

$$\Delta = \left| \frac{\varepsilon_{2025} - \varepsilon_{2024}}{\varepsilon_{2024}} \right| \times 100\%$$

Таким образом, результаты экспериментов показали, что при применении трекового метода в пробах мочи обнаруживается большое количество фоновых треков – более 500 треков, что с учетом эффективности метода (400 трек/мБк) составляет 1,37 мБк в суточном объеме мочи.

Обработка результатов измерений

Для каждой закладки определяют эффективность ε (трек·мБк$^{-1}$) согласно формуле:

$$\varepsilon = \frac{N_1 + N_2}{M} \quad (1)$$

$$N_1 = N_1^{ОИ} – N_{фон},\ N_2 = N_2^{ОИ} – N_{фон}, \quad (2)$$

где $N_{фон}$ – количество треков, проявившихся после травления на стороне детектора после экспозиции с фоновой пробой мочи, треки; $N_1^{ОИ}$ и $N_2^{ОИ}$ – количество треков, проявившихся после травления на сторонах детектора после экспозиции с опорными источниками плутония, треки; M – общая введенная активность двух источников с ОРР ^{239}Pu, мБк.

Активность плутония в образце мочи работника (A_i, мБк) рассчитывали по формуле:

$$A_i = (N_i – N_{фон})/\varepsilon, \text{ мБк}, \quad (3)$$

где N_i – количество треков, измеренное в i-пробе мочи, треки.

Окончательно активность плутония в суточной порции мочи работника ($A_{итог}$) определяли с поправкой на суточной объем мочи, рассчитанный по скорости экскреции креатинина:

$$A_{итог} = A_i \times \frac{V_{факт}}{V_d}, \text{ мБк}, \quad (4)$$

где: V_d – объем мочи, предоставленной для анализа, л; $V_{факт}$ – объем фактически сданной мочи, л.

Значение суммарной погрешности результата измерения (Δ) в счетном образце мочи (A_i, Бк) при доверительной вероятности 0,95 рассчитывается по уравнениям, приведенным ниже:

$$\Delta = 2\sqrt{\sigma_{ст}^2 + \sigma_{эфф}^2}, \quad (5)$$

где: $\sigma_{ст}$ – стандартная статистическая неопределенность результата измерений; $\sigma_{эфф}$ – погрешность эффективности регистрации изотопов плутония ε, %.

Стандартная статистическая неопределенность $\sigma_{ст}$ результата измерений единичного анализа (L параллельных определений), в m-ом эксперименте, рассчитывали по формуле:

$$\sigma_{ст} = \frac{\sqrt{N}}{N} \times 100\%. \quad (6)$$

Погрешность эффективности регистрации изотопов плутония ε рассчитывают по формуле:

$$\sigma_{эфф} = \sqrt{\delta_{ОП}^2 + \delta_V^2 + \delta_m^2 + \delta_{ЭО}^2}, \quad (7)$$

где: $\delta_{ОП}$ – относительная погрешность опорного источника ^{239}Pu, приведенная в свидетельстве о поверке, %; δ_V – относительная погрешность определения объема, %, δ_V = 1,5%; δ_m – относительная погрешность определения массы, %, δ_m = 0,4 %; $\delta_{ЭО}$ – относительная погрешность электрохимического осаждения, %; $\delta_{ЭО}$, получено экспериментально многократным повторением электрохимического осаждения ОРР ^{239}Pu и равно 25% (p=0,95).

Результаты и обсуждение

Эффективность проявления треков после травления является наиболее значимым критерием метода трекового анализа. Как правило, эффективность трекового метода зависит от материала детектора, энергии источника, продолжительности химического травления и системы обсчета треков. Физическим феноменом детектора CR-39 является выделение энергии альфа-частиц на поликарбонате и образование трека конусообразной или круглой формы вдоль траектории частицы на материале детектора после химического травления в щелочи [6]. Образованный таким образом трек определяется отношением между его геометрическим размером и выделенной энергией. В работе [6] приведены оптимальные условия травления мелких пластин CR-39 для образования видимых треков на поверхности детектора. Предварительное травление в растворе 6,25 М NaOH при 70°С в течение 2 ч перед облучением альфа-частицами удаляет все неровности, загрязнения и царапины с поверхности детектора. Затем на стадии основного химического травления в растворе 6,25 М NaOH при 70°С в течение 35 часов все треки становились абсолютно видимыми, диаметры треков составляли 32 и 64 мкм для ^{239}Pu и ^{241}Am, соответственно [6].

Однако в наших экспериментах рекомендации относительно температуры и времени травления положительного результата не дали. При увеличении температуры и времени основного травления изменялась значительно толщина детектора, детектор при температуре выше 60°С практически растворялся в растворе 6,25 М NaOH (25% раствор NaOH). Поэтому были приняты условия: травление в 12,5% NaOH +CH_3OH при температуре 60°С в течение 12 ч. При этих условиях травления эффективность трекового метода по результатам измерения ОИ с активностью плутония –239 от 4,1 мБк до 48 мБк, колебалась от 164 трек /мБк до 377 трек/мБк (рис. 1).

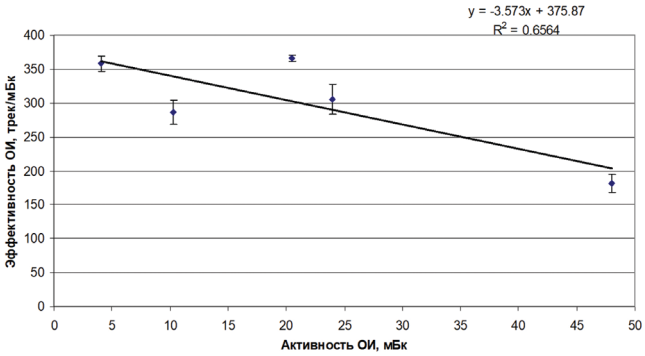


Рис. 1. Средние значения эффективности трекового метода (трек/мБк) в зависимости от уровня активности ОРР ^{239}Pu в опорных источниках (Среднее±СКО)

Fig. 1. Average values of the efficiency of the tracking method (track/mBq) depending on the activity level of ^{239}Pu in reference sources (Average±SD)

На графике рис. 1 видно, что в диапазоне активности 4,8–24 мБк влияние активности плутония в источнике на показатель эффективности показывает почти линейный характер, эффективность трекового метода меняется в узком диапазоне, от 280 трек/мБк до 370 трек/мБк, среднее значение составляет 312±60 трек/мБк, или в процентах показатель эффективности колебался от 6,5% до 15%, в среднем около 8,5%. При активности 48 мБк показатель эффективности снижается вдвое, до 180 трек/мБк (4,5%). Вероятно, при большой активности плутония в источнике треки пересекаются, и значительная часть треков не идентифицируется программным обеспечением.

Таким образом, среднее значение эффективности – основного показателя метода – по результатам измерений 2025 г. составляло 312±60 трек/мБк, или 8,5%. Обнаружена обратная корреляция показателя с активностью плутония в пробе. Учитывая низкий выход количества треков при активности 48 мБк в источнике, при проведении измерений плутония в моче у работников для оценки эффективности использовали ОИ с активностью не более 24 мБк.

Таблица 2

Результаты измерения фона детектора, фоновой активности в моче, измеренные по программе 2024 г.

Results of measuring the detector background, background activity in urine, measured according to the 2024 program

Проба	Количество треков		Фоновая активность в моче, среднее ±СКО, мБк
	Диапазон, треки	Среднее ± СКО	
Детектор (экспозиция, травление)	239–665 (10)	420 ± 132	–
Моча	232–934 (15)	522 ± 216	1,67 ±0,71

Фоновая активность, регистрируемая трековым методом

Результаты новых измерений количества фоновых треков в моче показали, что фон трекового метода обладает большой вариабельностью. Как следует из табл. 2, количество фоновых треков в моче колеблется в широком диапазоне, от 232 треков до 934 треков. Среднее количество фоновых треков в моче составляло 522±216 трека, что с учетом средней эффективности (312 трек/мБк) соответствовало фоновой активности 1,67 мБк в суточной порции мочи.

Из табл. 2 следует, что фон мочи, измеряемый трековым методом, практически полностью обусловлен фоном самого детектора, 420±132 трека по сравнению с 522±216 треков в моче. При трековом анализе в детекторе проявляются все альфа-треки, экспонированные с источника плутония (металлический диск), приготовленного методом электролитического осаждения плутония после анионообменного разделения на смоле

Реальные уровни фоновой активности на дисках, заложенных с детектором на экспозицию, были значительно ниже, о чем свидетельствуют результаты измерений дисков с фоновыми пробами мочи, полученные альфа-спектрометрическим методом. Результаты измерения 6 дисков с фоновыми пробами мочи двумя методами показали, что фоновая активность, регистрируемая на дисках трековым методом в областях энергий 4–6 МэВ, практически в 2,5 раза выше, чем соответствующее значение, полученное методом альфа-спектрометрии. Согласно альфа-спектрометрическим измерениям, на альфа-спектрах во всей области энергий 4–6 МэВ альфа-излучающих радионуклидов естественного (ряды ^{238}U и ^{232}Th) и искусственного (Am) происхождения было зарегистрировано в пробах 64,5±24 импульса, что соответствовало активности около 0,72 мБк, из них в области 5,1–5,5 МэВ (^{238}Pu+^{239,240}Pu) – 18±13 импульсов или 0,2 мБк. Высокий уровень фона при трековой дозиметрии обусловлен собственным высоким фоном детектора CR-39. Из литературы известно [7], что полное количество фоновых треков в моче, обусловленное фоном реагентов и присутствием естественных альфа-излучателей в моче, по результатам измерений проб мочи у необлученных лиц, составляло 145±44 трека.

Высокий уровень фона детектора в наших экспериментах можно объяснить эффектом визуализации дефектов поверхности детектора нерадиационной природы, которые образовались при старении детектора. Детекторы CR-39 были закуплены за 5 лет до эксперимента. По результатам первых измерений в момент покупки с использованием CR-39 уровни фоновой активности в моче, обнаруженные вручную на микроскопе Olympus BX41, колебались от 127 треков до 165 треков, среднее значение 150±19 треков, что соответствовало 0,2 мБк фоновой активности. При этом эффективность была практически в 2,5 раза выше, среднее значение составляло 844 ±200 трек/мБк (около 40%). Вероятно, при длительных сроках хранения (5 лет) со временем за счет старения собственный фон детектора CR-39 растет, а чувствительность к детектированию альфа-треков снижается.

Изменение условий предварительной подготовки детекторов

В литературе есть информация, что использование прокалки при высокой температуре 100–200°C может способствовать полному сглаживанию поверхности детектора CR-39, удалению всех царапин и повреждений, которые при обсчете могут приниматься за треки [8]. Однако в наших экспериментах нагревание до температуры 100°C приводило к существенной деформации структуры детектора, вследствие чего программа не различала альфа-треки плутония на фоне нарушений поверхности детектора. Температуры предварительной температурной обработки детекторов были снижены до 40°C и 70°C.

Как следует из табл. 3 , использование перед коротким 2-часовым травлением предварительном нагревании детектора при разных температурах, 40°C и 70°C в течение 30 и 70 мин снижало количество фоновых треков практически в 2 раза на стадии подготовки детектора по сравнению с обычной схемой подготовки детекторов по методике без отжига. Однако резкое уменьшение количества фоновых треков в моче при применении отжига было обусловлено снижением эффективности подсчета треков после прокалки детекторов.

Таблица 3

Количество треков в экспериментах с введением предварительного отжига детекторов

Number of tracks in experiments with the introduction of preliminary annealing of detectors

Стадия предварительной подготовки	Фон чистого детектора, трек		Фоновая моча, трек (n=21) *
	Предварительное 2-час. травление	Основное 12-часовое травление	
Обычная схема (без отжига)	191±175 (n=4)	456±302 (n=4)	375±224 (ε =294)
40°, 30’+ обычная схема	97±20	245±65	240±134 (ε =149)
40°, 70’ + …	75± 6	261± 20	–
70°, 30’ + ….	118± 62	229 ± 83	–
70°, 70’ + ….	97±10	247± 61	–
Вакуум	–	–	282±96 (190–381) (ε =7)

Примечание: * с пробами фоновой мочи был заложен опорный источник с активностью 4,78 мБк

Из данных табл. 3: эффективность проявления треков без прокалки детекторов ε = 294 трек/мБк плутония и ε =149 трек/мБк с прокалкой детектора.

Для исключения влияния радона на фон и эффективность трекового метода несколько детекторов с фоновыми пробами мочи, приготовленными по обычной схеме без отжига, были заложены на экспозицию в каналы альфа-спектрометра Ortec Octet PC на 32 сут в условиях вакуума. С пробами фоновой мочи был заложен опорный источник с активностью 4,78 мБк. Однако, как следует из табл. 3, фоновое количество треков в детекторах, находившихся в вакууме с пробами мочи, подсчитанное по программе 2024, оказалось в 1,5 раза ниже (282±96 треков), чем число треков, проявленных на сторонах детек-

торов, заложенных при обычных условиях (425±216). При этом эффективность оказалась практически нулевой: количество проявленных треков в ОИ после экспозиции в вакууме совсем незначительно превышало число треков в фоновой моче, всего 315 треков по сравнению с 282 треками в фоновой моче, отсюда эффективность с учетом фона была равна: ε = (315–282)/4,78=7 трек/мБк. Таким образом, влияния радона не обнаружено. Однако при экспозиции в вакууме проявлялись только фоновые треки самого детектора.

Таким образом, внесение изменений в стадию предварительной подготовки детекторов для экспозиции (предварительный отжиг детектора, проведение экспозиции в вакууме) не обеспечили повышения эффективности трекового метода; отмечено заметное снижение как эффективности подсчета проявленных треков, так и фоновых характеристик детектора.

Результаты сравнения данных измерений плутония в моче у работников ПО «Маяк» двумя методами

На заключительном этапе исследований было проведено сравнение результатов измерения плутония в моче двумя методами: альфа-спектрометрическим и трековым методом. Для сравнения была выбрана группа бывших работников с результатами прошлых обследований на содержание плутония в моче более нижнего предела диапозона измерений (НПДИ) метода альфа-спектрометрии (0,5 мБк в суточной порции мочи). Каждую суточную порцию мочи (диск с плутонием) измеряли сначала альфа-спектрометрическим методом (без метки Pu-242), затем после экспозиции детектор обсчитывали методом трекового анализа. Из табл. 4 видно, что при относительно больших уровнях активности плутония в моче у работников (выше НПДИ) различие между двумя методами незначительно, среднее значение отношения трек/альфа-спектрометрия для активности от 1,3 мБк до 9,46 мБк равно 1,12±0,47.

На рис. 2 результаты измерений двумя методами обобщены в виде отношения трек/альфа. Как видно на рис. 2, близкие результаты двух методов отмечены при малых уровнях активности плутония в моче, от минимально детектируемой активности трекового метода (1,7 мБк) до 5,8 мБк, отношение трек/альфа близко к 1. При увеличении активности плутония в пробе трековым методом до 9,5 мБк различие между двумя методами возрастает в 1,7 раза (ID 409 в табл. 4). Завышение результатов измерений трековым методом, по-видимому, обусловлено низкой воспроизводимостью показателей фоновой активности и коэффициента эффективности метода, обусловленных фоном самого детектора.

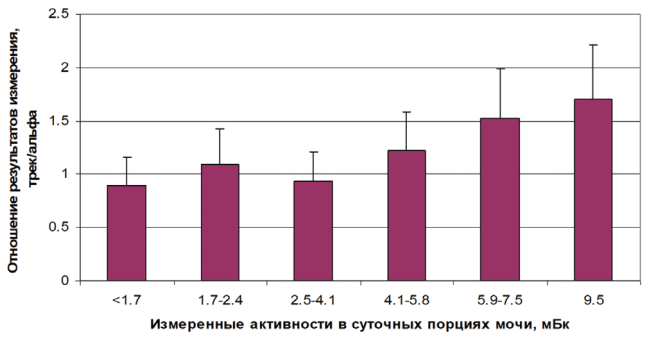


Рис. 2. Сравнение результатов измерений плутония в моче у работников ПО «Маяк» двумя методами

Fig. 2. Comparison of the results of plutonium measurements in the urine of Mayak Production Association workers using two methods

Таблица 4

Сравнение результатов измерения плутония в пробах мочи у работников ПО «Маяк» двумя методами

Comparison of the results of measuring plutonium in urine samples of workers at Mayak Production Association using two methods

Проба	Объем мочи, см^3	Количество треков, (для ОИ ε, трек/мБк)	Содержание плутония в суточной пробе мочи у работников		
			Альфа-спектрометрия, мБк	Трековый анализ, мБк	Отношение трек/альфа
Закладка №1					
ОИ*: 4,1 мБк 10,25 мБк	–	1890 2871 ε=251	–	–	–
ФМ*	–	644 518 Ср: 581±89	–	–	–
ID 4419	1100	1841	5,40	5,01	0,93
	1000	1968	5,30	5,52	1,02
ID 59946	1250	917	1,53	1,30	0,87
ID 18701	1300	921	1,04	1,32	1,30
Среднее значение ± СКО					1,01±0,19
Закладка №2					
ОИ:10,25 мБк 20,5 мБк	–	3764 8278 ε = 347	–	–	–
ФМ	–	786 587 Ср: 687±141	–	–	–
ID 3057	1000	1957	3,70	3,85	1,04
	1000	2829	4,17	6,40	1,53
ID 6086	1000 1000	2252 1446	2,95 2,50	4,68 2,27	1,59 0,91
ID 29409	1000	1429	2,23	2,22	0,99
ID 409	1000	2070	4,35	4,13	0,95
Среднее значение ± СКО					1,17±0,31
Закладка №3					
ОИ: 10,25 мБк 10,25 мБк		3371 4305 ε = 298	–	–	–
ФМ		784			
ID 4619	1000	1021	0,91	0,80	0,88
ID 6619	1000	1130	0,67	1,16	1,73
ID 4917	1000	2042	3,13	4,22	1,35
	800	1093	2,28	1,04	0,45
ID 41395	1000	851	1,74	0,23	0,13
ID 7021	1000	2041	4,55	4,23	0,93
	1000	1621	3,39	2,81	0,83
Среднее значение ± СКО					0,90±0,53
Закладка №4					
ОИ: 10,25 мБк 10,25 мБк		3371 2809 ε = 270	–	–	–
ФМ		322			
ID 409	1000	2877	5,55	9,46	1,70
ID 5977	1000	1456	4,90	4,20	0,86
ID 92756	900	861	1,43	1,99	1,39
ID 59091	1000	1871	3,49	5,74	1,64
	1000	1551	3,23	4,55	1,41
Среднее значение ± СКО					1,44±0,33
Среднее значение отношения для 4 закладок ± СКО					1,12±0,47

Примечание: * – Образцовый источник; ** – Фоновая проба мочи

Заключение

Проведенные эксперименты не привели к улучшению метрологических характеристик трекового анализа. Низкая эффективность (312 ± 60 трек/мБк или около 9%) и большое количество фоновых треков, 522±216 треков, определили высокие уровни фоновой активности в суточной порции мочи, 1,67±0,70 мБк, что более чем в 2 раза превышало фон при альфа-спектрометрическом методе анализа. Следует обратить внимание, что если в измеренных пробах исключить количество фоновых треков в самом детекторе (около 400 треков), то фактическое количество фоновых треков в моче составит примерно 100–150 треков, что будет соответствовать фоновой активности около 0,3–0,5 мБк в пробе. Вероятно, такое снижение уровня фоновой активности приведет к увеличению в несколько раз эффективности и к значительному снижению порога чувствительности метода трекового анализа. Как было показано, при длительных сроках хранения (5 лет) со временем за счет старения собственный фон детектора CR-39 растет, а чувствительность к детектированию альфа-треков снижается. Следовательно, необходимо использовать CR-39, произведенные непосредственно перед использованием.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Fews A.P. A Study of Alpha Particle Tracks in CR-39 Plastic. Doctor's Thesis (Phy). Bristol, University of Bristol, 1992. 264 p.
2. Fews A.P. Fully Automated Image Analysis of Etched Tracks in CR-39. Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. 1992;B71:465-478.
3. Britcher A.R., Dalton A.P., Riddel A.E., et al. What Do Your Plutonium in Urine Results Tell You? A Tour through 40 Years of Change at Sellafield. Radiat. Prot. Dosim. 1994;53;1-4:259-266.
4. Bataller G., de Vasson O.G. Use of Nuclear Track Detector to Measure Very Low Alpha Radioactivity in Urine. Radiat. Prot. Dosim. 1989;26;1-4:217-222.
5. Grieve R.S., Bates T.H. Determination of Plutonium in Urine by Radiochemical Separation and Use of Etched CR-39 Track Analysis. Sci. Total. Environ. 1988;70:355-371.
6. Zaki M.F., El-Shaer Y.H. Particularization of Alpha Contamination Using CR-39 Track Detectors. Indian Academy of Sciences. 2007;4;69:567-574.
7. Espinosa G., Amero C., Gammage R.B. Measurements of Alpha Particle Energy Using Nuclear Tracks in Solids Methodology. Radiat. Prot. Dosim. 2002;1-4;101:561-564.
8. Гангарский Ю.П., Марков Б.Н., Перелыгин В.П. Регистрация и спектрометрия осколков деления. М.: Энергоиздат, 1981. 224 с. [Gangarskiy Yu.P., Markov B.N., Perelygin V.P. *Registratsiya i Spektrometriya Oskolkov Deleniya* = Registration and Spectrometry of Fission Fragments. Moscow, Energoizdat Publ., 1981. 224 p. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена одним автором.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. The article was prepared by one author.
Article received: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-156-164

R. Bouchouareb[1], K. Hadj Amor[1], S. Berhab[2]

Parametric Study of an Antenna Detecting Breast Cancer

[1] Department of Networks and Telecommunications, Oum El Bouaghi University, Institute of Technology, Oum El Bouaghi, Algeria

[2] Higher National School of Telecommunication and Information and Communication Technologies, Si Radouane City, Oran, Algeria

Contact person : Rachida Bouchouareb, e-mail: bouchouareb.rachida@univ-oeb.dz

ABSTRACT

Relevance: Cancer diagnosis typically involves a comprehensive medical evaluation, including a physical examination, laboratory tests, and imaging techniques such as X-rays, ultrasound, CT scans, magnetic resonance imaging (MRI), and mammography. Biopsies are also performed to examine suspicious tissue samples. However, these traditional diagnostic methods have several limitations.
Purpose: Conventional breast imaging techniques suffer from limitations related to radiation exposure, discomfort, limited sensitivity in dense tissue, or high cost. This study investigates a non-ionizing, antenna-based microwave detection system as a preliminary mass-screening tool, focusing on its ability to identify dielectric inhomogeneities associated with malignant breast tumors and to differentiate normal from potentially pathological tissue.
Material and methods: Among new methods, patch antennas are a promising solution. In this study, we propose a patch antenna system for breast cancer detection. The parameters investigated using High-Frequency Structure Simulator (HFSS) software include the distance between the antenna and the breast, tumor size, tumor location, and tumor number.
Results: Simulation results of the proposed antenna for several cases are presented and analyzed. The results show that optimal reflectivity (S11) and voltage standing wave ratio (VSWR) characteristics are achieved with a distance of 10 cm between the transmitting (TX) and receiving (RX) antennas. Regarding tumor location, the highest S11 value is achieved when the tumor is located in the center of the breast. For tumor thickness, six cases were studied, revealing that larger tumors yield higher S11 values. Furthermore, the number of tumors also affects the S11 parameter, increasing as the tumor number decreases.
Conclusion: This study demonstrates the influence of tumor presence, position, size, and number on key antenna parameters (S11, S21, and VSWR), highlighting the potential of microwave antenna systems for breast cancer detection.

Keywords: *patch antenna, medical antenna, breast cancer, HFSS, S11, VSWR*

For citation: R. Bouchouareb, K. Hadj Amor, S. Berhab. Parametric Study of an Antenna Detecting Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(6):156–164. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-156-164

DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-156-164

R. Bouchouareb[1], K. Hadj Amor[1], S. Berhab[2]

ПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАТЧ-АНТЕНН

[1] Department of Networks and Telecommunications, Oum El Bouaghi University, Institute of Technology, Oum El Bouaghi, Algeria

[2] Higher National School of Telecommunication and Information and Communication Technologies, Si Radouane City, Oran, Algeria

Контактное лицо: Rachida Bouchouareb, e-mail: bouchouareb.rachida@univ-oeb.dz

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Диагностика рака обычно включает в себя комплексное медицинское обследование, в том числе физический осмотр, лабораторные анализы и методы визуализации, такие как рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и маммография. Также проводятся биопсии для исследования подозрительных образцов тканей. Однако эти традиционные методы диагностики имеют ряд ограничений.
Цель: Традиционные методы визуализации молочной железы страдают от ограничений, связанных с радиационным облучением, дискомфортом, ограниченной чувствительностью в плотных тканях или высокой стоимостью. В этом исследовании изучается неионизирующая система обнаружения микроволнового излучения на основе антенны в качестве предварительного инструмента массового скрининга, с акцентом на ее способность выявлять диэлектрические неоднородности, связанные со злокачественными опухолями молочной железы, и дифференцировать нормальную ткань от потенциально патологической.
Материал и методы: Среди новых методов перспективным решением являются патч-антенны. В этом исследовании мы предлагаем систему патч-антенн для обнаружения рака молочной железы. Параметры, исследованные с помощью программного обеспечения High-Frequency Structure Simulator (HFSS), включают расстояние между антенной и молочной железой, размер опухоли, локализацию опухоли и количество опухолей.
Результаты: Представлены и проанализированы результаты моделирования предлагаемой антенны для нескольких случаев. Результаты показывают, что оптимальные характеристики отражательной способности (S11) и коэффициента стоячей волны по напряжению (VSWR) достигаются при расстоянии 10 см между передающей (TX) и приемной (RX) антеннами. Что касается расположения опухоли, то наибольшее значение S11 достигается, когда опухоль расположена в центре молочной железы. Для исследования толщины опухоли было изучено шесть случаев. Показано, что более крупные опухоли дают более высокие значения S11. Кроме того, количество опухолей также влияет на параметр S11, увеличиваясь по мере уменьшения количества опухолевых узлов.

Заключение: Данное исследование демонстрирует влияние наличия, положения, размера и количества опухолей на ключевые параметры антенны (S11, S21 и VSWR), подчеркивая потенциал микроволновых антенных систем для обнаружения рака молочной железы.

Ключевые слова: *патч-антенна, медицинская антенна, рак молочной железы, HFSS, S11, КСВ*

Для цитирования: R. Bouchouareb, K. Hadj Amor, S. Berhab. Параметрическая диагностика рака молочной железы с использованием патч-антенн // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 6. С. 156–164. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-6-156-164

1. Introduction

Medical imaging involves the visualization of human tissues and organs to monitor both normal and abnormal anatomy and physiology [1–2]. Non-ionizing microwave techniques avoid radiation risks associated with mammography, offer painless scanning without breast compression, and support frequent use for early detection. They exploit dielectric contrasts between healthy and cancerous tissues for preliminary triage, reducing unnecessary follow-up exams [3–5].

This approach targets mass screening to flag suspicious cases for confirmatory tests like ultrasound or MRI, rather than standalone diagnosis. Systems like SAFE demonstrate potential in identifying malignancies early while triaging true negatives [4–6].

Medical patch antennas are specialized electronic devices designed to detect tissue abnormalities associated with cancer by exploiting the electromagnetic properties of biological tissues [7–9]. These antennas are placed on or near the human body, where they interact with surrounding tissues. The patch antenna detects variations in local electromagnetic properties caused by the presence of tumors or cellular changes [10–11]. Consequently, the radiation characteristics of antennas in microwave systems may serve as a complementary or alternative technique to conventional clinical methods for cancer diagnosis[12–13].

Breast cancer is a significant health issue among women and ranks as the second leading cause of cancer-related deaths [14–15]. It arises from malignant transformations in the cells of the breast, either in the ducts (carrying milk from glands to the nipple) or in the lobules [16–18]. These cancers can remain localized (*in situ*) or infiltrate surrounding tissues and organs [19–20]. Understanding tumor behavior is crucial for early detection and effective treatment.

1.1 Electromagnetic properties of human tissues

Extensive characterization of the dielectric properties of human tissues has long been a focus of research. Early studies by Geddes and Becker (1967) measured the specific resistance of tissues [21], followed by Stuchly et al (1980), who compiled dielectric data across a broad frequency range (10 kHz–10 GHz) [22]. Subsequent contributions by Duck, Larges, and others in the 1990s expanded these datasets, emphasizing *in vivo* measurements over *in vitro* animal-based studies [23]. Where *in vitro* measurements were used, data were often recorded at near-physiological temperatures shortly after tissue excision [24]. Many historical datasets were presented graphically rather than numerically, complicating further analysis. Available tabular data often cover wide frequency ranges and have been standardized for body temperature conditions [25–26].

1.2. Electromagnetic parameters of biological tissues:

- Electrical permittivity (ε in F/m):

$$\varepsilon = \varepsilon_0(\varepsilon' - j\varepsilon''), \quad (1)$$

where $\varepsilon_0 = 1.36 \times 10^{-9}$ F/m is the permittivity of free space, ε' is the real part (permittivity), and ε'' is the imaginary part (dielectric losses) [26].

Table 1

Orders of magnitude of electromagnetic parameters for different biological tissues at different frequencies [27]

Электромагнитные характеристики различных биологических тканей на разных частотах. [27]

	GHz	Conductivity, S/m	Permittivity relative	Losses	Wavelength, mm	Penetration depth, mm
Skin, 5 mm	1	0.88	45.71	0.34	43.71	41.29
	2	1.33	43.52	0.27	22.51	26.47
	10	8.95	33.58	0.48	5.04	2.53
	17	16.75	26.26	0.67	3.28	1.71
	30	25.48	19.24	0.88	2.35	0.99
Grease, 5 mm	1	0.05	5.45	0.18	127.96	232.47
	2	0.08	5.33	0.15	64.773	142.99
	10	0.58	4.61	0.23	13.885	19.59
	17	1.06	4.15	0.27	8.5769	10.21
	30	1.64	3.73	0.29	5.6888	6.29
Muscle, 35 mm	1	0.98	54.81	0.32	39.99	40.68
	2	1.45	53.29	0.24	20.38	26.85
	10	10.63	42.76	0.45	4.479	3.34
	17	20.71	34.06	0.64	2.89	1.56
	30	32.62	25.13	0.86	2.06	0.88
Lung, 85 mm	1	0.47	21.83	0.39	63.02	53.27
	2	0.68	20.79	0.30	32.53	5.70
	10	4.21	16.15	0.47	7.27	5.20
	17	7.81	12.78	0.65	0.71	2.54
	30	11.84	9.54	0.83	3.35	1.48
Heart, 55 mm	1	1.28	59.29	0.39	38.24	32.42
	2	1.91	55.82	0.31	19.83	20.98
	10	11.83	42.24	0.50	4.48	3.01
	17	21.91	32.8	0.71	2.92	1.46
	30	33.17	23.73	0.93	2.09	0.85

- Magnetic permeability (μ, H/m): Represents the material's ability to influence the magnetic field and store or dissipate energy in response to magnetic induction. The permeability varies linearly with magnetic excitation H [28].
- Conductivity (σ, S/m): Indicates the ability of ions in a medium to carry current, resulting from ionic migration under an applied electric field [29].
- Dispersion and attenuation: Biological tissues exhibit dispersive and attenuating behavior due to interactions between electromagnetic waves and matter, including polarization and conduction effects [28]. The complex dielectric constant can be expressed as:

$$\varepsilon_c = \varepsilon - j(\sigma/\omega) \quad (2)$$

or

$$\varepsilon_c = \varepsilon' - j\varepsilon'', \quad (3)$$

where ε' represents the permittivity and ε'' the dielectric losses.

For microstrip antennas, the complex effective dielectric constant ε_{eff} can be approximated as:

$$\varepsilon'_{eff} = \frac{((\varepsilon' + 1)/2) + (\varepsilon' - 1)/2)}{\sqrt{1 + 12h/w}} \quad (4)$$

For the imaginary part ε''_{eff}, a similar approach can be used, taking losses into account:

$$\varepsilon''_{eff} = \frac{((\varepsilon'' + 1)/2) + (\varepsilon'' - 1)/2)}{\sqrt{1 + 12h/w}} \quad (5)$$

$$\varepsilon_{eff} = \varepsilon'_{eff} - j\varepsilon''_{eff} \quad (6)$$

These parameters are essential for designing antennas that accurately interact with human tissues in medical imaging applications.

2. Related works

A large and growing body of research has investigated microwave and antenna-based techniques for breast cancer detection due to their non-ionizing nature and capability for early-stage diagnosis. Recent reviews indicate that ultra-wideband (UWB) and near-field antennas dominate in microwave imaging systems because their broad operational frequency range enhances spatial resolution and dielectric contrast sensitivity [30]. In addition, current trends emphasize compact, wearable, and textile antenna designs that improve patient comfort and system conformability [30].

Several antenna configurations–such as Vivaldi, tapered-slot, and modified microstrip patch designs have been developed to achieve wide bandwidth, high gain, and efficient coupling for imaging applications [31, 32]. Experimental studies confirm successful tumor detection using compact UWB planar antennas in both single-antenna and array setups [32]. Accurate dielectric characterization of breast tissues, based on Debye and Cole–Cole dispersion models, is essential to realistic simulations and phantom fabrication [33].

Moreover, parametric investigations have examined the influence of antenna geometry, substrate permittivity, and ground-plane modifications on impedance bandwidth, radiation behavior, and near-field coupling [34]. While most works primarily focus on electromagnetic performance metrics (S11, gain, and radiation pattern), recent developments integrate optimized antennas into full microwave imaging systems, including portable and wearable prototypes, showing promising detection performance in experimental and phantom tests [35].

3. Methodology

3.1 Basic Breast Structure

In this work, the breast is modeled as a half-sphere, and the tumor is modeled as a sphere (see fig. 1). The half-sphere, representing the breast tissue, has a diameter of 70 mm. The model includes three main layers: skin with a thickness of 0.5 mm, fat with a thickness of 0.5 mm, and glandular tissue. The tumor is represented by a sphere with a diameter of 3 mm.

The dielectric properties corresponding to the breast and tumor phantoms at a frequency of 2.45 GHz are presented in table 2 [36–37]. These values are extracted from the Cole–Cole model [38].

3.2 . Basic Antenna Design

3.2.1 Geometric parameters of printed antenna

In order to determine the geometric parameters of a radiating element, it is necessary to calculate:

– The effective permittivity as a function of the patch width *W*.

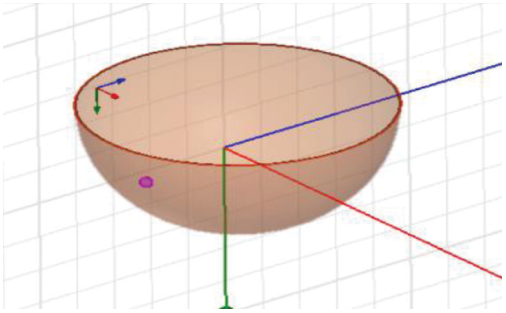


Fig. 1. Hemispherical model of the breast with a tumor

Рис. 1. Полусферическая модель молочной железы с опухолью

Table 2

Units for magnetic properties

Диэлектрические свойства фантомов

	Permittivity ξ, F/m	Conductivity σ, S/m
Skin	38	1.46
Grease	5.6	0.14
Glandular	20	0.3
Tumor	50	4

– The length *L* of the patch as a function of the effective permittivity.

The radiation is based on the actual length as well as the two slits. For the rectangular patch, the length L is extended by two ΔL [39]:

$$\Delta L = 0.412h \left(\frac{\varepsilon_{eff} + 0.3}{\varepsilon_{eff} - 0.3} - 0.3 \right) \left(\frac{w/h + 0.264}{w/h + 0.8} \right) \quad (7)$$

The effective length L_{eff} of the patch is

$$L_{eff} = L + 2\,\Delta L \quad (8)$$

The resonant frequency f_r is [40]:

$$f_r = \frac{c}{2\,L_{eff}\sqrt{\varepsilon_r}} \quad (9)$$

The width of the patch *W* is calculated from the formula (8):

$$f_r = \frac{c}{2f_r} = \sqrt{\frac{\varepsilon_r + 1}{2}} \quad (10)$$

3.2.2 Miniaturization

Antenna miniaturization involves reducing the antenna's dimensions, surface area, and volume while maintaining its performance at the resonant frequency. To ensure optimal functionality, the antenna must be integrated as closely as possible to the associated circuitry.

The detailed parameters of the antenna are presented in the table 3.

Fig. 3 and 4 illustrate the optimized performance of the antenna at the resonant frequency F_{r1} = 2.4 GHz, showing a reflection coefficient of S11 = –44.1687 dB and a Voltage Standing Wave Ratio (VSWR) = 1.0125.

Fig. 5 display the 2D radiation pattern.

4. Simulation & Results

In the following sections, the simulation results of the proposed antenna are presented. The analysis encompasses several study cases that investigate:

- The effect of the distance between the transmitting (TX) and receiving (RX) antennas.

Table 3

Antenna design parameters

Геометрические параметры антенны

Setting	Value, mm	Description
Ls	60	Substrate length
Ws	60	Substrate width
Wp	29.4	Patch length
LP	38	Patch width
Wg	2	Slot width 1
LG	17	Length of slot 1
Wm	1	Slot width 2
Lm	9.5	Length of slot 2
Wa	3	Power line width

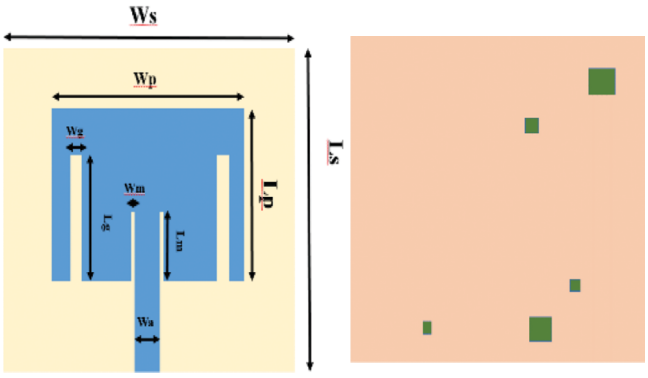


Fig. 2. Illustrates the enhancement of the patch antenna performance through the miniaturization technique, specifically by inserting slots into the antenna structure

Рис. 2. Патч-антенна и заземляющая плоскость

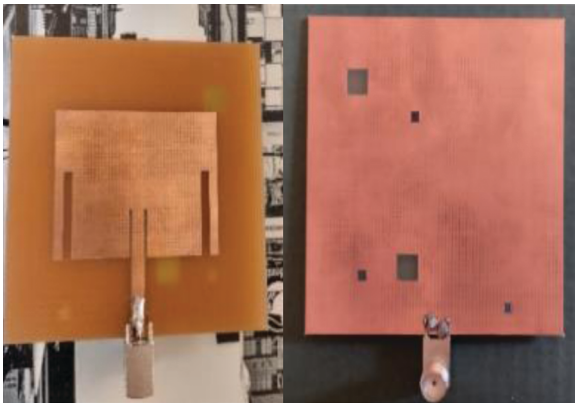


Fig. 3. The manufactured antenna

Рис. 3. Изготовленная антенна

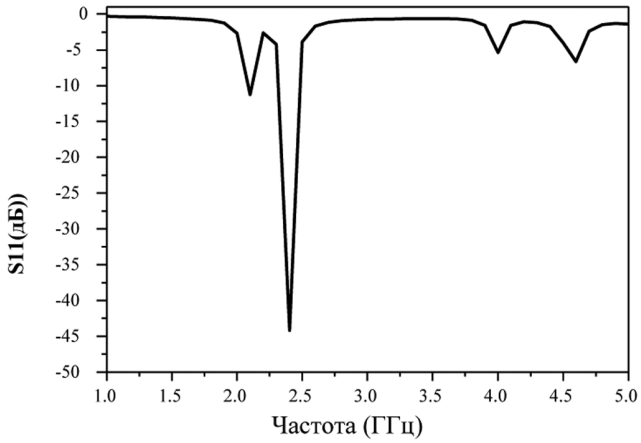
- The tumor location.
- The tumor thickness.
- And the number of tumors.

4.1 The distance

We will study the effect of the location of the antennas (fig. 6, 7, 8).

In this study, six different cases are analyzed by varying the distance between the breast and the RX (receiver antenna) and TX (transmitter antenna). The results, summarized in the table 4, show that the best performance is achieved when the TX antenna is positioned 100 mm from the breast.

The inter-antenna separation affects S21 and slightly modifies S11. VSWR remains near 1, and tumor presence slightly improves impedance matching, indicating that optimal spacing can enhance detection sensitivity.



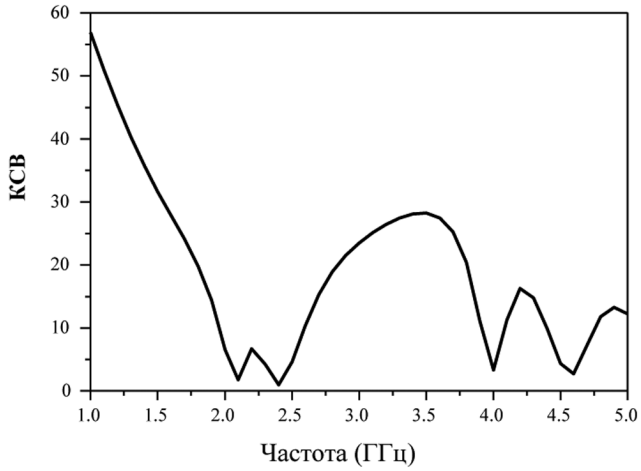


Fig. 4. Reflection coefficient (S11) and VSWR characteristic of the optimized antenna at a frequency of 2.4 GHz

Рис. 4. Коэффициент отражения (S11) и характеристика КСВ оптимизированной антенны на частоте 2,4 ГГц

Table 4

Simulation results for the different distances *f* = 2.4 GHz

Результаты моделирования для различных расстояний *f* = 2.4GHz

Case	With or without tumor	S11, dB	S21, Db	VSWR
TX&RX at 1 cm	With tumor	–14.5236	–37.4961	1.6456
	Without tumor	–14.5597	–37.6532	1.8518
RX at (10 cm)	With tumor	–12.1490	–29.8811	1.7627
	Without tumor	–11.8741	–29.6509	1.8056
TX & RX at 7.5 cm	With tumor	–24.9703	–30.7590	1.1087
	Without tumor	–22.9363	–30.7908	1.1066
TX at (2,630 cm) and RX at 1cm	With tumor	–17.1176	–39.9553	1.2899
	Without tumor	–18.0135	–38.8241	1.2614
TX at (6 cm) and RX at 1 cm	With tumor	–25.7943	–38.2701	1.1226
	Without tumor	–24.2824	–38.1778	1.1454
TX at (10 cm) and RX at 1 cm	With tumor	–40.0409	–41.8836	1.0201
	Without tumor	–32.1090		1.0509

Note: * – S11 Reflection coefficient in dB; ** – S21 Transmission coefficient in dB; *** – VSWR Voltage Standing Wave Ratio; #TX – Transmitter Antenna; ##RX – Receiver Antenna

4.2 The position of the tumor

We analyze the influence of the tumor's position within the breast by considering three cases:

– Tumor positioned on the right side of the breast (see fig. 9).
– Tumor positioned on the left side of the breast (see fig. 10).

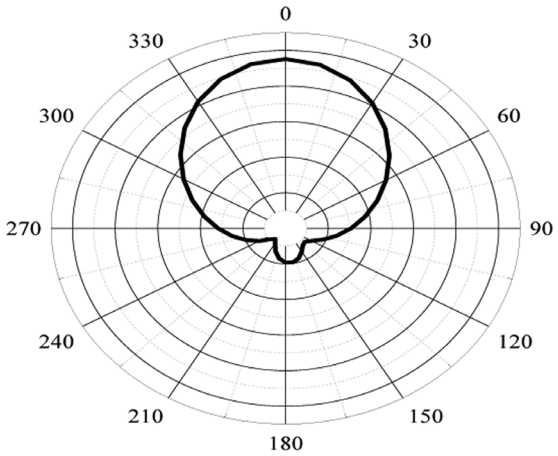


Fig. 5. Display the 2D radiation pattern
Рис. 5. Диаграмма излучения 2D

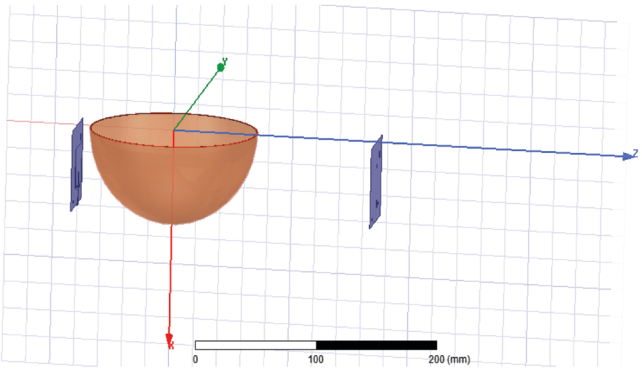


Fig. 6. The receiving antenna on the right is located 10 cm away from the skin of the chest
Рис. 6. Приемная антенна справа расположена на расстоянии 10 см от кожи груди

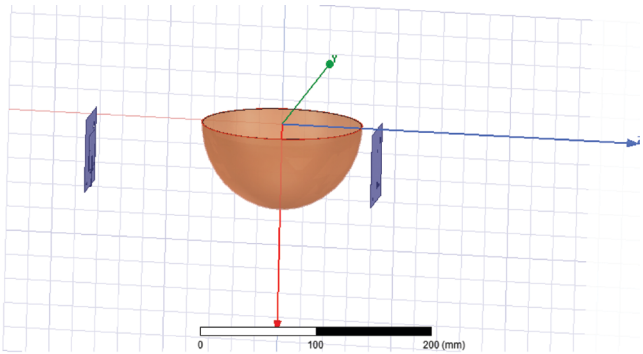


Fig. 7. The transmitting antenna on the left is located 10 cm away from the skin of the chest
Рис. 7. Передающая антенна слева расположена на расстоянии 10 см от кожи груди

– Tumor positioned in the middle of the breast, which has already been studied in the context of varying distances.

The results of S11, S21 and VSWR are summarized in the table 5.

Tumor location strongly influences S11 and S21. Central tumors produce the largest reflection loss, whereas lateral tumors yield stronger transmission attenuation and better antenna matching, suggesting that antenna measurements can assist in tumor localization.

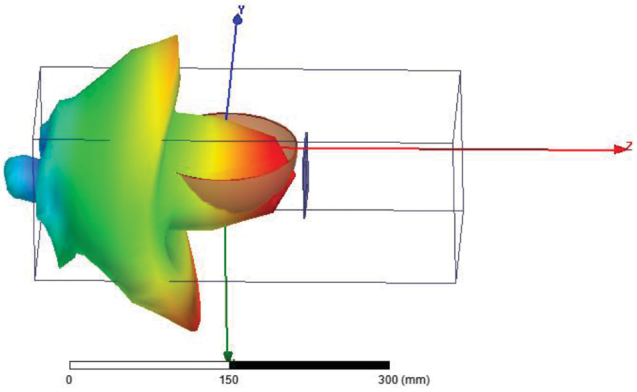


Fig. 8. Three-dimensional antenna radiation pattern (transmitter on the left, receiver on the right)
Рис. 8. Трехмерная диаграмма направленности антенны (передатчик слева, приемник справа)

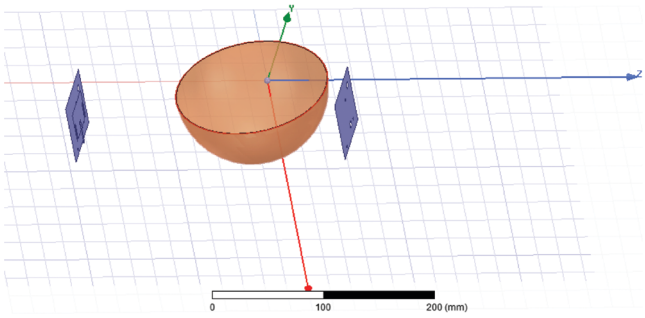


Fig. 9. The tumor is located on the right side of the chest (transmitter on the left, receiver on the right)
Рис. 9. Опухоль расположена на правой стороне груди (передатчик слева, приемник справа)

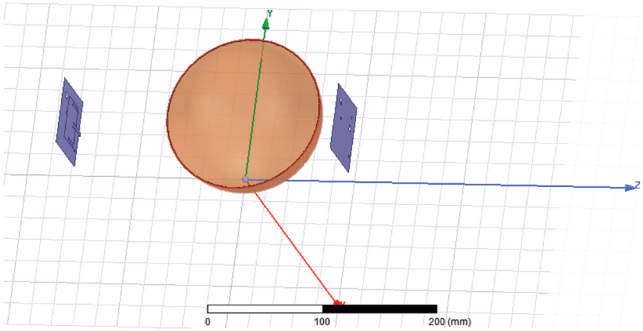


Fig. 10. The tumor is located on the left side of the chest (transmitter on the left, receiver on the right)
Рис. 10. Опухоль расположена на левой стороне груди (передатчик слева, приемник справа)

Table 5

Simulation result for the different tumor positions. *f* = 2.4 GHz

Результаты моделирования для различных положений опухоли *f* = 2.4 GHz

Position	S11, Db	S21, dB	VSWR
Tumor in the middle	–40.0409	–41.8836	1.0201
Tumor on the right	–37.5721	–42.6380	1.0268
Tumor on the left	–34.8402	–43.2957	1.00369

4.3 Tumor thickness

When breast cancer is diagnosed, physicians perform additional tests to determine whether the disease has spread to other parts of the body, a process known as staging. The stage of cancer is a critical factor in determining the appro-

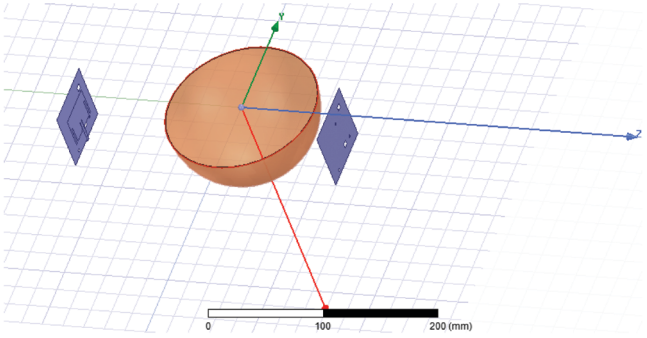


Fig. 11. Tumor with a thickness of 5 mm (transmitter on the left, receiver on the right)

Рис. 11. Опухоль толщиной 5 мм (передатчик слева, приемник справа)

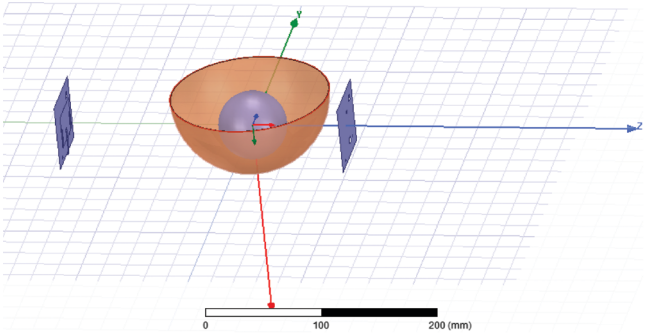


Fig. 12. Tumor with a thickness of 30 mm (transmitter on the left, receiver on the right)

Рис. 12. Опухоль толщиной 30 мм (передатчик слева, приемник справа)

priate treatment plan. Based on the tumor size and the extent of metastasis to nearby organs or lymph nodes, breast cancer is typically classified into four main stages [41].

In this study, the focus is placed on the early detection of breast cancer, specifically targeting stages 1 and 2:

Stage 1: The tumor is no larger than 2 cm in diameter and has not spread beyond the breast.

Stage 2: The tumor measures between 2 and 5 cm and may or may not have spread to the axillary lymph nodes [41].

To simulate realistic scenarios corresponding to these early stages, six representative cases have been analyzed, as illustrated in the fig. 11, 12, 13, 14 and summarized in the accompanying table 6.

Table 6

Simulation result for the different tumor thickness values *f* = 2.4 Ghz

Результаты моделирования для опухолей различной толщины *f* = 2.4 GHz

Thickness, mm	S11, Db	S21, dB	VSWR
5	–32.4592	–41.3440	1.0367
10	–40.4969	–41.5512d	1.0191
15	–35.8497	–42.8578	1.0326
20	–35.1847	–44.4245	1.0354
25	–35.6562	–41.5644	1.0335
30	–42.3030	–40.6747	1.0156

At 2,4 GHz, the reflection coefficient (S11) remains stable between –32 dB and –42 dB for tumor thicknesses of 5–30 mm, while the transmission coefficient (S21) varies between –43 dB and –40 dB, indicating limited energy propagation due to tumor absorption or scattering. S21 shows greater sensitivity to tumor size, particularly in the 2.5–4.5 GHz range, with maximum attenuation reaching –90 dB for diameters of 20–25 mm.

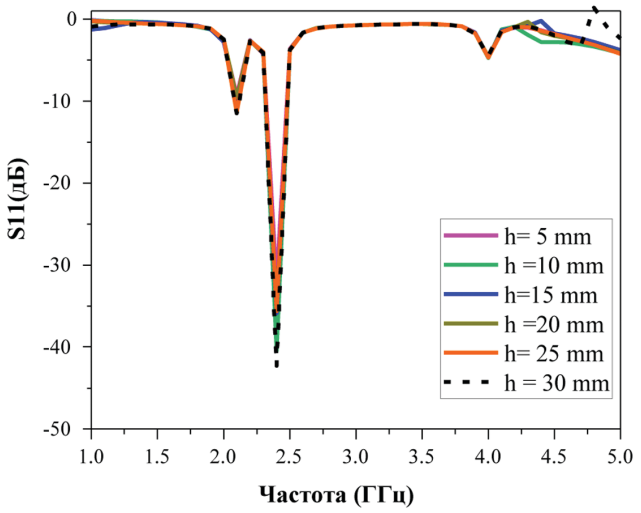


Fig. 13. Reflection coefficient S11 for different tumor thicknesses at *f*=2.4 GHz

Рис. 13. Коэффициент отражения S11 для различной толщины опухоли f=2,4 ГГц

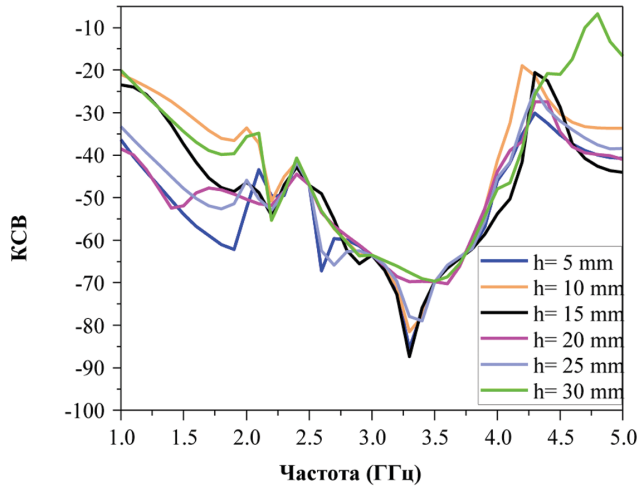


Fig. 14. Transmission coefficient S21 for tumors of various thicknesses at *f* = 2.4 GHz

Рис. 14. Коэффициент пропускания S21 для опухолей различной толщины *f* = 2,4 ГГц

4.4 The number of tumor

In this case, four cases are studied as shown in the fig. 15, 16, 17, 18 and table 7.

Table 7

Simulation result for the different tumor numbers *f* = 2.4 GHz

Результаты моделирования для различного числа опухолей *f*=2,4GHz

	S11, dB	S21, Db	VSWR
Two tumors	–39.6017	–41.4692	1.0212
Three tumors.	–36.7296	–41.5794	1.0296
Four tumors	–42.9260	–41.4146	1.0167
Multiple tumors	–40.5962	–25.9606	1.0188

S11 and S21 decrease with increasing tumor number, especially beyond four tumors, reflecting stronger impedance mismatch and enhanced wave attenuation. VSWR remains near 1, indicating good system matching.

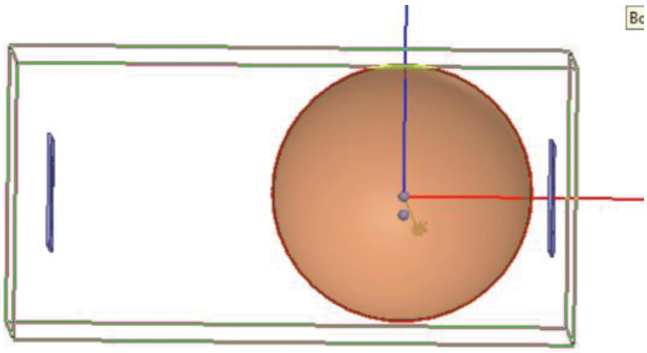


Fig. 15. Case of two tumors in a breast model (transmitter on the left, receiver on the right)

Рис. 15. Случай двух опухолей в модели груди (передатчик слева, приемник справа)

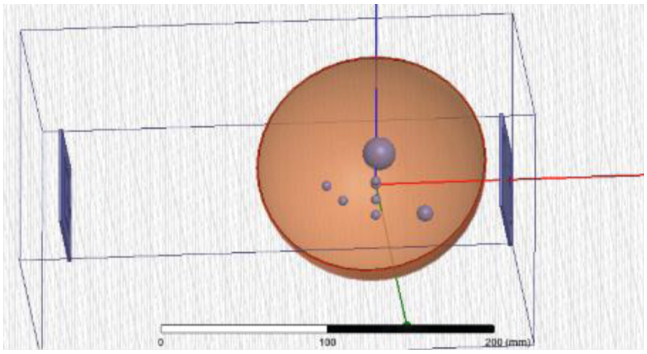


Fig. 16. The case of several tumors in a breast model. (Transmitter on the left, receiver on the right)

Рис. 16. Случай нескольких опухолей в модели груди. (Передатчик слева, приемник справа)

5. Discussion

The study highlights the influence of tumor presence, position, size, and number on antenna parameters (S11, S21, and VSWR):

- **Tumor presence**: it causes stronger reflection (more negative S11) and modifies transmission (S21), while maintaining good impedance matching (VSWR close to 1). These variations can serve as indicators for detection.
- **Tumor position**: localization affects the results. A tumor in the center produces stronger reflection (S11) but weaker transmission attenuation (S21), whereas a tumor on the left results in higher attenuation (S21) and better matching (VSWR). This suggests the possibility of tumor localization through antenna parameter analysis.
- **Tumor thickness and size**:
  Thickness (5–30 mm) has almost no effect on S11, showing its robustness but limiting its use for depth estimation.
  Size strongly influences S21: the larger the diameter, the greater the attenuation, especially between 2.5 and 4.5 GHz. This makes S21 a key parameter for detecting and characterizing tumors.
- **Number of tumors**: at 2.4 GHz, an increase in the number of tumors causes a decrease in both S11 and S21, indicating stronger mismatch and higher attenuation. VSWR remains close to 1, confirming good system adaptation. These results confirm that 2.4 GHz is particularly sensitive to tumor-induced variations, making it a promising frequency for microwave imaging.

In the table 8, we listed comparison between the proposed work and other research.

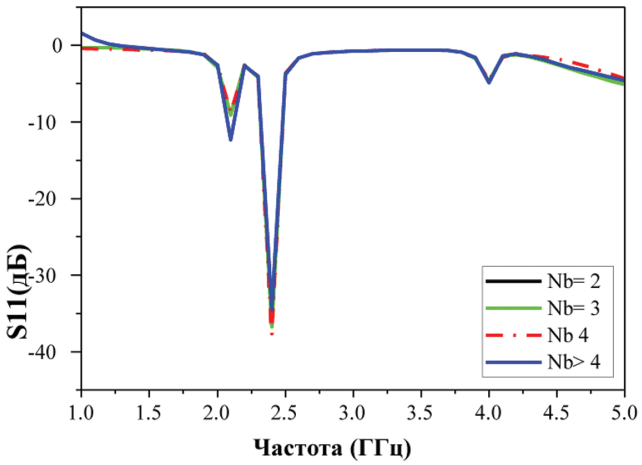


Fig. 17. Reflection coefficient S11 for different numbers of tumors in the breast tissue at f = 2.4 GHz

Рис. 17. Коэффициент отражения S11 для различного количества опухолей в молочной железе при f = 2,4 ГГц

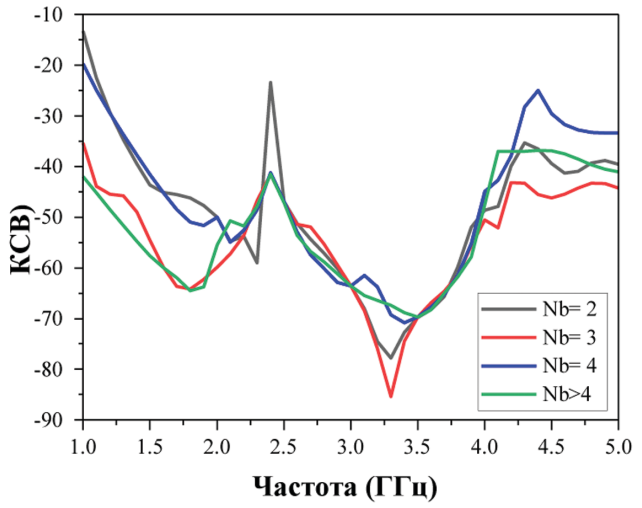


Fig. 18. Transmission coefficient S21 for different numbers of tumors at f = 2.4 GHz

Рис. 18. Коэффициент пропускания S21 для разного количества опухолей при f = 2,4 ГГц

Table 8

Comparison between the proposed work and some important research in the literature

Сравнение данной работы с некоторыми другими примечательными исследованиями

Aspect	Proposed Work	Fawzia et al [42]	Elsheikh et al [43]	Lin et al [44]
Frequency range, GHz	2–2.5	2–11.6	1.8–2.4 and 4–10	1.198–4.055
Substrate/ conductive	FR4 epoxy/ copper	Denim/ fabric	Cotton/roger-fabric	Polyester/ copper
Antenna size, mm^2	38–29.4	31–31	24–41	40–45
Breast phantom	Single layer	Multilayer	Single layer	Multilayer
Max S11 value (–10 dB)	–42.9260	–36	–30	–40
Tumor size, mm	5, 10, 15 and 30	2 and 5	10 and 20	None

Table 8 compares the proposed patch antenna with several notable studies from the literature. The proposed design

operates in the 2–2,5 GHz ISM band, which is both safe and medically approved, unlike other works that use broader and higher frequency ranges. It employs FR4 epoxy with copper, a cost-effective and reliable choice, whereas some studies use textile-based substrates that improve flexibility but may reduce performance. With its compact size (38 × 29.4 mm²), the antenna is well-suited for integration into medical devices, striking a balance between size and performance.

A single-layer breast phantom is used in simulations, offering simplicity compared to multilayer models, though the latter provide higher anatomical accuracy. In terms of performance, the proposed antenna achieves an S11 of –42.9 dB, outperforming other designs that range between –30 dB and –40 dB, thus ensuring excellent impedance matching. Moreover, the design evaluates a wider range of tumor sizes (5–30 mm) than other studies, demonstrating greater adaptability for detecting tumors at different stages.

We clarify that our current phantom model focuses on primary tumor detection and does not account for multifocal disease or nodal involvement, which represents a limitation for staging applications.

However, any suspicious findings identified by the microwave method should be further evaluated using standard medical imaging (mammography, ultrasound, MRI, etc.) and, where appropriate, histological verification of the targeted biopsy under imaging guidance.

Limitations and Future Directions:

- **Homogeneous tumor model.** The current model is simplified and does not capture clinical tumor heterogeneity; future studies will include heterogeneous tumors with calcifications, necrosis, fibrosis, and mixed cell populations.
- **Tumor subtype variability.** Microwave studies show that dielectric contrast persists across major breast cancer subtypes (IDC, ILC, DCIS), though detection sensitivity varies with tumor grade and composition [12, 45, 46].
- **Regional spread and metastases.** Axillary lymph node metastases and intramammary tumor spread introduce dielectric inhomogeneities with responses similar to the primary tumor, which can overlap and interfere with microwave detection in the 2–3 GHz range. These overlapping signals may mask the primary lesion, distort localization, or cause false positives, an effect further intensified by the limited spatial resolution at these frequencies [12, 46, 47].
- **Morphological variations.** Tumor morphological variations alter dielectric properties and affect microwave detection. Calcifications may enhance detectability due to higher permittivity and conductivity, whereas dense fibrosis reduces dielectric contrast and weakens signals. Necrosis introduces heterogeneous scattering, while edema, cystic changes, and increased vascularization generally increase permittivity and conductivity. Overall, tissue heterogeneity can either improve or degrade microwave tumor detection [36, 46, 48, 49].
- **Torso and contralateral breast effects.** Included a qualitative analysis based on published microwave breast imaging studies, which demonstrate that tumor detection remains feasible even in the presence of torso and contralateral breast contributions through appropriate signal processing techniques such as background subtraction, normalization against reference scans, and multi-position antenna measurements [45, 49, 50, 51].
- **Future validation with realistic phantoms.** Planned work includes testing with anatomically realistic, heterogeneous, and multi-lesion phantoms incorporating primary tumors and metastatic nodes to improve discrimination of multiple dielectric anomalies.

6. Conclusion and future work

In conclusion, the purpose of this study is to evaluate the ability of a microwave breast detection system to identify dielectric inhomogeneities associated with malignant breast tumors and to assess its potential use as a non-ionizing mass-screening tool for differentiating normal from potentially pathological breast tissue.

This paper presented the design and simulation of a patch antenna for detecting and identifying tumors within breast tissue, using HFSS (High-Frequency Structure Simulator) to model the antenna integrated with a breast phantom. The study highlights the use of a moderate operating frequency of 2,4 GHz, which is considerably lower than frequencies used in other studies, sometimes reaching 23 GHz or higher [52], reducing potential health risks associated with electromagnetic exposure.

The theoretical results obtained with the proposed antenna configuration are promising, demonstrating its potential effectiveness for non-invasive breast tumor detection. As a future perspective, these findings require validation through practical implementation and experimental testing to assess real-world performance.

Further research could also explore optimization of antenna materials, use of multilayer breast phantoms, and integration with advanced imaging algorithms to enhance detection sensitivity and tumor localization accuracy.

We emphasize that microwave screening remains complementary to established staging modalities (ultrasound, MRI, PET/CT) for metastatic assessment.

REFERENCES

1. Umar. A, Atabo. S. A. review of imaging techniques in scientific research/ clinical diagnosis. // MOJ Anat Physiol, 2019, vol. 6, no 5, p. 175-83. DOI: 10.15406/mojap.2019.06.00269
2. Hussain, S., Mubeen, I., Ullah, N., Shah, S. S. U. D., Khan, B. A., Zahoor, M.,. & Sultan, M. A. (2022). Modern diagnostic imaging technique applications and risk factors in the medical field: a review.// BioMed research international, 2022(1), 5164970. PMID: 35707373 PMCID: PMC9192206 DOI: 10.1155/2022/5164970
3. Rana SP, Dey M, Tiberi G, Sani L, Vispa A, Raspa G, Duranti M, Ghavami M, Dudley S. Machine Learning Approaches for Automated Lesion Detection in Microwave Breast Imaging Clinical Data. Scientific Reports. 2019;9:10510. doi:10.1038/s41598-019-46974-3
4. Khan, A. Q., Touseeq, M., Rehman, S., Tahir, M., Ashfaq, M., Jaffar, E., & Abbasi, S. F. (2025). Advances in breast cancer diagnosis: A comprehensive review of imaging, biosensors, and emerging wearable technologies. Frontiers in Oncology, 15, 1587517. https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1587517.
5. Sasada, S., Oda, N., Fukuda, H., Fujita, H., Okano, Y., Kondoh, T., et al. (2020). Microwave breast imaging using rotational bistatic impulse radar for the detection of breast cancer: Protocol for a prospective diagnostic study. JMIR Research Protocols, 9(10), e17524. https://doi.org/10.2196/17524
6. Shadrack O. A, John A. H, Graham. B, Yang. W. Portable noninvasive technologies for early breast cancer detection: A systematic review. Computers in Biology and Medicine, Volume 182, November 2024, 109219. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2024.109219
7. Chishti, A. R., Aziz, A., Qureshi, M. A et al. Advances in antenna-based techniques for detection and monitoring of critical chronic diseases: A comprehensive review. //IEEE Access, (2023). 11, 104463-104484. DOI 10.1109/ACCESS.2023.3316149
8. Mahfuz, M. H., Mahfouz, A. M., Baladi, E., et al. Microstrip Patch Antennas for Breast Tumor/Cancer Cell Detection–Challenges, Designs and Future Opportunities: A Review.// IEEE Access. (2024). DOI 0.1109/ACCESS.2024.3496117
9. Saravanan, S., Haimavathi, K. U., & Aafizaa, K. Biomedical Antenna Design: Micro strip Patch Antennas for Wearable and Implantable Healthcare Applications—A Review.// Biomedical Materials & Devices, (2025). 1-11. DOI: 10.1007/s44174-025-00299-0

10. Govind. A, Paramjot. M, Ameya. S, et al. Systemic Overview of Microstrip Patch Antenna's for Different Biomedical Applications. // National library of Medicine, Adv Pharm Bull. 2020 Jul 1;11(3):439–449. doi: 10.34172/apb.2021.051
11. Guetaf, B. Design of a New Antenna for Biomedical Applications. // Doctoral dissertation. (2024). University of 8 Mai 1945 Guelma. Algeria
12. Wang, L. Microwave imaging and sensing techniques for breast cancer detection. // Micromachines, (2023). 14(7), 1462. https://doi.org/10.3390/mi14071462.
13. El Misilmani, H. M., Naous, T., Al Khatib, S. K., et al. A survey on antenna designs for breast cancer detection using microwave imaging.// IEEE Access, (2020). 8, 102570-102594. DOI: 10.1109/ACCESS.2020.2999053
14. Wilkinson, L., & Gathani, T. Understanding breast cancer as a global health concern. // The British journal of radiology, (2022). 95(1130), 20211033. DOI: 10.1259/bjr.20211033
15. Houghton, S. C., & Hankinson, S. E. Cancer progress and priorities: breast cancer. Cancer epidemiology.// biomarkers & prevention, (2021). 30(5), 822-844. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1193
16. Haider, R. Anatomy of the Breast. //International Journal of Scientific Multidisciplinary Research, (2023). 1(5), 401-22. https://doi.org/10.55927/ijsmr.v1i5.4394
17. Zoya, G, Alethea, R, David, W, Jacki, L, M, et al. Maternal Factors, Breast Anatomy, and Milk Production During Established Lactation—An Ultrasound Investigation.// J Imaging. (2025). Sep 12;11(9):313. doi: 10.3390/jimaging11090313
18. Biswas, S. K., Banerjee, S., Baker, G. W, et al. The mammary gland: basic structure and molecular signaling during development.// International Journal of Molecular Sciences, (2022). 23(7), 3883. PMID: 35409243 PMCID: PMC8998991 DOI: 10.3390/ijms23073883
19. Schenkel, J. M., & Pauken, K. E. Localization, tissue biology and T cell state implications for cancer immunotherapy. // Nature Reviews Immunology, (2023). 23(12), 807-823. PMID: 37253877 PMCID: PMC11448857 DOI: 10.1038/s41577-023-00884-8
20. Mohcene. A. (2022). Study and Design of a New Antenna.// Master, University May 8, 1945 Guelma,. Algeria
21. Periferakis, A., Periferakis, K., Iftime, A., et al. Detection of Acupuncture Points and Meridians Based on their Electrical Properties: Current Evidence and Future Research Perspectives. // Rom. J. Mil. Med, (2025). 128, 378-400. DOI: 10.55453/rjmm.2025.128.5.2
22/ Jia, B., Huang, H., Dong, Z., Ren, X., et al. Degradable biomedical elastomers: paving the future of tissue repair and regenerative medicine. //Chemical Society Reviews, (2024). 53(8), 4086-4153. https://doi.org/10.1039/D3CS00923H
23. Fan, W., Hou, S., & Zhou, Z. The Duck 1000 Genomes Project: Achievements and perspectives.// Animal Research and One Health, (2024). 2(4), 366-376. https://doi.org/10.1002/aro2.89
24. Muñoz Taboada, G., Dahis, D., Dosta, P., et al. Sprayable hydrogel sealant for gastrointestinal wound shielding.// Advanced Materials, (2024). 36(24), 2311798. https://doi.org/10.1002/adma.202311798
25. Thomson, R. E., & Emery, W. J. Data analysis methods in physical oceanography.// Edition 4. Elsevier. (2024).
26. Ahmad. A. A, Allan. M. A, Mohd. N. M. Y, et al. Existing and Emerging Breast Cancer Detection Technologies and Its Challenges: A Review.// Appl. Sci. 2021, 11(22), 10753; https://doi.org/10.3390/app112210753.
27. Kenneth R.F, Herman P.S, Dielectric properties of tissues and biological materials: acritical review, department of bioengineering university of Pennsylvania, volume 17 Issue 1 1989
28. Coey. J. M. D, Stuart S.P. P. Handbook of Magnetism and Magnetic Materials. // Springer First Online, 02 September 2021
29. Tsabeeh. S. M. M, Adnan. M, Salah. M. M, et al. Enhancing Multispectral Breast Imaging Quality through Frame Accumulation and Hybrid GA-CPSO Registration.// Bioengineering 2024, 11(12), 1281; https://doi.org/10.3390/bioengineering11121281
30. Tale. S, Sarmad. N. M. Sahar, S. et al. Ultra-Wideband (UWB) Antennas for Breast Cancer Detection with Microwave Imaging: A Review,// Results in Engineering, (2025) vol. 25, no. 4, 104167, Mar. 2025, DOI: 10.1016/j.rineng.2025.104167.
31. Şahin. Y, Muhammed. B. K. Breast Cancer Detection Using a High-Performance Ultra-Wideband Vivaldi Antenna in a Radar-Based Microwave Breast Cancer Imaging Technique,// Applied Sciences, (2025) vol. 15, no. 11, 6015, 2025, DOI: 10.3390/app15116015.
32. Islam. M. T., Mahmud. M. Z., Islam, M. T et al, A Low-Cost and Portable Microwave Imaging System for Breast Tumor Detection Using UWB Directional Antenna Array.// Scientific Reports, (2019) vol. 9, 51620, 2019, DOI: 10.1038/s41598-019-51620-z.
33. Mariya. L, Dijana. P, Leah. M et al. A Large-Scale Study of the Ultra-Wide Band Microwave Dielectric Properties of Normal, Benign and Malignant Breast Tissues Obtained from Cancer Surgeries.// Physics in Medicine and Biology, (2007) vol. 52, pp. 6093–6115, 2007, DOI: 10.1088/0031-9155/52/20/002.
34. Yasmine. E. H, Mohamed. B, Abdelouahab. E.H et al. Parametric Study and Design of Ultra-Wideband Planar Microstrip Antenna for Breast Tumor Detection. //International Journal of Advanced Research (IJAR), 2016, DOI: 10.21474/IJAR01/3066.
35. Origlia, C., Rodriguez-Duarte, D. O., Tobon Vasquez, J. A et al. Review of microwave near-field sensing and imaging devices in medical applications. Sensors, (2024). 24(14), 4515. https://doi.org/10.3390/s24144515
36. Cheng, Y., & Fu, M. (2018). Dielectric properties for non-invasive detection of normal, benign, and malignant breast tissues using microwave theories. *Thoracic Cancer, 9*(4), 459–465. https://doi.org/10.1111/1759-7714.12605
37. Bah, M. H., Hong, J. S., & Jamro, D. A. (2015). Study of breast tissues dielectric properties in UWB range for microwave breast cancer imaging. In International Conference on Computer Information Systems and Industrial Applications (CISIA 2015) (pp. 473–475). DOI 10.2991/cisia-15.2015.129
38. Deepshikha. B, Phadungsak. R and Krit J. Microwave Imaging for Breast Cancer Detection- A Comprehensive Review.// Engineered Science Publisher LLC 2024 DOI: https://dx.doi.org/10.30919/es1116
39. Jinying. W, Shuical. W, Zeyi. W. Influences of blood flow parameters on temperature distribution during liver tumor microwave ablation.// Front. Biosci. (Landmark Ed) 2021, 26(9), 504–516; https://doi.org/10.52586/4963
40. Koutar. H. A, Ayoub. M. Creation, Simulation, Realization and Analysis of a Planar Antenna (Microstrip Patch Antenna).// License, Oum el baoughi, Larbi Ben M'Hidi University, 2022.
41. Zahra. K. Développement d'antennes pour la détection de tumeurs cancéreuses.// Liban, Doctoral dissertatio Universite libanaise, 2018
42. Fawzia. A. A, Askin. D. A novel textile-based UWB patch antenna for breast cancer imaging.// Physical and Engineering Sciences in Medicine (2024) 47:851–861. https://doi.org/10.1007/s13246-024-01409-w
43. Elsheikh, D. and Eldamak, A.R. Microwave Textile Sensors for Breast Cancer Detection.// 38th National Radio Science Conference (NRSC), Mansoura, 27-29 July 2021, 288-294. https://doi.org/10.1109/NRSC52299.2021.9509829
44. Xiaoyou. L, Yifan. C, Zheng, G et al. Ultra-Wideband Textile Antenna for Wearable Microwave Medical Imaging Applications.//. February 2020 IEEE Transactions on Antennas and Propagation PP(99):1-1. DOI: 10.1109/TAP.2020.2970072
45. Fernández-Aranzamendi, E. G., Castillo-Araníbar, P. R., San Román Castillo, E. G., Oller, B. S., Ventura-Zaa, L., Eguiluz-Rodriguez, G., González-Posadas, V., & Segovia-Vargas, D. (2024). Dielectric characterization of ex-vivo breast tissues: Differentiation of tumor types through permittivity measurements. *Cancers, 16*(4), 793. https://doi.org/10.3390/cancers16040793.
46. Lazebnik et al. measured significant dielectric property differences across breast tissue types in the microwave band, forming a foundational basis for imaging contrast (e.g., malignant vs. normal tissue) DOI: 10.3389/fphys.2017.00533 (review citing Lazebnik et al.) MDPI
47. Lazebnik, M., Zhu, C., Palmer, G. M., Harter, J., Sewall, S., Ramanujam, N., & Hagness, S. C. (2008). Electromagnetic spectroscopy of normal breast tissue specimens obtained from reduction surgeries: Comparison of optical and microwave properties. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 55(10), 2444–2451. https://doi.org/10.1109/TBME.2008.925700
48. Garrett, J. D., & Fear, E. C. (2015). Average dielectric property analysis of complex breast tissue with microwave transmission measurements. Sensors, 15(1), 1199–1216. https://doi.org/10.3390/s150101199
49. Aleksandar. J, Ibrahim. A, Mehmet. C, Onur. B, Mustafa .E .A. Microwave Breast Lesion Classification – Results from Clinical Investigation of the SAFE Microwave Breast Cancer System. Academic Radiology, Volume 30, Supplement 2, September 2023, Pages S1-S8. https://doi.org/10.1016/j.acra.2022.12.001
50. Shea, J. D., Kosmas, P., Hagness, S. C., & Van Veen, B. D. (2010). Three-dimensional microwave imaging of realistic numerical breast phantoms via a multiple-frequency inverse scattering technique. *Medical Physics, 37*(8), 4210–4226. https://doi.org/10.1118/1.3443569.
51. Särestöniemi, M., Singh, D., Dessai, R., Heredia, C., Myllymäki, S., & Myllylä, T. (2024). Realistic 3D phantoms for validation of microwave sensing in health monitoring applications. **Sensors**, 24(6), 1975. https://doi.org/10.3390/s24061975.
52. Allin. J. D, Gopika. S, Sobiya, S. M et al . Breast Cancer Detection Using Patch Antenna.// 2nd International Conference on Advancements in Electrical, Electronics, Communication, Computing and Automation (ICAECA) 2023, DOI: 10.1109/ICAECA56562.2023.10200909.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2026. Принята к публикации: 25.07.2026.

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: 20.06.2026. Accepted for publication: 25.07.2026.

ТЕХНИЧЕСКИЕ СПЕЦИФИКАЦИИ РАДИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИИ

Книга «Технические спецификации радиотерапевтического оборудования для лечения онкологии» представляет собой пособие для студентов и преподавателей. Предлагаемое издание – перевод на русский язык современной публикации Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по атомной энергии. Перевод выполнен в Кубанском государственном университете в 2025 г. под общей редакцией д-р физ.-мат. наук Богатова Н.М., д-р мед. наук Еремина А.Л., канд. физ.-мат. наук Григорьяна Л.Р., канд. физ.-мат. наук Коваленко М.С., Кленевского А.В., Бей Н.Е., Ефремова Г.Д. Пособие предназначено для студентов специальностей и направлений подготовки «Биотехнические системы и технологии», «Медицинская физика» и может быть полезно специалистам на практике.

Содержание включает следующие позиции: общую информацию и технические спецификации об оборудовании для дистанционной радиотерапии, линейных ускорителях электронов, гамма-аппаратах, КТ-симуляторах, системах планирования облучения, технической спецификации онкологических информационных систем и оборудовании для иммобилизации пациентов; технические спецификации оборудования для дозиметрии и контроля качества, оборудования радиационной защиты. Кроме этого рассматриваются технические спецификации ортовольтных рентгеновских аппаратов, оборудования для брахитерапии; технические спецификации рентгеноскопических аппаратов с С-дугой; систем ультразвуковой визуализации. Внимание уделено также вопросам создания службы радиотерапии, управления проектами, закупке, эксплуатации и жизненному циклу оборудования, сохранности пациентов и управления качеством. Отдельные главы посвящены обучению и подготовке медицинских специалистов по радиотерапии, внедрению новых технологий, радиотерапии под визуальным контролем и адаптивной радиотерапии, гипофракционированной и стереотаксической радиотерапии. Рассматриваются специализированные линейные ускорители, протонная и ионная терапия.

Документ включает список сокращений, 11 приложений с техническими спецификациями и их перечень, перечень названий 16 рисунков, перечень заголовков 22 таблиц, перечень аббревиатур и акронимов. Приведенные в начале пособия списки уже задают ориентиры читателю о представленном материале, и это удобно.

Разделы построены однотипно. В начале разделов приводится общее описание, назначение и характеристики технической единицы, далее следует список стандартов и требований к данному виду техники, затем приводятся технические спецификации данного оборудования, позволяющие сориентироваться покупателю при закупках оборудования.

Текст перевода соответствует содержанию. Так в разделе 3.2 (технические спецификации линейных ускорителей) рассматривается технология тотального терапевтического облучения пациентов с лейкемией. Стандартной методикой лечения является метод увеличенного расстояния между источником излучения и кожей. Это позволяет расходящемуся пучку излучения полностью охватить тело пациента, лежащего на боку или спине. Даются рекомендации по проектированию процедурных кабинетов таким образом, чтобы одна из стен находилась на расстоянии не менее 4-х метров от изоцентра, что эквивалентно 5 метрам от источника до стены для горизонтального пучка. Это замечание очень ценно особенно для осваивающих эту методику специалистов, так как одномоментное облучение пациента с малой мощностью дозы на указанных расстояниях снижает количество и выраженность осложнений у пациента по сравнению с облучением на близких расстояниях (на уровне изоцентра).

Все рисунки, таблицы, схемы выполнены с надписями на русском языке. Представлены изображения ускорителей основных компаний производителей Varian и Elekta, отмечены основные компоненты. Обоснованы и даны рекомендации по выбору энергии излучения закупаемого ускорителя, приведены таблицы с основными дозиметрическими характеристиками пучков ускорителей, которые могут сориентировать руководство при закупке оборудования. Приведены технические спецификации ускорителей на одну или несколько энергий. Рассматриваются вопросы радиационной защиты персонала от кратковременных продуктов активации нейтронами конструктивных элементов в головке линейного ускорителя сразу после облучения высокоэнергетическим фотонным пучком.

Рассматриваются технические спецификации (раздел 3.3), вопросы радиационной безопасности, гарантия качества аппаратов для радиотерапии ^{60}Co, которые все еще представлены в современных отделениях преимущественно аппаратами производства Канады и Чехии. Отечественные гамма-терапевтические аппараты практически во всех отделениях радиотерапии России демонтированы.

Раздел 3.4 посвящен КТ-симуляторам. Подчеркивается необходимость наличия большой апертуры КТ симулятора для возможности укладки больных на фиксирующие устройства, а также необходимость плоской деки кушетки из углеродного волокна с идентичной индексацией (для всех видов систем иммобилизации в радиотерапии), идентичной индексации ЛУ и/или аппаратов для телетерапии кобальтом-60 в отделении радиотерапии. Это две позиции отличают КТ-симуляторы и рентгеновские КТ для целей лучевой терапии от диагностических. Приведены стандарты и технические спецификации симуляторов для закупок для целей лучевой терапии. Раздел 3.6 желательно было бы переименовать и назвать «Технические спецификации систем планирования для дистанционного облучения». Раздел 3.8 посвящен основным характеристикам средств иммобилизации и их спецификации, раздел 3.9 включает технические спецификации формовочной комнаты, где изготавливается индивидуальное оборудование при лучевой терапии онкологических больных.

В разделе 3.10. представлены технические спецификации оборудования для дозиметрического контроля качества для ускорителей электронов и гамма-терапевтических аппаратов, включающего референтное дозиметрическое оборудование, оборудование для относительной дозиметрии (радиохромная пленка, электронная 2Д-детекторная матрица). В списке также дозиметрическое оборудование для in vivo дозиметрии, различные инструменты для проверки функционирования различных визуализирующих, оптических и механических компонентов лечебного оборудования и оборудования для симуляции. Приведены стандарты и таблицы спецификаций.

В разделе 3.11 приведены технические спецификации оборудования радиационной защиты. Для ускорителей электронов с энергией фотонного излучения 10 МВ или выше требуется доступ к нейтронному измерителю. В этом

случае требуется измерение дозы нейтронов у входа в процедурный кабинет при вводе в эксплуатацию и в дальнейшем. Раздел 3.12 посвящен рентгеновским аппаратам.

Раздел 4 включает технические спецификации оборудования для брахитерапии, в том числе технические спецификации автоматического введения источников, рентгеноскопических аппаратов с С-дугой, систем ультразвуковой визуализации, технические спецификации для дозиметрии и контролю качества, оборудования радиационной защиты. Раздел 5 посвящен непростым вопросам создания службы радиотерапии, проектам, их реализации, закупкам оборудования и его жизненному циклу, подготовке медицинских специалистов для радиотерапии. В разделе 5.3, что немаловажно, рассматривается система радиационных инцидентов и обучения, которая используется для информирования и изучения отклонений от предполагаемого плана лечения и предписанной дозы на практике, а также в качестве инструмента качества, сохранности и образования. Радиационные инциденты в радиотерапии включают не только передозировку, но и недозировку, а также любые геометрические промахи (правильная доза в неправильном месте). Необходимо отметить, что этим вопросам в отделениях радиотерапии РФ уделяется недостаточное и минимальное внимание, что недопустимо. В разделе 6 рассматриваются новые технологии и методологии радиотерапии, которые включают электронную брахитерапию (замена закрытых радиоактивных источников ^{60}Co и ^{192}Ir миниатюрными рентгеновскими трубками для брахитерапии), радиотерапию под визуальным контролем, адаптивную радиотерапию, гипофракционированное и стереотаксическое облучение. В разделах 6.5 рассматриваются специализированные линейные ускорители, включающие ускорители, установленные на роботизированном манипуляторе, установленном на кардане, с закрытым гантри; ускорители совмещенные с МРТ, с расходящимся пучком, ускорители с гироскопическим движением, ускорители с ПЭТ.

Раздел 6.6 посвящен протонной и легкоионной терапии. В настоящее время в мире насчитывается 79 действующих центров протонной терапии, сосредоточенных в основном в Китае, Японии, Соединенных Штатах и Европе. В Китае, Японии и Европе имеется 13 установок с использованием пучка ионов углерода. Преимущество протонной и легкоионной терапии заключается в снижении дозы на окружающие здоровые ткани и возможности эскалации дозы. Ресурсы для создания и поддержания центров протонной или легкоионной терапии значительно выше, чем для установки линейных ускорителей с той же пропускной способностью пациентов. В настоящее время эти методы не являются экономически эффективными. Однако в будущем ситуация может измениться по мере развития технологий.

Перевод отредактирован и выполнен на профессиональном уровне и языке. В каждой главе к текущему разделу приведены ссылки на большое количество стандартов и литературы, что само по себе бесценно. Однотипность построения разделов благоприятно сказывается на восприятии и запоминании информации. Соответствующее внимание уделено программе гарантии качества оборудования во всех перечисленных разделах документа. В пособии собрано и структурировано значительное количество специальной и новой информации большим коллективом физиков и врачей.

Авторами и переводчиками проделана добросовестная огромная работа и представлено прекрасное пособие, которое будет очень полезно и для начинающих, и для опытных специалистов, работающих в области лучевой терапии.

Д.б.н., профессор И.М. Лебеденко

МАТЕРИАЛЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ» в 2026, ТОМ 71

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
	А		
1.	*Абдуллаев С.А., Раева Н.Ф., Фомина Д.В., Калинин Т.П., Максимова Т.Н., Засухина Г.Д.* **Особенности действия малых доз радиации и перспективы терапии некоторых патологий человека**	**1**	***21***
2.	*Авров К.О., Шатик С.В., Шашкова О.А., Пиневич А.А., Терехина Л.А., Грязева И.В., Зайцев В.В., Станжевский А.А., Самойлович М.П.* **Влияние состава и способа введения радиоконъюгатов, созданных на основе наноантител, на накопление радиоактивности в почках мышей**	**6**	***127***
3.	*Азизова Т.В., Банникова М.В., Брикс К.В., Григорьева Е.С.* **Риск развития нарушений сердечного ритма и проводимости в когорте работников атомной промышленности**	**6**	***101***
4.	*Азизова Т.В., Брагин Е.В., Банникова М.В., Хамада Н., Григорьева Е.С.* **Риск заболеваемости глаукомой в когорте работников, подвергшихся хроническому облучению**	**2**	***33***
5.	*Азизова Т.В., Мосеева М.Б., Григорьева Е.С.* **Анализ риска заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями в когорте работников производственного объединения «Маяк»**	**2**	***26***
6.	*Алхаддад Л., Леонов С.В., Осипов А.Н.* **Опухолевые стволовые клетки и их возможная роль в неэффективности лучевой терапии**	**5**	***33***
7.	*Аль Меселмани М.А.* **Изменение концентраций тиобарбитуровой кислоты реагирующих субстратов в плазме крови и тестикулярных тканей крыс после воздействия однократного гамма излучения в дозе 1,0 Гр**	**6**	***32***
8.	*Андрианова И.Е., Ефимова И.Л.* **Взгляд в прошлое (размышления очевидца)**	**3**	***141***
9.	*Анохин Д.А., Багдасарян Т.Р., Перфильев А.В., Смердин С.В., Плеханова М.А.* **Первый опыт применения МРТ в режиме T_1-взвешенной визуализации с подавлением сигнала от жира у больных туберкулезом в оценке патологии головного мозга**	**5**	***123***
10.	*Арефьева Д.В., Натха С.В., Фирсанов В.Б., Петушок А.В., Воробьева Н.М.* **Обоснование мер по совершенствованию контроля индивидуальных эквивалентных доз облучения персонала предприятий атомного судостроения и судоремонта**	**6**	***55***
11.	*Архипова В.И., Лягинская А.М., Паринов О.В., Саримов Р.М., Абдуллаев С.А.* **Митохондриальная дисфункция в яичниках и лимфоцитах крови у мышей и их потомков после воздействия рентгеновского излучения**	**3**	***11***
12.	*Архипова В.И., Паринов О.В., Лягинская А.М.* **Природа заболеваемости и митохондриальные нарушения в контексте радиационного воздействия. Механизм малых доз**	**5**	***93***
13.	*Афукова О.А., Абович Ю.А., Ковалева А.С., Назаров М.В., Слепченко Е.А.* **Роль компьютерной томографии в диагностике абдоминального туберкулеза. Клинические наблюдения**	**5**	***128***
14.	*Афукова О.А., Федянин М.Ю., Юдин А.Л., Винокуров А.С., Ковалева А.С., Котова Е.В., Донченко Н.С.* **Случайное выявление ТЭЛА по данным КТ у онкологических пациентов с низким и промежуточным риском тромбообразования – особенности лучевой диагностики и факторы риска**	**1**	***90***
	Б		
15.	*Баландин А.А., Жигулев А.Н., Танайцева А.Д., Баландина И.А., Шилькова А.Н.* **Когда размер имеет значение: влияние факторов на изменения общего объема мозга (обзор литературы)**	**4**	***112***
16.	*Башков А.Н., Синицына А.А., Найденов Е.В., Лищук С.В., Удалов Ю.Д., Шейх Ж.В., Дунаев А.П.* **Компьютерная томография гиберномы пахово-бедренной локализации в дифференциальном ряду с липосаркомой (клинический случай)**	**5**	***135***

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	*стр.*
17.	*Брагина О.Д., Иванова А.Г., Ларькина М.С., Варвашеня Р.Н., Вострикова М.А., Попова Н.О., Гольдберг В.Е., Чернов В.И., Паталяк С.В.* **Оценка безопасности и фармакокинетики радиофармацевтического лекарственного препарата [^{99m}Tc]Tc-DB8 у больных раком молочной железы**	**1**	***33***
18.	*Брагин Ю.Н., Чижов К.А., Грачев М.И., Цовьянов А.Г., Крючков В.П.* **Референсная база модельных значений мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения для выбора метода интерполяции данных радиационного мониторинга**	**4**	***56***
19.	*Брикс К.В., Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Банникова М.В.* **Риск развития стенокардии в когорте работников атомной промышленности**	**2**	***40***
20.	*Брикс К.В., Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Банникова М.В.* **Хроническая сердечная недостаточность у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению**	**6**	***95***
	В		
21.	*Васильев Е.В., Соловьев В.Ю., Баранов Л.И., Думанский С.М.* **Оценка радиогенного сокращения среднепопуляционной ожидаемой продолжительности жизни без онкологических заболеваний в условиях острого и хронического радиационного воздействия**	**6**	***109***
22.	*Васин М.В., Ушаков И.Б., Бушманов А.Ю.* **Физиологические основы феномена противолучевой защиты индралином**	**4**	***62***
23.	*Введенский В.Э.* **Гармонизация моделей растворения нуклидов, предложенных Южно-Уральским федеральным научно-клиническим центром медицинской биофизики и ICRP-66**	**5**	***61***
	Г		
24.	*Голобородько Е.В., Кретов А.С., Макаров Д.Ю.* **Немедикаментозные методы повышения радиорезистентности (обзор литературы)**	**3**	***30***
25.	*Голышев Г.Г., Тикунова К.В., Дини Ю., Гольцов А.Н.* **Усиление радиочувствительности раковых опухолей путем таргетирования NRF2 антиоксидантной систему клеток**	**5**	***20***
26.	*Грачев М.И., Талдытов С.В., Шейно И.Н., Карл Л.Э., Цовьянов А.Г., Крючков В.П.* **Некоторые подходы к обоснованию доминирующей сети пунктов мониторинга радиационной обстановки в случае аварийной ситуации**	**3**	***34***
	Д		
27.	*Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Брунчуков В.А., Кобзева И.В., Астрелина Т.А., Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Серова О.Ф., Удалов Ю.Д.* **Лечение тяжелых местных лучевых поражений у крыс путем применения тканеинженерной матрицы с трансплантацией сингенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани и лекарственной терапией**	**3**	***5***
28.	*Дружинин А.С., Федосеенко Ю.А., Скорина М.О., Лебеденко И.М., Черных М.В.* **Оценка качества планирования облучения больных глиобластомой при переходе к режиму гипофракционирования**	**5**	***139***
	Е		
29.	*Ефимов А.В., Сыпко С.А., Соколова А.Б., Аладова Е.Е.* **Обзор случаев поступления актинидов через поврежденную кожу у лиц из персонала ФГУП «ПО «Маяк» за период с 2010 по 2024 гг.**	**3**	***24***
	Ж		
30.	*Жунтова Г.В.* **Злокачественные новообразования органов пищеварения и профессиональное облучение**	**3**	***88***
	З		
31.	*Завьялов А.А., Попов М.В., Мелкумян В.А., Пономарёв Н.А., Рудаков В.С., Башков А.Н., Восканян С.Э.* **Перспектива проведения трансартериальной химиоэмболизации для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой печени, находящихся в листе ожидания на трансплантацию по принципу бридж-терапии с учетом проблемы дроп-аута: обзор литературы**	**3**	***122***
32.	*Завьялов А.А., Хайретдинова Л.Р., Архипова В.И., Зугумова М.Ш., Вотановская С.А.* **Осложнения брахитерапии при раке шейки матки: перфорация матки и тактика ведения (обзор литературы)**	**3**	***106***

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
33.	*Зверева З.Ф., Фортунатова Л.И., Картусов С.С., Косенков А.А.* **Функциональная активность головного мозга у работников атомной отрасли, работающих в сложных и умеренных климатических условиях**	**3**	***60***
	И		
34.	*Иванов И.В., Бурмистров В.И.* **Классификация прикладных программ для расчета дозы облучения лётного состава в полётах гражданской авиации**	**5**	***51***
	К		
35.	*Кайдаш Ю.А., Шайдиярова Е.Л., Барышников И.А., Сычев П.В., Маякова Е.В., Белостоцкий А.В., Удалов Ю.Д.* **Первый опыт лечения папиллярного рака щитовидной железы с метастатическим поражением легких у ребенка 12 лет (Клинический случай)**	**1**	***39***
36.	*Калинкин Д.Е., Мильто И.В., Смаглий Л.В., Горина Г.В., Литвинова О.В., Самойлова Ю.А., Авхименко В.А., Тахауов А.Р., Тахауова Л.Р., Тахауов Р.М.* **Анализ показателей онкологической заболеваемости и смертности персонала плутониевого производства сибирского химического комбината**	**4**	***92***
37.	*Кани М.С., Пышкина Ю.С.* **Роль МРТ в планировании и динамическом наблюдении за пациентами с аденомами гипофиза после радиохирургического лечения на установке «Гамма-нож»**	**6**	***122***
38.	*Карманова Е.Е., Парфенюк С.Б., Глушкова О.В., Новоселов В.И., Гудков С.В., Шарапов М.Г.* **Роль пероксиредоксинов в радиорезистентности раковых клеток**	**4**	***21***
39.	*Квачева Ю.Е.* **Академик Н.А. Краевский (к 120-летию со дня рождения и 75-летию основания отечественной школы радиационной патологии)**	**3**	***135***
40.	*Киселёва Д.А., Аньков А.В., Жукова Н.А., Борисова М.С., Богатищева К.С., Толстикова Т.Г., Мельченко М.А., Яровая О.И.* **Радиозащитный эффект композиций урсоловой кислоты и арабиногалактана у мышей CD-1 после однократного рентгеновского облучения**	**1**	***5***
41.	*Корзенева И.Б., Бакаева З.В., Скородумова Е.Н., Степанова Е.В., Алексеева Н.А., Сидельцова Е.И., Самойлова Е.В., Прохорова М.В., Марченко Г.А.* **Преимущественные сигнальные пути апоптоза различаются при длительном контакте человека с низкодозовым альфа- и гамма-излучениями**	**5**	***73***
42.	*Корзенева И.Б., Панкратова Г.В., Скородумова Е.Н., Чигасова А.К., Ершова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н.* **При длительном низкодозовом контакте человека с различными видами ионизирующего излучения формируются различающиеся профили активности процессов повреждения ДНК, апоптоза поврежденных клеток и элиминации из плазмы крови остатков поврежденной ДНК**	**6**	***78***
43.	*Косенков А.А., Метляева Н.А., Голобородько Е.В., Ерофеев Г.Г., Кореньков В.В., Лукьянова С.Н.* **Динамика психической адаптации пациентов с острой лучевой болезнью: от острого периода до отдалённых последствий Чернобыльской аварии**	**2**	***18***
44.	*Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Тихонова О.А., Кретов А.С., Паринов О.В., Лебедев А.О., Бушманов А.Ю.*		
45.	*Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Тихонова О.А., Кретов А.С., Паринов О.В., Лебедев А.О., Бушманов А.Ю.* **Риск суицидов у работников ядерной индустрии – отличия для мужчин и женщин обратны популяционным (синтетическое исследование). Сообщение 1. Постановка проблемы, поиск источников и характеристика выборки исследований**	**2**	***53***
46.	*Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Тихонова О.А., Кретов А.С., Паринов О.В., Лебедев А.О., Бушманов А.Ю.* **Риск суицидов у работников ядерной индустрии – отличия для мужчин и женщин обратны популяционным (синтетическое исследование). Сообщение 2. Мета-анализы и pooled-анализы**	**3**	***66***
47.	*Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Тихонова О.А., Кретов А.С., Паринов О.В., Лебедев А.О., Бушманов А.Ю.* **Сравнение риска суицидов у шахтеров урановых рудников и угольных шахт: систематический обзор, мета-анализы и pooled-анализы**	**5**	***107***

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
48.	*Кочетков О.А., Тарасова Е.Ю., Шинкарев С.М., Румянцев Е.А., Удалов Ю.Д.* **Сличение индивидуальных аварийных дозиметров нейтронного излучения, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом» при возникновении СЦР**	**3**	***128***
49.	*Кретов А.С., Яроцкая А.А., Торубаров Ф.С., Паринов О.В., Метляева Н.А., Касымова О.А., Власова И.В., Подгорнова О.В., Водолазская Е.В., Денисова Е.А., Лебедев А.О.* **Анализ результатов психофизиологических обследований лиц, работающих в условиях воздействия ионизирующего излучения**	**1**	***26***
50.	*Крусанов Г.А., Смирнов Ю.Е., Колыванова М.А., Белоусов А.В.* **О перспективах применения отечественного кода транспорта частиц методом Монте-Карло для дозиметрического планирования БОР-нейтрон-захватной терапии**	**4**	***133***
	Л		
51.	*Лабушкина А.А., Астрелина Т.А., Удалов Ю.Д., Кодина Г.Е.* **Актуальные вопросы и противоречия действующих требований к инструкции по медицинскому применению радиофармацевтических лекарственных препаратов**	**1**	***42***
52.	*Лебеденко И.М.* **Технические спецификации радиотерапевтического оборудования для лечения онкологии**	**5**	***157***
53.	*Лебеденко И.М.* **Технические спецификации радиотерапевтического оборудования для лечения онкологии**	**6**	***165***
54.	*Леонова Л.А., Пинчук П.В., Блинов Н.Н., Сахаров А.И.* **Микрофокусная рентгенография с использованием портативных аппаратов в решении судебно-медицинских и медико-криминалистических задач**	**4**	***139***
55.	*Лукьянова С.Н., Карпикова Н.И., Веселовский И.А., Фомина Т.В.* **Изучение состояния нервной системы работающих в ближней зоне СВЧ ЭМП нетепловой интенсивности**	**1**	***14***
56.	*Любаева Е.С., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Удалов Ю.Д.* **Особенности влияния лучевой терапии на организм у пациентов с раком молочной железы (литературный обзор)**	**2**	***135***
	М		
57.	*Маткевич Е.И.* **Расширение применения магнитно-резонансной томографии в практике центра лучевой диагностики. Есть ли необходимость и возможности?**	**1**	***96***
58.	*Маткевич Е.И., Удалов Ю.Д., Родионова А.О., Васильева И.В.* **Разработка критериев оценки трудовой функции по интерпретации результатов магнитно-резонансной томографии врачами-рентгенологами**	**2**	***93***
59.	*Медведева А.А., Таширева Л.А., Зельчан Р.В., Чернов В.И.* **Применение радиоконьюгатов, нацеленных на белок активации фибробластов. современное состояние проблемы**	**3**	***110***
60.	*Метляева Н.А., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Щербатых О.В., Кореньков В.В., Кончаловский М.В., Лукьянова С.Н.* **Оценка личности и актуального психического состояния двух больных: с диагнозом ХЛБ I–II степени тяжести, бериллиозом и ХЛБ II степени тяжести, плутониевым пневмосклерозом**	**5**	***86***
61.	*Микляев П.С., Петрова Т.Б., Маренный А.М., Текеев Р.А., Финьковская Н.С., Щитов Д.В., Сидякин П.А., Мурзабеков М.А., Цебро Д.Н.* **Потенциальная радоноопасность территории г. Лермонтова (Кавказские Минеральные Воды)**	**5**	***45***
62.	*Микляев П.С., Петрова Т.Б., Сидякин П.А., Щитов Д.В., Мурзабеков М.А., Цебро Д.Н., Кайгородов Е.И.* **Закономерности пространственного распределения удельной активности радия-226 в грунтах и плотности потока радона с поверхности грунта на территории г. Пятигорска**	**4**	***47***
63.	*Мирзоянц С.Г., Башков А.Н., Баркалая Н.А.* **Методы лучевой диагностики болезни Паркинсона: обзор литературы**	**3**	***98***
64.	*Михайлов С.Г., Перфильев А.В., Юхименко Н.В.* **Возможности радионуклидной диагностики с ^{99m}Tc-технетрилом у больных туберкулезом детей**	**1**	***49***
65.	*Мишкина А.И., Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Баталов Р.Е.* **Влияние стимуляции области левой ножки пучка Гиса на показатели перфузионной сцинтиграфии миокарда (клинический случай)**	**6**	***135***

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
66.	*Мишкина А.И., Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Саушкин В.В., Баталов Р.Е., Попов С.В., Завадовский К.В.* **Прогностическая значимость сцинтиграфических индексов перфузии и сократимости миокарда левого желудочка для отбора пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию**	**4**	***127***
67.	*Мушкарина Т.Ю., Кузьмина Е.Г., Гривцова Л.Ю., Афонин Г.В., Бирюков В.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.* **Реакция циркулирующих регуляторных Т-клеток на химиолучевую терапию рака легкого и брахитерапию рака предстательной железы**	**1**	***106***
68.	*Мушкарина Т.Ю., Кузьмина Е.Г., Гривцова Л.Ю., Иванов С.А., Каприн А.Д.* **Влияние гамма-излучения на регуляторные Т-клетки в тестах *in vitro***	**3**	***53***
69.	*Мысина Е.А., Пивоваров Н.А., Бокль Б.А., Шемяков А.Е., Попов А.Л.* **Анализ влияния типа излучения на жизнеспособность 3D клеточных сфероидов, сформированных из клеток меланомы линии B_{16}/F_{10}**	**6**	***19***
	Н		
70.	*Наркевич Б.Я.* **Нужна ли дозиметрия в радионуклидной терапии больных с метастазами?**	**2**	***81***
71.	*Неустроев В.П.* **Визуальное сходство злокачественных новообразований и альтернативных поражений на томограммах печени человека**	**2**	***101***
	О		
72.	*Осипов М.В.* **Сравнительный анализ влияния профессионального и медицинского облучения на здоровье**	**3**	***80***
73.	*Осипов М.В.* **О влиянии малых доз диагностического облучения онкологических пациентов при компьютерной томографии на интенсивность риска смерти от рака**	**4**	***120***
	П		
74.	*Павлова В.И., Пышкина Ю.С., Коваленко К.И., Семенова Т.А., Каргапольцева Р.И., Дюков В.А., Алехин Э.Н., Ильясова Н.Ю.* **Диагностика остеопороза у онкологических пациентов с использованием методов искусственного интеллекта и традиционных подходов**	**4**	***103***
75.	*Плотников Е.В., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Ларькина М.С., Белоусов М.В., Константинова Н.А., Артамонов А.А.* **Потенциал применения экзосом в терапии и профилактике радиационного повреждения тканей**	**3**	***42***
76.	*Прохоров С.Н., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б., Николаева Е.А., Каспшик С.М.* **Связь данных анамнеза и рентгенорадиологических проявлений в отношении травматических и стрессовых переломов костей у пацинетов онкологического профиля**	**5**	***146***
77.	*Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Дрожжин Н.А., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Чигасова А.К., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н.* **Оценка эффективности золотых наночастиц с покрытием из поливинилпирролидона и конъюгированных с глюкозой в качестве радиосенсибилизаторов при лучевой терапии рака молочной железы**	**6**	***40***
78.	*Пустовалова М.В., Смирнова А.В., Нофал З., Дрожжин Н.А., Андреев Е.В., Фадейкина И.Н., Чигасова А.К., Леонов С.В., Нечаев А.Н., Осипов А.Н.* **Оценка эффективности радиосенсибилизации клеток рака молочной железы наночастицами золота, конъюгированными с глюкозой и включенными в цеолито-имидазолатные каркасы 8 (ZIF-8)**	**6**	***47***
	С		
79.	*Сажина А.А., Башков А.Н., Удалов Ю.Д., Маткевич Е.И., Лищук С.В.* **Лучевая диагностика рецидивирующего папиллярного некроза правой почки как осложнение хронического пиелонефрита (клинический случай)**	**2**	***122***
80.	*Саргар Р.В., Курникова И.А., Кокорин В.А., Томашевский И.О., Шаталова М.О.* **Изучение показателей функции щитовидной железы в норме и при различных патологических состояниях с использованием рентгеновской компьютерной томографии**	**4**	***98***
81.	*Силкин С.С., Завьялов Д.А.* **Потенциальное влияние эндокринной системы на развитие радиационно-индуцированных злокачественных новообразований молочной железы и женских репродуктивных органов**	**5**	***99***

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	стр.
82.	*Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Шишкина Е.А.* **Радиогенный риск заболевания гемобластозами у членов уральской когорты аварийно-облученного населения за 65-летний период**	**4**	***76***
83.	*Симаков А.В., Абрамов Ю.В., Гончаренко Г.Л., Кемский И.А., Проскурякова Н.Л., Бобров А.Ф.* **Гигиеническая оценка организации работ по удалению ОЯТ из хранилища бассейнового типа в отделении губа Андреева СЗЦ «СевРАО» – филиала ФГУП «Радон»**	**3**	***19***
84.	*Ситников П.К., Анисеня И.И., Усынин Е.А., Зельчан Р.В., Чернов В.И., Медведева А.А., Пахмурин Д.О., Пахмурина В.В.* **Возможности ОФЭКТ/КТ в динамическом наблюдении за пациентами с опухолевым поражением костей после радикальной интраоперационной термоаблации: клинические наблюдения**	**5**	***150***
85.	*Смирнова Ж.Ж., Бобров Д.Ю., Завьялов А.А.* **Прогнозирование результатов дозиметрической верификации планов лучевой терапии с помощью методов машинного и глубокого обучения: обзор методологических подходов**	**2**	***147***
86.	*Смирнова Ж.Ж., Бобров Д.Ю., Завьялов А.А.* **Сравнительный анализ дозиметрических показателей стереотаксической лучевой терапии на платформе TrueBeam с MLC120: двухлетний опыт**	**6**	***141***
87.	*Смирнова А.В., Малахов Ф.А., Сюе В., Ван Ю., Розенберг Ю.М., Кузьмин Д.В., Пустовалова М.В., Леонов С.В.* **Влияние некодирующих РНК семейства miR-16 на чувствительность клеточной линии остеосаркомы к рентгеновскому облучению и цисплатину**	**6**	***25***
88.	*Сокольникова С.С.* **Оценка влияния радиационного и химического факторов на состояние слизистой оболочки желудка у работников радиационно-опасного производства**	**4**	***85***
89.	*Сокольникова С.С., Кабирова Н.Р., Окатенко П.В.* **Потомки ликвидаторов последствий аварии 1957 года на Производственном объединении «Маяк»: состав когорты**	**2**	***48***
90.	*Соловьев В.Ю., Бушманов А.Ю., Карамуллин М.А., Гудков Е.А., Мершин Л.Ю., Галстян И.А., Кретов А.С., Метляева Н.А.* **Особенности пострадиационной динамики количества нейтрофилов периферической крови при гамма-нейтронном облучении Пострадавших в авариях с потерей контроля над критичностью**	**2**	***13***
91.	*Сыпко С.А.* **Практика использования трековых детекторов CR-39 для измерения содержания плутония в моче**	**6**	***149***
92.	*Сычева И.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.* **Лечение тотального некроза влагалища с некрозом вульвы (IV степень тяжести) после химиолучевой терапии рака шейки матки**	**2**	***129***
	Т		
93.	*Титов А.В., Бельских Ю.С., Шандала Н.К., Дороньева Т.А., Семенова М.П., Шитова А.А., Филонова А.А., Бурцев С.Л., Алексеев Дм.М., Алексеев Д.М., Зезюлина Е.Ю.* **Радиоэкологическая обстановка на территории урановых месторождений в Калмыкии**	**4**	***32***
94.	*Тищенко В.К., Федорова А.В., Чибисова О.Ф., Морозова Н.Б., Лебедева А.А., Орленко С.П., Солянов А.А., Остроухов А.А., Власова О.П., Каприн А.Д.* **Биологическое распределение радиоконъюгатов на основе аналогов соматостатина и радионуклида актиния-225**	**1**	***67***
95.	*Томашевский И.О., Шаталова М.О.* **Необходимость использования ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-пертехнетатом в диагностике автономной аденомы щитовидной железы у конкретного пациента**	**2**	***66***
	У		
96.	*Удалов Ю.Д., Васин М.В., Ушаков И.Б.* **Сравнительная противолучевая эффективность радиопротекторов в эксперименте на животных и ее экстраполяция на человека**	**6**	***7***
97.	*Удалов Ю.Д., Голобородько Е.В., Кретов А.С.* **Восприятие ионизирующего излучения: исторический обзор и современные представления**	**5**	***7***

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	*стр.*
98.	*Удалов Ю.Д., Колышкин А.Е., Лебедев А.О., Голобородько Е.В., Шандала Н.К., Цовьянов А.Г., Фомина Т.В., Журавлева В.Е.* **Развитие медико-гигиенических подходов к сопровождению атомной отрасли**	**6**	***70***
99.	*Усов В.Ю., Белянин М.Л., Барышева Е.В., Тулупов А.А., Ли Юн Пин, Бородин О.Ю., Шан Ямин, Минин С.М., Сорокина К.Н., Лишманов Ю.Б., Александрова О.П., Чжоу Цзяньхань, Шимановский Н.Л.* **Кинетический анализ накопления комплексов глюконовой кислоты с ^{99m}Tc и Mn(II) при глиомах и метастатических поражениях головного мозга, по данным динамической магнитно-резонансной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии**	**2**	***69***
100.	*Усов В.Ю., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Самойлова Е.А., Сазонова С.И., Гришков А.В., Сорокина К.Н., Борисенко А.П., Лишманов Ю.Б., Чернявский А.М.* **ОФЭКТ/КТ грудной клетки с ^{99m}Tc-технетрилом в оценке реактивности кровотока первичной опухоли и метастазов немелкоклеточного рака легкого при фармакологической пробе с АТФ**	**1**	***57***
	Ф		
101.	*Фесенко С.В.* **Концепция реагирования в сельском хозяйстве в случае радиационной аварии**	**4**	***38***
102.	*Фомина Д.В., Точиленко А.В., Калинин Т.П., Саримов Р.М., Левинтас Е.О., Кузьмина А.С., Шубина С.И., Абдуллаев С.А.* **Оценка «эффекта свидетеля» при введении мышам митохондриальной ДНК, облученной рентгеновским излучением или обработанной перекисью водорода**	**5**	***13***
	Х		
103.	*Хвостунов И.К., Крылов В.В., Шуринов А.Ю., Кочетова Т.Ю., Коровчук О.Н., Гераськина А.С., Иванов С.А.* **Оценка радиационной безопасности радиофармацевтического лекарственного препарата ^{177}Lu-DOTA-PSMA при терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы**	**5**	***65***
	Ц		
104.	*Царев А.Н., Пустовойт В.И.* **Совершенствование психофизиологического обеспечения персонала атомной отрасли путем интеграции современных методов диагностики**	**2**	***5***
	Ч		
105.	*Чигасова А.К., Осипов А.Н.* **Анализ фокусов фосфорилированного гистона H2AX в радиобиологии: обзор литературы**	**4**	***5***
106.	*Чигасова А.К., Осипов А.А., Игнатов М.А., Федотов Ю.А., Сабуров В.О., Воробьева Н.Ю., Осипов А.Н.* **Сравнительные исследования изменений количества фокусов белков репарации ДНК в мезенхимальных стромальных клетках человека, облученных 150 МэВ протонами или гамма-излучением**	**5**	***40***
	Ш		
107.	*Шандала Н.К., Удалов Ю.Д., Квачева Ю.Е., Киселёв С.М., Серегин В.А., Филонова А.А., Шинкарев С.М., Семенова М.П.* **20 лет международной деятельности ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России**	**1**	***113***
108.	*Шафранский И.Л., Зиятдинов М.Н., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Арчегова М.Г., Туков А.Р.* **О некоторых подходах к оценке радиационного риска возникновения злокачественных новообразований**	**6**	***115***
109.	*Шуватова В.Г., Шапошникова Д.А., Кондратьев К.В., Москалева Е.Ю.* **Анализ радиочувствительности опухолевых стволовых клеток рака молочной железы человека линии MCF-7 при культивировании в виде 2D- и 3D-культуры**	**4**	***12***
	Я		
110.	*Яковлев М.В.* **Формирование протонного пучка для лучевой терапии**	**4**	***145***
	A		
111.	*Aqeel Al-Saedi, Bahaa Al-Bakhakh, Riad Al-Taee, Ali Ayad Swadi* **Исследование анатомической конфигурации резцов нижней челюсти методом конусно-лучевой компьютерной томографии**	**1**	***73***

п/п	ФАМИЛИЯ АВТОРОВ, НАЗВАНИЕ СТАТЬИ	№ журнала	*стр.*
	B		
112.	*R. Bouchouareb, K. Hadj Amor, S. Berhab* **Параметрическая диагностика рака молочной железы с использованием патч-антенн**	**6**	***156***
	M		
113.	*Muaayed F. Al-Rawi, Muhanned AL-Rawi* **Сегментация снимков опухолей головного мозга с использованием кластеризации методом K-средних**	**2**	***107***
	R		
114.	*Najah Raham Rashi, Yusur Muhammad Said Thabit Al-Rawi, Khaleel Akeash Hadi* **Роль диффузно-взвешенной МРТ в диагностике рака придатков матки**	**1**	***82***
	S		
115.	*Karthik Shunmugavelu, Evangeline Cynthia Dhinakaran* **Роль УЗИ в диагностике опухолей слюнных желез: системный обзор**	**2**	***115***



Виктор Константинович Мазурик
30.06.1935 – 13.10.2026

13 октября скончался Виктор Константинович Мазурик, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии СССР.

После окончания с отличием в 1962 г. Свердловского медицинского института, В.К. Мазурик был рекомендован в аспирантуру по специальности «биохимия» при Институте медицинской радиологии АМН СССР (г. Обнинск). Обучение в аспирантуре он проходил в Институте биофизики МЗ СССР (ныне — ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России). По окончании аспирантуры работал в отделе биохимии в Институте медицинской радиологии АМН СССР сначала младшим, а затем и.о. старшего научного сотрудника. С 1969 г. работал в Институте биофизики МЗ СССР старшим научным сотрудником, а в 1977–2006 — заведующим лабораторией биохимии лучевых поражений. В 2006 г. вышел на пенсию с должности главного научного сотрудника.

Основными направлениями научных исследований Виктора Константиновича являлись биологическая индикация и биодозиметрия ионизирующих излучений; изыскание и использование биохимических маркеров радиационного эффекта для изучения механизмов биологического действия радиации, включая особенности механизмов действия плотноионизирующих излучений (быстрых нейтронов); оценка эффективности противолучевых средств (в частности, он обосновал перспективность работ по созданию широко известного ныне препарата «деринат»); радиационное нарушение биосинтеза и репарации ДНК; молекулярные основы радиочувствительности/радиорезистентности организма; медико-биологические исследования в связи с ликвидацией последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Разработанный комплекс методов биоиндикации-биодозиметрии был использован в исследованиях возможных последствий действия ионизирующей радиации в малых дозах и при изучении здоровья ликвидаторов и населения на территориях, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Специальный цикл работ профессора В.К. Мазурика был посвящен изучению механизмов и последствий радиационного нарушения биосинтеза ДНК, выяснению характера и радиобиологической значимости пострадиационного изменения активности ферментов, обеспечивающих этот синтез. При изучении актуальной в 1970–1980-е годы проблемы биологического действия ионизирующей радиации в сверхвысоких дозах им были получены важные данные о молекулярных механизмах феномена ранней преходящей недееспособности (РПН) облученных животных.

В конце 1990-х годов под его руководством были начаты исследования, связанные с проблемой радиационно-индуцированной нестабильности генома, а также молекулярной эпидемиологии радиационных эффектов. В его лаборатории выявлены и исследованы изменения систем репарации ДНК в клетках млекопитающих в процессе формирования радиационно-индуцированной нестабильности генома. Установлена роль регуляторной и повреждающей функций активных форм кислорода в развитии этого феномена.

В 1987 г. В.К. Мазурику в составе коллектива авторов (П.Д. Горизонтов, Н.В. Ермолаева, Е.Ф. Романцев, И.В. Филиппович, А.М. Кузин, С.Р. Уманский, Е.А. Жербин, Б.Д. Животовский, К.П. Хансон, А.М. Поверенный Н.И. Рябченко) была присуждена Государственная премия СССР в области науки «За разработку теоретических основ радиационной гибели клеток и их использование для выяснения патогенеза лучевой болезни».

В.К. Мазурик награжден значком «Отличнику здравоохранения» (1982), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Виктор Константинович всегда был внимателен к сотрудникам своей лаборатории и даже других подразделений; он всегда помогал в текущей работе, несмотря на свой руководящий пост и занятость; обладал настоящей мужской выдержкой и редкой порядочностью. Это был настоящий ученый, что и отмечено его званиями и премиями.

Несмотря на то, что прошло уже 20 лет с того момента, как Виктор Константинович ушел из института, мы всегда помнили о нем и о его помощи. Вечная ему память.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450

КНИГА ВЫШЛА В СВЕТ

Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
(ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России)

СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ

ОЦЕНКА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

СТО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России 02-26/03-2026

Москва,
2026

Изучение влияния факторов окружающей среды на здоровье человека является приоритетной задачей, решение которой осуществляется в рамках мультидисциплинарного подхода на стыке разных наук, включая биологию, медицину, гигиену. В настоящее время определено множество экотоксикантов и регламентированы безопасные уровни их содержания в объектах окружающей и производственной среды для человека. Вместе с тем оценка потенциала их воздействия на организм в условиях совместного присутствия контаминантов в контактирующих с человеком средах является нерешенной проблемой, актуальность которой диктует необходимость развития новых методов и подходов в этой области. Современное развитие медицинской науки и биомедицинских технологий позволяет предложить методы, направленные на повышение информативности оценки влияния факторов внешней среды на организм человека. Методы ориентированы на поиск чувствительных индикаторов изменения здоровья человека для раннего выявления у человека донозологических состояний, при которых клинические проявления заболеваний еще отсутствуют, но организм уже сигнализирует о неблагополучии, свидетельствующем об истощении его функциональных резервов.

Один из современных подходов раннего выявления предпатологических состояний, обусловленных воздействием среды обитания, базируется на оценке «качества» клеток человека. Он позволяет оценить повреждение организма на клеточном уровне, являющемся одним из основных звеньев в системе «воздействие фактора на организм – заболеваемость – смертность».

Настоящий подход реализован в микроядерном тесте – методе оценки хромосомных повреждений в эукариотических клетках. Он характеризует морфологические изменения клеток и главное – патологию генетического аппарата. Цитогенетические нарушения по сравнению с молекулярными изменениями – это всегда «вредные» и опасные, не компенсированные клеточные изменения.

В настоящее время ряд международных организаций рекомендует микроядерный тест на лимфоцитах в качестве одного из основных методов исследований в генотоксикологии, биологической дозиметрии и биомониторинге. Наряду с микроядерным тестом на лимфоцитах, который используется для обследования населения уже более 40 лет, в публикациях международных проектов (HUMN и HUMNxl), объединяющих более 130 международных организаций, представлена широкая апробация буккального микроядерного цитомного теста (далее – БМЦТ).

БМЦТ представляет собой количественный микроскопический анализ эксфолиативных клеток слизистой оболочки щеки. С помощью БМЦТ анализируют широкий спектр состояний ядра клеток, включая нарушение пролиферации и апоптоз. Применение буккального эпителия в качестве клеточного и тканевого материала для оценки генотоксического действия факторов внешней среды обусловлено рядом причин. Эпителий слизистой полости рта является одним из основных барьеров проникновения чужеродных веществ в организм человека, таким образом, находится в прямом и непосредственном контакте с экзогенным фактором воздействия. Функциональные изменения буккального эпителия коррелируют с показателями нарушения гомеостаза организма, патологические изменения в буккальном эпителии могут выступать в качестве маркеров неопластической трансформации и формирования предопухолевого состояния, что, несомненно, важно для прогнозирования и характеристики канцерогенного потенциала внешней среды. Учитывая постоянное обновление клеток буккального эпителия, БМЦТ может быть использован для мониторинга состояния здоровья человека в меняющихся условиях окружающей среды.

К настоящему времени нами решены методические вопросы стандартизации протоколов БМЦТ, подготовки препаратов к исследованию, критериев выявления индикаторов воздействия, влияния сопутствующих факторов. Опубликованы обзоры данных, указывающие на повышение частоты микроядер у человека при генотоксическом действии различных факторов. Этот подход признан перспективным в качестве инструмента исследований физиологических и патологических процессов в организме, связанных с повреждением генома, и в настоящее время реализуется в рамках диагностических исследований состояния здоровья населения в ряде российских и международных исследований.

В стандарте представлена методика контроля состояния здоровья человека на основе оценки цитогенетического статуса с БМЦТ. Данное исследование может проводить цитолог, имеющий соответствующее оборудование: бинокулярный микроскоп (х1000), термостат (37°С). Преимуществом теста является возможность долгосрочного хранения подготовленных препаратов и их повторный анализ независимым экспертом.

Описанный в стандарте цитомный анализ базируется на разработанных классификации и критериях оценки биологических маркеров (цитогенетических повреждений; нарушения пролиферации; клеточной гибели). В документе представлены оптимальные способы неинвазивного взятия биоматериала и подготовки препаратов для микроскопии, протокол микроскопического анализа, индивидуальная выписка по оценке цитогенетического статуса с учетом интегральных показателей цитогенетических нарушений, пролиферации и клеточной гибели, приведена оценка количественной интерпретации результатов, контрольные уровни исследуемых показателей. Методические особенности теста апробированы на значительном числе обследованных, более 1100 человек.

Учитывая постоянное обновление клеток буккального эпителия, БМЦТ может быть использован для мониторинга состояния здоровья персонала, работающего в условиях сочетанного действия производственных факторов радиационной и нерадиационной природы, а также населения, проживающего в районах расположения производственных объектов, включая радиационные.

Применение данной методики позволит расширить спектр диагностических методов в ходе профилактических осмотров и реализовать «персонифицированный» (индивидуальный) подход к оценке состояния здоровья персонала.

ISBN 978-5-93064-474-6