

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2025

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2025 70 3

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

Уважаемые коллеги, авторы и читатели!!

Прежде всего хочу поздравить всех с 80-й годовщиной Победы в Великой Отечественной войне. Ведь сейчас как никогда важно говорить о преемственности поколений. Подвиги медиков военных лет стали фундаментом для современных достижений российской науки. Молодые учёные и врачи, продолжая их дело, внедряют инновационные технологии, сохраняют гуманизм профессии, завещанный героями 1941–1945 годов. Их труд — продолжение той же борьбы за жизнь, которую вели их предшественники.



С большой радостью представляем вашему вниманию третий номер журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность», который продолжает свою научную миссию с 1956 года. Для нас, как для команды, сохраняющей многолетние традиции, особенно ценно видеть, как издание становится площадкой не только для признанных экспертов, но и для нового поколения исследователей.

В этом номере отрадно отметить активное участие представителей образовательных учреждений: университетов, учреждений Российской академии наук, Федерального медико-биологического агентства, научных школ. Работы молодых учёных, аспирантов и преподавателей, посвящённые актуальным вопросам медицинской радиологии, радиобиологии и радиационной безопасности, подтверждают, что интерес к большой науке не угасает. Их свежий взгляд, подкреплённый современными методами и технологиями, открывает новые горизонты для дискуссий и практических решений. Это не только вклад в развитие дисциплины, но и важный шаг к преемственности знаний, без которой немислим прогресс.

Особо хочется подчеркнуть междисциплинарный характер публикаций: от фундаментальных исследований в области дозиметрии до клинических аспектов радионуклидной терапии. Такой синтез идей — залог ответственного подхода к решению глобальных задач, стоящих перед нашим профессиональным сообществом.

Благодарю всех авторов за доверие, рецензентов — за скрупулёзную работу, а читателей — за неизменный интерес. Уверен, что материалы этого выпуска станут импульсом для новых открытий и укрепят диалог между наукой, образованием и практикой.

Желаю вам плодотворного чтения и вдохновения для дальнейших исследований!

Главный редактор журнала

«Медицинская радиология и радиационная безопасность»

член-корреспондент РАН

A stylized handwritten signature in blue ink, consisting of a large loop and a sharp upward stroke.

А.С. Самойлов

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

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

2025. Том 70. № 3

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

Российская академия наук
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное медико-биологическое агентство России (ФМБА России)

Миссия журнала – публикация оригинальных научных статей по вопросам радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности, лучевой терапии, ядерной медицины, а также научных обзоров.

Цель журнала – освещение передовых достижений радиационной медицины, радиационной биологии, эпидемиологии, медицинской физики и техники.

Главный редактор: *Самойлов А.С.* – д.м.н., проф., член-корр. РАН;

Заместитель главного редактора: *Бушманов А.Ю.* – д.м.н., проф.;

Научный редактор: *Наркевич Б.Я.* – д.т.н., к.ф.-м.н., проф.

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

Аветисов Г.М., д.б.н., проф., ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;

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;

Marko S. Markov, Ph.D, проф., Международный исследовательский центр в Уильямсвилле, Нью-Йорк США;

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;

Романов В.В., ФМБА России, Москва;

Сневе М.К., PhD, Норвежское Управление по радиационной защите Департамента ядерной безопасности, Норвегия, Осло;

Ткачев С.И., д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

Тюрин И.Е., д.м.н., проф., РМАПО, Москва;

Урингтон П., PhD, проф., Управление охраны здоровья и безопасности, в Управлении охраны окружающей среды, здоровья и безопасности США;

Фаунтес Б.Н., PhD, Министерство энергетики США, Управление внутренних и международных исследований в области здравоохранения, США;

Шандаля 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

Александрин С.С. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург; Балонов М.И. – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;

Гонзалес А.Х. – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; Забелин М.В. – д.м.н., проф.;

Иванов В.К. – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Казымбет П.К. – д.м.н., проф., Казахстан;

Оганесян Н.М. – д.м.н., проф., Армения; Пинак М. – член МАГАТЭ; Рожко А.В. – д.м.н., доцент, Белоруссия;

Саенко В.А. – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

Журнал входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов ВАК, индексируется в базе данных РИНЦ, RSCI, SCOPUS.

Осуществляется контроль заимствований и плагиата. Журнал придерживается политики открытого рецензирования.

Все выпуски журнала находятся в открытом доступе. Плата за публикации не взимается.

Электронная версия журнала: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-journal-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 12.05.2025. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 15,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiya i Rdiatsionnaya Bezopasnost

2025. Vol. 70. No 3

Frequency of publication: six issues per year

Founders:

Russian Academy of Sciences
Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Federal Medical and Biological Agency of Russia (FMBA of Russia)

Mission of the journal is to publish original scientific articles on radiobiology, radiation medicine, radiation safety, radiotherapy, nuclear medicine, and scientific reviews.

Purpose of the journal is to highlight the advanced achievements of radiation medicine, radiation biology, epidemiology, medical physics and technology.

Editor-in-Chief: *Samoylov A.S.* – Dr. Sci. Med., Prof., Corresponding Member of RAS;

Deputy Editor-in-Chief: *Bushmanov A.Yu.* – Dr. Sci. Med., Prof.;

Deputy Editor-in-Chief for Science: *Narkevich B.Ya.* – Dr. Sci. Tech., PhD Phys-Math., Prof.

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

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

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

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

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

Electronic version of the journal: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-jornal-ru>

Reviews of articles are presented on the NDJ 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 12.05.2025. Format 60×90/8. Offset printing. 15,0 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2025. ТОМ 70. № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Исследование эффективности клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений в условиях применения лекарственных средств, влияющих на состояние облученных тканей перед трансплантацией клеток <i>Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Брунчуков В.А., Кобзева И.В., Астрелина Т.А., Самойлов А.С.</i>
	11	Пострадиационные изменения количества фокусов белков γH2AX и pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека, облученных нейтронами 14,1 МэВ <i>Корнева С.А., Чигасова А.К., Осипов А.А., Игнатов М.А., Воробьева Н.Ю., Сабуров В.О., Казаков Е.И., Корякин С.Н., Федотов Ю.А., Бушманов А.Ю., Осипов А.Н.</i>
	16	Защитный эффект диметилсульфоксида в сочетании с глутатионом и цистеамином от повреждающего действия ионизирующей радиации на сперматогенез <i>Мамина В.П.</i>
	22	Биологические реакции при комбинированном действии ионизирующего излучения с иными факторами <i>Ромодин Л.А., Умников А.С., Самойлов А.С.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	34	Роль радиационной гигиены в обеспечении радиационной защиты и безопасности населения и персонала на примере деятельности ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России <i>Шандала Н.К., Самойлов А.С., Серегин В.А., Киселёв С.М., Квачева Ю.Е., Метляев Е.Г., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Титов А.В., Колышкин А.Е., Семенова М.П.</i>
	48	Современное состояние и проблемы защиты здоровья женщин, работающих в условиях радиационной опасности <i>Архипова В.И., Лягинская А.М., Паринов О.В., Метляев Е.Г., Самойлов А.С.</i>
	54	Анализ радиационной обстановки при авиационных полетах в условиях солнечных протонных событий <i>Бурмистров В.И., Маткевич Е.И., Иванов И.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	70	«Эффект здорового работника» у сотрудников медико-биологических и химических лабораторий: сравнение с эффектами у работников ядерной индустрии, у иных профессиональных контингентов (мета-анализы), и роль радиационного фактора <i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Усупжанова Д.Ю., Бушманов А.Ю.</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	83	Использование алгоритмов машинного обучения для автоматического выявления онкологических заболеваний <i>Al-Rawi Muaayed F., Abboud Izz K., Al-Awad Nasir A.</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	90	Патоморфологические изменения клеточных структур церебрального метастаза аденокарциномы легкого после неoadъювантной радиохирургии на аппарате «Гамма-нож». Описание клинического случая <i>Коваль К.В., Токарев А.С., Каниболоцкий А.А., Евдокимова О.Л., Гринь А.А.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	99	Количественная ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc-технетрилом в визуализации и оценке функционального состояния аденом гипофиза <i>Усов В.Ю., Минин С.М., Анашибаев Ж.Ж., Сазонова С.И., Беличенко О.И., Головина Е.А., Лишманов Ю.Б., Чернявский А.М.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	108	Применение метода Монте-Карло для градуировки сцинтилляционного спектрометра гамма-излучения <i>Арефьева Д.В., Фирсанов В.Б., Ярмийчук С.В., Петушок А.В.</i>
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ	117	О правовом регулировании специальностей радиология и радиотерапия в Российской Федерации <i>Безверхов А.Г., Алехин Э.Н., Пышкина Ю.С., Станжевский А.А., Логвиненко А.В.</i>

CONTENTS

RADIATION BIOLOGY	5	Study of the Efficacy of Cell Therapy for Severe Local Radiation Injuries in the Use of Drugs Affecting the State of Irradiated Tissues Before Cell Transplantation <i>Deshevoi Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Brunchukov V.A., Kobzeva I.V., Astrelina T.A., Samoylov A.S.</i>
	11	Post-Irradiation Changes in the Number of γH2AX and pATM Protein Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Irradiated with 14.1 MeV Neutrons <i>Korneva S.A., Chigasova A.K., Osipov A.A., Ignatov M.A., Vorobyova N.Yu., Saburov V.O., Kazakov E.I., Koryakin S.N., Fedotov Yu.A., Bushmanov A.Yu., Osipov A.N.</i>
	16	Protective Effect of Dimethylsulphoxide in Combination with Gluthathione and Cysteamine Against the Damaging Effect of Ionizing Radiation on Spermatogenesis <i>Mamina V.P.</i>
	22	Biological Reactions under the Combined Action of Ionizing Radiation with Other Factors <i>Romodina L.A., Umnikov A.S., Samoilov A.S.</i>
RADIATION SAFETY	34	Radiation Health Physics to Assure Radiation Safety and Protection of the Public and Personnel: Case Study of the SRC-FMBC <i>Shandala N.K., Samoylov A.S., Seregin V.A., Kiselev S.M., Kvacheva Yu.E., Metlyaev E.G., Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Titov A.V., Kolyshekin A.E., Semenova M.P.</i>
	48	The Current State and Problems of Health Protection of Women Working in Conditions of Radiation Hazard <i>Arkhipova V.I., Lyaginskaya A.M., Parinov O.V., Metlyaev E.G., Samoylov A.S.</i>
	54	Analysis of the Radiation Situation in Aviation Flights under Conditions of Solar Proton Events <i>Burmistrov V.I., Matkevich E.I., Ivanov I.V.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	70	'Healthy Worker Effect' In Employees of Medical-Biological and Chemical Laboratories: Comparison with Effects in Nuclear Workers, in other Professional Contingents (Meta-Analyses), and the Role of the Radiation Factor <i>Kotterov A.N., Ushenkova L.N., Wainson A.A., Usupzhanova D.Yu., Bushmanov A.Yu.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	83	Using Machine Learning Algorithms to Detect Cancer Automatically <i>Al-Rawi Muaayyed F., Abboud Izz K., Al-Awad Nasir A.</i>
RADIATION THERAPY	90	Pathomorphological Changes in Cell Structures of Cerebral Metastasis of Lung Adenocarcinoma after Neoadjuvant Gamma Knife Radiosurgery. A Case Report <i>Koval K.V., Tokarev A.S., Kanibolotskiy A.A., Evdokimova O.L., Grin A.A.</i>
NUCLEAR MEDICINE	99	Quantitative Brain SPECT/CT with ^{99m}Tc-technetrit for Visualization and Assessment of the Functional State of Pituitary Adenomas <i>Ussov W.Yu., Minin S.M., Anashbayev Zh.Zh., Sazonova S.I., Belichenko O.I., Golovina E.A., Lishmanov Yu.B., Cherniavsky A.M.</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNIQUE AND DOSIMETRY	108	Application of the Monte-Carlo Method for Calibration of a Gamma-ray Scintillation Spectrometer <i>Arefyeva D.V., Firsanov V.B., Yarmiychuk S.V., Petushok A.V.</i>
PROFESSIONAL EDUCATION	117	On the Legal Regulation of the Specialties Radiology and Radiotherapy in the Russian Federation <i>Bezverkhov A.G., Alekhin E.N., Pyshkina Yu.S., Stanjevisky A.A., Logvinenko A.V.</i>

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

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СОСТОЯНИЕ ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЕЙ ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ КЛЕТОК

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение возможности усиления лечебной эффективности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) или клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) при лечении тяжелых местных лучевых поражений в условиях применения фармакологических препаратов, использование которых перед и после трансплантации клеток может улучшать состояние облученной ткани и тем самым создавать благоприятные условия для приживления и функционирования введенных клеток.

Материал и методы: Работа выполнена на крысах самцах инбредной линии Wistar-Kyoto массой 260–280 г. Животных локально облучали в подвздошно-поясничной области спины на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр Al толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,5 см². Тяжесть лучевого поражения кожи и эффекты лечения оценивали в динамике по клиническим проявлениям и с помощью планиметрии. После воздействия радиации у крыс развивались длительно не заживающие (до 3–4 мес) лучевые язвы кожи. Клеточную и лекарственную терапию проводили в разные периоды после облучения: с 28-х по 49-е или с 35-х по 56-е сут. В качестве лекарственных средств, влияющих на состояние пораженных тканей, окружающих сформировавшуюся лучевую язву, использовали комплексный антибиотик левотетрасульфид форте и препараты, действующие на микроциркуляцию и трофику облученных тканей – пентоксифиллин и детралекс. Для клеточной терапии применяли сингенные ММСК или клетки СВФ. В условиях клеточной терапии введение лекарственных препаратов проводилось в течение одной недели до первой трансплантации клеток, неделю между первой и второй пересадкой и одну неделю после второй трансплантации клеток.

Результаты: Показано, что введение лекарственных средств или применение клеточной терапии при раздельном их использовании стимулировало заживление лучевых язв. При этом лечебный эффект клеточной терапии был более выражен, чем при применении препаратов. Однако при сочетании лекарственной и клеточной терапии не было отмечено усиливающего действия фармакологических средств на лечебную эффективность трансплантации ММСК или клеток СВФ жировой ткани.

Таким образом, в этих экспериментах показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений, а также неспособность лекарственной терапии в этих условиях усиливать лечебную эффективность клеточной терапии.

Ключевые слова: лучевая язва, трансплантация клеток, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, медикаментозная терапия

Для цитирования: Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Брунчуков В.А., Кобзева И.В., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Исследование эффективности клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений в условиях применения лекарственных средств, влияющих на состояние облученных тканей перед трансплантацией клеток // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 5–10. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-5-10

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

Study of the Efficacy of Cell Therapy for Severe Local Radiation Injuries in the Use of Drugs Affecting the State of Irradiated Tissues Before Cell Transplantation

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

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

ABSTRACT

Purpose: To study the possibility of enhancing the therapeutic efficacy of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) or stromal vascular fraction (SVF) cells in the treatment of severe local radiation injuries under the conditions of the use of pharmacological drugs, the use of which before and after cell transplantation can improve the condition of the irradiated tissue and thereby create favorable conditions for engraftment and functioning of the injected cells.

Material and methods: The work was carried out on male rats of the Wistar-Kyoto inbred line weighing 260–280 g. The animals were locally irradiated in the ilio-lumbar region of the back on an X-ray machine LNK-268 (RAP 100–10) at a dose of 110 Gy (voltage on the tube 30 kV, current 6.1 mA, Al filter with a thickness of 0.1 mm), at a dose rate of 20.0 Gy/min. The area of the irradiation field was 8.5 cm². The severity of radiation damage to the skin and the effects of treatment were assessed in dynamics by clinical manifestations and using planimetry. After exposure to radiation, rats developed radiation ulcers of the skin that did not heal for a long time (up to 3–4 months). Cell and drug therapy were carried out in different periods after irradiation: from the 28th to the 49th or from the 35th to the 56th day. As drugs affecting the condition of the affected tissues surrounding the formed radiation ulcer, a complex antibiotic levotetrasulfon forte and drugs that affect

the microcirculation and trophism of irradiated tissues – pentoxifylline and detralex were used. For cell therapy, syngeneous MMSC or SVF cells were used. In the cell therapy setting, the drugs were administered for one week before the first cell transplant, one week between the first and second transplantation, and one week after the second cell transplant.

Results and Conclusion: It was shown that the administration of drugs or the use of cell therapy when used separately stimulated the healing of radiation ulcers. Moreover, the therapeutic effect of cell therapy is more pronounced than with the use of drugs. However, in combination with drug and cell therapy, no enhancing effect of pharmacological agents on the therapeutic efficacy of transplantation of MMSC or SVF cells of adipose tissue was noted. Thus, these experiments showed the possibility of successful use of a complex antibiotic in combination with drugs that improve blood supply and trophism of irradiated tissues in the treatment of severe local radiation injuries and the inability of drug therapy under these conditions to enhance the therapeutic effectiveness of cell therapy.

Keywords: radiation ulcer; transplantation of cells, stromal-vascular fraction of adipose tissue, multipotent mesenchymal stromal cells, drug therapy

For citation: Deshevoi YuB, Lebedev VG, Nasonova TA, Dobrynina OA, Brunchukov VA, Kobzeva IV, Astrelina TA, Samoylov AS. Study of the Efficacy of Cell Therapy for Severe Local Radiation Injuries in the Use of Drugs Affecting the State of Irradiated Tissues Before Cell Transplantation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):5–10. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-5-10

Введение

Лучевые поражения кожи и подлежащих тканей являются одним из наиболее распространенных видов радиационных повреждений у человека. Они встречаются при радиационных авариях и инцидентах с источниками ионизирующих излучений, а также как осложнение при радиотерапии злокачественных опухолей. Для тяжелых местных лучевых поражений характерно хроническое, рецидивирующее течение. Стандартные консервативные методы лечения этой патологии часто малоэффективны, и нередко требуют оперативного вмешательства, которое не всегда возможно из-за состояния организма и места расположения лучевого ожога [1–2]. Поэтому в последние годы начинают применять клеточную терапию тяжелых местных лучевых поражений. Перспективным методом лечения считается трансплантация стромальных клеток жировой ткани. С этой целью могут применяться как культивированные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), так и клетки свежеразделенной стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани, в которой обнаружен довольно высокий уровень ММСК [3–4].

ММСК способны замещать и восстанавливать функции различных поврежденных тканей (кожи, хрящей, скелетных и сердечной мышцы, нервной ткани, печени и др.). Лечебный эффект ММСК при различной патологии, в основном, связан с их воздействием на трофику пораженной ткани и выделением ряда цитокинов и ростовых факторов, влияющих на регенераторные процессы [3–4]. Культивированные ММСК и клетки СВФ жировой ткани применяются в эксперименте и клинике для лечения местных лучевых поражений [5–9]. Вместе с тем, при тяжелых местных лучевых поражениях, вызывающих развитие длительно незаживающих язв, эффекты стимуляции регенераторных процессов бывают недостаточно выражены, что обуславливает актуальность разработки более совершенных схем клеточной терапии и поиска различных подходов к усилению лечебных эффектов трансплантации стромальных клеток.

В настоящее время в литературе широко обсуждаются способы усиления терапевтического потенциала мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Одним из возможных направлений для повышения эффективности клеточной терапии считается генетическая модификация ММСК или изменение условий культивирования ММСК, которые могут повлиять на пролиферацию и дифференцировку мультипотентных стромальных клеток, повышать выживаемость трансплантированных клеток и их регенеративные возможности [10–12]. Другим направлением оптимизации клеточной терапии может явиться применение средств, влияющих на состояние облученных тканей перед пере-

садкой мультипотентных стромальных клеток. Это связано с тем, что эффективность лечения зависит как от количества и функциональной полноценности введенных клеток, так и от состояния пораженных тканей, куда попадают трансплантированные клетки. Считается, что заживление лучевых язв является результатом активного взаимодействия пересаженных стромальных клеток с клетками тканевого микроокружения реципиента [3–5]. Эти механизмы могут обеспечивать как приживление ММСК в коже, их миграцию, дифференцировку и внедрение в различные структуры кожи, так и тормозить их реализацию в условиях неблагоприятного течения патологического процесса.

Целью работы было изучение возможности усиления лечебной эффективности клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений в условиях применения лекарственных средств, которые могут улучшать состояние облученных тканей перед и после трансплантацией клеток.

Считается, что в основе патогенеза развития и хронического течения тяжелых местных лучевых поражений наряду с поражением эпидермиса, лежат патологические изменения в стенках кровеносных сосудов, что приводит к серьезным нарушениям микроциркуляции и ухудшению трофики облученных тканей [1–2]. Лучевые язвы часто инфицированы [1–2]. В связи с этим применение консервативных методов лечения, действие которых направлено на улучшение микроциркуляции и трофики облученных тканей, уменьшение воспалительной реакции, борьбу с инфекционными осложнениями может улучшать функциональное состояние тканевого микроокружения реципиента и способствовать тем самым приживлению и дальнейшему функционированию пересаженных ММСК или клеток СВФ. В качестве лекарственных средств, которые могут влиять на состояние пораженных тканей, окружающих сформировавшуюся лучевую язву, нами использованы комбинированный антибиотик широкого спектра действия левотетрасульфид форте и препараты, влияющие на микроциркуляцию и трофику тканей – пентоксифиллин и детралекс.

Материал и методы

Работа с животными проводилась в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденной приказом Министерства здравоохранения РФ. Опыты были выполнены на крысах – самцах инбредной линии Wistar-Kyoto с массой тела 260–280 г, полученных из питомника лабораторных животных ФИБХ РАН (г. Пушкино). Эксперименты на инбредных животных позволяют проводить трансплантацию клеток в сингенной системе.

Крыс, фиксированных на операционном столике в положении лежа на животе, подвергали локальному воз-

действию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины на установке ЛНК-268 (РАП 100–10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al), при мощности дозы 20,0 Гр/мин. Площадь поля облучения на поверхности кожи – 8,5 см². Радиационное воздействие приводило к появлению у крыс тяжелых местных лучевых поражений с длительно (до 3–4 мес) незаживающими язвами кожи. Следует отметить, что дозиметрические исследования на тканезквивалентном фантоме при этих условиях облучения показали отсутствие критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани [13].

Для проведения клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений использовали сингенные клетки стромальной васкулярной фракции жировой ткани (СВФ), а также сингенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), выделенные из цельной популяции клеток СВФ в процессе их культивирования *in vitro*.

Для получения клеток СВФ подкожную жировую ткань извлекали, используя хирургические методы, из брюшной и паховой областей у наркотизированных интактных крыс. Жировую ткань механически измельчали в стерильных условиях и обрабатывали 0,15 % раствором коллагеназы IА. После последующего центрифугирования и отмывки от фермента получали очищенные клетки СВФ [3–4], которые сразу же использовали для трансплантации.

Для выделения ММСК, клетки СВФ суспендировали в полной культуральной среде Iscov'MDM+ Glutamax + Hepes (Sigma, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone, США), гентамицин 50,0 мг/л, амфотерицин-В 2,5 мг/л и высаживали в культуральные пластиковые флаконы (Corning). Культивирование проводили в СО₂ инкубаторе (Sanyo, Япония). ММСК формировали на дне флакона монослой, получая фибробластоподобную морфологию [3–4]. Для трансплантации использовали ММСК второго – третьего пассажей при 80–90 % конfluenceности клеток на дне флакона.

Облученным крысам суспензию ММСК или свежeweделенных клеток СВФ в 1 мл стерильного раствора Хенкса (без ионов Са и Mg) вводили под кожу в 5 точек (по 0,2 мл на точку) вокруг лучевой язвы, отступив 6–8 мм от края очага. Контрольным облученным животным по той же схеме вводили раствор Хенкса.

Считается, что для достижения лечебного эффекта (при местном введении) мелким лабораторным животным достаточно трансплантировать $1,0\text{--}4,0 \times 10^6$ ММСК или клеток СВФ [3–4]. В наших двух экспериментах число введенных ММСК отличалось между собой (но в “лечебном” диапазоне), что будет описано в каждом конкретном случае. Свежeweделенные клетки СВФ трансплантировали только во втором опыте. Трансплантации ММСК или клеток СВФ проводили дважды с интервалом одну неделю в период, когда (по данным патоморфологических исследований) лучевая язва уже сформирована и в ране начинают активизироваться регенераторные процессы [7].

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

Левотетрасульфид форте (ЗАО НПП «Агрофарм» Россия) в виде 2,0 % раствора для инъекций вводился крысам внутривенно в дозе 0,1 мл/кг один

раз в день 5 дней в неделю. В его состав входят левомицетин, стрептоцид и метронидазол. Пентоксифиллин (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» – республика Беларусь – 2,0 % раствор для инъекций) вводили в будни один раз в день в/б/р в дозе 50,0 мг/кг. Детралекс (комплекс флавоноидов – диосмина и гесперидина в виде суспензии для приема внутрь Servier, Франция) применяли в будни один раз в день в дозе 75,0 мг/кг внутривенно при помощи зонда-иглы для выпаивания грызунов. Пентоксифиллин и детралекс в выходные дни давали крысам в виде питья в отдельных флаконах в тех же дозах, что и в будние дни. Применяемые дозы всех препаратов оказывают (по данным литературы) лечебный эффект при различной патологии в опытах на мелких лабораторных животных [14–17]. Схема введения и дозы лекарственных средств во всех экспериментах были одинаковы. Сроки применения препаратов после облучения будут описаны ниже.

Необходимо подчеркнуть, что в условиях клеточной терапии медикаментозное лечение во всех экспериментах проводилось в течение одной недели до первой трансплантации клеток, неделю между первой и второй пересадкой и одну неделю после второй трансплантации клеток.

Тяжесть течения лучевого поражения и эффективность лечения оценивали еженедельно в динамике по изменению клинической картины и скорости заживления лучевых язв. Площади лучевых язв вычисляли по их цифровым фотографиям при помощи компьютерной программы AutoCad 14. В каждой экспериментальной группе было по 7–9 животных.

Полученный цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по *t* критерию Стьюдента при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сочетанную клеточную и лекарственную терапию в двух разных опытах проводили в период, когда лучевая язва сформирована и в ране постепенно начинают активизироваться процессы, направленные на восстановление облученных тканей.

Первый опыт – лекарственные препараты начинали вводить с 28-х по 49-е сут после облучения, а ММСК трансплантировали двукратно в дозах $1,8 \times 10^6$ и $1,6 \times 10^6$ клеток соответственно на 35-е и 42-е сут после воздействия радиации.

Второй опыт – препараты начинали вводить на 1 неделю позже, чем в предыдущем опыте, а именно с 35-х по 56-е сут после облучения, а ММСК или клетки СВФ трансплантировали двукратно на 42-е и 48-е сут после воздействия радиации. Культивированные ММСК трансплантировали двукратно в дозах $2,0 \times 10^6$ и $2,3 \times 10^6$ клеток. Клетки СВФ вводили дважды в дозах $1,7 \times 10^6$ и $2,1 \times 10^6$ клеток.

Во всех экспериментах лекарственные препараты применяли в дозах и схемах, описанных выше в разделе «Материал и методы».

Следует отметить, что у контрольных облученных животных (в двух опытах) после образования глубоких язв (на 23–28-е сут после облучения) наблюдалось вялое текущее заживление, проявляющееся медленным уменьшением площади лучевых язв в период после 77 сут после облучения. У большинства контрольных крыс лучевые язвы сохранялись свыше 3,5–4 мес после облучения (рис. 1 и 2).

В первом эксперименте в группе крыс, которым после облучения вводили левотетрасульфид форте, пен-

токсифиллин и детралекс, была отмечена тенденция к улучшению состояния лучевых язв в период с 63-х по 77-е сут после облучения, а в последующие сроки выявлялся лечебный эффект. Так, в период с 98-х по 126-е сут после облучения площадь лучевых язв у этих животных была на 26–80 % меньше по сравнению облученным контролем (рис. 1). Причем на 112–119-е сут после облучения эта разница была достоверной ($p \leq 0,05$).

Трансплантация культивированных ММСК на 35-е и 42-е сут после облучения приводила к стимулированию заживления лучевых язв. У крыс, которым вводили клетки, отмечалось статистически значимое уменьшение площади лучевых язв ($p \leq 0,05$) по сравнению с облученным контролем в период с 63 по 133-е сут после облучения (рис. 1). Вместе с тем, в группе крыс, которым ММСК вводили на фоне применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса, не было отмечено усиления эффекта клеточной терапии по сравнению с изолированной трансплантацией ММСК (рис. 1).

Во втором эксперименте сроки начала лекарственной терапии и трансплантации клеток были сдвинуты на одну неделю по сравнению с предыдущим опытом.

Данные, представленные на рис. 2, показывают, что длительное сочетание применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса улучшало заживление лучевых язв, что заметно в периоды с 42-х по 98-е сут после облучения. Трансплантация одних ММСК или клеток СВФ заметно стимулировала заживление лучевых язв – так, у леченых крыс, начиная с 63-х и по 119-е сут после облучения, площадь лучевых язв была на 15–81 % меньше, чем у облученного контроля (рис. 2). Однако применение ММСК или клеток СВФ на фоне длительной лекарственной терапии левотетрасульфидином форте, пентоксифиллином и детралексом не усиливало лечебную эффективность, которая наблюдалась при введении лишь одних ММСК или клеток СВФ (рис. 2). Можно отметить некоторое улучшение состоя-

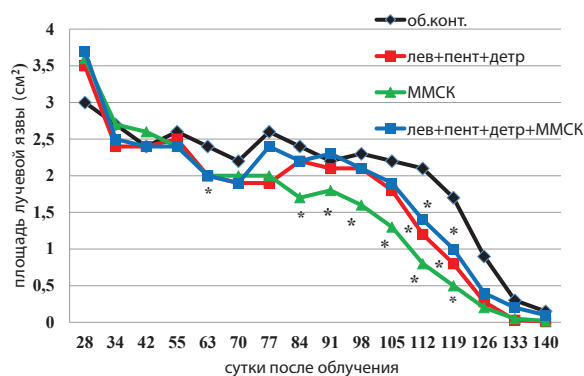


Рис. 1. Динамика изменения площади лучевых язв (cm^2) у крыс после локального облучения в дозе 110 Гр в условиях сочетанного применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина, детралекса в период 28–48-х сут и двукратной трансплантации культивированных ММСК через 35 и 42 сут после облучения.

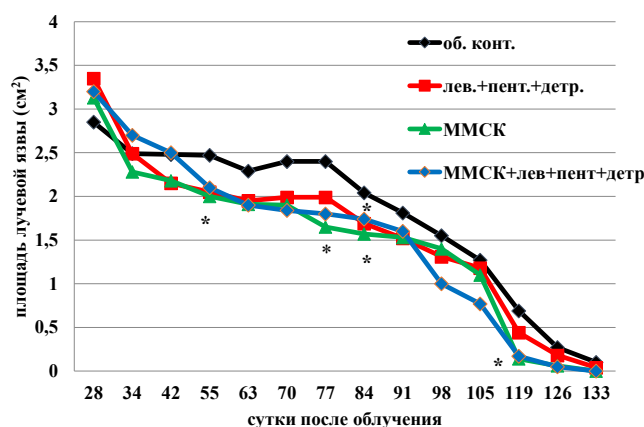
Обозначения: об. конт. – облученный контроль, лев – левотетрасульфидин форте, пент – пентоксифиллин, детр – детралекс, ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, * – статистически значимые различия по сравнению с облученным контролем ($p \leq 0,05$).

Fig. 1. Dynamics of changes in the area of radiation ulcers (cm^2) in rats after local irradiation at a dose of 110 Gy under conditions of combined use of levotetrasulphine forte, pentoxifylline, detralex in the period of 28–48 days and double transplantation of cultured MMSCs at 35 and 42 days after irradiation. Designations: ir. contr. – irradiated control, lev – levotetrasulphine forte, pent – pentoxifylline, detr – detralex, MMSC – multipotent mesenchymal stromal cells, * – statistically significant differences compared to irradiated controls ($p \leq 0.05$).

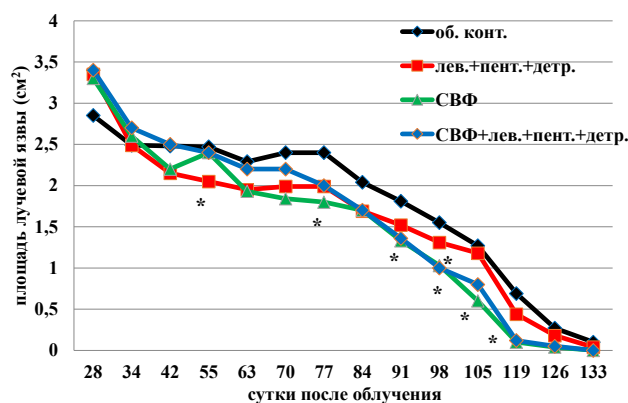
ния лучевых язв на 98-е и 105-е сут у крыс, которым вводили ММСК на фоне препаратов по сравнению с одной клеточной терапией.

Таким образом, во втором эксперименте, как и в предыдущем опыте, при выбранных схемах и дозах применения левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса не было отмечено заметного усиливающего действия лекарственной терапии на эффективность трансплантаций ММСК или клеток СВФ жировой ткани.

Отсутствие суммации лечебных эффектов клеточной и медикаментозной терапии может быть объяснено со следующих позиций. Несмотря на различие (в своей природе и путях достижения лечебного эффекта) в свойствах трансплантированных клеток и препаратов пентоксифиллина и детралекса, возможно, они способны действовать на одну и ту же мишень – сосуды и через одни и те же механизмы в облученной коже, а именно че-



А



Б

Рис. 2. Динамика заживления лучевых язв у животных после локального облучения в дозе 110 Гр в при введении левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса (с 35-х по 55-е сут после облучения), а также трансплантаций ММСК (А) или клеток СВФ (Б) дважды – на 42-е и 48-е сут после облучения; Обозначения: лев – левотетрасульфидин форте; пент – пентоксифиллин; детр – детралекс; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; СВФ – клетки стромальной васкулярной фракции; * – статистически значимые ($p \leq 0,05$) различия по сравнению с облученным контролем

Fig. 2. Dynamics of healing of radiation ulcers in animals after local irradiation at a dose of 110 Gy with the administration of levotetrasulphine forte, pentoxifylline and detralex (from the 35th to the 55th day after irradiation), as well as transplantation of MMSC (A) or SVF (B) cells twice – on the 42nd and 48th days after irradiation. Designations: ir. contr. – irradiated control; lev – levotetrasulphine forte; pent – pentoxifylline; detr – detralex; MMSC – multipotent mesenchymal stromal cells; SVF – cells of the stromal vascular fraction; * – statistically significant ($p \leq 0.05$) differences compared to the irradiated control

рез улучшение кровоснабжения и трофики облученных тканей. Причем достигаться это может разными способами. ММСК и клетки СВФ, вырабатывая ангиопоэтины, VEGF, галектин-1, IGF, IL-6, EGF, BDNFb, MIP-2, способствуя неоангиогенезу, улучшают тем самым трофику пораженных тканей [3–4]. А лекарственные препараты пентоксифиллин и детралекс также улучшают трофику облученных тканей, но другим путем – оказывают сосудопротекторное и ангиопротекторное действие, способствуют усилению снабжения тканей кислородом, ингибируют фосфодиэстеразу и вызывают накопление в тканях циклического АМФ, тормозят агрегацию тромбоцитов, уменьшают вязкость крови и венозный застой, снижают проницаемость капилляров и повышают их резистентность [14–16].

Отсутствие суммации лечебных эффектов, возможно, объясняются ещё и тем, что клеточная и лекарственная

терапия действуют через механизмы, связанные с усилением регенерационных процессов, а величина регенераторного потенциала облученных тканей может иметь свои пределы, что мы и наблюдаем в наших опытах.

Заключение

При лечении тяжелых местных лучевых поражений раздельное применение комплекса лекарственных средств (левотетрасульфид форте, пентоксифиллин и детралекс) или трансплантации клеток (ММСК и СВФ) стимулировали заживление лучевых язв. Причем лечебный эффект клеточной терапии был более выражен, чем при применении препаратов. Однако при сочетании лекарственной и клеточной терапии не было отмечено усиливающего действия фармакологических средств на лечебную эффективность трансплантации ММСК или клеток СВФ жировой ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения / Под ред. Л.А.Ильина. Т.2. М.: ИздАТ, 2001. 432 с.
2. Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений / Под ред. К.В.Котенко, А.Ю.Бушманова. М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2013. 99 с.
3. Isakson M., C.de Blacam, Whelan D., McArdle A., Glove A.J. Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential. Review Article // *Hundawi Publishing Corporation. Stem Cells International* (Internet). 2015. Article ID 831095. 12 p. doi: 10.1155/2015/831095.
4. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Rendl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for cellular therapy (ISCT) // *Cytotherapy*. 2013. No.15. P. 641–648.
5. Francois S., Mouiseddine M., Mathieu N., Semont A., Monti P., Dudoignon N., Sache A., Boutarfa A., Thierry D., Gourmelon P., Chapel A. Human Mesenchymal Stem Cells Favour Healing of the Cutaneous Radiation Syndrome in a Xenogenic Transplant Model // *Annals of Hematology*. 2007. V.86. No.1. P. 1–8.
6. Котенко К.В., Еремин И.И., Мороз Б.Б., Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Галстян И.А., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырицкова А.В. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И.Бурназяна // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012. Т.2. №7. С. 97–102.
7. Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Деев Р.В., Лебедев В.Г., Лырицкова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Опыт применения сингенных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) жировой ткани для лечения тяжелых радиационных поражений кожи в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.1. №60. С. 26–33.
8. Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лырицкова А.В., Астрелина Т.А., Мороз Б.Б. Сравнительная эффективность сингенных культивированных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) и свежeweделенных клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани при лечении тяжелых местных лучевых поражений в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т.2. №61. С. 151–157.
9. Брунчуков В.А., Астрелина Т.А., Никитина И.В., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Распоргуева А.А., Карасева Т.В., Гордеев А.В., Максимова Л.А., Наумова Л.А., Лицук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Брумберг В.А., Махова А.Е., Ломоносова Е.Е., Добровольская Е.И., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С. Экспериментальное лечение местных лучевых поражений мезенхимальными стволовыми клетками и их кондиционной средой // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020. Т.1. №65. С. 5–12.
10. Cassia Noronha N., Mizukami A., Calary-Oliveira C. Priming Approaches to Improve the Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies // *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. V.10. P. 131–143.
11. Anh Bui T.V., Hwang Ji., Lee J. Challenges and Limitations of Strategies to Promote Therapeutic Potential of Human Mesenchymal Stem Cell for Stem Cells-Based Cardiac Repair // *Korean Circ. J.* 2021. V.51. No.2. P. 97–113.
12. Zhao Y., Wang M., Liang F., Li J. Recent Strategies for Enhancing the Therapeutic Efficacy of Stem Cells in Wound Healing // *Stem Cell Research & Therapy*. 2021. No.12. P. 588–599.
13. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Липенгольц А.Д., Гимадова Т.И., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Лырицкова А.В., Еремин И.И. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013. №4. С. 121–123.
14. Koley M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline // *Exp. Med. Morphol.* 1990. V.29. No.4. P. 57–61.
15. Product Monograph. ^{Pr}TRENTAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc. Date of Revision: March 30, 2011. 21 p.
16. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019. Article ID 2676307. 19 p. doi: 10.1155/2019/2676307.
17. Гуник А.В., Паришин П.А., Востроилова Г.А. Параметры токсичности комплексного антимикробного препарата Левотетрасульфид форте // *Матер. международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях»*. Воронеж, 23–25 сентября 2002. Воронеж, 2002. С.11.

REFERENCES

1. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Healthcare Organizers. Ed. L.A.II'in. Vol.2. Moscow, Izdat Publ., 2001. 432 p. (In Russ.).
2. Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy* = Treatment of Local Radiation Injuries. Ed. K.V.Kotenko, A.Yu.Bushmanov. Moscow, FMBTS im. A.I.Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
3. Isakson M., C.de Blacam, Whelan D., McArdle A., Glove A.J. Mesenchymal Stem Cells and Cutaneous Wound Healing: Current Evidence and Future Potential. Review Article. *Hundawi Publishing Corporation. Stem Cells International* (Internet). 2015. Article ID 831095. 12 p. doi: 10.1155/2015/831095.
4. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Rendl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Cultured Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells: a Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15:641-648.
5. Francois S., Mouiseddine M., Mathieu N., Semont A., Monti P., Dudoignon N., Sache A., Boutarfa A., Thierry D., Gourmelon P., Chapel A. Human Mesenchymal Stem Cells Favour Healing of the Cutaneous Radiation Syndrome in a Xenogenic Transplant Model. *Annals of Hematology*. 2007;86:1-8.
6. Kotenko K.V., Yeregin I.I., Moroz B.B., Bushmanov A.YU., Nadezhina N.M., Galstyan I.A., Deshevoy YU.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lyrshchikova A.V. Cellular Technologies in the Treatment of Radiation Burns: the Experience of the A.I.Burnazyan Federal Medical Biophysical Center. *Kletoch'naya Transplantologiya i Tkanevaya Inzheneriya* = Cell Transplantation and Tissue Engineering. 2012;2;7:97-102 (In Russ.).
7. Deshevoy Yu.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Deyev R.V., Lebedev V.G., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. Experience of Using Syngeneic Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MMSC) of Adipose Tissue for the Treatment of Severe Radiation-Induced Skin Lesions in an Experiment. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation biology. Radioecology. 2020;1;60:26-33 (In Russ.).
8. Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lyrshchikova A.V., Astrelina T.A., Moroz B.B. (In Russ.). Comparative Efficacy of Syngeneic Cultured Mesenchymal Stem Cells (MMSC) and Freshly Isolated Cells of the Stromal-Vascular Fraction (SVF) of Adipose Tissue in the Treatment of Severe Local Radiation Injuries in an Experiment. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation biology. Radioecology. 2021;2;61:151-157 (In Russ.).
9. Brunchukov V.A., Astrelina T.A., Nikitina I.V., Kobzeva I.V., Suchkova Yu.B., Usupzhanova D.Yu., Rastorguyeva A.A., Karaseva T.V., Gordeyev A.V., Maksimova L.A., Naumova L.A., Lishchuk S.V., Dubova Ye.A., Pavlov K.A., Brumberg V.A., Makhova A.Ye., Lomonosova Ye.Ye., Dobrovolskaya Ye.I., Bushmanov A.Yu., Samoylov A.S. Experimental Treatment of Local Radiation Injuries with Mesenchymal Stem Cells and their Conditioned Environment. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;1;65:5-12 (In Russ.).
10. Cassia Noronha N., Mizukami A., Calary-Oliveira C. Priming Approaches to Improve the Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10:131-143.
11. Anh Bui T.V., Hwang Ji., Lee J. Challenges and Limitations of Strategies to Promote Therapeutic Potential of Human Mesenchymal Stem Cell for Stem Cells-Based Cardiac Repair. *Korean Circ. J.* 2021;51;2:97-113.
12. Zhao Y., Wang M., Liang F., Li J. Recent Strategies for Enhancing the Therapeutic Efficacy of Stem Cells in Wound Healing. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12:588-599.
13. Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A., Dobrynina O.A., Lipengol'ts A.D., Gimadova T.I., Deshevoy Yu.B., Lebedev V.G., Lyrshchikova A.V., Yeregin I.I. Experimental Model of Severe Local Radiation Skin Lesions After Exposure to X-Rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya* = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2013;4:121-123 (In Russ.).
14. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline. *Exp. Med. Morphol.* 1990;29;4:57-61.
15. Product Monograph. ^{Pr}TRENTAL®. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc. Date of Revision: March 30, 2011. 21 p.
16. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019. Article ID 2676307. 19 p. doi: 10.1155/2019/2676307.
17. Gunik A.V., Parshin P.A., Vostroilova G.A. Toxicity Parameters of the Complex antimicrobial drug Levoterasulfon Forte. *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference Aktual'nyye Problemy Bolezney Molodnyaka v Sovremennyykh Usloviyakh* = Current Problems of Diseases of Young Animals in Modern Conditions, Voronezh, September 23-25, 2002. Voronezh Publ., 2002. P.11 (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: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

С.А. Корнева¹, А.К. Чигасова^{1,2,3}, А.А. Осипов², М.А. Игнатов^{1,2}, Н.Ю. Воробьева^{1,2},
В.О. Сабуров⁴, Е.И. Казаков⁴, С.Н. Корякин⁴, Ю.А. Федотов^{1,2}, А.Ю. Бушманов¹, А.Н. Осипов^{1,2}

ПОСТРАДИАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ФОКУСОВ БЕЛКОВ γ H2AX и pATM В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА, ОБЛУЧЕННЫХ НЕЙТРОНАМИ 14,1 МЭВ

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

² Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

⁴ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

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

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительный анализ дозовых зависимостей и кинетики пострadiaционных изменений количества фокусов белков γ H2AX и pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека (МСК), подвергшихся воздействию нейтронов с энергией 14,1 МэВ и гамма-излучения кобальта-60.

Материал и методы: В работе использовали первичную культуру МСК человека, полученную из коллекции ООО «БиолоТ» (Россия). Облучение клеток проводили на нейтронном генераторе НГ-14 (ФГУП «ВНИИА», Россия), обеспечивавшим потоки нейтронов с энергией 14,1 МэВ, и гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» (АО «Равенство», Россия; кобальт-60, мощность дозы 0,5 Гр/мин) в дозах 0,1, 0,25 и 0,5 Гр. Для количественной оценки фокусов γ H2AX и pATM использовали иммуноцитохимическое окрашивание с использованием антител к γ H2AX и pATM соответственно. Статистическую значимость оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты: Показано, что кинетика пострadiaционных изменений количества фокусов γ H2AX в клетках, облученных нейтронами, является более медленной, чем после облучения гамма-излучением. Через 24 ч после облучения нейтронами регистрировалось ~ 62 % фокусов γ H2AX и ~ 52 % фокусов pATM от их количества через 0,5 ч после облучения. Эти значения были статистически значимо ($p < 0,001$) выше долей остаточных фокусов, рассчитанных после воздействия гамма-излучения: ~ 16 % и 6 % соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доля сложных, трудных для репарации повреждений ДНК в клетках, облученных нейтронами, значительно выше, чем при облучении гамма-излучением.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, быстрые нейтроны, гамма-излучение, γ H2AX, pATM, повреждения ДНК, репарация ДНК

Для цитирования: Корнева С.А., Чигасова А.К., Осипов А.А., Игнатов М.А., Воробьева Н.Ю., Сабуров В.О., Казаков Е.И., Корякин С.Н., Федотов Ю.А., Бушманов А.Ю., Осипов А.Н. Пострадиационные изменения количества фокусов белков γ H2AX и pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека, облученных нейтронами 14,1 МэВ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 11–15. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-11-15

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-11-15

S.A. Korneva¹, A.K. Chigasova^{1,2,3}, A.A. Osipov², M.A. Ignatov^{1,2}, N.Yu. Vorobyova^{1,2},
V.O. Saburov⁴, E.I. Kazakov⁴, S.N. Koryakin⁴, Yu.A. Fedotov^{1,2}, A.Yu. Bushmanov¹, A.N. Osipov^{1,2}

Post-Irradiation Changes in the Number of γ H2AX and pATM Protein Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Irradiated with 14.1 MeV Neutrons

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

² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

³ Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia

⁴ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

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

ABSTRACT

Purpose: Comparative analysis of dose-response dependences and kinetics of post-radiation changes in the number of γ H2AX and pATM protein foci in human mesenchymal stem cells (MSCs) exposed to 14.1 MeV neutrons and cobalt-60 gamma-radiation.

Material and methods: The study used a primary culture of human MSCs obtained from the collection of BioloT LLC (Russia). The cells were irradiated using a neutron generator NG-14 (VNIIA, Russia), which provided neutron fluxes with an energy of 14.1 MeV, and a gamma-therapeutic device ROKUS-AM (JSC Ravenstvo, Russia; cobalt-60, dose rate 0.5 Gy/min) at doses of 0.1, 0.25 and 0.5 Gy. For quantitative assessment of γ H2AX and pATM foci, immunocytochemical staining was done using antibodies to γ H2AX and pATM, respectively. Statistical significance was assessed using analysis of variance (ANOVA).

Results: It was shown that the kinetics of post-radiation changes in the number of γ H2AX foci in cells irradiated with neutrons is slower than after gamma irradiation. 24 h after irradiation with neutrons, ~ 62 % of γ H2AX foci and ~ 52 % of pATM foci were recorded from their number 0.5 h after irradiation. These values were statistically significantly ($p < 0.001$) higher than the proportions of residual foci calculated after exposure to gamma-radiation: ~ 16 % and 6 %, respectively. The results obtained indicate that the proportion of complex, difficult-to-repair DNA damage in cells irradiated with neutrons is significantly higher than with gamma-radiation.

Keywords: *mesenchymal stem cells, fast neutrons, gamma-radiation, γ H2AX, pATM, DNA damage, DNA repair*

For citation: Korneva SA, Chigasova AK, Osipov AA, Ignatov MA, Vorobyova NYu, Saburov VO, Kazakov EI, Koryakin SN, Fedotov YuA, Bushmanov AYU, Osipov AN. Post-Irradiation Changes in the Number of γ H2AX and pATM Protein Foci in Human Mesenchymal Stem Cells Irradiated with 14.1 MeV Neutrons. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):11–15. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-11-15

Оценка биологических эффектов нейтронного излучения крайне важна для космической радиобиологии, лучевой терапии и радиационной защиты. Нейтроны, взаимодействуя с атомами клеток и межклеточной среды, индуцируют каскады вторичных частиц (протонов, альфа-частиц и т.д.), которые формируют сложные повреждения клеточных структур, в том числе и ДНК. Среди радиационно-индуцированных повреждений ДНК различных типов, наиболее опасными являются двуниевые разрывы (ДР) ДНК [1–3]. Точность и эффективность процесса репарации этих повреждений фактически определяют дальнейшую судьбу облучённых клеток: обновление или ограничение пролиферации, старение и гибель [4]. В клетках, которые продолжают делиться, несмотря на ошибки репарации ДНК, увеличивается вероятность онкологической трансформации [5]. Считается, что одной из основных причин нестабильности генома, канцерогенеза и старения является накопление генетических нарушений вследствие некорректной репарации ДНК от ДР [6–8].

Иммуноцитохимический анализ белков, участвующих в отклике клеток на повреждение ДНК (англ. DNA damage response – DDR), позволяет получать уникальную информацию о пострадиационных изменениях количества сайтов репарации ДНК и их распределения по объёму ядра каждой клетки [9]. Сотни и тысячи копий этих белков образуют динамические фокальные микро-структуры, локализованные в областях репарации ДНК от ДР. Изначально такие скопления белков называли фокусами, индуцированными ионизирующим излучением (англ. ionizing radiation induced foci – IRIF), но в последнее время чаще используются такие названия как фокусы повреждения ДНК [10, 11] или фокусы белков репарации ДНК [12, 13]. Среди белков, образующих фокусы, наиболее изученными являются H2AX, фосфорилированный по серину 139 (γ H2AX) [14–16], 53BP1 (p53-связывающий белок 1 – p53-binding protein 1) [17, 18] и ATM (мутантный белок при аталии телеангиэктазии – ataxia-telangiectasia mutated (ATM) protein), фосфорилированный по серину 1981 (pATM) [19, 20].

Вариант корового гистона H2A – H2AX в ответ на образование повреждения ДНК фосфорилируется киназами семейства фосфатидилинозитол-3-киназ: ATM, DNA-PK (ДНК-зависимая протеинкиназа – DNA-dependent protein kinase) и ATR (атакия телеангиэктазия и Rad3-родственный белок – ataxia telangiectasia and Rad3-related protein), что приводит к локальному ремоделированию хроматина, амплификации и привлечению белков репарации [21]. ATM является одной из ключевых киназ-трансдукторов, координирующих DDR путём активации репарации ДНК и различных сигнальных путей. ДР ДНК являются основным триггером активации ATM путём диссоциации от димерной формы посредством аутофосфорилирования по серину 1981 [22].

Целью работы является сравнительный анализ дозовых зависимостей и кинетики пострадиационных изменений количества фокусов белков γ H2AX и pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека (МСК), подвергшихся воздействию нейтронов с энергией 14,1 МэВ и гамма-излучения кобальта-60.

Материал и методы

Культура клеток и условия культивирования

В работе использовали первичную культуру МСК из жировой ткани человека 5–6 пассажа, полученную из коллекции ООО «БиолоТ» (Россия). Для экспериментов клетки культивировали в среде DMEM (1 г/л глюкозы) (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 10 % эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Thermo Fisher Scientific, США) в стандартных условиях CO₂-инкубатора (37 °C, 5 % CO₂) в течение 3 пассажей, со сменой среды один раз в три дня.

Облучение

Облучение клеток проводили в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России на нейтронном генераторе НГ-14 (ФГУП ВНИИА, Россия), обеспечившим потоки нейтронов с энергией 14,1 МэВ, и гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС-АМ» (АО «Равенство», Россия; кобальт-60, мощность дозы 0,5 Гр/мин) в дозах 0,1, 0,25 и 0,5 Гр. Дозиметрия нейтронного поля осуществлялась с помощью радиометра быстрых нейтронов РБН (Частное учреждение «ИТЭР-Центр», Россия). Дозиметрия гамма-облучения выполнялась согласно методике TRS-398 rev.1 при помощи Unidos Webline и ионизационной камерой типа Farmer ТМ30013 (PTW, Германия) Погрешность дозиметрии нейтронного излучения не превышала 5 %. Погрешность дозиметрии гамма-излучения – 2 %.

После облучения клетки инкубировали в стандартных условиях CO₂ инкубатора (37 °C, 5 % CO₂) в течение 0,5 (дозовые зависимости) или 0,5–24 ч (кинетика пострадиационных изменений количества фокусов).

Иммуноцитохимический анализ

Для фиксации клеток использовали 4 % раствор параформальдегида в фосфатно-солевом буфере (PBS) (pH 7,4). Фиксацию проводили в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем препараты дважды промывали PBS с последующей инкубацией в течение 1 ч в 0,3 % растворе TritonX100 в PBS с добавлением 5 % сыворотки козы для пермеабиллизации и блокирования неспецифического связывания антител. После этого препараты инкубировали в течение ночи при 4 °C с первичными антителами к тем или иным белкам, разведенными в PBS с 1 % бычьим сывороточным альбумином (BSA). Использовали следующие первичные антитела: моноклональные антитела кролика к γ H2AX (phospho S139) (разведение 1:800, клон EP854(2)Y, Abcam, США); моноклональные антитела мыши к pATM (phospho S1981) (разведение 1:400, клон 10H11.E12, Abcam, США). Затем препараты трижды промывали PBS и инкубировали в течение 1 ч со вторичными антителами IgG (H + L) козы к белкам мыши (Alexa Fluor 488 конъюгированный, 1:1600; Abcam, США) и IgG H&L козы к белкам кролика (Alexa Fluor @ 555, 1:1600; Abcam, Уолтем, Массачусетс, США) разведенными в PBS, содержащим 1 % BSA. Для предотвращения фотовыцветания и окрашивания ДНК клеток использовали монтирующую среду ProLong Gold Medium, содержащую флуоресцентный краситель ДНК – DAPI (Life Technologies, США) в концентрации

1 мкг/мл. Визуализацию иммуноцитохимически-окрашенных клеток проводили с помощью люминесцентного исследовательского микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Токио, Япония) с использованием наборов светофильтров UV-2E/C (340–380 нм возбуждение и 435–485 нм эмиссия) В-2E/C (465–495 нм возбуждение и 515–555 нм эмиссия) и Y-2E/C (540–580 нм возбуждение и 600–660 нм эмиссия). Для документирования микроизображений использовали камеру высокого разрешения для люминесцентной микроскопии ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Йена, Германия). Случайным образом анализировали не менее 200 клеток на точку. Для подсчета количества фокусов использовали программное обеспечение DARFI (<http://github.com/varnivey/darfi>; доступ получен 19 сентября 2016 г.).

Статистический анализ

Статистический и математический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.2.161 (GraphPad Software). Результаты представлены как среднее арифметическое результатов \pm стандартная погрешность среднего (SEM). Статистическую значимость проверяли с использованием дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы были изучены зависимости между дозой излучения и количеством радиационно-индуцированных фокусов через 0,5 ч после облучения клеток в дозах от 0,1–0,5 Гр. Выбор этой временной точки был обусловлен тем, что для фокусов γ H2AX и pATM 0,5 ч после облучения МСК является точкой максимума [23].

Результаты исследования представлены на рис. 1 и 2. Было показано, что после облучения МСК нейтронным или гамма-излучением в дозах от 0,1 до 0,5 Гр отмечается дозозависимое увеличение количества фокусов γ H2AX и pATM.

Зависимости доза–эффект для фокусов γ H2AX аппроксимируются уравнениями линейной регрессии:

$$y = 15,7x + 3,0 \quad (R^2 = 0,97) \text{ – нейтронное излучение;}$$

$$y = 18,0x + 3,2 \quad (R^2 = 0,97) \text{ – гамма-излучение,}$$

где y – среднее количество фокусов в клеточном ядре, x – доза облучения в Гр. В пересчете на единицу поглощенной дозы количественный выход фокусов исследованных белков в МСК через 0,5 ч после облучения 14,1 МэВ нейтронами составляет $15,7 \pm 1,9$, а после облучения гамма-излучением – $18,0 \pm 2,2$ фокуса на клетку/Гр.

Зависимости доза–эффект для фокусов pATM описываются уравнениями линейной регрессии:

$$y = 10,5x + 1,5 \quad (R^2 = 0,98) \text{ – нейтронное излучение;}$$

$$y = 11,5x + 1,2 \quad (R^2 = 0,99) \text{ – гамма-излучение,}$$

где y – среднее количество фокусов в клеточном ядре, x – доза облучения в Гр. В пересчете на единицу поглощенной дозы количественный выход фокусов исследованных белков в МСК через 0,5 ч после облучения нейтронами составляет $10,5 \pm 0,3$, а после облучения гамма-излучением $11,5 \pm 0,1$ фокуса на клетку/Гр.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что после облучения нейтронами количественный выход фокусов γ H2AX и pATM в МСК несколько ниже, чем после облучения гамма-излучением. Однако важно не только количество повреждений, но и сложность.

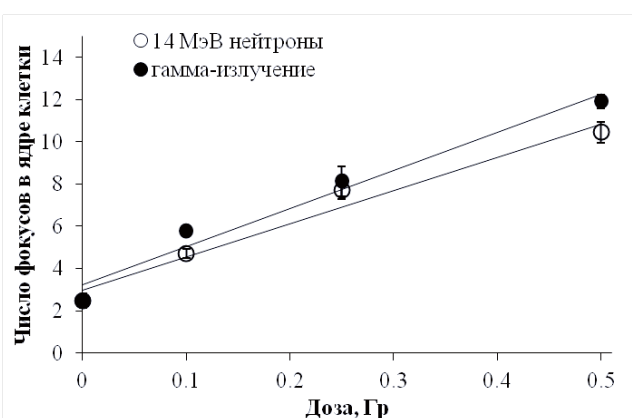


Рис. 1. Зависимости изменений количества фокусов γ H2AX от поглощенной дозы 14,1 МэВ нейтронного излучения или гамма-излучения кобальта-60 в мезенхимальных стволовых клетках человека 30 мин после облучения

Fig. 1. Dependences of changes in the number of γ H2AX foci on the absorbed dose of 14,1 MeV neutron radiation or gamma radiation of cobalt-60 in human mesenchymal stem cells 30 min after irradiation

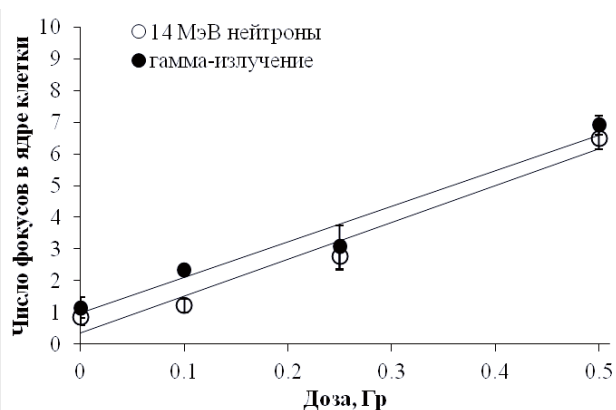


Рис. 2. Зависимости изменений количества фокусов pATM от поглощенной дозы 14,1 МэВ нейтронного излучения или гамма-излучения кобальта-60 в мезенхимальных стволовых клетках человека 30 мин после облучения

Fig. 2. Dependences of changes in the number of pATM foci on the absorbed dose of 14,1 MeV neutron radiation or gamma radiation of cobalt-60 in human mesenchymal stem cells 30 min after irradiation

Известно, что репарация ДНК от простых повреждений происходит намного быстрее, чем от сложных [24]. Поэтому нами были проведены исследования кинетики пострадикационных изменений количества фокусов γ H2AX и pATM в клетках облученных нейтронами или гамма-излучением. Результаты представлены на рис. 3 и 4 соответственно. Обращает на себя более медленная кинетика элиминации фокусов в клетках, облученных нейтронами по сравнению с клетками, облученными гамма-излучением. Через 24 ч после облучения нейтронами регистрировалось ~ 62 % фокусов γ H2AX и ~ 52 % фокусов pATM от их количества через 0,5 ч после облучения. Эти значения были статистически значимо ($p < 0,001$) выше долей остаточных фокусов, рассчитанных после воздействия гамма-излучения: ~ 16 % и 6 % соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доля сложных повреждений ДНК в клетках, облученных нейтронами 14,1 МэВ, значительно выше, чем при облучении гамма-излучением.

Заключение

Проведен сравнительный анализ дозовых зависимостей кинетики пострадикационных изменений коли-

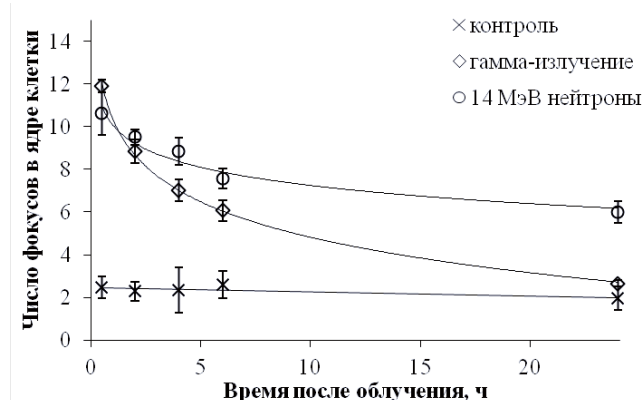


Рис. 3. Кинетика пострадикационных изменений количества фокусов γ H2AX в мезенхимальных стволовых клетках человека, облученных в дозе 0,5 Гр нейтронами 14,1 МэВ или гамма-излучением кобальта-60

Fig. 3. Kinetics of post-radiation changes in the number of γ H2AX foci in human mesenchymal stem cells irradiated at a dose of 0.5 Gy with 14.1 MeV neutrons or gamma radiation of cobalt-60

чества фокусов белка репарации ДНК γ H2AX и pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека, подвергшихся воздействию нейтронов 14,1 МэВ и гамма-излучения кобальта-60. Показано, что кинетика пострадикационных изменений количества фокусов γ H2AX в клетках, облученных нейтронами является более медленной, чем после облучения гамма-излучением. Полученные результаты свидетельствуют о том, что

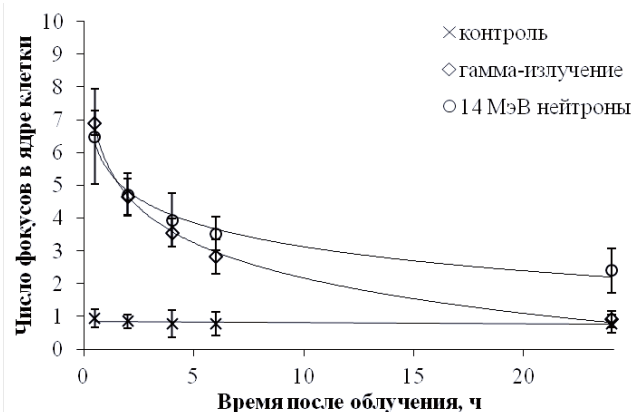


Рис. 4. Кинетика пострадикационных изменений количества фокусов pATM в мезенхимальных стволовых клетках человека, облученных в дозе 0,5 Гр нейтронами 14,1 МэВ или гамма-излучением кобальта-60

Fig. 4. Kinetics of post-radiation changes in the number of pATM foci in human mesenchymal stem cells irradiated at a dose of 0.5 Gy with 14.1 MeV neutrons or cobalt-60 gamma radiation

доля сложных, трудных для репарации повреждений ДНК в клетках, облученных нейтронами значительно выше, чем при облучении гамма-излучением. В целом, иммуноцитохимический анализ фокусов белков репарации ДНК представляется весьма перспективным для изучения механизмов ДНК повреждающего действия ионизирующего излучения с различной ОБЭ и микро-дозиметрии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Nickoloff J.A., Sharma N., Allen C.P., Taylor L., Allen S.J., Jaiswal A.S., et al. Roles of Homologous Recombination in Response to Ionizing Radiation-Induced DNA Damage. *Int J Radiat Biol.* 2023;99:6:903-14. doi: 10.1080/09553002.2021.1956001.
- Mladenov E., Mladenova V., Stuschke M., Iliakis G. New Facets of DNA Double Strand Break Repair: Radiation Dose as Key Determinant of HR Versus c-NHEJ Engagement. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24:19:49-56. doi: 10.3390/ijms241914956.
- Belov O., Chigasova A., Pustovalova M., Osipov A., Eremin P., Vorobyeva N., et al. Dose-Dependent Shift in Relative Contribution of Homologous Recombination to DNA Repair after Low-LET Ionizing Radiation Exposure: Empirical Evidence and Numerical Simulation. *Current Issues in Molecular Biology.* 2023;45:9:7352-73. doi: 10.3390/cimb45090465.
- Krenning L., van den Berg J., Medema R.H. Life or Death after a Break: what Determines the Choice? *Mol Cell.* 2019;76:2:346-58. doi: 10.1016/j.molcel.2019.08.023.
- Torgovnick A., Schumacher B. DNA Repair Mechanisms in Cancer Development and Therapy. *Front Genet.* 2015;6:157. doi: 10.3389/fgene.2015.00157.
- White R.R., Vijg J. Do DNA Double-Strand Breaks Drive Aging? *Mol Cell.* 2016;63:5:729-38. doi: 10.1016/j.molcel.2016.08.004.
- Jiang Y. Contribution of Microhomology to Genome Instability: Connection between DNA Repair and Replication Stress. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23:21:129-37. doi: 10.3390/ijms232112937.
- Sishc B.J., Davis A.J. The Role of the Core Non-Homologous End Joining Factors in Carcinogenesis and Cancer. *Cancers (Basel).* 2017;9:7:81. doi: 10.3390/cancers9070081.
- Osipov A., Chigasova A., Yashkina E., Ignatov M., Vorobyeva N., Yuzikov N., et al. Early and Late Effects of Low-Dose X-ray Exposure in Human Fibroblasts: DNA Repair Foci, Proliferation, Autophagy, and Senescence. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024;25:15:8253. doi: 10.3390/ijms25158253.
- Barbieri S., Babini G., Morini J., Friedland W., Buonanno M., Grilj V., et al. Predicting DNA Damage Foci and their Experimental Readout with 2D Microscopy: a Unified Approach Applied to Photon and Neutron Exposures. *Sci Rep.* 2019;9:1:14019. doi: 10.1038/s41598-019-50408-5.
- Rothkamm K., Barnard S., Moquet J., Ellender M., Rana Z., Burdak-Rothkamm S. DNA Damage Foci: Meaning and Significance. *Environ Mol Mutagen.* 2015;56:6:491-504. doi: 10.1002/em.21944.
- Penninckx S., Pariset E., Cekanaviciute E., Costes S.V. Quantification of Radiation-Induced DNA Double Strand Break Repair Foci to Evaluate and Predict Biological Responses to Ionizing Radiation. *NAR Cancer.* 2021;3:4:zcab046. doi: 10.1093/narcan/zcab046.
- Belyaev I.Y. Radiation-Induced DNA Repair Foci: Spatio-Temporal Aspects of Formation, Application for Assessment of Radiosensitivity and Biological Dosimetry. *Mutat Res.* 2010;704:1-3:132-41. doi: 10.1016/j.mrrev.2010.01.011.
- Wanotayan R., Chousangtorn K., Petisiwaweth P., Anuttra T., Lertchanyaphan W., Jaikuna T., et al. A Deep Learning Model (FociRad) for Automated Detection of Gamma-H2AX Foci and Radiation Dose Estimation. *Sci Rep.* 2022;12:1:5527. doi: 10.1038/s41598-022-09180-2.
- Vorobyeva N.Y., Osipov A.A., Chigasova A.K., Yashkina E.I., Osipov A.N. Changes in the Number of Residual γ H2AX Foci in Ki-67-Positive and Ki-67-Negative Human Fibroblasts Irradiated with X-Rays in Doses of 2-10 Gy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2023;175:4:450-3. doi: 10.1007/s10517-023-05883-2.
- Vorobyeva N.Y., Astrelina T.A., Yashkina E.I., Chigasova A.K., Osipov A.A., Usupzhanova D.Y., et al. Effect of a Humic-Fulvic Acid Preparation on the Quantitative Yield of Residual γ H2AX Foci and Proliferative Activity in Irradiated Human Mesenchymal Stromal Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2023;68:2:11-5. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-2-11-15.
- Falasci A., Chiaramonte A., Testi S., Scarpato R. Dual Immunofluorescence of gammaH2AX and 53BP1 in Human Peripheral Lymphocytes. *J Vis Exp.* 2023;197:654-72. doi: 10.3791/65472.

18. Vorobyeva N.Y., Osipov A.A., Chigasova A.K., Pustovalova M.V., Kabanov D.I., Barchukov V.G., et al. Comparative Study of Changes in the γ H2ax and 53bp1 Foci Number in Human Mesenchymal Stromal Cells Incubated with 3H-thymidine or Tritiated Water. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2023;68;3:5-10. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-3-5-10.
19. Slonina D., Kowalczyk A., Janecka-Widla A., Kabat D., Szatkowski W., Biesaga B. Low-Dose Hypersensitive Response for Residual pATM and gammaH2AX Foci in Normal Fibroblasts of Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100;3:756-66. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.054.
20. Chigasova A.K., Pustovalova M.V., Osipov A.A., Korneva S.A., Eremin P.S., Yashkina E.I., et al. Post-Radiation Changes in The Number of Phosphorylated H2ax and Atm Protein Foci in Low Dose X-Ray Irradiated Human Mesenchymal Stem Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2024;69;1:15-9. doi: 10.33266/1024-6177-2024-69-1-15-19.
21. Valente D., Gentileschi M.P., Guerrisi A., Bruzzaniti V., Morone A., Soddu S., et al. Factors to Consider for the Correct Use of gammaH2AX in the Evaluation of DNA Double-Strand Breaks Damage Caused by Ionizing Radiation. *Cancers (Basel)*. 2022;14;24:6204. doi: 10.3390/cancers14246204.
22. Shibata A., Jeggo P.A. ATM's Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks. *Genes (Basel)*. 2021;12;9:1370. doi: 10.3390/genes12091370.
23. Osipov A.N., Pustovalova M., Grekhova A., Eremin P., Vorobyova N., Pulin A., et al. Low Doses of X-Rays Induce Prolonged and ATM-Independent Persistence of GammaH2AX Foci in Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *Oncotarget*. 2015;6;29:27275-87. doi: 10.18632/oncotarget.4739.
24. Ozerov I.V., Osipov A.N. Kinetic Model of DNA Double-Strand Break Repair in Primary Human Fibroblasts Exposed to Low-LET Irradiation with Various Dose Rates. *Computer Research and Modeling*. 2015;7;1:159-76. doi: 10.20537/2076-7633-2015-7-1-159-176.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования выполнены в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 1023112000035-8, шифр «Космос-ДНК»).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 1023112000035-8, code "Cosmos-DNA").

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

Article received: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

В.П. Мамина

ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА В СОЧЕТАНИИ С ГЛУТАТИОНОМ И ЦИСТЕАМИНОМ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Институт экологии растений и животных Уральского отделения РАН, Екатеринбург

Контактное лицо: Вера Павловна Мамина, e-mail: mamina@ipae.uran.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: Экспериментальная оценка радиопротекторного эффекта диметилсульфоксида в сочетании с глутатионом и цистеамином на сперматогенез у мышей линии BALB/c при остром γ -облучении/

Материал и методы: Однократное внешнее γ -облучение мышей-самцов в дозе 6 Гр проведено на установке ИГУР (^{137}Cs , мощность дозы 0,85 Гр/мин). Сроки гибели мышей фиксировали в течение 1 мес. Животные за 20 мин до облучения получали внутривенную инъекцию смеси диметилсульфоксида (4,5 г/кг), восстановленного глутатиона (500 мг/кг) и цистеамина (150 мг/кг). Нарушение сперматогенеза и его коррекция смесью радиопротекторов оценивалась по количественным показателям сперматогенных клеток, их жизнеспособности и морфофункциональному состоянию сперматозоидов.

Результаты: У мышей на 8-е сут после облучения снижается число сперматогоний до 6 % от контроля, на 24-е сут – число сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов – до 3,5, 6 и 4,5 % от контроля соответственно. Смесью радиопротекторов способствовало увеличению числа сперматогоний до 33 %, сперматоцитов – до 7 %, сперматид – до 25 %, сперматозоидов – до 27 %. Коэффициент жизнеспособности ($K_{\text{ж}}$) сперматогенных клеток снижается на 8-е сут после облучения с 11,6 в контроле до 8,0, на 16-е сут – до 7,0, на 24-е сут – до 6,0, на 32-е и 62-е сут – до 5,0. При использовании радиопротекторов $K_{\text{ж}}$ на 8-е сут соответствовал 10,0 и в последующие сроки удерживался в пределах 9,0.

Число эпидидимальных сперматозоидов на 24-е сут после облучения составляет 80 % от контроля, на 32-е сут – 60 %, на 62-е сут – 45 %. Смесью радиопротекторов способствовало увеличению числа сперматозоидов до 95 % и 60 % соответственно. Количество живых сперматозоидов снижается на 32-е и 62-е сут после облучения и составляет 35 % и 18 % от контроля соответственно при использовании радиопротекторов – 45 % и 30 % соответственно. На 24, 32 и 62-е сут после облучения в 2 раза возрастает количество сперматозоидов с аномальной головкой. Радиопротекторы в 1,5 раза снижают число сперматозоидов с аномальной головкой.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о защитном эффекте данной смеси радиопротекторов на сперматогенез. Смесью радиопротекторов дает защиту 95 % мышей, при 65 % гибели у облученного контроля.

Ключевые слова: внешнее острое γ -облучение, сперматогенез, сперматозоиды, ДМСО, глутатион, цистеамин, мыши

Для цитирования: Мамина В.П. Защитный эффект диметилсульфоксида в сочетании с глутатионом и цистеамином от повреждающего действия ионизирующей радиации на сперматогенез // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 16–21. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-16-21

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-16-21

V.P. Mamina

Protective Effect of Dimethylsulphoxide in Combination with Glutathione and Cysteamine Against the Damaging Effect of Ionizing Radiation on Spermatogenesis

Institute of Plant and Animal Ecology, Ekaterinburg, Russia

Contact person: Vera Pavlovna Mamina, e-mail: mamina@ipae.uran.ru

ABSTRACT

Purpose: Experimental assessment of the radioprotective effect of dimethylsulfoxide in combination with glutathione and cysteamine on spermatogenesis in BALB/c mice under acute γ -irradiation.

Material and methods: A single external γ -irradiation of male mice at a dose of 6 Gy was carried out on an IGUR installation (^{137}Cs , dose rate 0.85 Gy/min). The timing of death of mice was recorded within 1 month. Animals 20 minutes before irradiation received an intraperitoneal injection of a mixture of dimethyl sulfoxide (4.5 g/kg), reduced glutathione (500 mg/kg) and cysteamine (150 mg/kg). The disturbance of spermatogenesis and its correction with a mixture of radioprotectors was assessed by quantitative indicators of spermatogenic cells and the morphofunctional state of sperm.

Results: In mice, on the 8th day after irradiation, the number of spermatogonia decreases (6 % of the control), on the 24th day – the number of spermatocytes, spermatids and spermatozoa – to 3.5 %, 6 % and 4.5 % of the control, respectively. The mixture of radioprotectors contributed to an increase in the number of spermatogonia up to 33 %, spermatocytes – up to 7 %, spermatids – up to 25 %, spermatozoa – up to 27 %. The viability coefficient (QC) of spermatogenic cells decreases on the 8th day after irradiation from 11.6 in the control to 8.0, on the 16th day – to 7.0, on the 24th day – to 6.0, on 32 1st and 62nd days – up to 5.0. When using radioprotectors, QoL on the 8th day corresponded to 10.0 and in subsequent periods was kept within 9.0. The number of epididymal spermatozoa decreases on the 24th day after irradiation to 80 %, on the 32nd day – to 60 %, on the 62nd day – to 45 %. The mixture of radioprotectors contributed to an increase in the number of sperm to 95 % and 60 %, respectively. The number of live sperm decreases on the 32nd and 62nd days after irradiation and amounts to 35 % and 18 %, respectively, when using radioprotectors – 45 % and 30 %, respectively. On the 24th, 32nd and 62nd days after irradiation, the number of sperm with an abnormal head increases by 2 times. Radioprotectors reduce the number of sperm with an abnormal head by 1.5 times.

Conclusion: The data obtained indicate the protective effect of this mixture of radioprotectors on spermatogenesis and its possible use for the correction of spermatogenesis disorders when exposed to ionizing radiation. The mixture of protectors provides protection for 95 % of mice, with 65 % death in irradiated controls.

Keywords: external acute γ -irradiation, spermatogenesis, spermatozoa, DMSO, glutathione, cysteamine, mice

For citation: Mamina VP. Protective Effect of Dimethylsulphoxide in Combination with Glutathione and Cysteamine Against the Damaging Effect of Ionizing Radiation on Spermatogenesis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):16–21. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-16-21

Введение

На сегодняшний день лучевая терапия является распространенным методом в лечении онкологических заболеваний различных типов. Использование современных технических достижений позволяют целенаправленно доставлять высокие дозы облучения раковым клеткам, что значительно улучшает исход заболеваний. При этом следует отметить, что ионизирующее излучение создает повышенный риск для возникновения нарушений в мужской репродуктивной системе, которые в большинстве случаев являются причиной бездетности [1–3]. Для оценки воздействия ионизирующего излучения на репродуктивный потенциал в качестве тест-системы принято использовать процесс сперматогенеза, являющийся наиболее радиочувствительным [4, 5]. При радиационном воздействии образуются свободные радикалы, которые атакуют основания ДНК, окисляют белки, мембранные липиды, нарушая обмен веществ, пролиферацию и дифференцировку половых клеток [6, 7]. Для предотвращения осложнений лучевой терапии назначаются профилактические средства – радиопротекторы, способные вступать в реакцию со свободными радикалами и обладать антиоксидантными свойствами. Основной проблемой, ограничивающей практическое применение радиопротекторов, является их токсичность [8, 9].

Следует отметить, что эффективность применения химических протекторов для защиты мужской репродуктивной системы от повреждающего действия радиации значительно ниже, чем для защиты всего организма. Это, прежде всего, обусловлено неравномерностью распределения в организме введенных веществ. Наличие гематотестикулярного барьера препятствует проникновению препаратов в половые железы, вследствие чего содержание их в гонадах гораздо ниже, чем в кровеносных органах [10]. Это обстоятельство заставляет в первую очередь искать пути к повышению проницаемости соответствующих барьеров для создания в герминативной ткани действенной концентрации радиозащитного вещества и снизить его побочные эффекты. Для решения данной проблемы весьма перспективным направлением является использование смеси радиозащитных средств, обладающих принципиально разными или однонаправленными механизмами защитного действия [11–13].

К широко известным радиопротекторам следует отнести диметилсульфоксид (ДМСО) и цистеамин, которые способны инактивировать свободные радикалы, уменьшая накопление повреждений ДНК, снижая апоптотическую гибель клеток [14–16]. Достаточно обширные данные о токсичности ДМСО были получены в рамках Агентства по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, EPA) [17]. Доза ЛД₅₀ при разовом пероральном приеме варьирует между 4 и 29 г/кг у различных лабораторных животных, включая грызунов, собак и приматов [18]. При внутривенном введении ЛД₅₀ составляет 2,5–8,9 г/кг для различных видов животных [19]. ДМСО не обладает канцерогенными и мутагенными свойствами [20]. Из-за отсутствия мутагенной активности он широко используется в качестве

растворителя в тестах на мутагенность. ДМСО не обладает эмбриотоксичностью, генотоксичностью и используется в качестве криоконсерванта для спермы и эмбрионов млекопитающих. В связи с такой низкой токсичностью было высказано предположение, что ДМСО может быть подходящим средством трансдермальной доставки лекарств непосредственно к месту их действия. Однако ДМСО, который в значительном количестве и довольно продолжительное время (7 ч) способен накапливаться в семенниках, а также цистеамин оказались малоэффективными в отношении половых клеток [21]. Кроме того, комбинация ДМСО и цистеамина не дает защитного эффекта на количественные и морфологические показатели половых клеток [22]. По-видимому, токсические свойства цистеамина не позволяют в достаточном количестве накапливаться в семенниках и преодолевать гематотестикулярный барьер. На основании литературных данных эффективная (токсическая) доза цистеамина при внутривенном введении лабораторным мышам составляет 120–150 мг/кг [23].

Токсичность радиопротекторов является основным фактором, ограничивающим их широкое практическое использование. Одним из самых мощных антиоксидантов является глутатион, наличие серосодержащих групп позволяет инактивировать свободные радикалы в клетках, способствуют удалению тяжелых металлов, токсинов [24]. Глутатион не обладает токсическими свойствами. Как правило, глутатион принимают в случае стресса или при его коррекции в диапазоне от 250 до 500 мг/кг в день. Добавление глутатиона к некоторым радиопротекторам (АЭТ, цистеин и другие) снижает их токсичность. Влияние смеси радиопротекторов, состоящей из ДМСО, цистеамина и глутатиона, на сперматогенез и жизнеспособность сперматогенных клеток ранее не исследовалось.

Материал и методы

Исследования проведены на половозрелых самцах мышей линии BALB/c ($n=190$). Животные содержались в стандартных виварных условиях. Эксперименты проводили согласно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Самцы были разделены на 4 группы: 1-я группа – интактный контроль, 2-я группа – животные, которые подвергались однократному облучению в дозе 6 Гр на установке «ИГУР» (^{137}Cs , мощность дозы 0,85 Гр/мин), 3-я группа – животные, облученные с предварительной (за 20 мин) внутривенной инъекцией смеси ДМСО (4,5 г/кг), цистеамина (150 мг/кг) и восстановленного глутатиона (500 мг/кг). Сроки гибели мышей фиксировали в течение 1 мес. Вивисекцию животных производили путем дислокации шейных позвонков на 8, 16, 24, 32, 62-е сут после облучения. Нарушение сперматогенеза и его коррекция смесью радиопротекторов у облученных животных оценивалась по количественным показателям сперматогенных клеток, их жизнеспособности и морфофункциональному состоянию сперматозоидов.

Подсчет сперматогенных клеток отдельных типов проводили для суспензии гомогенизированного семенника [25]. Для определения жизнеспособности сперматогенных клеток ($K_{ж}$) из другого семенника получали клеточную суспензию, которую подвергали прижизненному окрашиванию, используя среду, состоящую из сахарозы, ЭДТА, трис-НС и 0,5 % нейтрального красного на физиологическом растворе [26]. Коэффициент жизнеспособности сперматогенных клеток ($K_{ж}$) рассматривается как отношение живых клеток к мёртвым. Количество сперматозоидов, выделенных из эпидидимиса, определяли в камере Горяева, жизнеспособность – на мазках с помощью окрашивания эозин-нигрозином [27].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft).

Для оценки значимости различий выборок использовали t-критерия Стьюдента при 95 %-м уровне значимости различий между показателями подопытных и контрольных групп.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что у животных 2-й группы наблюдается последовательное снижение числа разных типов клеток. Так, на 8-е сут после облучения снижается количество сперматогоний (с 7,5 млн до 500 тыс., рис. 1а, $p < 0,05$), на 16, 24-е сут – число сперматоцитов (с 14,0 млн до 4,5 млн. и 200 тыс. соответственно и сперматид – (с 8,0 млн до 200 тыс. и 500 тыс. соответственно, рис. 1б, в, $p < 0,05$). На 24, 32, 62-е сут после облучения уменьшается число сперматозоидов (с 11,0 млн до 500 тыс., рис. 1в, г, $p < 0,05$). Предварительно введенная смесь радиопротекторов способствовала увеличению числа сперматогенных клеток всех типов: количество сперматогоний возрастало с 6 % до 33 %, число сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов – с 3,5 %, 6 % и 4,5 % до 7 %, 25 %, до 27 % соответственно (рис. 1а, б, в, г, $p < 0,05$). На 8-е сут после облучения снижается коэффициент жизнеспособности ($K_{ж}$) сперматогенных клеток с 11,6 в контроле до 8,0, на 16-е сут – до 7,0, на 24-е сут – до 6,0, на 32, 62-е сут – до 5,0 (рис. 2, $p < 0,05$, #). При использовании радиопротекторов $K_{ж}$ на 8-е сут соответствовал 10,0 и в последующие сроки удерживался в пределах 9,0.

Процесс сперматогенеза в норме протекает при определенном балансе пролиферативной активности клеток, их дифференцировки и апоптоза. При воздействии ионизирующей радиации нарушается этот баланс. К наиболее радиочувствительным клеткам относятся пролиферирующие сперматогонии. На 8-е сут после облучения мы наблюдаем резкое падение числа сперматогоний, которое приводит к последовательному снижению клеток остальных типов (сперматоцитов, сперматид, сперматозоидов). Литературные данные показывают, что потеря сперматогенных клеток, вызванная ионизирующим излучением, возможно, обусловлена как их гибелью, так и блоком митозов и мейозов.

Снижение числа сперматогенных клеток и их жизнеспособности ($K_{ж}$) приводит к падению количества эпидидимальных сперматозоидов, числа живых и увеличению сперматозоидов с аномальной головкой. Число эпидидимальных сперматозоидов на 24-е сут после облучения составляет 80 % от контроля, на 32-е сут – 60 %, на 62-е сут – 45 %. Смесь радиопротекторов способствовала увеличению числа сперматозоидов до 95 % и 60 % соответственно (рис. 3а, $p < 0,05$, #). Количество живых сперматозоидов снижается на 32-е и 62-е сут после облучения и составляет 35 % и 18 % от контроля

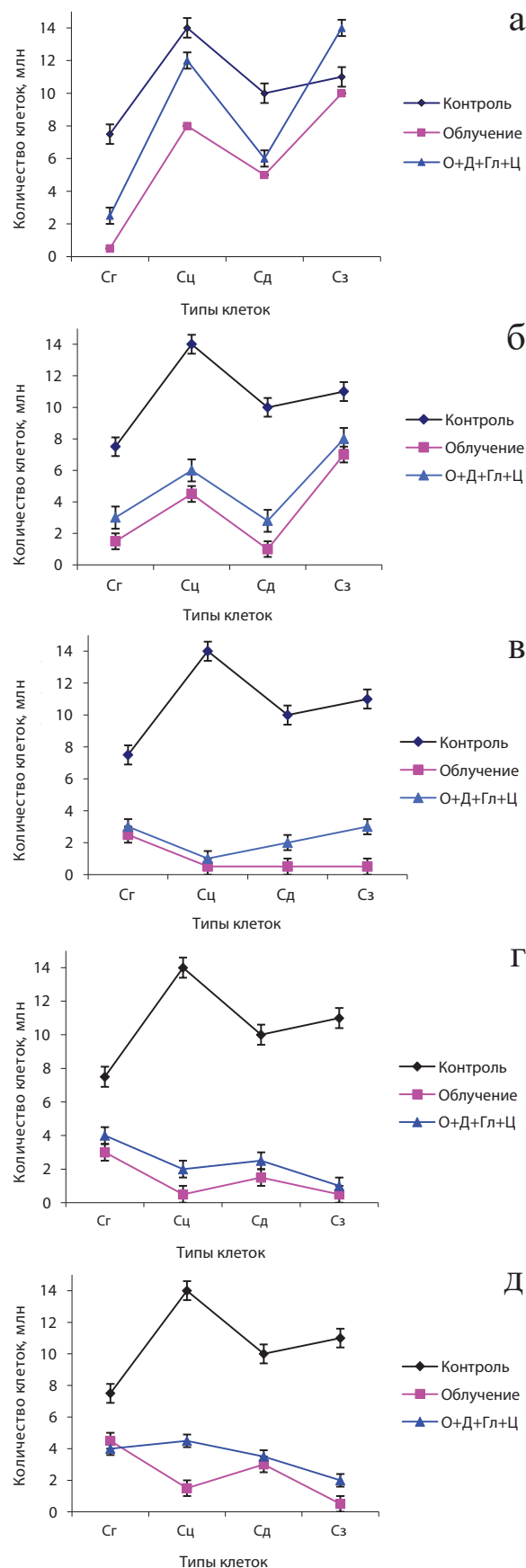


Рис. 1. Изменение числа сперматогенных клеток на 8-е (а), 16-е (б), 24-е (в), 32-е (г) сут после облучения и предварительного введения смеси ДМСО + глутатиона + цистеина

Fig. 1. Changes in the number of spermatogenic cells on the 8th (а), 16th (б), 24th (в), 32nd (г) days after irradiation and pre-administration of a mixture of DMSO + glutathione + cysteine

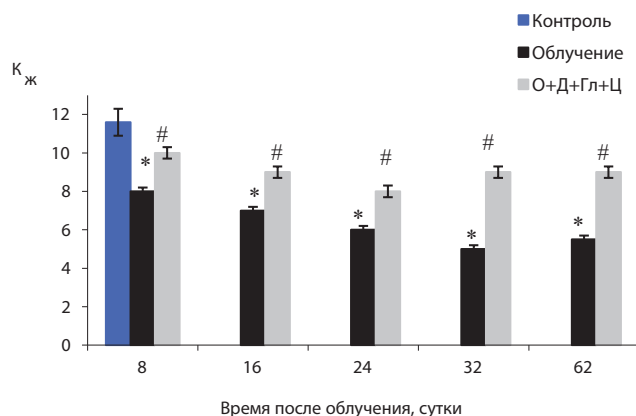


Рис. 2. Динамика изменений коэффициента жизнеспособности ($K_{ж}$) сперматогенных клеток после облучения и предварительного введения смеси ДМСО + глутатиона + цистеина

Fig. 2. Dynamics changes in the viability coefficient (Q_{ol}) of spermatogenic cells after irradiation and pre-administration of a mixture of DMSO + glutathione + cysteamine

соответственно при использовании радиопротекторов – 45 % и 30 % соответственно (рис. 3б, $p < 0,05$). На 24, 32 и 62-е сут после облучения в 2 раза возрастает количество сперматозоидов с аномальной головкой (рис. 3в, $p < 0,05$). Радиопротекторы в 1,5 раза уменьшают число сперматозоидов с аномальной головкой.

Увеличение патологических и мертвых форм сперматозоидов, как правило, приводит к снижению их оплодотворяющей способности, росту эмбриональной смертности. Смесь протекторов в нашем исследовании дает защиту 95 % мышей, при 65 % гибели в случае облучения.

Таким образом, использование данной смеси радиопротекторов позволяет за счет увеличения количества сперматогенных клеток и их жизнеспособности улучшить состояние сперматогенеза, которое способствует снижению патоморфологических изменений в сперматозоидах.

Заключение

На основании полученных результатов смесь радиопротекторов, состоящая из ДМСО, цистеина и глутатиона может быть рекомендована для коррекции нарушений сперматогенеза при лучевой терапии. Механизм защитного эффекта обусловлен тем, что ДМСО, накапливаясь в семенниках, повысил проницаемость биологических барьеров для цистеина, а токсичность последнего снизил глутатион.

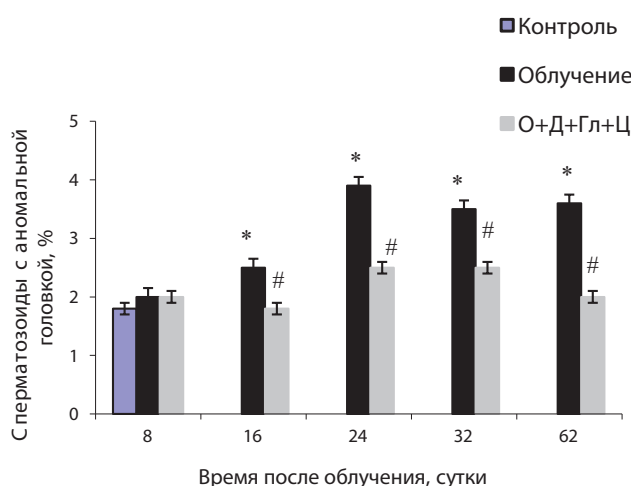
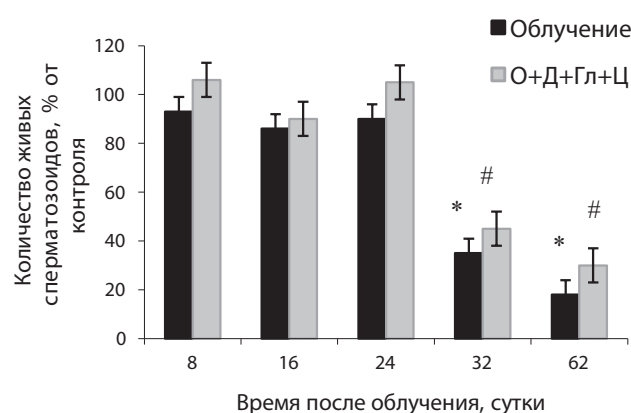
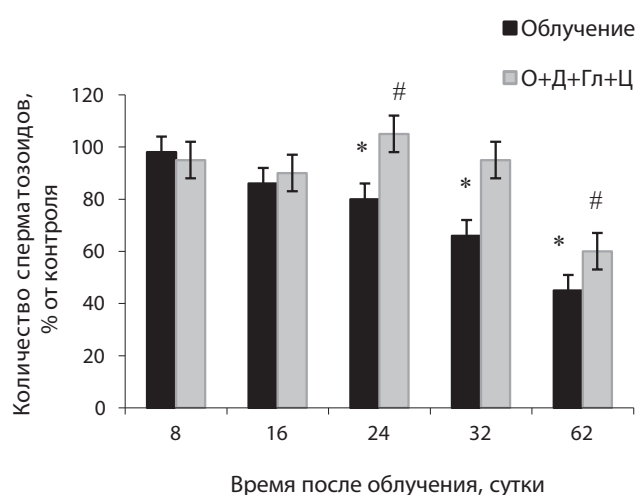


Рис. 3. Динамика изменений общего числа сперматозоидов (а), живых сперматозоидов (б) и сперматозоидов с аномальной головкой (в) после облучения и предварительного введения смеси ДМСО + глутатиона + цистеина

Fig. 3. Dynamics of changes in the total number of spermatozoa (a), live spermatozoa (б) and spermatozoa with an abnormal head (в) after irradiation and pre-administration of a mixture of DMSO + glutathione + cysteamine

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S., et al. Male Infertility // *Lancet*. 2021. V. 397. No.10271. P. 319–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
2. Каплан М.А., Лепехин Н.П. Оценка состояния репродуктивной функции участников аварии на ЧАЭС через 13-14 лет после радиационной катастрофы // *Радиация и риск*. 2002. №13. С. 42–44.
3. Farhood B., Mortezaee K., Haghi-Aminjan H., Khanlarkhani N., Salehi E. A Systematic Review of Radiation-Induced Testicular Toxicities Following Radiotherapy for Prostate Cancer // *Cell Physiol*. 2019. V.234. No.9. P. 14828-14837 doi: 10.1002/jcp.28283. PMID: 30740683.
4. Верещак Г.Г., Ходосовская А.М., Федосенко О.Л. Радиационное поражение и пути восстановления репродуктивной системы самцов млекопитающих. Минск: Беларуская навука, 2018. 177 с.
5. Верещак Г.Г., Чуешова Н.В., Цуканова Е.В., Бахшаева М.А. Радиационное поражение сперматогенных клеток и эпидидимальных сперматозоидов крыс линии Вистар после внешнего облучения // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук*. 2017. №2. С. 40–45.
6. Alahmar A.T. Role of Oxidative Stress in Male Infertility // *J. Hum Reprod. Sci.* 2019. V.12. No.1. P. 4–18. PMID: 31007461. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_150_18.
7. Bansal A., Bilaspuri G.S. Impacts of Oxidative Stress and Antioxidants on Semen Functions // *Veterinary Medicine International*. 2011. Article ID 686137. 7 p. doi: 10.4061/2011/686137
8. Рождественский Л.М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013. Т.53. №5. С. 513–520. doi: 10.7868/S0869803113050135.
9. 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. doi: 10.7868/S0869803113050135.
10. Шевченко В.А., Померанцева М.Д. Генетические последствия действия ионизирующих излучений. М.: Наука, 1985. 279 с.
11. Филимонова М.В., Макачук В.М., Филимонов А.С., Чеснокова Е.А., Шевченко Л.И. и др. Радиозащитные эффекты при комбинированном применении ингибитора Но-синтаз Т1023 и мексamina // *Радиационная биология Радиоэкология*. 2018. Т.58. №6. С. 597–607. doi: 10.1134/S0869803118050065.
12. Васин М.В., Ушаков И.Б., Чернов Ю.Н., Семенова Л.А., Афанасьев Р.В. Противолучевые свойства индралина и эссенциале Н при раздельном и сочетанном применении в условиях фракционного γ-облучения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т.61. №6. С. 645–651.
13. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Заргарова Н.И. К вопросу об эффективности применения радиопротекторов различного механизма действия при поражениях, типичных для радиационных аварий (экспериментальное исследование) // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2013. №1. С. 42–47.
14. Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И. Радиозащитные вещества: история, тенденция и перспективы // *Биофизика*. 2015. Т.60. №4. С. 801–811. doi: 10.1134/S00063509.50401.20.
15. Кунцова П.С., Жураковская Г.П., Белкина С.В. Особенности проявления модифицирующих свойств радиопротекторов при действии излучений разного качества на эукариотические клетки // *Радиация и риск*. 2021. Т.30. №4. С. 52–60. doi: 10.21870/0131-3878-2021-30-4-52-60.
16. Huang Z., Peng R., Yu H., Chen Z., Wang S., Wang Z., et al. Dimethyl Sulfoxide Attenuates Radiation-Induced Testicular Injury through Facilitating DNA Double-Strand Break Repair // *Oxid Med Cell Longev*. 2022. Article ID 9137812. 14 p. doi: 10.1155/2022/9137812/. PMID: 35770047
17. US Environmental Protection Agency. Robust Summaries and Test Plans: Dimethyl Sulfoxide. Washington, 2026. 19 p.
18. Smith E.R., Hadidian Z., Mason M.M. The Single- and Repeated-Dose Toxicity of Dimethyl Sulfoxide // *Ann N Y Acad Sci*. 1967. V.141. No.1. P. 96–109.
19. Wong Linda K., Reinerton Eric L. Clinical Considerations of Dimethyl Sulfoxide // *Iowa State University Veterinarian*. 1984. V.46. No.2. P. 89–95.
20. McKim A.S., Strub R. Dimethyl Sulfoxide USP, PhEur in Approved Pharmaceutical Products and Medical Devices // *Pharm Tech*. 2008. V.32. No.5. P. 1–8.
21. Ashwood-Smith M. Inability of Dimethyl Sulphoxide to Protect Mouse Testis against the Effect of X-Radiation // *Intern. J.Rad. Biol*. 1961. No.3. P. 101–103.
22. Мамина В.П. Действие диметилсульфоксида (ДМСО), а также комбинации ДМСО-меркамин на количественные и морфологические изменения сперматозоидов, облученных на разных стадиях сперматогенеза // *ВИНИТИ*. 1975. №72. С. 731–75.
23. Кудряшов Ю.Б. Химическая защита от лучевого поражения // *Соровский образовательный журнал*. 2000. Т.6. №6. С. 21–26.
24. Lina Lu, Zongli Li, Yanhua Zuo, Libo Zhao, Bin Liu. Radioprotective Activity of Glutathione on Cognitive Ability in X-ray Radiated Tumor-Bearing Mice // *Neurol Res*. 2018. V.40. No.9. P. 758–766. doi: 10.1080/01616412.2018.1476080.
25. Мамина В.П., Семенов Д.И. Метод определения количества сперматогенных клеток семенника в клеточной суспензии // *Цитология*. 1976. Т.18. №7. С. 913–914.
26. Мамина В.П. Содержание циклических нуклеотидов в ткани семенника у мышей в зависимости от дозы ионизирующей радиации // *Действие малых доз ионизирующих излучений на гонады и плод: Сб. докладов Всесоюзной конференции*. Обнинск, 22–26 октября 1988 г. Обнинск: НИИМР АМН СССР, 1988. С. 44–45.
27. Молнар Е. Общая сперматология / Пер. с нем. Марио Сиза / Под ред. И.М.Порудоминского. Будапешт: Академия наук Венгрии, 1969. 294 с.

REFERENCES

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S., et al. Male Infertility. *Lancet*. 2021;397;10271:319–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
2. Kaplan M.A., Lepokhin N.P. Assessment of the State of Reproductive Function of Participants in the Chernobyl Accident 13-14 Years after the Radiation Disaster. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2002;13:42–44 (In Russ.).
3. Farhood B., Mortezaee K., Haghi-Aminjan H., Khanlarkhani N., Salehi E. A Systematic Review of Radiation-Induced Testicular Toxicities Following Radiotherapy for Prostate Cancer. *Cell Physiol*. 2019;234;9:14828–14837. doi: 10.1002/jcp.28283. PMID: 30740683.
4. Vereshchako G.G., Khodosovskaya A.M., Fedosenko O.L. *Radiatsionnoye Porazheniye i Puti Vostanovleniya Reproktivnoy Sistemy Samtsov Mlekopitayushchikh* = Radiation Damage and Ways of Restoring the Reproductive System of Male Mammals. Minsk, Belaruskaya Navuka Publ., 2018. 177 p. (In Russ.).
5. Vereshchako G.G., Chuyeshova N.V., Tsukanova Ye.V., Bakshayeva M.A. Radiation Damage to Spermatogenic Cells and Epididymal Spermatozoa of Wistar Rats after External Irradiation. *Izvestiya Natsional'noy Akademii Nauk Belarusi. Seriya Biologicheskikh Nauk* = Bulletin of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Biological Sciences. 2017;2:40–45 (In Russ.).
6. Alahmar A.T. Role of Oxidative Stress in Male Infertility. *J. Hum Reprod. Sci.* 2019;12;1:4–18. PMID: 31007461. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_150_18.
7. Bansal A., Bilaspuri G.S. Impacts of Oxidative Stress and Antioxidants on Semen Functions. *Veterinary Medicine International*. 2011. Article ID 686137. 7 p. doi: 10.4061/2011/686137.

8. Rozhdestvenskiy L.M. Current Issues of Search and Research of Radiation Protection Agents. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:513-520 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803113050135.
9. 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.). doi: 10.7868/S0869803113050135.
10. Shevchenko V.A., Pomerantseva M.D. *Geneticheskiye Posledstviya Deystviya Ioniziruyushchikh Izlucheniye* = Genetic Consequences of Ionizing Radiation. Moscow, Nauka Publ., 1985. 279 p. (In Russ.).
11. Filimonova M.V., Makarchuk V.M., Filimonov A.S., Chesnokova Ye.A., Shevchenko L.I., et al. Radioprotective Effects of Combined Use of the No-Synthase Inhibitor T1023 and Mexamine. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2018;58;6:597-607 (In Russ.). doi: 10.1134/S0869803118050065.
12. Vasin M.V., Ushakov I.B., Chernov Yu.N., Semenova L.A., Afanas'yev R.V. Radiation Protection Properties of Indralin and Essentiale N with Separate and Combined Use Under Conditions of Fractional γ -Irradiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;6:645-651 (In Russ.).
13. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Zargarova N.I. On the Effectiveness of Using Radioprotectors of Different Mechanisms of Action in Lesions Typical of Radiation Accidents (Experimental Study). *Mediko-Biologicheskkiye i Sotsial'no-Psikhologicheskkiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situatsiyakh* = Medical, Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2013;1:42-47 (In Russ.).
14. Gudkov C.V., Popova N.P., Bruskov V.I. Radioprotective Substances: History, Trends and Prospects. *Biofizika* = Biophysics. 2015;60;4:801-811 (In Russ.). doi: 10.1134/S00063509.50401.20.
15. Kuptsova P.S., Zhurakovskaya G.P., Belkina S.V. Features of the Manifestation of the Modifying Properties of Radioprotectors under the Action of Radiation of Different Quality on Eukaryotic Cells. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2021;30;4:52-60 (In Russ.). doi: 10.21870/0131-3878-2021-30-4-52-60.
16. Huang Z., Peng R., Yu H., Chen Z., Wang S., Wang Z., et al. Dimethyl Sulfoxide Attenuates Radiation-Induced Testicular Injury through Facilitating DNA Double-Strand Break Repair. *Oxid Med Cell Longev*. 2022. Article ID 9137812. 14 p. doi: 10.1155/2022/9137812/. PMID: 35770047.
17. US Environmental Protection Agency. Robust Summaries and Test Plans: Dimethyl Sulfoxide. Washington, 2026. 19 p.
18. Smith E.R., Hadidian Z., Mason M.M. The Single- and Repeated-Dose Toxicity of Dimethyl Sulfoxide. *Ann NY Acad Sci*. 1967;141;1:96-109.
19. Wong Linda K., Reinertson Eric L. Clinical Considerations of Dimethyl Sulfoxide. Iowa State University Veterinarian. 1984;46;2:89-95.
20. McKim A.S., Strub R. Dimethyl Sulfoxide USP, PhEur in Approved Pharmaceutical Products and Medical Devices. *Pharm Tech*. 2008;32;5:1-8.
21. Ashwood-Smith M. Inability of Dimethyl Sulphoxide to Protect Mouse Testis against the Effect of X-Radiation. *Intern. J. Rad. Biol*. 1961;3:101-103.
22. Mamina V.P. The Effect of Dimethyl Sulfoxide (DMSO), as Well as the DMSO-Merkamine Combination on Quantitative and Morphological Changes in Spermatozoa Irradiated at Different Stages of Spermatogenesis. *VINITI*. 1975;72:731-75 (In Russ.).
23. Kudryashov Yu.B. Chemical Protection against Radiation Damage. *Sorovskiy Obrazovatel'nyy Zhurnal* = Sorov Educational Journal. 2000;6;6:21-26 (In Russ.).
24. Lina Lu, Zongli Li, Yanhua Zuo, Libo Zhao, Bin Liu. Radioprotective Activity of Glutathione on Cognitive Ability in X-ray Radiated Tumor-Bearing Mice. *Neurol Res*. 2018;40;9:758-766. doi: 10.1080/01616412.2018.1476080.
25. Mamina V.P., Semenov D.I. Method for Determining the Number of Spermatogenic Cells of the Testis in a Cell Suspension. *Tsitologiya* = Tsitology. 1976;18;7:913-914 (In Russ.).
26. Mamina V.P. The Content of Cyclic Nucleotides in Testicular Tissue in Mice Depending on the Dose of Ionizing Radiation. *Deystviye Malykh Doz Ioniziruyushchikh Izlucheniye na Gonady i Plod* = Effect of Low Doses of Ionizing Radiation on the Gonads and Fetus. Collection of Reports of the All-Union Conference. Obninsk, October 22-26, 1988. Obninsk, NIIMR AMN SSSR Publ., 1988. P. 44-45 (In Russ.).
27. Molnar Ye. *Obshchaya Spermatologiya* = General Spermatology. Ed. I.M.Porudominskiy. Budapest, Akademiya nauk Vengrii Publ., 1969. 294 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования (№ 122 021000085-1).

Участие авторов. Статья подготовлена с одним участием автора.

Поступила: 20.02.2025. Принята к публикации: 25.03.2025.

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

Financing. The study was carried out within the framework of state budget financing (No. 122 021000085-1).

Contribution. The article was prepared with the sole participation of the author.

Article received: 20.02.2025. Accepted for publication: 25.03.2025.

Л.А. Ромодин, А.С. Умников, А.С. Самойлов

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ИНЫМИ ФАКТОРАМИ**

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

Контактное лицо: Л.А. Ромодин, e-mail: rla2904@mail.ru

РЕФЕРАТ

Настоящий обзор посвящён биологическим эффектам совместного воздействия ионизирующего излучения и факторов иной природы: температуры, неионизирующего излучения, различных химических агентов, в т.ч. тяжёлых металлов, иммуногенных факторов, эмоционального стресса и т.д. Подобное воздействие часто называют комбинированным. Если же речь идёт о совместном действии разных типов ионизирующего излучения, например, нейтронного и γ -излучения, то такое воздействие называют сочетанным. Биологические эффекты совместного действия ионизирующего излучения и факторов иной природы были изучены многими авторами, особенно – в области авиакосмической и военной радиобиологии. В обзоре описаны случаи, когда эффект комбинированного действия ионизирующего излучения и иного фактора примерно равен сумме эффектов от действия данных факторов по отдельности, данные эффекты носят название аддитивных. Описан синергизм эффектов – увеличение величины проявления эффектов при комбинированном действии по сравнению с их суммой при отдельном воздействии изучаемыми факторами. Проанализированы работы, посвящённые условиям достижения синергизма эффектов и выявлению таковых, при которых степень синергизма будет максимальной. Показаны случаи снижения величины эффектов при комбинированном воздействии ионизирующего излучения и фактора иной природы по сравнению с эффектами, наблюдающимися при их действии по отдельности, – антагонизм эффектов. Понимание механизма указанных явлений необходимо для успешной разработки радиозащитных средств, принятия контрмер при радиационных авариях или применении ядерного оружия, создания эффективных средств и способов терапии онкологических заболеваний. В обзоре также описаны актуальные проблемы применения радиопротекторов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, комбинированное воздействие, синергизм, аддитивность, антагонизм, тяжёлые металлы, гипертермия, неионизирующее излучение, нейтроны, γ -излучение

Для цитирования: Ромодин Л.А., Умников А.С., Самойлов А.С. Биологические реакции при комбинированном действии ионизирующего излучения с иными факторами // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 22–33. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-22-33

L.A. Romodin, A.S. Umnikov, A.S. Samoilov

Biological Reactions under the Combined Action of Ionizing Radiation with Other Factors

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

Contact person: L.A. Romodin, e-mail: rla2904@mail.ru

ABSTRACT

This review is devoted to the biological effects of combined exposure to ionizing radiation and factors of a different nature: temperature, non-ionizing radiation, various chemical agents, including heavy metals, immunogenic factors, emotional stress, etc. This effect is often called combined. If we are talking about the combined action of different types of ionizing radiation, for example, neutron and γ -radiation, then such an effect is called combined. The biological effects of the combined action of ionizing radiation and factors of a different nature have been studied by many authors, especially in the field of aerospace and military radiobiology. The review describes cases where the effect of the combined action of ionizing radiation and another factor is approximately equal to the sum of the effects from the action of these factors separately; these effects are called additive. The synergism of effects is described – an increase in the magnitude of the manifestation of effects with a combined action compared to their sum with separate exposure to the studied factors. Works devoted to the conditions for achieving synergistic effects and identifying those under which the degree of synergy will be maximum are analyzed. Cases of a decrease in the magnitude of effects under the combined influence of ionizing radiation and a factor of a different nature are shown in comparison with the effects observed when they act separately – antagonism of effects. Understanding the mechanism of these phenomena is necessary for the successful development of radioprotective agents, the development of countermeasures in case of radiation accidents or the use of nuclear weapons, and the creation of effective means and methods of treating oncological diseases. The review also describes current problems in the use of radioprotectors.

Keywords: ionizing radiation, combined effect, synergism, additivity, antagonism, heavy metals, hyperthermia, non-ionizing radiation, neutrons, γ -radiation

For citation: Romodin LA, Umnikov AS, Samoilov AS. Biological Reactions under the Combined Action of Ionizing Radiation with Other Factors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):22–33. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-22-33

Введение

Тематика воздействия ионизирующего излучения на организм в последнее время становится всё более актуальной. Это связано и с опасностью применения ядерного оружия или радиационных аварий, и с необходимостью разработки эффективных, но щадящих пациента способов лучевой терапии онкологических заболеваний, и с перспективной необходимостью разработки средств защиты космонавтов от космической радиации.

Ионизирующее излучение – это электромагнитное (рентгеновское и γ -излучение) или корпускулярное (α -, β -излучение, потоки нейтронов, протонов, различных атомных ядер и т.п.) излучение, при взаимодействии которого с веществом происходит образование ионов разных знаков, обусловленное вылетом электронов за пределы электронных оболочек атомов [1].

Если источник излучения находится вне организма, то такое облучение называют внешним, а если внутри организма, например, в виде вдыхаемой или проглоченной радиоактивной пыли или в составе циркулирующих в среде организма радионуклидов – внутренним [2].

Ввиду того, что действие радиации часто сопровождается воздействием на организм иных негативных факторов, большой интерес представляют совместное действие ионизирующего излучения и фактора или факторов иной природы: ударной волны или другого механического воздействия, температуры, неионизирующего излучения, различных химических агентов, в т.ч. тяжёлых металлов, инфекций, эмоционального стресса и т.д. Подобное воздействие часто называют комбинированным. Если же речь идёт о совместном действии разных типов ионизирующего излучения, например, нейтронного и γ -излучения, то такое воздействие называют сочетанным.

В настоящем обзоре будет использоваться указанная выше терминология. При этом необходимо указать, что в некоторых работах сочетанным воздействием могут называть не только действие разных типов ионизирующего излучения, но и действие ионизирующего излучения и фактора иной природы [3–5], называемое комбинированным.

Рассматриваемая в обзоре проблема является актуальной, хотя и не новой. Комбинированное действие ионизирующего излучения и факторов иной природы активно изучалось многими авторами. И особенно широко данные исследования проводились в области авиакосмической и военной радиобиологии [6]. Результаты данных исследований обобщены в работах [7–11], в которых был проведён подробный анализ особенностей биологических эффектов совместного действия радиации и факторов нерадиационной природы.

Сравнивая эффект совместного действия и эффекты, имеющие место при действии изучаемыми факторами по отдельности, можно выявить биологические особенности данного сочетания.

Анализируя биологические эффекты ионизирующего излучения, необходимо помнить, что они могут возникать при действии излучений разной природы и существенно различаться.

Так, авторы [12] сообщают, что при облучении воды быстрыми нейтронами или смешанным γ -нейтронным излучением возможны колебания концентраций продуктов радиолиза, чего нет при действии только γ -излучения. Данный результат интересен для понимания эффектов воздействия нейтронов на организм.

При облучении нейтронами практически не наблюдается кислородный эффект (понижение концентрации кислорода снижает эффект действия рентгеновского

и γ -излучения [13]), а последствия воздействия потока нейтронов варьирует в зависимости от величины фракции облучения, при этом в отдалённом периоде значительно возрастает риск тяжёлых постлучевых повреждений, что, впрочем, не ставит крест на нейтронной терапии рака [14]. Нейтронное излучение импульсного генератора оказывает выраженное повреждающее действие на сосудистое русло и развитие некроза опухолей [15].

Нейтронная терапия имеет преимущество при лечении радиорезистентных опухолей по сравнению со стандартными методами, применяемыми в онкологической практике. Проблемы, возникающие ввиду особенностей распределения быстрых нейтронов в тканях, решаются путем использования сочетанной нейтронно-фотонной терапии [16].

Также сочетанное использование нейтронного облучения с иным видом ионизирующего излучения может применяться и для решения фундаментальных задач структурных биологии и химии. Подобным образом было изучено влияние диметилсульфоксида на структуру и свойства мембраны дипальмитоилфосфатидилхолина [17].

Типы эффектов при комбинированном воздействии

Если говорить о совместном действии различных факторов, то можно выделить следующие варианты.

Антагонистический эффект – снижение эффекта при совместном действии факторов. В качестве примера можно привести выраженные радиопротекторные свойства у веществ, вызывающих гипоксию в тканях [18–23].

Аддитивный эффект – эффект, при котором последствия совместного действия факторов примерно равны сумме последствий действия данных факторов по отдельности. Так, аддитивный эффект наблюдался при комбинированном действии γ -излучения в дозе 0,06 Гр/сут и дихлорида ртути (внутрижелудочное введение в количестве 1 % от ЛД_{50/30}) на крыс по степени угнетения сперматогенеза и активности дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты [5], такой же эффект оказывают трипаносомная инфекция и радиоактивное загрязнение на снижение числа нормоцитов у рыб в реке Тече [24].

Синергический эффект – эффект, при котором последствия совместного действия факторов превосходят сумму последствий действия данных факторов по отдельности. В качестве примера можно привести работу [25], где показан синергизм при комбинированном действии ультразвукового и γ -излучения на культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, причём степень синергизма была выше, если действие γ -излучения предшествовало воздействию ультразвуком. Синергический эффект явно проявляется при комбинированном действии гормонов группы эстрогенов и ионизирующего излучения по тесту опухолеобразования, величина которого зависит от дозы ионизирующего излучения, также сокращаются периоды индукции опухолей [22].

Последние два эффекта можно объединить в группу увеличения уровня облучения при комбинированном действии. И так как очень часто аддитивность и синергизм при комбинированном действии факторов зависят от соотношения их интенсивности, временных параметров и состояния экспериментальной модели [22, 26], рассматривать данные группы эффектов, противопоставляя их друг другу, некорректно. Поэтому далее в обзоре будет делаться упор на различиях комбинированного действия ионизирующего излучения с прочими факторами по критериям антагонизма и усиления с ука-

занием, по необходимости, на условия синергизма или аддитивности эффекта.

Говоря о комбинированном воздействии различных факторов, целесообразно ввести численный критерий, отражающий степень усиления эффекта при совместном действии данных факторов. Авторы [27] используют понятие коэффициента синергического усиления, приводя конкретную формулу для эффекта комбинированного воздействия гипертермии и воздействия электромагнитного излучения в СВЧ-диапазоне, ссылаясь на работы [28, 29].

Для комбинированного действия ионизирующего излучения и иного фактора или суммы иных факторов можно предложить следующую формулу [27]:

$$k_s = \frac{\eta_k}{\eta_r + \eta_a},$$

где k_s – коэффициент синергизма; η_k – эффект при комбинированном воздействии; η_r – эффект, наблюдающийся при воздействии только ионизирующего излучения; η_a – эффект, наблюдающийся при воздействии другого фактора (сумма эффектов при воздействии других факторов) без воздействия ионизирующего излучения [27].

Синергический эффект наблюдается при величине $\eta_k > 1$, а для аддитивного эффекта $\eta_k \approx 1$. Об антагонистическом влиянии фактора можно говорить, если $\eta_k < \eta_r$.

Величина коэффициента синергизма не постоянна для какой-либо конкретной пары (группы) действующих факторов. Авторы [27] в наглядной форме обосновывают тезис о том, что с повышением интенсивности действующих агентов эффективность синергического взаимодействия вначале возрастает, достигает максимума и затем уменьшается. Синергизм описывается математической моделью, представленной в работах [30, 31], согласно которой он обусловлен формированием дополнительных эффективных повреждений за счёт взаимодействия некоторых субповреждений, не эффективных при раздельном влиянии каждого фактора. Поэтому отсутствие синергического эффекта при комбинированном воздействии означает недостаточность субповреждений от каждого или от одного из действующих факторов. А изменение коэффициента синергического усиления с изменением интенсивности физических факторов или концентрации химических агентов обусловлено увеличением или снижением числа соответствующих субповреждений от этих агентов.

В соответствии с моделью, представленной в работах [30–32], максимальное синергическое взаимодействие достигается при условии равенства субповреждений, сформированных каждым из участвующих в комбинации факторов [27, 33].

И хотя большинство из закономерностей, представленных авторами [27], относится к ситуации, когда одним из действующих в комбинации факторов является температура, использование данных закономерностей вполне подходит для описания причин синергизма и аддитивности эффектов при комбинированном воздействии различных факторов в целом.

Авторы [32] объясняют синергические эффекты ростом числа повреждений, которые клетка не способна устранить: «Доля необратимо поражённых клеток (необратимый компонент) увеличивается с ростом температуры, при которой происходило облучение, возрастает с увеличением концентрации химических соединений, использованных в комбинации с ионизирующим излучением. Константа восстановления клеток, характеризу-

ющая вероятность восстановления в единицу времени, не зависит от температуры, при которой происходит облучение клеток, и не зависит от концентрации химических соединений, использованных в комбинации с ионизирующим излучением». То есть условия, при которых эффект синергизма максимален, характеризуются определённым соотношением невосстанавливаемых повреждений, наносимых каждым фактором. А степень восстанавливаемых повреждений, согласно авторам [32], в целом, неизменна, и поэтому ощутимой роли в достижении максимального синергизма при комбинированном воздействии ионизирующего излучения с прочим фактором не играет.

Приведённые зависимости величины коэффициента синергизма от величины одного из факторов при константном значении другого фактора авторы [27] называют куполообразными: при возрастании интенсивности фактора вначале растёт и значение коэффициента синергизма, достигая максимума, далее оно уменьшается. По своей форме данная кривая напоминает график производной возрастающей функции, график которой имеет точку перегиба, в которой величина приращения функции начинает уменьшаться, что ведёт к убыванию графика производной.

И хотя авторы [27] в данной статье нигде не употребляли слово «производная», на основании проведённого ими анализа обширных сведений вполне можно предположить, что функция зависимости величины коэффициента синергизма от величины фактора при неизменной величине другого фактора – это производная функции эффекта комбинированного воздействия данных факторов от величины одного из них при неизменной величине другого фактора.

Таким образом, максимальный синергизм при совместном действии различных факторов имеет место при определённом (оптимальном) соотношении доз, концентраций или интенсивности данных факторов, а любое отклонение от этого соотношения приводит к снижению коэффициента синергизма. Поэтому, чем меньше интенсивность одного из используемых в комбинации агентов, тем меньше должна быть интенсивность другого фактора для их максимального синергического взаимодействия. Отсюда следует, что, к примеру, уменьшение мощности дозы ионизирующего излучения требует пропорционального снижения интенсивности второго агента для сохранения максимального синергического взаимодействия. Эта закономерность – главный аргумент в пользу возможности синергического взаимодействия при низких уровнях интенсивностей вредных для организма агентов [22].

Изучение последствий комбинированного воздействия ионизирующего излучения и различных факторов иной природы началось в середине XX века. Так, в 1967 г. изучалось влияние совместного действия ионизирующего излучения и фторид-иона на летальность микроорганизмов [34]. Позже было изучено влияние повышенных температур на радиационную чувствительность клеток китайского хомячка [35].

Схожий эксперимент был проведён на дрожжах авторами [36], показавшими неодинаковость последствий действия гипертермии на выживаемость облучённых рентгеновским и γ -излучением дрожжевых клеток разной плоидности: радиационный ответ под действием высокой температуры увеличился у диплоидных клеток примерно в 2,7 раза, а у гаплоидных клеток – лишь в 1,5 раза. При этом роль играла лишь гипертермия в момент облучения, тогда как нагревание до него не изменило радиационную реакцию клеток дрожжей. Также комбини-

рованное воздействие высокой температуры и облучения не оказывало синергетического эффекта на диплоидные дрожжевые клетки с мутацией в гене *rad51*. Кроме того, повышение радиочувствительности дрожжевых клеток при одновременном действии гипертермии и α -частиц, генерируемых ^{239}Pu , было незначительным [36]. То есть наблюдается различие в действии редко- и плотноионизирующего излучения: повышенная температура увеличивает лишь чувствительность к редкоионизирующему фотонному излучению.

Схожие данные о том, что радиосенсибилизационный эффект гипертермии проявляется лишь в случае примерно одновременного воздействия данными факторами, получили авторы [37, 38], облучавшие рентгеновским излучением мышей с остеосаркомой Риджвея, подвергнутой локальному нагреванию. При этом, примерно в то же время, было проведено исследование авторов [39], в котором с помощью локальной гипертермии, вызываемой горячим воздухом, микроволнами или их комбинацией, была предпринята попытка увеличить эффективность лучевой терапии метастатических опухолей. Однако данная терапия показала свою эффективность не для всех пациентов.

Относительно недавнее исследование авторов [40] на мышках показало повышение эффективности γ -лучевой терапии при помощи умеренной гипертермии на фоне длительного приёма тирапамина. Комбинированное применение указанных трёх факторов повышало выраженность ответа опухоли и подавляло её метастатический потенциал.

Зачастую при комбинированном воздействии по некоторым параметрам наблюдается синергизм или аддитивность эффектов, а по некоторым – явный антагонизм. Так, авторы [4] подвергли белых крыс совместному воздействию гербицида тетраметилурамдисульфида и инкорпорированного облучения ^{226}Ra , претерпевающего распад с испусканием α -частиц [41]. Такое комбинированное воздействие вызывало синергический эффект по критерию гибели крыс в 1–3 поколениях, однако в четвертом помете гибель новорожденных крыс при комбинированном действии на родителей данных факторов носила уже явно антагонистический характер [4].

А вот комбинация пестицида хлорофоса и инкорпорации ^{90}Sr продемонстрировала аддитивность по степени лимфоцитопении у крыс [22].

Многообразие и неоднозначность эффектов при комбинированном воздействии ионизирующего излучения затрудняют их систематизацию, на что прямо указывают авторы обзора [22]. Наиболее явно это прослеживается при анализе влияния состава рациона на вероятность развития радиационно-индуцированной онкологии: фактор питания может проявлять себя как индуктор, так и ингибитор радиационного канцерогенеза. В обзоре [22] указывается, что антиканцерогенным эффектом могут обладать антиоксиданты различной природы, а также ингибиторы протеаз из соевых бобов.

Обсуждая антиканцерогенный эффект антиоксидантов, необходимо помнить, что имеются сообщения о том, что данные вещества могут при ряде обстоятельств способствовать пролиферации клеток злокачественных новообразований [42]. Однако, ввиду того, что лучевое поражение сопровождается выраженным окислительным стрессом, проявляющимся, главным образом, в развитии каскада реакций перекисного окисления липидов [43] (в частности, уже можно говорить, что значительную долю в развитии так называемого радиационно-индуцированного некроза играет клеточная гибель по механизму ферроптоза [44], характеризующаяся выра-

женным окислительным стрессом [45–47]), возможность того, что восстановительные свойства антиоксидантов могут поспособствовать канцерогенезу, представляется крайне низкой.

Многообразие эффектов наблюдается и при комбинированном воздействии ионизирующего и СВЧ-излучения, здесь выявлялся и антагонизм, и аддитивность, и синергизм [22].

Необходимо также указать, что большинство работ посвящено изучению эффектов редкоионизирующего излучения, в то время как эффекты плотноионизирующего зачастую кардинальным образом отличаются от них. Поэтому прямая экстраполяция закономерностей, полученных в экспериментах с использованием редкоионизирующего излучения, недопустима применительно к плотноионизирующему. Для выявления закономерностей, свойственных воздействию последнего, обязательно проведение соответствующих экспериментов.

Усиление эффектов ионизирующего излучения при комбинированном воздействии с другими факторами

Аддитивный и синергический эффекты наблюдаются при комбинировании воздействия ионизирующего излучения с тяжёлыми металлами [22, 27, 33, 48]. К примеру, комбинированное воздействие γ -излучения и солей ртути приводит к более выраженному угнетению сперматогенеза, чем при действии данных факторов по отдельности, снижению содержания РНК в семенниках, нарушению соотношения ДНК в семенниках и крови [22]. Поступление в растения свинца заметно усиливает мутагенный эффект повышенного радиоактивного фона в 30-километровой зоне от Чернобыльской АЭС [49]. На культуре фибробластов был показан синергический эффект при совместном влиянии γ -излучения и кадмия на образование двуцепочечных разрывов ДНК и образование 8-гидроксигуанина [50].

Говоря про комбинированное воздействие тяжёлых металлов и ионизирующего излучения, необходимо помнить, что многие радионуклиды, например, радий, уран, плутоний, америций и пр., являются тяжёлыми металлами. Поэтому эффекты, наблюдающиеся при их инкорпорации – это результат совместного действия ионизирующего излучения и химического отравления данными металлами. Поэтому разработка контрмер, направленных на нивелирование последствий влияния данных элементов на организм, должна включать в себя как радиопротекторный или радиомодифицирующий компонент, так и механизм вывода тяжёлых металлов из организма.

Проблема поиска эффективных средств против воздействия подобных элементов особенно актуализировалась в связи с увеличившемся использованием боеприпасов, содержащих обеднённый уран. Известно, что на территориях, где проходили конфликты с использованием данных вооружений, в скором времени наблюдалось увеличение онкологических заболеваний. Об увеличении онкологической заболеваемости в начале XXI века сообщают исследования населения Сербии [51, 52] и Ирака [53]. На территориях обеих стран велика встречаемость рака лёгких [54, 55]. Но здесь необходимо указать, что многие авторы в этиологии данного вида рака большую долю вклада определяют курению [53, 56].

Если говорить о вкладе курения в развитие радиационно-индуцированного рака, то здесь необходимо упомянуть работы [57, 58], в которых продемонстрированы аддитивность и синергизм частоты возникновения рака у курящих людей, подвергавшихся облучению в малых дозах. Экспе-

рименты на животных подтвердили данные о возрастании опухолеобразования при комбинированном действии табачного дыма и ионизирующего излучения [59].

Достаточно широко распространено заблуждение о том, что употребление алкоголя способно в некоторой степени защитить от действия ионизирующего излучения, в то время как хроническое употребление алкоголя снижает радиоустойчивость организма [22]. Аспект совместного действия ионизирующего излучения и употребления алкоголя подробно рассмотрен в работе [60].

Авторы [61] предложили использовать ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб для повышения эффективности лучевой терапии рака простаты. В данном исследовании целекоксиб повышал эффект лучевой терапии в концентрациях только, превосходящих 25 мкМ. При этом авторы [61] предполагают, что механизм цитотоксического действия в данном случае независим от белка Вах. При этом необходимо указать, что в концентрациях менее 25 мкМ целекоксиб уже проявлял себя как радиосенсибилизатор для нормальных эпителиальных клеток простаты, не показав данного эффекта в этих концентрациях для клеток карциномы простаты [48].

При разработке химических средств повышения эффективности лучевой терапии внимание следует уделять природным соединениям, обладающим цитотоксическим эффектом. В качестве примера такового можно привести белок-переносчик электронов с третьего комплекса митохондриальной дыхательной цепи на четвертый – цитохром-С, который, попадая в цитоплазму и связываясь там с проапоптотическим фактором Араф-1, запускает каскад реакций, приводящих к гибели клетки [62]. Помимо свободного цитохрома-С целесообразно также использовать его комплекс с входящим в состав внутренней мембраны митохондрий фосфолипидом кардиолипином. Данный комплекс обладает липопероксидазной активностью, которая может привести к гибели клетки [63]. С помощью цитохрома-С или его комплекса с кардиолипином, вероятно, можно повысить эффективность лучевой терапии онкологических заболеваний.

При этом, скорее всего, применение экзогенного комплекса цитохрома-С с кардиолипином поспособствует запуску клеточной гибели по механизму ферроптоза, в то время как свободный цитохром-С в цитоплазме запускает гибель по механизму апоптоза. Однако применение свободного цитохрома-С для запуска апоптоза раковых клеток затруднено в связи с высокой экспрессией в них белка теплового шока 27 [64]. Он связывается с цитохромом-С, препятствуя его взаимодействию с Араф-1 [65]. Так проявляется один из способов защиты клетки от нежелательного апоптоза [64, 66]. Блокировать в раковых клетках экспрессию белка теплового шока 27 возможно с помощью доставки в них его супрессоров. Так, с помощью липосомального вектора или вирусного капсида можно доставлять в раковые клетки РНК, комплементарные транскриптам гена белка теплового шока 27 и таким образом блокировать его экспрессию посредством РНК-интерференции [67]. Механизм данного явления подробно описан в обзорах [68, 69]. Вместо указанных РНК можно по принципу ДНК-вакцины [70] использовать ДНК, с которой эти РНК будут транскрибироваться. Подробнее проблемы использования цитохрома-С в качестве противоракового средства описаны в обзоре [71].

Многие химические агенты способны усугубить последствия облучения, в качестве примера таковых можно привести бензол, ацетон, формальдегид, различные пероксиды [22].

В XX веке было поведено относительно много работ по комбинированному воздействию ионизирующе-

го и неионизирующего излучения электромагнитной природы. Но прийти к конкретному и четкому выводу по данному вопросу не удалось. В обзоре [22] упоминаются исследования, в ходе которых не удалось выявить выраженных отклонений от нормы в состоянии здоровья людей, подвергающихся комбинированному воздействию рентгеновского и СВЧ-излучения. Но при этом приводятся сведения о том, что совместное воздействие микроволн нетепловой интенсивности (40 мкВт/см² в течение 5 мин) и γ -излучения (в дозе 0,36 Гр) на куриные эмбрионы привело к нарушению импринтинга. При этом комбинированное воздействие данных факторов носило синергический характер [22].

В эксперименте на мышах был показан синергический эффект при комбинированном воздействии рентгеновского и СВЧ-излучения по критерию снижения иммунологической активности организма по титру лизоцима. Данное комбинированное воздействие привело к снижению фертильности самок (при этом облучение одним видом излучения приводило к повышению фертильности). Клинико-физиологическое обследование работниц, подвергавшихся в производственных условиях комбинированному действию волн СВЧ-диапазона малой интенсивности и мягкого рентгеновского излучения, показало снижение интенсивности захвата йода щитовидной железой, наличие антитиреоидных аутоантител, снижение уровня белково-связанного йода, повышенное содержание холестерина и β -липопротеидов на фоне некоторого нарушения подвижности корковых процессов. Было сделано предположение, что основной вклад в данные эффекты вносят микроволны, однако эффект комбинированного воздействия может носить и синергический характер: работниц, подвергшихся только воздействию микроволн, не было [22].

Гипертермия способна увеличить эффект от действия ионизирующего излучения, однако поиск такого соотношения данных факторов, которое даст синергический эффект, весьма сложен, но возможен. Здесь важно учитывать, что при снижении дозы (или мощности дозы) излучения максимальный синергический эффект будет наблюдаться при более низкой температуре [22, 27, 32].

Комбинированное воздействие ионизирующего и ультрафиолетового излучений может иметь как антагонистический, так и аддитивный или синергический эффект [22]. Синергическое взаимодействие данных факторов было показано на культивируемых клетках китайского хомячка [72] и *Escherichia coli* [73]. Аддитивный эффект для данного типа воздействия описан авторами [74] на диплоидной культуре дрожжей в фазе логарифмического роста (при этом для гаплоидной культуры показан антагонистический эффект [75]).

Комбинированное воздействие ультрафиолетовым и α -излучением показало и аддитивный, и синергический, и антагонистический эффекты, в зависимости от доз и интенсивности излучений. При этом кривые доза–эффект после облучения клеток α -частицами с последующим воздействием ультрафиолета продемонстрировали осцилляции выживаемости с различающимися максимумами и минимумами [22].

В развитии негативных последствий облучения в организме большую роль играет фактор стресса [22, 76, 77]. Показано, что стресс усиливает вызванное ионизирующим излучением снижение способности организма животного к антителогенезу [3].

Комбинирование внешнего или внутреннего облучения и стресса оказывает существенное влияние на состояние мембран эритроцитов крыс и распределение

эритроцитов по стойкости. Были обнаружены структурно-функциональные изменения в симпатно-адреналовой системе у крыс, облучённых в дозах 0,5 и 1,0 Гр и подвергшихся спустя 2 ч эмоциональному стрессу [22].

Большое внимание уделяется изучению особенностям биологических реакций в условиях космического полёта, когда организм подвергается комбинированному воздействию большого числа факторов: невесомости, вибрациям и шуму, гипомagnetизму и облучению. В наземных условиях стараются максимально адекватно смоделировать условия космического полёта [22, 78], что позволяет получить соответствующие данные.

Если говорить о влиянии невесомости, то величина и характер её комбинирования с действием ионизирующего излучения зависят от облучаемого объекта, анализируемого теста, дозы облучения и продолжительности пребывания в невесомости [8, 22].

Комбинирование шума и ионизирующего излучения носит взаимоусиливающий характер. Максимальный синергический эффект обнаружен при облучении рентгеновским излучением со средней энергией 73 кэВ и воздействии звуком громкостью 90 дБ: увеличивалось число хромосомных перестроек, исчезала фертильность [22].

Авторы [79] подвергали обезьян воздействию γ -излучения, раскачивая их с частотой не более 0,3 Гц, обнаружив почти двукратное снижение дозы γ -излучения, вызывающее рвоту у половины животных, под действием такого раскачивания. Эксперименты на мышках, подвергавшихся длительному вращению и облучению, показали небольшое снижение выживаемости после 11-суточного вращения и её увеличение после 21-суточного вращения по сравнению с облучёнными животными, не подвергнутыми вращению [80]. Авторы [81] на крысах показали, что большое значение имеет последовательность воздействия и временной интервал между вибрацией и облучением: изменение состояния ядер нейронов наиболее выражено при действии вибрации после облучения (10–200 Гр).

Несмотря на то, что механизм действия наиболее эффективных радиопротекторных средств основан на создании гипоксии в тканях [23], хроническая гипоксия приводит к усугублению эффектов лучевого поражения [22]. Хроническая гипоксия в комбинации с краиникаудальным воздействием γ -излучения вызывала у крыс расстройства нервной системы, проявившиеся в общем треморе, судорогах, маневренных движениях и т.п. Аналогичный результат был получен при хроническом перегревании крыс с воздействием γ -излучения в дозе 62,5 Гр на голову крыс [82].

Факторы с антагонистическими эффектами при комбинированном воздействии с ионизирующим излучением

Ряд факторов вызывает снижение эффектов действия ионизирующего излучения. К таковым можно отнести, например, относительно кратковременную гипоксию [22, 83]. Так, именно гипоксия лежит в основе действия многих радиозащитных препаратов, таких как индралин [23].

Ранее проводились исследования по изучению влияния состояния гипоксии на эффективность ряда радиозащитных препаратов. Их результаты обобщены и проанализированы в работах [26, 83, 84].

Снижение негативных последствий облучения может наблюдаться под действием угарного газа, однако здесь конечный эффект определялся соотношением доз радиации, концентрации СО и продолжительности воздействия им; то же самое можно отнести и к цианидам [22].

При комбинированном воздействии на многие биологические модели ионизирующего излучения и видимого света наблюдался выраженный антагонистический эффект, схожий с таковым при комбинированном воздействии ультрафиолетового и видимого излучения. Восстановление клеток от повреждений под действием света называют фотореактивацией. Оно обусловлено тем, что образовавшиеся при действии ультрафиолета пиримидиновые димеры в ДНК разрушаются под действием ферментов ДНК-фототиаз. Они, улавливая энергию видимого света, используют её для разрушения ковалентных связей между азотистыми основаниями ДНК, восстанавливая таким образом первоначальную структуру [85, 86].

Явление фотореактивации было обнаружено у дрожжей, подвергнутых действию ионизирующего излучения [87], и облучённых бактерий [22]. Многие данные свидетельствовали о том, что природа фотореактивируемых повреждений при действии ионизирующих излучений та же самая, что и при действии ультрафиолета [22]. Таким образом, воздействие видимого света после действия ионизирующего излучения может смягчить его последствия.

Но необходимо иметь в виду, что у плацентарных млекопитающих, в т.ч. у человека, ДНК-фототиазы, способные репарировать двуцепочечную ДНК, отсутствуют [88]. Поэтому данные об антагонизме эффектов при комбинированном воздействии ионизирующего излучения и видимого света нельзя переносить ни на людей, ни на большинство сельскохозяйственных животных. Однако разрабатываются средства на основе бактериальных фототиаз для возможности запуска процесса фоторепарации у человека [89, 90]. Применение данных средств может снизить вероятность развития радиационно-индуцированного рака кожи или сетчатки глаза. Поэтому их разработка представляется весьма актуальной задачей.

Однако облучение светом в видимом диапазоне может способствовать снижению эффектов лучевого поражения и в клетках высших животных. Так, авторы [91] сообщают, что как предварительное, так и последующее облучение мышечных фибробластов красным гелий-неоновым лазером (633 нм) перед воздействием γ -излучения или протонного пучка приводят к увеличению выживаемости клеток. Механизм данного эффекта не раскрыт. С высокой долей вероятности он отличен от механизма фоторепарации ввиду отсутствия ДНК-фототиаз в используемых авторами [91] клетках и того, что ДНК-фототиазы используют энергию не красного, а синего света [88]. Скорее всего, воздействие лазера вызывает определённые перестройки метаболизма клеток, приводящие к увеличению их радиорезистентности.

Антагонистический эффект при совместном действии с ионизирующим излучением иногда может проявлять и ультрафиолетовое излучение. Так, антагонизм для данного типа воздействия описан авторами [75] на гаплоидной культуре дрожжей в фазе логарифмического роста (при этом для диплоидной культуры показан аддитивный эффект [74]).

Постоянные магнитные поля снижают тяжесть лучевого поражения, причём их защитное действие тем больше, чем позднее происходило облучение после воздействия магнитного поля [22].

Большое влияние на тяжесть лучевого поражения может оказать биологический фактор. К примеру, показано, что заселённость кишечника бактериями, продуцирующими лактат и индолные соединения, обеспечивает кишечную и гемопоэтическую радиозащиту [92].

Достаточно велико число работ, посвящённых изучению взаимодействия эффектов облучения и применения различных вакцин. Так, вакцина, состоящая из бактериального эндотоксина, повышала выживаемость облучённых животных [93].

Однако часто вакцинация некоторыми вакцинами, например туляреминой, противотифозной или противочумной, непосредственно до облучения приводит к усилению лучевого синдрома. В целом же, влияние вакцинации на радиационные повреждения организма различно в зависимости от типа вакцины (способов получения и очистки), а также от доз и последовательности действия факторов и интервала времени между ними [22].

Авторы [94], изучая вакцины против классической чумы свиней и сибирской язвы, показали, что вакцинация свиней и овец за 30–60 сут до внешнего воздействия γ -излучения повышает радиорезистентность и выживаемость животных при острой лучевой болезни. Но вакцинация против классической чумы свиней и сибирской язвы в разгар острого лучевого поражения отягощают течение лучевой болезни, увеличивая число погибших животных.

Вакцинация овец против лихорадки долины Рифт ослабленным штаммом до и после внешнего воздействия γ -излучения с произведённым далее заражением патогенным штаммом продемонстрировала повышение на 45,7% выживаемости вакцинированных животных. Методом селезёночных эндоколоний на линейных мышцах установлено, что противолучевое действие данной вакцины связано со стимуляцией пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга [95].

Различные яды природного происхождения могут как усугублять, так и ослаблять течение лучевой болезни [22].

Весьма сложна зависимость выживаемости мышей после комбинированного воздействия γ -излучения и змеиных ядов, введённых за 30 мин до облучения. В зависимости от соотношения доз и типа используемого яда были получены как радиозащитный, так и радиосенсибилизирующий эффект, а в определённом диапазоне доз ионизирующего излучения вероятность гибели мышей имела выраженный минимум [22].

В обзоре [22] сообщается об отчётливо выраженном (при введении за 24 ч до облучения) радиозащитном действии пчелиного яда, которое не проявляется, если

вводить яд мышам за 30 мин или непосредственно перед облучением. Для реализации радиозащитного эффекта яда важное значение имеет доза облучения, а радиозащитный эффект осуществляется по-разному у животных, подвергнутых облучению при различной мощности дозы [22].

Продукты пчеловодства проявляют радиозащитные свойства, о чём сообщается в обзоре [96]. Авторы [97] сообщают о радиозащитном действии мёда в комбинации с препаратом хлорофилла. О радиозащитных свойствах хлорофилла [98, 99] и водорастворимого продукта его омыления – хлорофиллина – также сообщалось ранее [100–102]. Данные исследования посвящены разработке нетоксичных радиозащитных средств. Однако на настоящий момент нет ни одного сообщения о разработке радиопротектора, который был бы достоверно сильнее чрезвычайно химически токсичных разработанного на Западе амифостина [103] или созданного в СССР индралина [23].

Тематика непосредственно радиозащитных препаратов (в т.ч. натуральных малотоксичных или нетоксичных средств) в последнее время набирает всё большую актуальность, по ней написаны соответствующие обзоры [104–110], поэтому останавливаться на ней в данной работе нет смысла.

Однако в данное время по-настоящему эффективный, но нетоксичный радиопротектор ещё не разработан. Ввиду высокой химической токсичности эффективных радиопротекторов [103, 109, 111] крайне актуальным направлением представляется поиск средств, нацеленных на снижение негативных последствий применения указанных препаратов без снижения их радиопротекторных свойств.

Наиболее эффективный отечественный радиопротектор индралин, известный под названием «препарат Б-190», вызывает повышение артериального давления, снижение частоты сердечных сокращений, вследствие чего он противопоказан при артериальной гипертензии, расстройствах сердечного ритма и проводимости, ишемической болезни сердца, тиреотоксикозе, сахарном диабете, органических изменениях в центральной нервной системе [23].

Авторы патента [112] предложили способ снижения нежелательных побочных эффектов препарата Б-190 (индралина) с помощью моно- или динитратов сорбитола, оказывающих сосудорасширяющее действие.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бекман И.Н. Атомная и ядерная физика: радиоактивность и ионизирующие излучения: Учебник для бакалавриата и магистратуры. М.: Юрайт, 2016. 399 с.
2. Лысенко Н.П., Пак В.В., Рогожина Л.В., Кусурова З.Г. Радиобиология: Учебник / Под ред. Н.П.Лысенко, В.В.Пака. СПб.: Лань, 2019. 572 с.
3. Суринов Б.П., Карпова Н.А. Сочетанное воздействие ионизирующей радиации и стресса на антителогенез у мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т.36. №3. С. 359–364.
4. Мухин И.Е., Боровикова Н.М., Сватков В.И., Наговицына Л.И. Трансформация равных биологических эффектов радия-226 и ТМТД при их сочетании хроническом поступлении трём поколениям белых крыс / Под ред. А.Н.Либермана // Гигиеническая оценка факторов радиационной и нерадиационной природы и их комбинаций. Л.: Минздрав РСФСР, 1976. С. 77–83.
5. Иваницкая Н.Ф. Оценка сочетанного действия ионизирующего излучения и руты на репродуктивную функцию животных // Гигиена и санитария. 1991. №12. С. 48–51.
6. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Померанцев Н.А. Радиация. Авиация. Человек (Очерки практической радиобиологии человека): Монография. М.: ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2024. 388 с.
7. Ushakov I.B., Antipov V.V., Fyodorov V.P., Gorlov V.G. Analyzing the Combined Effects of Multiple Space Flight Factors (Space Biology and Medicine). Vol. III. Book 2. Reston: AIAA, 1996. P. 445–473.
8. Ушаков И.Б., Антипов В.В., Федоров В.П., Горлов В.Г. Комбинированное действие факторов космического полета. Гл. 21. Человек в космическом полете // Космическая биология и медицина. М.: Наука, 1998. С. 291–353.
9. Ушаков И.Б. Комбинированные воздействия в экологии человека и экстремальной медицине. М.: Издатцентр, 2003. 442 с.
10. Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих. М.: Наука, 2007. 493 с.
11. Штемберг А.С., Ушаков И.Б., Шафиркин А.В. Физиология: реактивность и резистентность организма млекопитающих: Учебник для вузов. М.: Юрайт, 2019. 471 с.
12. Кабачки С.А., Архипов О.П., Лукашенко М.Л. Особенности радиолиза воды и водных растворов H_2 и O_2 при действии смешанного α, γ -излучения с высокой долей нейтронного компонента // Химия высоких энергий. 2013. Т.47. №4. С. 251–255. doi: 10.7868/S002311971304008X.
13. Forster J.C., Douglass M.J.J., Phillips W.M., Bezak E. Monte Carlo Simulation of the Oxygen Effect in DNA Damage Induction by Ionizing Radiation // Radiation Research. 2018. V.190. No.3. P. 248–261. doi: 10.1667/RR15050.1. PMID: 29953346.
14. Мусабаева Л.И., Головкин В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 88–94.
15. Южаков В.В., Севаньяева Л.Е., Ульяненко С.Е., Яковлева Н.Д., Кузнецова М.Н., Цыганова М.Г., Фомина Н.К., Ингель И.Э., Лычагин А.А. Эффективность фракционированного воздействия γ -излучения и быстрых нейтронов на саркому М-1 // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53. №3. С. 267–279. doi: 10.7868/S0869803113020148.
16. Чойзионов Е.Л., Чижевская С.Ю., Грибова О.В. Нейтронно-фотонная терапия в комбинированном лечении больных раком щитовидной железы // Российский онкологический журнал. 2019. Т.24. №1–2. С. 58.
17. Киселёв М.А. Комбинированное применение нейтронного и синхротронного излучения для исследования влияния диметилсульфоксида на структуру и свойства мембраны дипальмитоилфосфатидилхолина // Кристаллография. 2007. Т.52. №3. С. 554–559.

18. Zatz L.M. The Radioprotective Effects of Combined Hypoxia and AET in Mice // *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine*. 1963. No.6. P. 105-115. doi: 10.1080/09553006314550101. PMID: 14003294.
19. Pospisil M., Netikova J. A Radioprotective Effect of Calcium Chloride in Combination with Cystamine, Mexamine, and Hypoxemic Hypoxia in Mice // *Strahlentherapie*. 1976. V.151. No.5. P. 463-469. PMID: 1273880.
20. Allalunis-Turner M.J., Walden T.L., Jr., Sawich C. Induction of Marrow Hypoxia by Radioprotective Agents // *Radiation Research*. 1989. V.118. No.3. P. 581-586. PMID: 2543028.
21. Groves A.M., Williams J.P. Saving Normal Tissues – a Goal for the Ages // *International Journal of Radiation Biology*. 2019. V.95. No.7. P. 920-935. doi: 10.1080/09553002.2019.1589654. PMID: 30822213.
22. Петин В.Г., Дергачева И.П., Журавковская Г.П. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды // *Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2001. №12. С. 117-134.
23. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противоволновые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Минздрав России, 1994. 436 с.
24. Трипицына Г.А., Пряхин Е.А., Осипов Д.И., Егорейченков Е.А., Рудольфсен Г., Тейен Х.-К., Сневе М., Аксеев А.В. Реакция эритропоэза на трипаносомную инвазию у рыб, обитающих в радиоактивно загрязненной реке Теча // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019. Т.59. №1. С. 82-93. doi: 10.1134/S0869803119010119.
25. Petin V.G., Komarov V.P., Skvortsov V.G. Combined Action of Ultrasound and Ionizing Radiation on Yeast Cells // *Radiation and Environmental Biophysics*. 1980. V.18. No.1. P. 45-55. doi: 10.1007/BF01324373. PMID: 7003646.
26. Табукашвили Р.И., Ушаков И.Б., Антипов В.В. Роль лизосом в механизмах устойчивости и адаптации (Проблемы космической биологии. Т.71). М.: Наука, 1991. 214 с.
27. Петин В.Г., Журавковская Г.П. Влияние интенсивности действующих агентов на проявление синергического взаимодействия // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2015. Т.55. №6. С. 598-606. doi: 10.7868/S0869803115060107.
28. Scheie A.A., Assev S., Rolla G. Combined Effect of Xylitol, NaF and ZnCl₂ on Growth and Metabolism of *Streptococcus Sobrinus* OMZ 176 // *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 1988. V.96. No.9. P. 761-767. doi: 10.1111/j.1699-0463.1988.tb00942.x. PMID: 3166805.
29. Maehara H., Iwami Y., Mayanagi H., Takahashi N. Synergistic Inhibition by Combination of Fluoride and Xylitol on Glycolysis by Mutans Streptococci and its Biochemical Mechanism // *Caries Research*. 2005. V.39. No.6. P. 521-528. doi: 10.1159/000088190. PMID: 16251799.
30. Petin V.G., Komarov V.P. Mathematical Description of Synergistic Interaction of Hyperthermia and Ionizing Radiation // *Mathematical Biosciences*. 1997. V.146. No.2. P. 115-130. doi: 10.1016/S0025-5564(97)00078-3. PMID: 9348742.
31. Петин В.Г., Журавковская Г.П., Комарова Л.Н. Радиобиологические основы синергических взаимодействий в биосфере. М.: ГЕОС, 2012. 219 с.
32. Петин В.Г., Комарова Л.Н. Значимость синергического взаимодействия ионизирующего излучения и других вредных факторов для усиления последствий чернобыльской аварии // *Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2006. Т.15. №1-2. С. 85-113.
33. Толкаева М.С., Филимонова А.Н., Воробей О.А., Евстратова Е.С., Петин В.Г. Закономерности проявления синергического взаимодействия тяжелых металлов с гипертермией или ионизирующим излучением // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.60. №5. С. 524-531. doi: 10.31857/S0869803120050094.
34. Namiki M. Effect of Combined Action of Ionizing Radiation and Fluoride Ion on Lethality of Microorganisms // *Journal of Radiation Research*. 1967. V.8. No.1. P. 1-13. doi: 10.1269/jrr.8.1. PMID: 4864760.
35. Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells // *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology*. 1974. V.13. No.3. P. 241-248. doi: 10.3109/02841867409129880. PMID: 4859562.
36. Petin V.G., Berdnikova I.P. Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Yeast Cells of Different Species // *Radiation and Environmental Biophysics*. 1979. V.16. No.1. P. 49-61. doi: 10.1007/BF01326896. PMID: 382233.
37. Hahn E.W., Alfieri A.A., Kim J.H. Increased Cures Using Fractionated Exposures of X Irradiation and Hyperthermia in the Local Treatment of the Ridgey Osteogenic Sarcoma in Mice // *Radiology*. 1974. V.113. No.1. P. 199-202. doi: 10.1148/113.1.199. PMID: 4529077.
38. Alfieri A.A., Hahn E.W., Kim J.H. The Relationship between the Time of Fractionated and Single Doses of Radiation and Hyperthermia on the Sensitization of an *in Vivo* Mouse Tumor // *Cancer*. 1975. V.36. No.3. P. 893-903. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<893::aid-cnrcr2820360310>3.0.co;2-u. PMID: 1058737.
39. Brenner H.J., Yerushalmi A. Combined Local Hyperthermia and X-Irradiation in the Treatment of Metastatic Tumours // *British Journal of Cancer*. 1976. V.33. No.1. P. 91-95. doi: 10.1038/bjc.1976.9. PMID: 1252331.
40. Masunaga S., Liu Y., Sakurai Y., Tanaka H., Suzuki M., Kondo N., Maruhashi A., Ono K. Usefulness of Combined Treatment with Continuous Administration of Tirapazamine and Mild Temperature Hyperthermia in Gamma-Ray Irradiation in Terms of Local Tumour Response and Lung Metastatic Potential // *International Journal of Hyperthermia: the Official Journal of EUROPEAN Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2012. V.28. No.7. P. 636-644. doi: 10.3109/02656736.2012.714517. PMID: 22946564.
41. Benedik L. Evaluation of Procedures for ²²⁶Ra Determination in Samples with High Barium Concentration by Alpha-Particle Spectrometry // *Applied Radiation and Isotopes: Including Data, Instrumentation and Methods for Use in Agriculture, Industry and Medicine*. 2016. No.109. P. 210-213. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.11.089. PMID: 26671792.
42. Журавлёв А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. М.: Белье альфы, 2014. 304 с.
43. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 282 с.
44. Lei G., Zhang Y., Koppula P., Liu X., Zhang J., Lin S.H., Ajani J.A., Xiao Q., Liao Z., Wang H., Gan B. The Role of Ferroptosis in Ionizing Radiation-Induced Cell Death and Tumor Suppression // *Cell Research*. 2020. No.30. P. 146-162. doi: 10.1038/s41422-019-0263-3. PMID: 31949285.
45. Wu Y., Zhou S., Zhao A., Mi Y., Zhang C. Protective Effect of Rutin on Ferroptosis-Induced Oxidative Stress in Aging Laying Hens through Nrf2/HO-1 Signaling // *Cell Biology International*. 2023. V.47. No.3. P. 598-611. doi: 10.1002/cbin.11960. PMID: 36375853.
46. Huang L., Bian M., Lu S., Wang J., Yu J., Jiang L., Zhang J. Engeletin Alleviates Erastin-Induced Oxidative Stress and Protects Against Ferroptosis Via Nrf2/Keap1 Pathway in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells // *Tissue & Cell*. 2023. No.82. P. 102040. doi: 10.1016/j.tice.2023.102040. PMID: 36857798.
47. Li D., Tian L., Nan P., Zhang J., Zheng Y., Jia X., Gong Y., Wu Z. CerS6 Triggered by high Glucose Activating the TLR4/IKKbeta Pathway Regulates Ferroptosis of LO2 Cells through Mitochondrial Oxidative Stress // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2023. No.572. P. 111969. doi: 10.1016/j.mce.2023.111969. PMID: 37230220.
48. Ohneseit P.A., Krebichl G., Dittmann K., Kehlbach R., Rodemann H.P. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Activity by Celecoxib does not Lead to Radiosensitization of Human Prostate Cancer Cells *in vitro* // *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007. V.82. No.2. P. 229-238. doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.018. PMID: 17207548.
49. Ильдербасев О.З., Талдыбаев Ж.С., Рахымжанова С.О., Чуленбаева Л.Е., Ильдербасева Г.О. Комбинированное воздействие радиации и угольно-породной пыли на перекисное окисление липидов // *Перший незалежний науковий вісник*. 2015. №5. С. 8-12.
50. Grygoryev D., Moskalenko O., Zimbrick J.D. Non-Linear Effects in the Formation of DNA Damage in Medaka Fish Fibroblast Cells Caused by Combined Action of Cadmium and Ionizing Radiation // *Dose-Response: a Publication of International Hormesis Society*. 2008. V.6. No.3. P. 283-298. doi: 10.2203/dose-response.07-012.Grygoryev. PMID: 19020653.
51. Mihajlovic J., Pechlivanoglou P., Miladinov-Mikov M., Zivkovic S., Postma M.J. Cancer Incidence and Mortality in Serbia 1999-2009 // *BMC Cancer*. 2013. No.13. P. 18. doi: 10.1186/1471-2407-13-18. PMID: 23320890.
52. Ignjatovic A., Stojanovic M., Milosevic Z., Anđelkovic Apostolovic M., Filipovic T., Rancic N., Markovic R., Topalovic M., Stojanovic D., Otasevic S. Cancer of Unknown Primary – Incidence, Mortality Trend, and Mortality-to-Incidence Ratio is Associated with Human Development Index in Central Serbia, 1999-2018: Evidence from the National Cancer Registry // *European Journal of Cancer Care*. 2022. V.31. No.1. P. e13526. doi: 10.1111/ecc.13526. PMID: 34672038.
53. Ibrahim S., Ahmed H., Zangana S. Trends in Colorectal Cancer in Iraq Over Two Decades: Incidence, Mortality, Topography and Morphology // *Annals of Saudi Medicine*. 2022. V.42. No.4. P. 252-261. doi: 10.5144/0256-4947.2022.252. PMID: 35933610.
54. Al-Hashimi M.M., Wang X.J. Trend Analysis of Lung Cancer Incidence Rates in Ninawa Province, Iraq, from 2000 to 2010 – Decrease and Recent Stability // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. V.15. No.1. P. 385-390. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.1.385. PMID: 24528061.
55. Cavic M., Kovacevic T., Zaric B., Stojiljkovic D., Korda N.J., Rancic M., Jankovic R., Radosavljevic D., Stojanovic G., Spasic J. Lung Cancer in Serbia // *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2022. V.17. No.7. P. 867-872. doi: 10.1016/j.jtho.2022.04.010. PMID: 35750454.
56. Pesut D., Basara H.Z. Cigarette Smoking and Lung Cancer Trends in Serbia – a Ten-Year Analysis // *Medicinski Pregled*. 2006. V.59. No.5-6. P. 225-229. doi: 10.2298/mpns0606225p. PMID: 17039903.
57. Archer V.E., Gillam J.D., Wagoner J.K. Respiratory Disease Mortality among Uranium Miners // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976. No.271. P. 280-293. doi: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb23123.x. PMID: 1069515.
58. Книжников В.А., Шевц И. Канцерогенность естественных альфа-радиоактивных нуклидов и роль химических компонентов минеральной пыли // *Под ред. Л.А.Буддакова, В.С.Книжникова // Методологические аспекты гигиенического исследования сочетанных и комбинированных воздействий. М.: Минздрав СССР, 1986. С. 102-115.*
59. Петин В.Г., Дергачева И.П., Романенко А.Г., Рябова С.В. Новая концепция оптимизации и прогнозирования эффектов синергизма при комбинированном воздействии химических и физических факторов окружающей среды // *Российский химический журнал*. 1997. Т.41. №3. С. 96-104.
60. Ушаков И.Б., Лапаев Э.В., Воронцова З.А., Должанов А.Я. Радиация и алкоголь (очерки радиационной наркологии, или алкогольный «Чернобыль»). Воронеж: Истоки, 1998. 248 с.
61. Handrick R., Ganswindt U., Faltin H., Goecke B., Daniel P.T., Budach W., Belka C., Jendrosseck V. Combined Action of Celecoxib and Ionizing Radiation in Prostate Cancer Cells is Independent of Pro-Apoptotic Bax // *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009. V.90. No.3. P. 413-421. doi: 10.1016/j.radonc.2008.10.021. PMID: 19038466.
62. Hannibal L., Tomasina F., Capdevila D.A., Demicheli V., Tò rtor V., Alvarez-Paggi D., Jemerson R., Murgida D.H., Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome c: Structure, Function, and Detection // *Biochemistry*. 2016. No.55. P. 407-428. doi: 10.1021/acs.biochem.5b01385. PMID: 26720007.
63. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Алексеев А.В. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома с с кардиолипином. Обзор // *Биохимия*. 2013. Т.78. №10. С. 1391-1404.
64. Rizvi S.F., Hasan A., Parveen S., Mir S.S. Untangling the Complexity of Heat Shock Protein 27 in Cancer and Metastasis // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2023. No.736. P. 109537. doi: 10.1016/j.abb.2023.109537. PMID: 36738981.
65. Bruey J.M., Ducasse C., Bonniaud P., Ravagnan L., Susin S.A., Diaz-Latoud C., Gurbuxani S., Arrigo A.P., Kroemer G., Solary E., Garrido C. Hsp27 Negatively Regulates Cell Death by Interacting with Cytochrome C // *Nature Cell Biology*. 2000. V.2. No.9. P. 645-652. doi: 10.1038/35023595. PMID: 10980706.
66. Bruey J.M., Paul C., Fromentin A., Hilpert S., Arrigo A.P., Solary E., Garrido C. Differential Regulation of HSP27 Oligomerization in Tumor Cells Grown *In Vitro* and *In Vivo* // *Oncogene*. 2000. V.19. No.42. P. 4855-4863. doi: 10.1038/sj.onc.1203850. PMID: 11039903.

67. Ромодин Л.А. Способ предотвращения инактивации клеточной гибели, вызываемой цитохромом C: Патент РФ №2811126 C1: МПК: C12N 15/113 (2010.01), C07K 14/80 (2006.01), C07K 14/47 (2006.01), A61K 38/17 (2006.01). Россия. Заявл. 16.05.2023. зарег. 11.01.2024
68. Minois N., Sykacek P., Godsey B., Kreil D.P. RNA Interference in Ageing Research – a Mini-Review // Gerontology. 2010. V.56. No.5. P. 496-506. doi: 10.1159/000277626. PMID: 20090308.
69. Bora R.S., Gupta D., Mukkur T.K., Saini K.S. RNA interference Therapeutics for Cancer: Challenges and Opportunities (Review) // Molecular Medicine Reports. 2012. V.6. No.1. P. 9-15. doi: 10.3892/mmr.2012.871. PMID: 22576734.
70. Tonheim T.C., Bogwald J., Dalmo R.A. What Happens to the DNA Vaccine in Fish? A Review of Current Knowledge // Fish & Shellfish Immunology. 2008. V.25. No.1-2. P. 1-18. doi: 10.1016/j.fsi.2008.03.007. PMID: 18448358.
71. Ромодин Л.А. К вопросу об использовании цитохрома c в качестве противоракового средства // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2021. №5. С. 6-13. doi: 10.36871/vet.zoo.bio.202105001.
72. Han A., Elkind M.M. Ultraviolet Light and X-Ray Damage Interaction in Chinese Hamster Cells // Radiation Research. 1978. V.74. No.1. P. 88-100. PMID: 566940.
73. Martignoni K.D., Smith K.C. The Synergistic Action of Ultraviolet and X Radiation on Mutants of *Escherichia Coli* K-12 // Photochemistry and Photobiology. 1973. V.18. No.1. P. 1-8. doi: 10.1111/j.1751-1097.1973.tb06385.x. PMID: 4582898.
74. Schneider E., Kiefer J. Interaction of Ionizing Radiation and Ultraviolet-Light in Diploid Yeast Strains of Different Sensitivity // Photochemistry and Photobiology. 1976. V.24. No.6. P. 573-578. doi: 10.1111/j.1751-1097.1976.tb06875.x. PMID: 798212.
75. Elkind M.M., Sutton H. Ultraviolet Mitigation of X-Ray Lethality in Dividing Yeast Cells // Science. 1958. V.128. No.3331. P. 1082-1083. doi: 10.1126/science.128.3331.1082-a. PMID: 13592291.
76. Ференц В.П., Прилипко В.А. Образ жизни населения, подвергшегося радиационному воздействию, как фактор, формирующий здоровье // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1991. №11. С. 45-46.
77. Антонов В.П. Чернобыль: психосоциальные аспекты медицинских последствий // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1991. №11. С. 49-50.
78. Slater J.V., Buckhold B., Tobias C.A. Space-Flight Enhancement of Irradiation Effects in the Flour Beetle, *Tribolium Confusum* // Radiation Research. 1969. V.39. No.1. P. 68-81. PMID: 5789049.
79. Mattsson J.L., Yochmowitz M.G. Radiation-Induced Emesis in Monkeys // Radiation Research. 1980. V.82. No.1. P. 191-199.
80. Фарбер Ю.В., Табакова Л.А., Шафиркин А.В. Исследование влияния длительного вращения на радиационное поражение организма // Космическая биология и космическая медицина. 1978. Т.12. №4. С. 46-50.
81. Фёдоров В.П., Ушаков И.Б. Кариометрическая оценка реакции нейронов коры мозга крыс на комбинированное действие ионизирующего излучения, продольных перегрузок и вибрации // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1987. Т.21. №3. С. 39-42.
82. Антипов В.В., Давыдов Б.И., Ушаков И.В., Фёдоров В.П. Действие факторов космического полёта на центральную нервную систему // Проблемы космической биологии. 1989. №66. С. 1-328.
83. Ушаков И.Б., Абрамов М.М., Хунданов Л.Л., Зуев В.Г. Радиопротекторы и гипоксия: механизмы комбинированной защиты. М.: Вооружение. Политика. Конверсия, 1996. 152 с.
84. Ушаков И.Б., Фёдоров В.П. Кислород. Радиация. Мозг: Структурно-функциональные паттерны. Воронеж: Научная книга, 2011. 330 с.
85. Nag S., DasSarma P., Crowley D.J., Hamawi R., Tepper S., Anton B.P., Guzman D., DasSarma S. Genomic Analysis of Haloarchaea from Diverse Environments, Including Permian Halite, Reveals Diversity of Ultraviolet Radiation Survival and DNA Photolyase Gene Variants // Microorganisms. 2023. V.11. No.3. P. 607. doi: 10.3390/microorganisms11030607. PMID: 36985181.
86. Cakilkaya B., Kavakli I.H., DeMirci H. The Crystal Structure of *Vibrio cholerae* (6-4) Photolyase Reveals Interactions with Cofactors and a DNA-Binding Region // The Journal of Biological Chemistry. 2023. V.299. No.1. P. 102794. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102794. PMID: 36528063.
87. Petin V.G., Komarov V.P. Photoreactivation of Damage Induced by Ionizing Radiation in Yeast Cells // Radiation and Environmental Biophysics. 1985. V.24. No.4. P. 281-286. doi: 10.1007/BF01210935. PMID: 3909208.
88. Vechtomova Y.L., Telegina T.A., Kritsky M.S. Evolution of Proteins of the DNA Photolyase/Cryptochrome Family // Biochemistry (Moscow). 2020. V.85. No.1. P. 131-153. doi: 10.1134/S000627920140072. PMID: 32087057.
89. Boros G., Kariko K., Muramatsu H., Miko E., Emri E., Hegedus C., Emri G., Remenyik E. Transfection of Human Keratinocytes with Nucleoside-Modified mRNA Encoding CPD-Photolyase to Repair DNA Damage // Methods in Molecular Biology. 2016. No.1428. P. 219-228. doi: 10.1007/978-1-4939-3625-0_14. PMID: 27236802.
90. Acosta S., Canclini L., Marizcurrena J.J., Castro-Sowinski S., Hernandez P. Photo-Repair Effect of a Bacterial Antarctic CPD-Photolyase on UVC-induced DNA Lesions in Human Keratinocytes // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2022. No.96. P. 104001. doi: 10.1016/j.etap.2022.104001. PMID: 36273708.
91. Восканян К.Ш., Мицын Г.В., Гаевский В.Н. Радиозащитное действие излучения гелий-неонового лазера на клетки фибробластов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. Т.41. №3. С. 32-36.
92. Yi Y., Lu W., Shen L., Wu Y., Zhang Z. The Gut Microbiota as a Booster for Radiotherapy: Novel Insights into Radio-Protection and Radiation Injury // Experimental Hematology & Oncology. 2023. V.12. No.1. P. 48. doi: 10.1186/s40164-023-00410-5. PMID: 37218007.
93. Горбунова Е.С., Мальцев В.Н., Тюрин Е.А. Исследование радиопротективных свойств антигенов шигелл // Радиобиология. 1981. Т.21. №4. С. 591-594.
94. Серeda A.Д., Балышев В.М., Грехова Н.В., Бударков В.А. Эффективность вакцинации животных против классической чумы свиней и сибирской язвы на фоне ионизирующего излучения // Ветеринария. 2023. №1. С. 28-33. doi: 10.30896/0042-4846.2023.26.1.28-32.
95. Бударков В.А., Грехова Н.В., Балышев В.М. Влияние ионизирующего излучения на свойства вакцины против лихорадки долины Рифт // Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. Т.29. №2. С. 49-56. doi: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-49-56.
96. 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. doi: 10.7868/S0869803113050160.
97. Пашкова Л.П., Цыганов А.В., Пономаренко Н.П. Повышение антибактериальных и радиозащитных свойств мёда // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2016. №4. С. 186-189.
98. Поздеев А.В., Лысенко Н.П. Повышение радиационной устойчивости организмов млекопитающих при применении препаратов хлорофилла в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды // Известия Международной академии аграрного образования. 2018. Т.42. №2. С. 60-62.
99. Поздеев А.В. Экспериментальное исследование содержания кортизола в крови при радиационном облучении // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2013. №7. С. 53-54.
100. Kumar S.S., Shankar B., Saini K.B. Effect of Chlorophyllin Against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes *in vitro* and *in vivo* // Biochimica et Biophysica Acta. 2004. V.1672. No.2. P. 100-111. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002. PMID: 15110092.
101. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In Vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells // Mutation Research. 1995. V.344. No.1-2. P. 73-78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1. PMID: 7565896.
102. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In Vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells // Mutation Research. 1994. V.320. No.4. P. 329-334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x. PMID: 7508558.
103. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome // Expert Opinion on Drug Safety. 2019. V.18. No.11. P. 1077-1090. doi: 10.1080/14740338.2019.1666104. PMID: 31526195.
104. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: a Mini-Review // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2022. V.14. No.2. P. 57-71. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21. PMID: 36034486.
105. Lang D.K., Singh H., Arora A., Arora R., Saini B., Arora S., Kaur R. Radioprotectors: Nature's Boon // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. 2021. V.21. No.20. P. 3074-3096. doi: 10.2174/1389557521666210120112814. PMID: 33494677.
106. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective // Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022. V.23. No.14. P. 1721-1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645. PMID: 35016594.
107. Zivkovic Radjevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation // International Journal of Radiation Biology. 2023. V.99. No.6. P. 594-603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308. PMID: 35930681.
108. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective Countermeasures for Radiation Injury (Review) // Molecular Medicine Reports. 2023. V.27. No.3. P. 66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953. PMID: 36799170.
109. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. №3. С. 279-290. doi: 10.31857/S086980312003011X.
110. Рождественский Л.М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. №2. С. 117-135. doi: 10.7868/S0869803117020126.
111. Семенихина П.А., Расова С.А., Сопенко И.В., Уланова Т.В. Современные возможности радиационной защиты // Актуальные научные исследования в современном мире. 2021. Т.6-3. №74. С. 94-102.
112. Васин М.В., Ковтун В.Ю., Ушаков И.Б., Афанасьев Р.В., Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Семенова Л.А., Королева Л.В., Галкин А.А. Способ снижения нежелательных побочных эффектов препарата Б-190: Патент РФ № 2575576 С2. МПК: А61К 31/4045 (2006.01), А61К 31/34 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), А61Р 9/08 (2006.01), А61Р 39/00 (2006.01). Россия. Заявл. 10.07.2013, зарег. 20.02.2016.

REFERENCES

1. Bekman I.N. *Atomnaya i Yadernaya Fizika: Radioaktivnost' i Ioniziruyushchiye Izлучeniya* = Atomic and Nuclear Physics: Radioactivity and Ionizing Radiation. Textbook for Bachelor's and Master's Degrees. Moscow, Yuray Publ., 2016. 399 p. (In Russ.).
2. Lysenko N.P., Pak V.V., Rogozhina L.V., Kusurova Z.G. *Radiobiologiya* = Radiobiology. Textbook. Ed. N.P.Lysenko, V.V.Pak. St. Petersburg, Lan' Publ., 2019. 572 p. (In Russ.).
3. Surinov B.P., Karpova N.A. Combined Effects of Ionizing Radiation and Stress on Antibody Genesis in Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1996;36;3:359-364 (In Russ.).
4. Mukhin I.Ye., Borovikova N.M., Svatkov V.I., Nagovitsyna L.I. Transformation of Equal Biological Effects of Radium-226 and TMDT during their Combined Chronic Intake by Three Generations of White Rats. Ed. A.N.Lieberman. *Gigiyenicheskaya Otsenka Faktorov Radiatsionnoy i Neradiatsionnoy Prirody i ikh Kombinatsiy* = Hygienic Assessment of Factors of Radiation and Non-Radiation Nature and their Combinations. Leningrad, Minzdrav RSFSR Publ., 1976. P. 77-83 (In Russ.).
5. Ivanitskaya N.F. Evaluation of the Combined effect of Ionizing Radiation and Mercury on the Reproductive Function of Animals. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 1991;12:48-51 (In Russ.).

6. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Pomerantsev N.A. *Radiatsiya. Aviatziya. Chelovek (Ocherki Prakticheskoy Radiobiologii Cheloveka)* = Radiation. Aviation. Man (Essays on Practical Human Radiobiology). Monograph. Moscow, Gosudarstvennyy Nauchnyy Tsentr Federal'nyy Meditsinskiy Biofizicheskii Tsentr im. A.I. Burnazyan V.F. Fyodorov V.P., Gorlov V.G. Analyzing the Combined Effects of Multiple Space Flight Factors. Vol. III. Book 2. Space Biology and Medicine. Reston, AIAA, 1996. P. 445-473.
7. Ushakov I.B., Antipov V.V., Fedorov V.P., Gorlov V.G. *Kombinirovannoye Deystviye Faktorov Kosmicheskogo Poleta* = Combined Action of Space Flight Factors. Man in Space Flight (Space Biology and Medicine). Moscow, Nauka Publ., 1998. P. 291-353 (In Russ.).
8. Ushakov I.B., Antipov V.V., Fedorov V.P., Gorlov V.G. *Kombinirovannoye Deystviye Faktorov Kosmicheskogo Poleta* = Combined Action of Space Flight Factors. Man in Space Flight (Space Biology and Medicine). Moscow, Nauka Publ., 1998. P. 291-353 (In Russ.).
9. Ushakov I.B. *Kombinirovannyye Vozdeystviya v Ekologii Cheloveka i Ekstremal'noy Meditsine* = Combined Effects in Human Ecology and Extreme Medicine. Moscow, Izdatstsentr Publ., 2003. 442 p. (In Russ.).
10. Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Shafirkin A.V. *Reaktivnost' i Rezistentnost' Organizma Mlekopitayushchikh* = Reactivity and Resistance of the Mammalian Organism. Moscow, Nauka Publ., 2007. 493p. (In Russ.).
11. Shtemberg A.S., Ushakov I.B., Shafirkin A.V. *Fiziologiya: Reaktivnost' i Rezistentnost' Organizma Mlekopitayushchikh* = Physiology: Reactivity and Resistance of the Mammalian Organism: Textbook for Universities. Moscow, Yurayt Publ., 2019. 471 p. (In Russ.).
12. Kabakchi S.A., Arkhipov O.P., Lukashenko M.L. Peculiarities of Radiolysis of Water and Aqueous Solutions of H₂ and O₂ under the Action of Mixed α, γ -Radiation with a High Proportion of Neutron Component. *Khimiya Vysokikh Energii* = High Energy Chemistry. 2013;47;4:251-255 (In Russ.). doi: 10.7868/S002311971304008X.
13. Forster J.C., Douglass M.J.J., Phillips W.M., Bezak E. Monte Carlo Simulation of the Oxygen Effect in DNA Damage Induction by Ionizing Radiation. *Radiation Research*. 2018;190;3:248-261. doi: 10.1667/RR15050.1. PMID: 29953346.
14. Musabayeva L.L., Golovkov V.M. Fast Neutron Therapy in Oncology. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal* = Siberian Oncology Journal. 2015;2:88-94 (In Russ.).
15. Yuzhakov V.V., Sevan'kayeva L.Ye., Ul'yanenko S.Ye., Yakovleva N.D., Kuznetsova M.N., Tsyganova M.G., Fomina N.K., Ingel' I.E., Lychagin A.A. Efficiency of Fractionated Exposure to γ -Radiation and Fast Neutrons on Sarcoma M-1. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;3:267-279 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803113020148.
16. Choyznzonov Ye.L., Chizhevskaya S.Yu., Gribova O.V. Neutron-Photon Therapy in the Combined Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal* = Russian Journal of Oncology. 2019;24;1:2-58 (In Russ.).
17. Kiselev M.A. Combined Use of Neutron and Synchrotron Radiation to Study the Effect of Dimethyl Sulfoxide on the Structure and Properties of the Dipalmitoylphosphatidylcholine Membrane. *Kristallografiya* = Crystallography. 2007;52;3:554-559 (In Russ.).
18. Zatz L.M. The Radioprotective Effects of Combined Hypoxia and AET in Mice. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine*. 1963;6:105-115. doi: 10.1080/09553006314550101. PMID: 14003294.
19. Pospisil M., Netikova J. A Radioprotective Effect of Calcium Chloride in Combination with Cystamine, Mexamine, and Hypoxemic Hypoxia in Mice. *Strahlentherapie*. 1976;151;5:463-469. PMID: 1273880.
20. Allalunis-Turner M.J., Walden T.L., Jr., Sawich C. Induction of Marrow Hypoxia by Radioprotective Agents. *Radiation Research*. 1989;118;3:581-586. PMID: 2543028.
21. Groves A.M., Williams J.P. Saving Normal Tissues – a Goal for the Ages. *International Journal of Radiation Biology*. 2019;95;7:920-935. doi: 10.1080/09553002.2019.1589654. PMID: 30822213.
22. Petin V.G., Dergacheva I.P., Zhurakovskaya G.P. Combined Biological Effects of Ionizing Radiation and other Harmful Environmental Factors. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2001;12:117-134 (In Russ.).
23. Il'in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.R. *Indralin – Radioprotektor Ekstremnogo Deystviya. Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Indralin – an Emergency Radioprotector. Antiradiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinical Features. Moscow, Minzdrav Rossii Publ., 1994. 436 p. (In Russ.).
24. Tryapitsyna G.A., Pryakhin Ye.A., Osipov D.I., Yegoreychenkov Ye.A., Rudol'fsen G., Teyyen Kh.-K., Sneve M., Akleyev A.V. Erythropeiasis Response to Trypanosome Invasion in Fish Living in the Radioactively Contaminated Techa River. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;1:82-93 (In Russ.). doi: 10.1134/S0869803119010119.
25. Petin V.G., Komarov V.P., Skvortsov V.G. Combined Action of Ultrasound and Ionizing Radiation on Yeast Cells. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1980;18;1:45-55. doi: 10.1007/BF01324373. PMID: 7003646.
26. Tabukashvili R.I., Ushakov I.B., Antipov V.V. *Rol' Lizosom v Mekhanizmkh Ustoychivosti i Adaptatsii (Problemy Kosmicheskoy Biologii. V.71)* = The Role of Lysosomes in the Mechanisms of Stability and Adaptation (Problems of Space Biology. Vol. 71). Moscow, Nauka Publ., 1991. 214 p. (In Russ.).
27. Petin V.G., Zhurakovskaya G.P. Influence of Intensity of Active Agents on Manifestation of Synergistic Interaction. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2015;55;6:598-606 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803115060107.
28. Scheie A.A., Assev S., Rolla G. Combined Effect of Xylitol, NaF and ZnCl₂ on Growth and Metabolism of *Streptococcus Sobrinus* OMZ 176. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 1988;96;9:761-767. doi: 10.1111/j.1699-0463.1988.tb00942.x. PMID: 3166805.
29. Maehara H., Iwami Y., Mayanagi H., Takahashi N. Synergistic Inhibition by Combination of Fluoride and Xylitol on Glycolysis by Mutans Streptococci and its Biochemical Mechanism. *Caries Research*. 2005;39;6:521-528. doi: 10.1159/000088190. PMID: 16251799.
30. Petin V.G., Komarov V.P. Mathematical Description of Synergistic Interaction of Hyperthermia and Ionizing Radiation. *Mathematical Biosciences*. 1997;146;2:115-130. doi: 10.1016/S0025-5564(97)00078-3. PMID: 9348742.
31. Petin V.G., Zhurakovskaya G.P., Komarova L.N. *Radiobiologicheskiye Osnovy Sinergeticheskikh Vzaimodeystviy v Biosfere* = Radiobiological Foundations of Synergistic Interactions in the Biosphere. Moscow, GEOS Publ., 2012. 219 p. (In Russ.).
32. Petin V.G., Komarova L.N. The Importance of Synergistic Interaction of Ionizing Radiation and other Harmful Factors for Enhancing the Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2006;15;1:2:85-113 (In Russ.).
33. Tolkayeva M.S., Filimonova A.N., Vorobey O.A., Yevstratova Ye.S., Petin V.G. Patterns of Manifestation of Synergistic Interaction of Heavy Metals with Hyperthermia or Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;5:524-531 (In Russ.). doi: 10.31857/S0869803120050094.
34. Namiki M. Effect of Combined Action of Ionizing Radiation and Fluoride Ion on Lethality of Microorganisms. *Journal of Radiation Research*. 1967;8;1:1-13. doi: 10.1269/jrr.8.1. PMID: 4864760.
35. Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells. *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology*. 1974;13;3:241-248. doi: 10.3109/02841867409129880. PMID: 4859562.
36. Petin V.G., Berdnikova I.P. Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Yeast Cells of Different Species. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1979;16;1:49-61. doi: 10.1007/BF01326896. PMID: 382233.
37. Hahn E.W., Alfieri A.A., Kim J.H. Increased Cures Using Fractionated Exposures of X Irradiation and Hyperthermia in the Local Treatment of the Rigidway Osteogenic Sarcoma in Mice. *Radiology*. 1974;113;1:199-202. doi: 10.1148/113.1.199. PMID: 4529077.
38. Alfieri A.A., Hahn E.W., Kim J.H. The Relationship between the Time of Fractionated and Single Doses of Radiation and Hyperthermia on the Sensitization of an *in Vivo* Mouse Tumor. *Cancer*. 1975;36;3:893-903. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<893::aid-cnrcr2802360310>3.0.co;2-u. PMID: 1058737.
39. Brenner H.J., Yerushalmi A. Combined Local Hyperthermia and X-Irradiation in the Treatment of Metastatic Tumours. *British Journal of Cancer*. 1976;33;1:91-95. doi: 10.1038/bjc.1976.9. PMID: 1252331.
40. Masunaga S., Liu Y., Sakurai Y., Tanaka H., Suzuki M., Kondo N., Maruhashi A., Ono K. Usefulness of Combined Treatment with Continuous Administration of Tirapazamine and Mild Temperature Hyperthermia in Gamma-Ray Irradiation in Terms of Local Tumour Response and Lung Metastatic Potential. *International Journal of Hyperthermia: the Official Journal of EUROPEAN Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2012;28;7:636-644. doi: 10.3109/02656736.2012.714517. PMID: 22946564.
41. Benedik L. Evaluation of Procedures for ²²⁶Ra Determination in Samples with High Barium Concentration by Alpha-Particle Spectrometry. *Applied Radiation and Isotopes: Including Data, Instrumentation and Methods for Use in Agriculture, Industry and Medicine*. 2016;109:210-213. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.11.089. PMID: 26671792.
42. Zhuravlov A.I., Zubkova S.M. *Antioksidanty. Svobodnoradikal'naya Patologiya, Starenie* = Antioxidants. Free Radical Pathology, Aging. Moscow, Belye Al'yuy Publ., 2014. 304 p. (In Russ.).
43. Kuzin A.M. *Strukturno-Metabolicheskaya Teoriya v Radiobiologii* = Structural-Metabolic Theory in Radiobiology. Moscow, Nauka Publ., 1986. 282 p. (In Russ.).
44. Lei G., Zhang Y., Koppula P., Liu X., Zhang J., Lin S.H., Ajani J.A., Xiao Q., Liao Z., Wang H., Gan B. The Role of Ferroptosis in Ionizing Radiation-Induced Cell Death and Tumor Suppression. *Cell Research*. 2020;30:146-162. doi: 10.1038/s41422-019-0263-3. PMID: 31949285.
45. Wu Y., Zhou S., Zhao A., Mi Y., Zhang C. Protective Effect of Rutin on Ferroptosis-Induced Oxidative Stress in Aging Laying Hens through Nr2f1/HO-1 Signaling. *Cell Biology International*. 2023;47;3:598-611. doi: 10.1002/cbin.11960. PMID: 36378583.
46. Huang L., Bian M., Lu S., Wang J., Yu J., Jiang L., Zhang J. Engeletin Alleviates Erastin-Induced Oxidative Stress and Protects Against Ferroptosis Via Nr2f1/Keap1 Pathway in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Tissue & Cell*. 2023;82:102040. doi: 10.1016/j.tice.2023.102040. PMID: 36857798.
47. Li D., Tian L., Nan P., Zhang J., Zheng Y., Jia X., Gong Y., Wu Z. CerS6 Triggered by high Glucose Activating the TLR4/IKK β Pathway Regulates Ferroptosis of LO2 Cells through Mitochondrial Oxidative Stress. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2023;572: 111969. doi: 10.1016/j.mce.2023.111969. PMID: 37230220.
48. Ohneseit P.A., Kriebel G., Dittmann K., Kehlbach R., Rodemann H.P. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Activity by Celecoxib does not Lead to Radiosensitization of Human Prostate Cancer Cells *in Vitro*. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007;82;2:229-238. doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.018. PMID: 17207548.
49. Il'derbayev O.Z., Taldykbayev Z.H.S., Rakhyanova S.O., Chulenbayeva L.Ye., Il'derbayeva G.O. Combined Effects of Radiation and Coal-Rock Dust on Lipid Peroxidation. *Pershiy Nezaleznyi Naukoviy Visnik* = First Independent Scientific Bulletin. 2015;5:8-12 (In Ukr.).
50. Grygoryev D., Moskalenko O., Zimbrick J.D. Non-Linear Effects in the Formation of DNA Damage in Medaka Fish Fibroblast Cells Caused by Combined Action of Cadmium and Ionizing Radiation. *Dose-Response: a Publication of International Hormesis Society*. 2008;6;3:283-298. doi: 10.2203/dose-response.07-012. Grygoryev. PMID: 19020653.
51. Mihajlovic J., Pechlivanoglou P., Miladinov-Mikov M., Zivkovic S., Postma M.J. Cancer Incidence and Mortality in Serbia 1999–2009. *BMC Cancer*. 2013;13:18. doi: 10.1186/1471-2407-13-18. PMID: 23320890.
52. Ignjatovic A., Stojanovic M., Milosevic Z., Andelkovic Apostolovic M., Filipovic T., Rancic N., Markovic R., Topalovic M., Stojanovic D., Otasevic S. Cancer of Unknown Primary – Incidence, Mortality Trend, and Mortality-to-Incidence Ratio is Associated with Human Development Index in Central Serbia, 1999-2018: Evidence from the National Cancer Registry. *European Journal of Cancer Care*. 2022;31;1:e13526. doi: 10.1111/ecc.13526. PMID: 34672038.

53. Ibrahim S., Ahmed H., Zangana S. Trends in Colorectal Cancer in Iraq Over Two Decades: Incidence, Mortality, Topography and Morphology. *Annals of Saudi Medicine*. 2022; 42;4:252-261. doi: 10.5144/0256-4947.2022.252. PMID: 35933610.
54. Al-Hashimi M.M., Wang X.J. Trend Analysis of Lung Cancer Incidence Rates in Ninawa Province, Iraq, from 2000 to 2010 – Decrease and Recent Stability. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15;1:385–390. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.1.385. PMID: 24528061.
55. Cavic M., Kovacevic T., Zaric B., Stojiljkovic D., Korda N.J., Rancic M., Jankovic R., Radosavljevic D., Stojanovic G., Spasic J. Lung Cancer in Serbia. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2022;17;7:867–872. doi: 10.1016/j.jtho.2022.04.010. PMID: 35750454.
56. Pesut D., Basara H.Z. Cigarette Smoking and Lung Cancer Trends in Serbia – a Ten-Year Analysis. *Medicinski Pregled*. 2006;59;5-6:225–229. doi: 10.2298/mpms0606225p. PMID: 17039903.
57. Archer V.E., Gillam J.D., Wagoner J.K. Respiratory Disease Mortality among Uranium Miners. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976;271:280-293. doi: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb23123.x. PMID: 1069515.
58. Knizhnikov V.A., Shevts Y. Carcinogenicity of Natural Alpha-Radioactive Nuclides and the Role of Chemical Components of Mineral Dust. Ed. L.A. Buldakov, V.S. Knizhnikov. *Metodologicheskiye Aspekty Gigiyenicheskogo Issledovaniya Sochetannykh i Kombinirovannykh Vozdeystviy* = Methodological Aspects of Hygienic Research of Combined and Combined Effects. Moscow, Minzdrav SSSR Publ., 1986. Pp. 102-115 (In Russ.).
59. Petin V.G., Dergacheva I.P., Romanenko A.G., Ryabova S.V. New Concept of Optimization and Forecasting of Synergistic Effects under Combined Influence of Chemical and Physical Environmental Factors. *Rossiyskiy Khimicheskij Zhurnal* = Russian Chemical Journal. 1997;41;3:96–104 (In Russ.).
60. Ushakov I.B., Lapayev E.V., Vorontsova Z.A., Dolzhanov A.Ya. *Radiatsiya i Alkogol' (Ocherki Radiatsionnoy Narkologii, ili Alkogol'nyy «Chernobyl'») = Radiation and Alcohol (Essays on Radiation Narcology, or Alcohol («Chernobyl')).* Voronezh, Istoki Publ., 1998. 248 p. (In Russ.).
61. Handrick R., Ganswindt U., Faltin H., Goecke B., Daniel P.T., Budach W., Belka C., Jendrosseck V. Combined Action of Celecoxib and Ionizing Radiation in Prostate Cancer Cells is Independent of Pro-Apoptotic Bax. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;90;3:413–421. doi: 10.1016/j.radonc.2008.10.021. PMID: 19038466.
62. Hannibal L., Tomasina F., Capdevila D.A., Demicheli V., Tó rtor V., Alvarez-Paggi D., Jemmerson R., Murgida D.H., Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome C: Structure, Function, and Detection. *Biochemistry*. 2016;55:407-428. doi: 10.1021/acs.biochem.5b01385. PMID: 26720007.
63. Vladimirov Yu.A., Proskurnina Ye.V., Alekseyev A.V. Molecular Mechanisms of Apoptosis. Structure of the Cytochrome C Complex with Cardiolipin. Review. *Biokhimiya* = Biochemistry. 2013;78;10:1391-1404 (In Russ.).
64. Rizvi S.F., Hasan A., Parveen S., Mir S.S. Untangling the Complexity of Heat Shock Protein 27 in Cancer and Metastasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2023;736:109537. doi: 10.1016/j.abb.2023.109537. PMID: 36738981.
65. Bruey J.M., Ducasse C., Bonniaud P., Ravagnan L., Susin S.A., Diaz-Latoud C., Gurbuxani S., Arrigo A.P., Kroemer G., Solary E., Garrido C. Hsp27 Negatively Regulates Cell Death by Interacting with Cytochrome C. *Nature Cell Biology*. 2000;2:645-652. doi: 10.1038/35023595. PMID: 10980706.
66. Bruey J.M., Paul C., Fromentin A., Hilpert S., Arrigo A.P., Solary E., Garrido C. Differential Regulation of HSP27 Oligomerization in Tumor Cells Grown *in Vitro* and *in Vivo*. *Oncogene*. 2000;19;42:4855-4863. doi: 10.1038/sj.onc.1203850. PMID: 11039903.
67. Romodin L.A. *Sposob Predotvrashcheniya Inaktivatsii Kletочноy Gibeli, Izyvayemoy Tsitokhromom S* = Method for Preventing Inactivation of Cell Death Caused by Cytochrome C: Russian Federation Patent No. 2811126 C1: IPC: C12N 15/113 (2010.01), C07K 14/80 (2006.01), C07K 14/47 (2006.01), A61K 38/17 (2006.01). Russia. Claimed 16.05.2023. Reg. 11.01.2024 (In Russ.).
68. Minois N., Sykacek P., Godsey B., Kreil D.P. RNA Interference in Ageing Research – a Mini-Review. *Gerontology*. 2010;56;5:496-506. doi: 10.1159/000277626. PMID: 20090308.
69. Bora R.S., Gupta D., Mukkur T.K., Saini K.S. RNA interference Therapeutics for Cancer: Challenges and Opportunities (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2012;6;1:9-15. doi: 10.3892/mmr.2012.871. PMID: 22576734.
70. Tonheim T.C., Bogwald J., Dalmø R.A. What Happens to the DNA Vaccine in Fish? A Review of Current Knowledge. *Fish & Shellfish Immunology*. 2008;25;1-2:1-18. doi: 10.1016/j.fsi.2008.03.007. PMID: 18448358.
71. Romodin L.A. On the Use of Cytochrome c as an Anticancer Agent. *Veterinariya, Zootekhniya i Biokhimiya* = Veterinary Science, Animal Science and Biotechnology. 2021;5:6-13 (In Russ.). doi: 10.36871/vet.zoo.bio.202105001.
72. Han A., Elkind M.M. Ultraviolet Light and X-Ray Damage Interaction in Chinese Hamster Cells. *Radiation Research*. 1978;74;1:88–100. PMID: 566940.
73. Martignoni K.D., Smith K.C. The Synergistic Action of Ultraviolet and X Radiation on Mutants of *Escherichia Coli* K-12. *Photochemistry and Photobiology*. 1973;18;1:1–8. doi: 10.1111/j.1751-1097.1973.tb06385.x. PMID: 4582898.
74. Schneider E., Kiefer J. Interaction of Ionizing Radiation and Ultraviolet-Light in Diploid Yeast Strains of Different Sensitivity. *Photochemistry and Photobiology*. 1976;24;6:573-578. doi: 10.1111/j.1751-1097.1976.tb06875.x. PMID: 798212.
75. Elkind M.M., Sutton H. Ultraviolet Mitigation of X-Ray Lethality in Dividing Yeast Cells. *Science*. 1958;128;3331:1082-1083. doi: 10.1126/science.128.3331.1082-a. PMID: 13592291.
76. Ferents V.P., Prilipko V.A. Lifestyle of the Population Exposed to Radiation as a Factor Shaping Health. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR* = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences. 1991;11:45-46 (In Russ.).
77. Antonov V.P. Chernobyl: Psychosocial Aspects of Medical Consequences. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR* = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences. 1991;11:49-50 (In Russ.).
78. Slater J.V., Buckhold B., Tobias C.A. Space-Flight Enhancement of Irradiation Effects in the Flour Beetle, *Tribolium Confusum*. *Radiation Research*. 1969;39;1:68-81 (In Russ.). PMID: 5789049.
79. Mattsson J.L., Yochmowitz M.G. Radiation-Induced Emesis in Monkeys. *Radiation Research*. 1980;82;1:191-199.
80. Farber Yu.V., Tabakova L.A., Shafirkin A.V. Study of the Influence of Long-Term Rotation on Radiation Damage to the Body. *Kosmicheskaya Biologiya i Kosmicheskaya Meditsina* = Space Biology and Space Medicine. 1978;12;4:46-50 (In Russ.).
81. Fodorov V.P., Ushakov I.B. Karyometric Assessment of the Reaction of Neurons of the Rat Cerebral Cortex to the Combined Effect of Ionizing Radiation, Longitudinal Overloads and Vibration. *Kosmicheskaya Biologiya i Aviakosmicheskaya Meditsina* = Space Biology and Aerospace Medicine. 1987;21;3:39-42 (In Russ.).
82. Antipov V.V., Davydov B.I., Ushakov I.V., Fodorov V.P. Effect of Space Flight Factors on the Central Nervous System. *Problemy Kosmicheskoy Biologii* = Problems of Space Biology. 1989;66:1-328 (In Russ.).
83. Ushakov I.B., Abramov M.M., Khundanov L.L., Zuyev V.G. *Radioprotektory i Gipoksiya: Mekhanizmy Kombinirovannoy Zashchity* = Radioprotectors and Hypoxia: Mechanisms of Combined Protection. Moscow, Vooruzheniya. Politika. Konversiya Publ., 1996. 152 p. (In Russ.).
84. Ushakov I.B., Fedorov V.P. *Kislород. Radiatsiya. Mozg: Strukturno-Funktsional'nyye Patterny* = Oxygen. Radiation. Brain: Structural and Functional Patterns. Voronezh, Nauchnaya Kniga Publ., 2011. 330 p. (In Russ.).
85. Nag S., DasSarma P., Crowley D.J., Hamawi R., Tepper S., Anton B.P., Guzman D., DasSarma S. Genomic Analysis of Haloarchaea from Diverse Environments, Including Permian Halite, Reveals Diversity of Ultraviolet Radiation Survival and DNA Photolyase Gene Variants. *Microorganisms*. 2023;11;3:607. doi: 10.3390/microorganisms11030607. PMID: 36985181.
86. Cakikaya B., Kavakli I.H., DeMirici H. The Crystal Structure of *Vibrio Cholerae* (6-4) Photolyase Reveals Interactions with Cofactors and a DNA-Binding Region. *The Journal of Biological Chemistry*. 2023;299;1:102794. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102794. PMID: 36528063.
87. Petin V.G., Komarov V.P. Photoreactivation of Damage Induced by Ionizing Radiation in Yeast Cells. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1985;24;4:281-286. doi: 10.1007/BF01210935. PMID: 3909208.
88. Vechtomova Y.L., Telegina T.A., Kritsky M.S. Evolution of Proteins of the DNA Photolyase/Cryptochrome Family. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85;1:131-153. doi: 10.1134/S0006297920140072. PMID: 32087057.
89. Boros G., Kariko K., Muramatsu H., Miko E., Emri E., Hegedus C., Emri G., Remenyik E. Transfection of Human Keratinocytes with Nucleoside-Modified mRNA Encoding CPD-Photolyase to Repair DNA Damage. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1428:219-228. doi: 10.1007/978-1-4939-3625-0_14. PMID: 27236802.
90. Acosta S., Canclini L., Marizcurrena J.J., Castro-Sowinski S., Hernandez P. Photo-Repair Effect of a Bacterial Antarctic CPD-Photolyase on UVC-induced DNA Lesions in Human Keratinocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2022;96:104001. doi: 10.1016/j.etap.2022.104001. PMID: 36273708.
91. Voskanyan K.Sh., Mitsyn G.V., Gayevskiy V.N. Radioprotective Effect of Helium-Neon Laser Radiation on Fibroblast Cells. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2007;41;3:32-36 (In Russ.).
92. Yi Y., Lu W., Shen L., Wu Y., Zhang Z. The Gut Microbiota as a Booster for Radiotherapy: Novel Insights into Radio-Protection and Radiation Injury. *Experimental Hematology & Oncology*. 2023;12;1:48. doi: 10.1186/s40164-023-00410-5. PMID: 37218007.
93. Gorbunova Ye.S., Mal'tsev V.N., Tyurin Ye.A. Study of Radioprotective Properties of Shigella Antigens. *Radiobiologiya* = Radiobiology. 1981;21;4:591-594 (In Russ.).
94. Sereda A.D., Balyshchev V.M., Grekhova N.V., Budarkov V.A. Efficiency of Animal Vaccination Against Classical Swine Fever and Anthrax Against the Background of Ionizing Radiation. *Veterinariya* = Veterinary Science. 2023;1:28-33 (In Russ.). doi: 10.30896/0042-4846.2023.26.1.28-32.
95. Budarkov V.A., Grekhova N.V., Balyshchev V.M. The Effect of Ionizing Radiation on the Properties of the Rift Valley Fever Vaccine. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2020;29;2:49-56 (In Russ.). doi: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-49-56.
96. 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.). doi: 10.7868/S0869803113050160.
97. Pashkova L.P., Tsyganov A.V., Ponomarenko N.P. Increasing the Antibacterial and Radioprotective Properties of Honey. *Voprosy Normativno-Pravovogo Regulirovaniya v Veterinariii* = Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine. 2016;4:186-189 (In Russ.).
98. Pozdeyev A.V., Lysenko N.P. Increasing the Radiation Resistance of the Mammalian Organism when Using Chlorophyll Preparations in Conditions of Radioactive Contamination of the Environment. *Izvestiya Mezhdunarodnoy Akademii Agrarnogo Obrazovaniya* = Bulletin of the International Academy of Agrarian Education. 2018;42;2:60-62 (In Russ.).
99. Pozdeyev A.V. Experimental Study of the Content of Cortisol in the Blood during Radiation Exposure. *Vestnik Kurskoy Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii* = Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. 2013;7;53-54 (In Russ.).
100. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of Chlorophyllin Against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes *in Vitro* and *in Vivo*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004;1672;2: 100-111. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002. PMID: 15110092.
101. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells. *Mutation Research*. 1995;344;1-2:73-78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1. PMID: 7565896.
102. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In Vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells. *Mutation Research*. 1994;320;4:329-334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x. PMID: 7508558.

103. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome. Expert Opinion on Drug Safety. 2019;18;11:1077-1090. doi: 10.1080/14740338.2019.1666104. PMID: 31526195.
104. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2022;14;2:57-71. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21. PMID: 36034486.
105. Lang D.K., Singh H., Arora A., Arora R., Saini B., Arora S., Kaur R. Radioprotectors: Nature's Boon. Mini Reviews in Medicinal Chemistry. 2021;21;20:3074-3096. doi: 10.2174/1389557521666210120112814. PMID: 33494677.
106. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022;23;14:1721-1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645. PMID: 35016594.
107. Zivkovic Radojevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation. International Journal of Radiation Biology. 2023;99;4:594-603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308. PMID: 35930681.
108. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective Countermeasures for Radiation Injury (Review). Molecular Medicine Reports. 2023;27;3:66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953. PMID: 36799170.
109. Rozhdestvenskiy L.M. Problems of Developing Domestic Radiation Protection Agents in a Crisis Period: Search for Current Development Directions. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya.* = Radiation biology. Radioecology. 2020;60;3:279-290 (In Russ.). doi: 10.31857/S086980312003011X.
110. Rozhdestvenskiy L.M. Classification of Radiation Protection Agents in Terms of their Pharmacological Signal and Association with the Stage of Radiation Injury Development. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya.* = Radiation biology. Radioecology. 2017;2:117-135. (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803117020126.
111. Semenikhina P.A., Rasova S.A., Sopenko I.V., Ulanova T.V. Modern Possibilities of Radiocytprotection. *Aktual'nyye Nauchnyye Issledovaniya v Sovremennom Mire* = Current Scientific Research in the Modern World. 2021;6-3;74:94-102 (In Russ.).
112. Vasin M.V., Kovtun V.YU., Ushakov I.B., Afanas'yev R.V., Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Semenova L.A., Koroleva L.V., Galkin A.A. *Sposob Snizheniya Nezhelatel'nykh Pobochnykh Effektov Preparata B-190* = Method for Reducing Undesirable Side Effects of the drug B-190: Russian Federation Patent No. 2575576. C2. IPC: A61K 31/4045 (2006.01), A61K 31/34 (2006.01), A61K 31/04 (2006.01), A61P 9/08 (2006.01), A61P 39/00 (2006.01). Russia. Declared 10.07.2013, reg. 20.02.2016 (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: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

Н.К. Шандала, А.С. Самойлов, В.А. Серегин, С.М. Киселёв, Ю.Е. Квачева,
Е.Г. Метляев, О.А. Кочетков, В.Н. Клочков, А.В. Титов, А.Е. Колышкин, М.П. Семенова

РОЛЬ РАДИАЦИОННОЙ ГИГИЕНЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ И БЕЗОПАСНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ И ПЕРСОНАЛА НА ПРИМЕРЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ

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

Контактное лицо: Наталия Константиновна Шандала, e-mail: nshandala@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Показать роль радиационной гигиены в обеспечении радиационной защиты и безопасности: а) населения, проживающего вблизи действующих, выводимых из эксплуатации и реабилитируемых радиационно опасных объектов; б) персонала предприятий атомной отрасли на основании собственных инновационных разработок.

Материал и методы: Объектами исследования послужили радиационно-опасные объекты на разных стадиях жизненного цикла (функционирующие, выводимые из эксплуатации, реабилитируемые), территории ядерного и уранового наследия, где были отобраны пробы объектов окружающей природной и морской среды (вода, почва, растительность, водоросли, донные отложения), а также местных пищевых продуктов и питьевой воды. Отобранные пробы были исследованы с использованием дозиметрических, радиометрических, гамма-спектрометрических и радиохимических методов. При изучении состояния здоровья населения, проживающего в регионах указанных объектов, использовали методы радиационной эпидемиологии, дополненные собственной инновационной разработкой оценки здоровья.

Результаты: Проведенные многолетние исследования позволили не только охарактеризовать изучаемые объекты и территории, но и выявить особенности пространственно-временного распределения радиоактивных веществ, в том числе на территориях ядерного наследия. Обнаружено наличие больших объемов техногенно загрязненных почв, которые по уровню активности в ряде случаев относятся к категории радиоактивных отходов. Показано, что техногенное загрязнение распространяется в грунтовые и подземные воды, а также на локальные участки прибрежной морской акватории. Результаты мониторинга здоровья населения позволяют констатировать безопасную работу радиационно-опасных объектов на территории России. Для сопровождения радиационной безопасности персонала создано пять инновационных аппаратно-методических и дозиметрических комплексов.

Заключение: Созданная трудами нескольких поколений ученых ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России наука о радиационной безопасности – радиационная гигиена в настоящее время позволяет обеспечить полный цикл медико-гигиенической безопасности персонала, работающего на объектах атомной отрасли, и населения, проживающего в зоне влияния этих объектов – от научной разработки до внедрения её в практику. Реализуемый в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России междисциплинарный подход позволяет комплексно решать сложные проблемы радиационной безопасности населения и персонала.

Ключевые слова: радиационная гигиена, радиационно-гигиенический мониторинг, радиационная безопасность населения и персонала, радиоэкологическое обследование, оценка состояния здоровья, регулирование, комплексный подход, ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

Для цитирования: Шандала Н.К., Самойлов А.С., Серегин В.А., Киселёв С.М., Квачева Ю.Е., Метляев Е.Г., Кочетков О.А., Клочков В.Н., Титов А.В., Колышкин А.Е., Семенова М.П. Роль радиационной гигиены в обеспечении радиационной защиты и безопасности населения и персонала на примере деятельности ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 34–47. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-34-47

N.K. Shandala, A.S. Samoylov, V.A. Seregin, S.M. Kiselev, Yu.E. Kvacheva,
E.G. Metlyaev, O.A. Kochetkov, V.N. Klochkov, A.V. Titov, A.E. Kolyshkin, M.P. Semenova

Radiation Health Physics to Assure Radiation Safety and Protection of the Public and Personnel: Case Study of the SRC-FMBC

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

Contact person: N.K. Shandala, e-mail: nshandala@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To describe, based on our original innovative developments, the role of radiation health physics in assuring radiation safety and protection of a) the public living near operating, decommissioned and remediated radiation hazardous facilities and sites; and b) nuclear workers.

Material and methods: The objects of the study included radiation hazardous facilities at different stages of the life cycle (operating, decommissioned, remediated), nuclear and uranium legacy sites, where samples of environmental and marine media (water, soil, vegetation, algae, bottom sediments) were collected, as well as local foodstuffs and drinking water. The samples were examined using dosimetric, radiometric, gamma-spectrometric and radiochemical methods. When studying the health status of the public living in the vicinity of these facilities, methods of radiation epidemiology were used, supplemented by our original innovative development of the health assessment.

Results: The conducted long-term studies allowed not only characterizing the facilities and sites under study, but also identification the features of the spatial and temporal distribution of radioactive materials including at the nuclear legacy sites. The presence of large volumes of artificially contaminated soils has been detected, which in some cases are classified as radioactive waste in terms of their activity values. It has been shown that man-made contamination spreads into ground waters as well as into local areas of coastal marine waters. The results

of public health monitoring allow us to state that radiation hazardous facilities in Russia are operating safely. Five innovative hardware, methodological and dosimetric complexes have been created to support radiation safety of workers.

Conclusions: The radiation health physics is the radiation safety science developed by some generations of scientists and professionals of the SRC-FMBC. Today, this science helps to support the whole cycle of medical and health physics safety of nuclear workers and the public living in the areas affected by nuclear facilities – from the science based development to its implementation in practice.

The interdisciplinary approach implemented in the SRC-FMBC helps to comprehensively solve many difficult tasks of radiation safety and protection of the public and workers.

Keywords: radiation health physics, radiation health physics monitoring, radiation safety and protection of public and workers, radioecological survey, health state assessment, regulation, comprehensive approach, A.I. Burnazyan FMBC

For citation: Shandala NK, Samoylov AS, Seregin VA, Kiselev SM, Kvacheva YuE, Metlyaev EG, Kochetkov OA, Klochkov VN, Titov AV, Kolyshkin AE, Semenova MP. Radiation Health Physics to Assure Radiation Safety and Protection of the Public and Personnel: Case Study of the SRC-FMBC. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):34–47. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-34-47

Введение

Наука радиационная гигиена родилась вслед за созданием атомной промышленности в конце сороковых годов прошлого столетия. Институт биофизики Минздрава СССР послужил колыбелью, в которой была возвращена эта новая наука – радиационная гигиена, призванная обеспечить радиационную безопасность в мире, насыщенном ядерным оружием, атомной энергетикой, радиоактивными отходами, техногенными источниками излучений в медицине, науке, промышленности и других сферах деятельности.

Цель: Показать роль радиационной гигиены в обеспечении радиационной защиты и безопасности: а) населения, проживающего вблизи действующих, выводимых из эксплуатации и реабилитируемых радиационно-опасных объектов; б) персонала предприятий атомной отрасли на основании собственных инновационных разработок.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать основные этапы становления радиационной коммунальной и промышленной гигиены.
2. Изложить современную методологию радиационно-гигиенических исследований, используемую в области обеспечения радиационной безопасности населения.
3. Представить основные научные результаты последних десятилетий в области коммунальной радиационной гигиены, защиты окружающей среды и мониторинга здоровья населения, а также инновационные разработки по промышленной радиационной гигиене.
4. Показать роль и значение для развития радиационной гигиены проблемы ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.
5. Оценить дозы облучения персонала и населения, а также современное состояние регулирующей базы в области радиационной безопасности.

6. Обсудить новые, перспективные направления развития радиационной гигиены.

Становление радиационной гигиены

Научно-практическое и методическое обеспечение радиационной безопасности персонала предприятий атомной отрасли и населения нашей страны является приоритетным направлением деятельности ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (далее – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) с момента основания и до настоящего времени. В 1954 г. была образована первая лаборатория радиационной коммунальной гигиены под руководством д.м.н. Мареев А.Н. Главной задачей этой лаборатории являлась разработка методологии санитарного надзора в районах размещения предприятий атомной энергетики и промышленности. Пионерскими исследованиями в этот период стали работы, связанные с проведением испытательных ядерных взрывов на атомных полигонах СССР, при пуске атомных ледоколов, атомных подводных лодок и работы по снятию «нулевого фона» на всех первых строящихся в СССР атомных станциях [1]. В дальнейшем сформировались новые научные подразделения, занимающиеся вопросами:

- изучения радиационной обстановки вокруг предприятий (д.м.н. Сауров М.М., к.м.н. Зыкова А.С.);
- оценки доз облучения населения за счёт всех источников ионизирующего излучения с внедрением эксперимента в гигиену (д.м.н. Книжников В.А.);
- создания новых радиохимических методик определения ряда радионуклидов в объектах окружающей среды (к.б.н. Новикова Н.Я.).

На рис. 1 показаны основные этапы становления радиационной коммунальной гигиены в период 1954–2002 гг.



Рис. 1. Становление радиационной коммунальной гигиены
Fig. 1. Formation of radiation public health physics

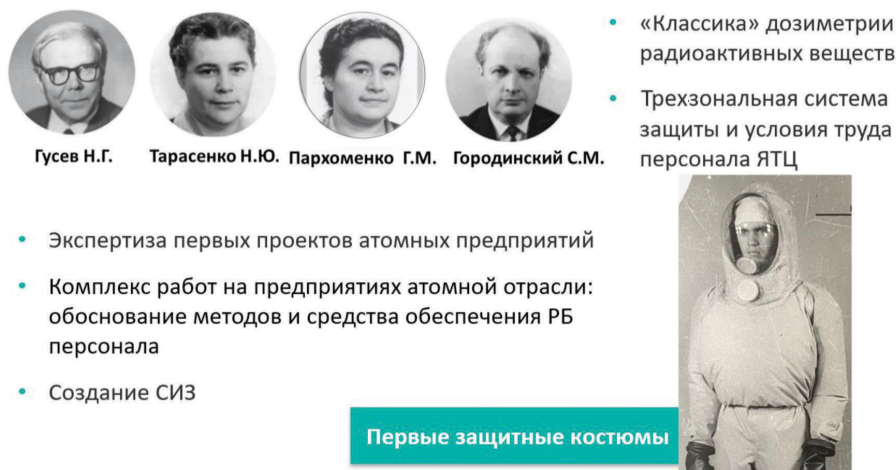


Рис. 2. Становление промышленной радиационной гигиены
Fig. 2. Formation of radiation occupational health physics

На рис. 2 показаны основоположники и этапы становления промышленной радиационной гигиены. Первыми специалистами в области промышленной радиационной гигиены проведен огромный комплекс работ на предприятиях атомной отрасли с гигиеническим обоснованием работы персонала в условиях воздействия радиации. Уже в первые годы становления атомной промышленности были решены кардинальные проблемы радиационной безопасности:

- классические работы по дозиметрии радиоактивных веществ (д.т.н. Гусев Н.Г.);
- трехзональная система защиты (д.м.н. Пархоменко Г.М.);
- экспертиза первых проектов ядерного топливного цикла (чл.-корр. АМН СССР, д.м.н. Тарасенко Н.Ю., к.м.н. Саяпина Р.Я.);
- разработка и создание средств индивидуальной защиты (д.м.н. Городинский С.М.).

Современная методология радиационной гигиены

Сегодня эстафету обеспечения радиационной безопасности принял коллектив ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, создающий современную методологию радиационно-гигиенических исследований. Исследования реализуются на междисциплинарной основе учеными разных специальностей: гигиенистами и санитарными врачами,

биологами, физиками, химиками, математиками. В основе современной технологии санитарно-эпидемиологического надзора и нормирования, а также основополагающей системы осуществления научных исследований в области радиационной гигиены лежит радиационно-гигиенический мониторинг (РГМ), понятие которого было введено в практику обеспечения радиационной безопасности в начале 2000-х годов [2].

Современная методология радиационно-гигиенических исследований, представленная на рис. 3 и используемая в работах по обеспечению радиационной безопасности населения, охватывает объекты и территории всех звеньев ядерного топливного цикла России. Такие исследования включают в себя оценку окружающей среды и оценку здоровья населения. Для оценки радиоактивности окружающей среды решаются задачи получения в динамике достаточной и достоверной информации об интенсивности ионизирующего излучения на территориях и о содержании радионуклидов в различных объектах окружающей среды, а также в местных пищевых продуктах и питьевой воде. Используемые методы: радиационно-гигиенический в натурных исследованиях, радиометрический, спектрометрический, радиохимический, санитарно-эпидемиологический надзор, включая разработку регулирующих документов системы санитарного надзора и нормирования.

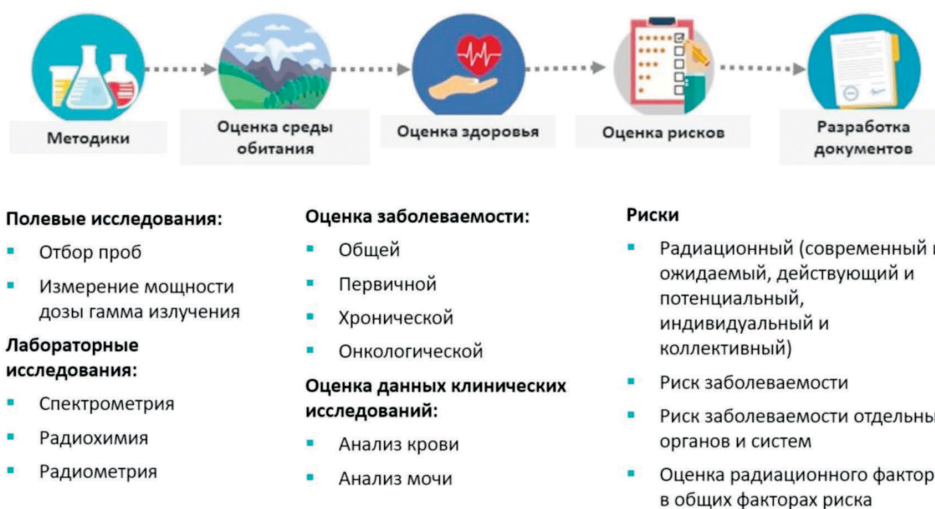


Рис. 3. Методы радиационно-гигиенического мониторинга
Fig.3. Methods of radiation health physics monitoring

Научные результаты в области коммунальной радиационной гигиены и защиты окружающей среды

Сегодня следующие направления научных исследований в области радиационной коммунальной гигиены являются приоритетными:

- РГМ и гигиеническое нормирование;
- мониторинг состояния здоровья населения, проживающего в районе размещения радиационно-опасных объектов;
- нормативно-методическое обеспечение радиационной безопасности населения;
- экспертная деятельность в области медицинской ядерной криминалистики.

Исследовательские гигиенические работы нацелены на совершенствование эколого-гигиенических основ радиационной защиты и безопасности населения, проживающего на территориях, обслуживаемых ФМБА России. География исследовательских работ в области радиационной безопасности населения, представленная на рис. 4, охватывает регионы Дальнего Востока, Камчатки, Забайкалья, Ставропольского края, Северо-Запада России и Заполярья. В рамках международного сотрудничества со странами СНГ выполняются также исследования на территориях государств Центральной Азии (Киргизии и Таджикистана), подвергшихся воздействию уранодобывающих производств.



Рис. 4. География работ и объекты исследований в области радиационной коммунальной гигиены

Fig. 4. Geography of works and objects of research in the field of radiation public health physics

В Основах государственной политики в области ядерной и радиационной безопасности констатируется, что в Российской Федерации обеспечивается ядерная и радиационная безопасность не только функционирующих объектов использования атомной энергии, но и объектов ядерного наследия, то есть тех военных и гражданских объектов, которые были созданы до установления современных требований к обеспечению ядерной и радиационной безопасности [Указ Президента РФ от 13 октября 2018 г. № 585 “Об утверждении Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу”]. В связи с этим важно совершенствовать научные основы отечественной регулирующей базы обеспечения радиационной защиты населения на территориях расположения объектов наследия. Поэтому на протяжении последних десятилетий ФМБЦ им. А.И. Бурназяна проводил комплекс исследо-

ваний на территориях ядерного и уранового наследия России. Эти территории сформировались в результате прошлой ядерной, в том числе военной, деятельности.

Наглядный пример, позволяющий оценить масштабы и основные результаты работы в области РГМ, – реабилитация бывших береговых технических баз Военно-морского флота России. Базы были созданы в 60-е годы в Северо-Западном и Дальневосточном регионах России для обслуживания атомных подводных лодок для осуществления приема и хранения радиоактивных отходов (РАО) и отработавшего ядерного топлива (ОЯТ).

Начиная с 2003 г. и по настоящее время нами выполняются исследования на одном из крупнейших объектов ядерного наследия – пункте временного хранения (ПВХ) ОЯТ и РАО в губе Андреева и поселке Гремиха на побережье Баренцева моря. Кроме того, проведен комплекс работ в регионах размещения судоремонтных заводов и предприятий, осуществляющих утилизацию атомных подводных лодок, судов атомного технологического обслуживания и кораблей с ядерно-энергетическими установками. С 2009 г. проводились работы на дальневосточном ПВХ ОЯТ и РАО в бухте Сысоева и на ПВХ в бухте Разбойник на Камчатке [3, 4].

Подобные многолетние исследования позволяют не только охарактеризовать объекты и территории ядерного наследия, но и выявить особенности пространственно-временного распределения радиоактивных веществ. Согласно результатам исследований выявлено:

- наличие больших объемов техногенно загрязненных почв, которые по уровню активности в ряде случаев относятся к категории РАО;
- основные радионуклиды – ^{90}Sr и ^{137}Cs – распределены в окружающей среде (включая морскую акваторию) локально в результате миграции из хранилищ ОЯТ и РАО. При этом техногенное загрязнение распространяется в грунтовые и подземные воды, а также на локальные участки прибрежной морской акватории;
- удельная активность ^{137}Cs и ^{90}Sr в подземной воде из скважин значительно превышает установленные нормативы для питьевой воды – уровни вмешательства. При этом в воде из подземных скважин зафиксировано превышение ПДК ряда тяжелых металлов 1 и 2 класса опасности.

Исследования на территориях и объектах уранового наследия в России и государствах Центральной Азии ведутся ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с 2000-х годов до настоящего времени. В ходе исследований на территориях Приаргунского производственного горно-химического объединения им. Е.П. Славского в Забайкалье, выведенного из эксплуатации ЛПО «Алмаз» в г. Лермонтове Ставропольского края [5] и в районе бывших урановых рудников в Калмыкии получена информация о загрязнении всех объектов окружающей среды, источников водоснабжения, местных пищевых продуктов; изучена эквивалентная равновесная объемная активность радона и оценены дозы облучения населения. Полученные результаты явились основанием для переселения людей из п. Октябрьский в г. Краснокаменск и проведения реабилитационных работ в районах штолен на горах Кавказского хребта – Бештау и Бык. Исследования на территориях уранового наследия проводились также в странах Центральной Азии (Киргизия и Республика Таджикистан) [6]. Проведенные исследования позволили сформулировать рекомендации по совершенствованию системы социально-гигиенического мониторинга, а также разработать критерии реабилитации территорий предприятий по добыче урановых руд.

Ядерное наследие

- Большие объемы техногенно загрязненных почв
- ^{90}Sr и ^{137}Cs распределены локально в результате миграции из хранилищ ОЯТ и РАО
- Активность ^{137}Cs и ^{90}Sr в подземной воде из скважин значительно превышает нормативы, превышены ПДК тяжелых металлов



Урановое наследие

- Изучено радиоактивное загрязнение объектов среды, ЭРОА радона и оценены дозы облучения населения
- Переселение посёлка Октябрьский и реабилитация штолен
- Разработаны критерии и нормативы реабилитации территорий предприятий по добыче урановых руд

Рис. 5. Результаты радиационно-гигиенического мониторинга на объектах ядерного и уранового наследия
Fig. 5. Results of radiation health physics monitoring at nuclear and uranium legacy sites

На рис. 5 обобщены результаты РГМ, проводимого на объектах ядерного и уранового наследия.

Учитывая активное присутствие человека в Арктической зоне, а также увеличение грузооборота по Северному морскому пути, возрастает внимание к радиационной обстановке и радиологическим проблемам, которые присутствуют в регионе. В 2020–2022 гг. проведены работы по мониторингу радиационной обстановки на территориях проживания населения, ближайших к местам затопления ядерно- и радиационно-опасных объектов в Карском и Баренцевом морях Арктики – село Териберка, остров Кильдин и поселок Амдерма [7].

Указанные работы были направлены на оценку состояния защищенности населения на всех этапах реализации основных работ по обращению с затопленными ядерно- и радиационно-опасными объектами. По результатам исследований получены «фоновые» показатели радиационно-гигиенической обстановки до начала работ по подъему затопленных объектов, что позволит в дальнейшем оценить последствия планируемых реабилитационных мероприятий в этом районе Арктической зоны и представить информационные материалы для заинтересованной общественности (рис. 6).

РГМ территорий включает оценки состояния здоровья населения исследуемых территорий. Особенностью оценки состояния здоровья населения в зоне возможного влияния радиационного фактора является особое внимание к здоровью «критических» групп населения, т.е. групп населения, подвергающихся наибольшему радиационному воздействию по данному пути облучения от данного источника излучения. В комплексной оценке состояния здоровья населения, проживающего вблизи радиационно-опасных объектов в условиях йодного дефицита (зобной эндемии) риск радиационных поражений щитовидной железы увеличивается, поэтому необходимы оценки степени йодной недостаточности и уровня эндемических заболеваний щитовидной железы. Кроме того, оценивается заболеваемость детей лейкозами и смертность от лейкозов как наиболее радиационно-зависимых опухолей. В рамках экспертных и прогнозных оценок состояния здоровья населения для оценки генетического здоровья используется частота и спектр врожденных пороков развития. Для характеристики состояния здоровья используются показатели заболеваемости, структура хронических заболеваний, инвалидность и смертность. Контролируются изменения



8 ТБк

содержат данные объекты

(90% суммарной активности всех затопленных объектов)

- АПЛ К-159 и К-27
- реакторные отсеки К-11 и К-19
- реактор атомной подводной лодки К-140
- экранная сборка атомного ледокола «Ленин»



Рис. 6. Мониторинг радиационной обстановки в регионе затопления ядерно- и радиационно опасных объектов Арктической зоны
Fig. 6. Monitoring radiation situation in the area of the flooding of nuclear and radiation hazardous facilities in the Arctic zone



Рис. 7. Мониторинг здоровья населения: критерии оценки
Fig. 7. Public health monitoring: assessment criteria

в динамике 5-летнего периода и появление возможных радиационных эффектов [8]. На рис. 7 представлены основные параметры, используемые для оценки состояния здоровья населения.

Результаты мониторинга здоровья населения позволяют констатировать безопасную работу радиационно опасных объектов на территории России. Мониторинг здоровья населения – обязательное условие безопасной работы радиационно опасных объектов и регламентируется Законом РФ «О радиационной безопасности населения». Разработанная в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и постоянно совершенствующаяся технология мониторинга здоровья населения позволяет контролировать здоровье населения на всех этапах работы радиационно-опасного объекта, от его проектирования до вывода из эксплуатации. Ключевыми результатами мониторинга здоровья населения являются базы данных, содержащие параметры здоровья населения исследуемых территорий ядерного и уранового наследия, территорий влияния АЭС и др.

Научные результаты в области промышленной радиационной гигиены

География исследовательских работ в области радиационной безопасности персонала – вся Россия, а также многие объекты в бывших республиках СССР: из 73 объектов атомной отрасли России, перечисленных в «Перечне организаций, эксплуатирующих особо радиационно-опасные и ядерно опасные производства и объекты», специалисты ФМБЦ им. А.И. Бурназяна работают на 95 % предприятий, рис. 8.

Исследование факторов радиационного воздействия на персонал предприятий ядерно-топливного цикла и ядерно-оружейного комплекса России формирует приоритетные научные направления в области промышленной радиационной гигиены:

- разработка и совершенствование нормативных и методических основ государственного санитарно-эпидемиологического регулирования на радиационно-опасных объектах;
- научно-методическое обеспечение радиационной безопасности персонала при штатной работе и в случае радиационной аварии;
- научно-методическое сопровождение работ по медико-психологическому обеспечению профессиональной надежности персонала;

География работ - вся Россия

а также объекты в бывших республиках СССР и в странах дальнего зарубежья (например, в Японии, после аварии на АЭС Фукусима-1)

Сотрудники ФМБЦ им. А.И. Бурназяна побывали и провели совместные работы и исследования на **всех радиационно опасных объектах атомной отрасли России**



Основные объекты:

- Все действующие АЭС
- АО ГХК
- АО СХК
- ПО «Маяк»
- Ангарский электролизный комбинат
- АО МСЗ
- НПО Луч
- НЗХК
- НИАР
- НИИТФА и др.

Рис. 8. География работ и объекты исследований в области промышленной радиационной гигиены

Fig. 8. Geography of work and objects of research in the field of radiation occupational health physics

– разработка средств индивидуальной защиты (СИЗ).

В исследованиях, сопровождающих обеспечение радиационной безопасности персонала, применяются современные инновационные методы и средства, в том числе разработанные и созданные при личном участии специалистов ФМБЦ им. А.И. Бурназяна [9–11]. Данные комплексы в обобщенном виде изображены на рис. 9.

Разработана и апробирована воксель-фантомная технология по оценке распределения дозы гамма-нейтронного облучения по массе жизненно важных органов. Разработанные дозиметрические системы позволяют осуществлять индивидуальный доз-контроль в услови-



Рис. 9. Средства оценки состояния радиационной безопасности персонала

Fig. 9. Means for assessing radiation safety of workers

Костюмы защитные



Рис. 10. Средства индивидуальной защиты
Fig. 10 Personal protection equipment

ях неравномерного облучения, т.е. определять основную геометрию условий облучения; одновременно осуществлять контроль по всем параметрам (эффективная доза, эквивалентные дозы в хрусталике глаза, коже, кистях и стопах и др.).

С помощью аппаратурно-методического комплекса для исследования аэродисперсных структур определены основные физико-химические характеристики радиоактивных аэрозолей на рабочих местах: радионуклидный состав, дисперсный состав, тип соединения. В результате разработана линейка импакторов для определения дисперсности аэрозолей.

Созданный нейтронный комплекс позволил на предприятиях ядерно-оружейного комплекса России провести сравнительные исследования по сличению дозиметрических систем нейтронного излучения в смешанных гамма-нейтронных полях. Впервые в отечественной практике получены значения поправочного коэффициента (0,2–1,15) на нейтронный канал дозы широко используемых индивидуальных альбедных дозиметров. В результате повышена достоверность контроля облучения персонала нейтронами.

Индивидуальный дозовый контроль персонала предприятий атомной отрасли и расчет ожидаемых эффективных доз внутреннего облучения осуществляется благодаря биофизическому комплексу. Кроме того, специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна осуществляется научно-методическое руководство лабораториями дозиметрии внутреннего облучения Центров гигиены и эпидемиологии ФМБА России. Решаются задачи аттестации и внедрения в практику работы таких лабораторий методик измерений содержания радионуклидов в пробах биологического материала и оказание научно-консультативной помощи.

Медико-психофизиологический комплекс – это бесконтактная экспресс-диагностика психофизиологического состояния персонала; работа на виртуальном психофизиологическом тренажере; психофизиологическое обследование работников предприятий; и, конечно же, профессиональная подготовка специалистов для лечебно-профилактических организаций.

Одним из важнейших направлений в области промышленной радиационной гигиены являются научные исследования и разработки для создания СИЗ. На рис. 10 представлена линейка разработанных специальных

защитных костюмов [12]. В начальный период становления атомной отрасли, когда концентрация радиоактивных аэрозолей в воздухе рабочих зон в большинстве случаев превышала нормативные значения в сотни и тысячи раз, исключительно актуальной задачей было создание средств защиты органов дыхания. Примером успешного решения этой проблемы было создание в конце 50-х годов прошлого столетия знаменитых одноразовых респираторов «ШБ-1 Лепесток» из так называемой петряновской фильтрующей ткани по имени выдающегося отечественного учёного академика И.В. Петрянова-Соколова. Их эффективность при малом сопротивлении дыханию достигала 99 %.

На современном этапе развития тематики СИЗ наиболее актуально форсирование решения задачи импортозамещения. В целом российские производители обеспечивают выпуск всей номенклатуры СИЗ для персонала радиационно опасных производств, однако сохраняется зависимость от импортных технологий, сырья, материалов и оборудования. Актуализация нормативно-технической базы и комплексный подход к развитию отечественных технологий производства позволит разработать новые стратегически важные СИЗ с учетом современных требований к их защитной эффективности и эргономике.

Роль и значение для развития радиационной гигиены проблемы ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС

В целом, мощным толчком совершенствования радиационной гигиены (как коммунальной, так и промышленной) стала авария на Чернобыльской АЭС, масштабы и сложность радиационной обстановки которой потребовали оперативной разработки дополнительных конкретных нормативов и правил для их реализации (рис. 11). В кратчайшие сроки было необходимо решить задачу выработки научно обоснованной стратегии действий государства по защите населения в этой беспрецедентной и жизненно важной ситуации. В течение двух недель после катастрофы были разработаны впервые в мировой практике «Рекомендации по критериям возможности проживания населения, необходимости отселения и временной эвакуации на территории, подвергшейся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС», в которых установлены аварийные регламен-



Рис. 11. Ликвидация последствий аварии на ЧАЭС – мощный толчок развития радиационной гигиены

Fig. 11. Mitigation of the ChNPP consequences is a powerful impetus for the development of radiation health physics

ты облучения населения – 100 мЗв за первый год после аварии – и впервые осуществлено зонирование территории по уровням гамма-излучения на местности.

Обеспечение радиационной безопасности населения, проживавшего в зонах радиоактивного загрязнения, потребовало разработки допустимых уровней внутреннего облучения в виде допустимых концентраций долгоживущих радионуклидов в самых разнообразных объектах: фураже, молоке, мясных, зерновых продуктах, питьевой воде, одежде, в лекарственных растениях, автотранспорте и т.п., что нашло отражение в разработанных в кратчайшие сроки более тридцати нормативно-методических документах. Среди первых регулирующих документов были: Временное допустимое содержание йода-131 в питьевой воде и продуктах питания и Временные допустимые уровни содержания радиоактивных веществ в продуктах питания. В последующем (после 1997 г.) специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна разработаны нормативы допустимой удельной активности цезия-137 и стронция-90 в более чем 140 видах пищевой продукции, потребляемой населением России, действующие по сей день [13].

Совершенствование радиационной гигиены невозможно также без тщательного изучения биологических материалов. В этих целях учеными ФМБЦ им. А.И. Бурназяна одними из первых в мире была предложена методология биобанкинга случаев радиационных поражений человека. Большую часть созданного биобанка занимают материалы секционных исследований погибших в результате аварии на ЧАЭС.

Общеизвестно, что радиационная гигиена как наука не является и никогда не будет являться законченной книгой. Однако новые записи на ее страницах невозможны без скрупулезного анализа и обобщения предыдущего опыта, поскольку, только усвоив уроки прошлого, можно предотвратить малые и большие ошибки в будущем. В качестве наглядного примера написания научной «книги» радиационной гигиены путем проб и совершенствования ранее выдвинутых положений можно привести отечественный опыт развития йодной профилактики радиационной патологии щитовидной железы. Профилактика с помощью стабильного йода является важнейшим защитным мероприятием и составной частью плана общего реагирования на радиационную аварию ядерного реактора. Ее основные принципы были сформулированы под руководством академика Л.А. Ильина еще в середине 60-х годов прошлого века. В соответствии с первой инструкцией, утвержденной Минздравом СССР в декабре 1967 г., решение о начале профилактики определялось ожидаемой дозой в щитовидной железе за счет

поступления радиоактивного йода в организм пострадавших. Однако авария на ЧАЭС показала, что условия развития, состав и характер распространения радиоактивных выбросов, а также формирование доз облучения населения отличаются от принятых ранее прогностических моделей аварии. Авария на ЧАЭС развивалась по катастрофическому сценарию: радиоактивные выбросы из разрушенного реактора продолжались в течение 10 сут, распространялись на огромные территории европейской части бывшего СССР, вовлекая в орбиту радиационного воздействия десятки миллионов людей. Поэтому после аварии на ЧАЭС в системе радиационной защиты были пересмотрены организационные принципы проведения йодной профилактики и величины ожидаемых доз для принятия решения о ее начале. Тем самым опыт преодоления последствий аварии 1986 г. был использован для оптимизации схемы йодной профилактики при авариях на ядерных установках. В 2010 г. было разработано действующее до 2023 г. «Руководство по йодной профилактике в случае возникновения радиационной аварии». В 2023 г., после участвовавших атак ВСУ на Запорожскую АЭС в ходе специальной военной операции, нашими специалистами это руководство было вновь доработано и утверждено руководителем ФМБА России В.И. Скворцовой. Этот факт наглядно демонстрирует профилактическую роль радиационной коммунальной гигиены.

Дозы облучения персонала и населения

В результате внедрения в практику этих разработок отечественных радиационных гигиенистов и с учётом строго соблюдаемой производственной дисциплины на объектах Госкорпорации «Росатом» в настоящее время среднегодовая доза облучения персонала не превышает установленной НРБ величины 20 мЗв в год и составляет доли от этого значения (рис. 12). При этом необходимо учитывать, что под дозиметрическим контролем в Госкорпорации «Росатом» состоит около 70 тыс. профессиональных работников. За последние 23 года среди работников Госкорпорации «Росатом» не было зафиксировано ни одного случая острой лучевой болезни, лишь несколько случаев местных радиационных поражений были установлены в 2012 г.

Рассматривая оценку доз облучения населения в России, следует отметить, что основной вклад в дозу вносят природные и медицинские источники излучения (рис. 13). При этом вклад от глобальных выпадений и прошлых радиационных аварий, а также от источников ионизирующих излучений в промышленности составляет сотые доли процента от натурального естественного фона. Среднегодовые дозы облучения населения за счёт работы предприятий атомной энергетики находятся на уровне 0,01 мЗв (при регламенте 1 мЗв). Таким образом, в условиях регламентной, штатной работы предприятий атомной индустрии достигнута устойчивость радиационно-гигиенической и радиационно-экологической обстановки.

Важным направлением является создание и обеспечение функционирования информационных систем, банков и баз данных по радиационной гигиене, дозам облучения персонала и населения. На протяжении последних 20 лет ФМБЦ им. А.И. Бурназяна развивает и поддерживает Федеральный банк данных индивидуальных доз облучения персонала организаций и населения на территориях, обслуживаемых ФМБА России (рис. 14). Ежегодно издается информационный бюллетень «Единая система контроля и учета индивидуальных доз облучения граждан» и накопленные материалы представляются в ежегодный «Радиационно-гиги-

65 800 работников ГК «Росатом»

Установленный норматив – 20 мЗв/год

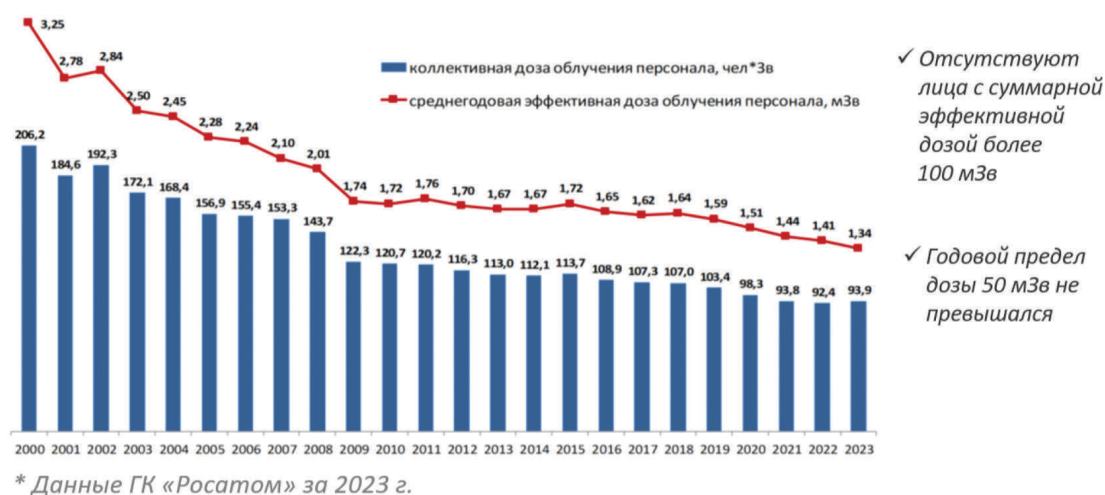


Рис. 12. Дозы облучения персонала
Fig. 12. Occupational doses



В условиях регламентной, штатной работы предприятий атомной отрасли достигнута устойчивая радиационно-гигиеническая и экологическая обстановка

Рис. 13. Дозы облучения населения
Fig. 13. Public doses

енический паспорт России», издаваемый Роспотребнадзором.

По результатам оценки радиационно-гигиенической паспортизации субъектов Российской Федерации за 2023 г. [14], ведущим фактором облучения населения остаются природные источники и медицинские рентгенологические процедуры, дающие в сумме более 99 % коллективной дозы. В 2023 г. наибольшие значения средних годовых доз природного облучения, превышающие 5 мЗв/год, на территориях, курируемых ФМБА России, отмечены в г. Железногорске (6,4 мЗв), г. Трехгорном (6 мЗв), г. Краснокаменске (5,3 мЗв), а также в г. Лермонтове, расположенном в районе объектов уранового наследия (бывшее предприятие ЛПО «Алмаз»).

Наибольший вклад в коллективную дозу медицинского облучения пациентов в 2023 г. внесли компьютерная томография (56,6 %) и рентгенографические исследования (15,5 %). Вклад радионуклидных исследований составил 16,7 %.

Радон является основным источником облучения населения среди всех техногенных, медицинских и природных источников ионизирующих излучений. Среднемировое значение доз облучения населения за счет изотопов радона в помещениях жилых и общественных зданий составляет около 1,2 мЗв/год, при том, что для больших контингентов населения в разных странах эта величина может составлять от менее 1 мЗв/год до нескольких десятков мЗв/год. Радон в помещениях является основным фактором инициации рака легких у некурящих людей, поражая от 10 % до 15 % этой популяции, и увеличивает риск в 25 раз среди активных курильщиков по сравнению с некурящими. Риск развития рака легких возрастает с повышением уровня воздействия радона. В зависимости от среднего значения объемной активности радона, доля радон-индуцированного рака легких в разных странах лежит в диапазоне от 3 до 14 % от общего числа всех раков легких [15].

Современное состояние регулирующей базы в области радиационной безопасности персонала и населения

Среди различных методов и способов защиты человека от техногенного облучения исключительная роль принадлежит регламентации и нормированию радиационного воздействия на людей и жесткому соблюдению нормативов такого воздействия. Специалисты ФМБЦ им. А.И. Бурназяна – авторы первых допустимых уровней 1960 г., а затем Норм радиационной безопасности (НРБ) и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ). На основе опыта сопровождения работ на всех звеньях ядерно-топливного цикла разработаны Санитарные правила проектирования предприятий и установок атомной промышленности и Санитарные правила проектирования и эксплуатации АЭС.

Выполняя функции регулирования радиационной безопасности населения, за последние десятилетия было выпущено более 30 новых нормативно-методических документов, разработаны методические указания по контролю практически всей линейки природных и техногенных радионуклидов в объектах окружающей среды и пищевых продуктах, а также руководства и рекомендации по методам интегральной оценки состояния здоровья населения.

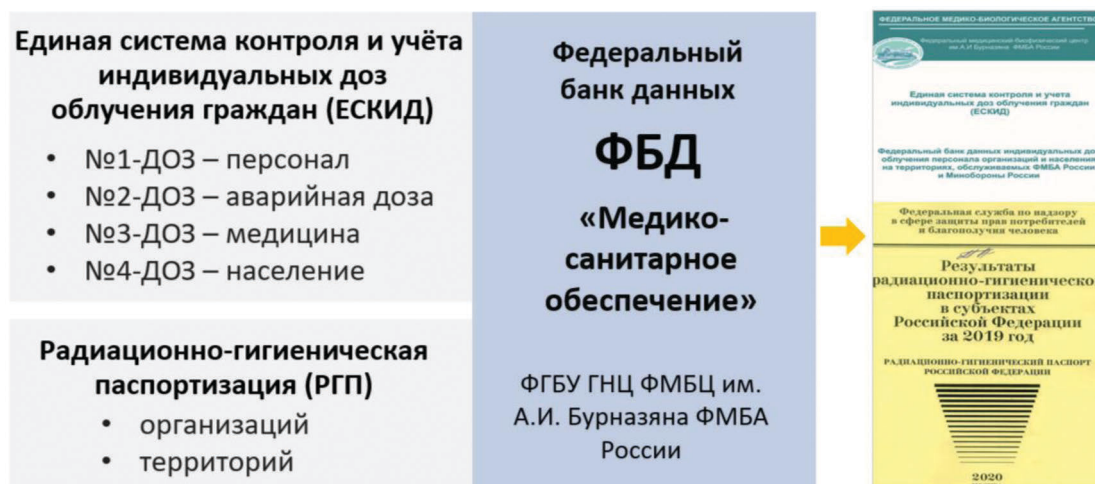


Рис. 14. Федеральный банк данных

Fig. 14. Federal data bank

Вместе с тем, имеются достаточно веские основания для развития научных основ и практики радиационной гигиены, а, следовательно, совершенствования системы обеспечения радиационной безопасности персонала и населения, а также системы регулирования радиационной безопасности в Российской Федерации. При этом большое значение придается вопросам гармонизации российской нормативно-методической базы по радиационной безопасности с современными международными документами. Как показал анализ, выполненный специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, в действующий закон «О радиационной безопасности населения» необходимо ввести 12 новых статей, а также внести изменения в 22 статьи [16, 17].

Актуальные направления развития радиационной гигиены

Новые виды ядерного топлива

В настоящее время атомная энергетика работает в условиях открытого ядерно-топливного цикла, при котором ядерное топливо, использованное в реакторах, в дальнейшем рассматривается в качестве РАО. Развитие экономики, а также снижение ресурсной базы ядерной энергетики требует внедрения новых технологий, при которых уран и плутоний будут подлежать радиохимиче-

ской переработке и повторному использованию, то есть рециклированию. Использование новых видов ядерного топлива, полученных на основе регенерированного урана, позволит запустить замкнутый ядерно-топливный цикл, при котором ядерное топливо будет использовано многократно. Начиная с 2018 г., ФМБЦ им. А.И. Бурназяна стал частью команды, причастной к разработке технологий для атомной энергетики будущего, – масштабного проекта «Прорыв», в котором нами осуществлено радиационно-гигиеническое сопровождение работ по производству экспериментальных партий СНУП (смешанного нитрид-уран-плутониевого) топлива с оценкой состояния здоровья персонала [18] (рис. 15). Используя накопленный опыт и разработанную методологию, весьма актуально изучение других новых видов ядерного топлива: РЕМИКС (смесь регенерированного урана и плутония, образующаяся при обработке ОЯТ), МОКС-топливо (смешанное оксидное уран-плутониевое топливо), а также промышленное производство СНУП-топлива.

Медицинская ядерная криминалистика

Одним из ключевых вызовов современности для радиационной безопасности населения, персонала и окружающей среды являются угрозы ядерного и радиологического терроризма. Для их предотвращения необходимо сосре-



Рис. 15. Радиационно-гигиенические и медицинские исследования персонала экспериментального производства СНУП топлива

Fig. 15. Radiation health physics and medical examination of the personnel of experimental manufacturing the SNUP fuel



Рис. 16. Необходимые условия развития ядерных технологий в атомной отрасли

Fig. 16. Necessary conditions for the development of nuclear technologies in the nuclear industry

доточиться на создании надежных рабочих инструментов противодействия, приоритетным среди которых выступает ядерная криминалистика – практико-ориентированная дисциплина, обеспечивающая своими положениями и рекомендациями деятельность правоохранительных органов по выявлению, расследованию, раскрытию и предупреждению преступлений с применением ядерных и радиоактивных материалов. На основе обобщения многолетнего опыта радиобиологических исследований специалистами ФМБЦ им. А.И. Бурназяна разработана уникальная методология ядерно-криминалистических экспертиз, заложившая основы нового научного направления – медицинской ядерной криминалистики. Особо следует отметить социальную направленность этих работ, реализуемую в повышении эффективности расследований случаев несанкционированного применения радиоактивных материалов, конечным результатом которых становятся практические меры по сведению к минимуму количества облученных лиц из населения, а также радиоактивного загрязнения окружающей среды и связанных с этим экономических и социальных потерь.

Новые реакторные технологии

Действующими федеральными программами развития атомной энергетики и промышленности предусмотрено проектирование и ввод в эксплуатацию целой линейки принципиально новых и перспективных реакторных технологий, в том числе атомных станций малой мощности, жидкосольевых исследовательских ядерных реакторов с повышенными экспериментальными возможностями, АЭС с реакторами ВВЭР нового поколения. Тем самым в интересах обеспечения обороны и безопасности страны Президентом поставлены масштабные задачи. В этих условиях направление гигиенического обеспечения стадий жизненного цикла перспективных реакторных технологий является необходимым условием их развития и выполнения. Поэтому в качестве приоритетных направлений развития радиационной гигиены следует выделить следующие (рис. 16):

- формирование научно обоснованной гигиенической концепции обеспечения безопасности персонала и населения, учитывающей многовариантный характер потенциально опасных физических и химических факторов рабочей среды на стадиях жизненного цикла;
- создание полноценной системы гигиенических требований к стадиям жизненного цикла перспективных реакторных установок;
- формирование механизмов комплексного гигиенического мониторинга и оценки сочетанного и комбиниро-

ванного воздействия факторов рабочей среды на всех стадиях жизненного цикла реакторных технологий.

Цифровизация

Дальнейшее совершенствование и разработку новых медико-санитарных технологий, направленных на обеспечение радиационной безопасности, мы связываем с развитием и внедрением в практику цифровых технологий, формирующих основы трансляционной цифровой радиационной гигиены. Это – не только сбор радиационно-гигиенических данных посредством формирования цифровых представлений реального мира в результате оцифровки, но и интеграция данных с помощью алгоритмов информационно-аналитических систем с применением технологий визуализации радиационной обстановки. На рис. 17 приведены достигнутые к настоящему времени результаты интеллектуальной деятельности в области радиационной гигиены.

Уже сегодня реальными научно-практическими задачами радиационной гигиены становятся развитие комплексного подхода к цифровизации мониторинга и создание отечественного рынка цифровых технологий РГМ. Тем самым станет возможным ликвидировать существующий разрыв между научными исследованиями в области радиационной гигиены и практикой государственного санитарно-эпидемиологического надзора за радиационной безопасностью.

Заключение

Созданная трудами нескольких поколений ученых ФМБЦ им. А.И. Бурназяна наука о радиационной безопасности – радиационная гигиена – является одним из мощнейших двигателей развития атомной энергетики и промышленности. Благодаря функционированию выстроенной системы научных знаний в области радиационной гигиены, в настоящее время обеспечен полный цикл медико-гигиенической безопасности персонала, работающего на объектах атомной отрасли, и населения, проживающего в зоне влияния этих объектов – от научной разработки до внедрения её в практику. На рис. 18 представлены основные научные разделы радиационной гигиены, развиваемые в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Как следует из материалов рис. 18, радиационная гигиена тесно связана с другими разделами гигиены через общие задачи обеспечения здоровья человека и профилактики воздействия вредных факторов. Их интеграция позволяет создать эффективные системы защиты здоровья человека, как в условиях обычной жизнедеятельности, так и в условиях радиационной аварии. А разрабо-

Трансляционная цифровая радиационная гигиена

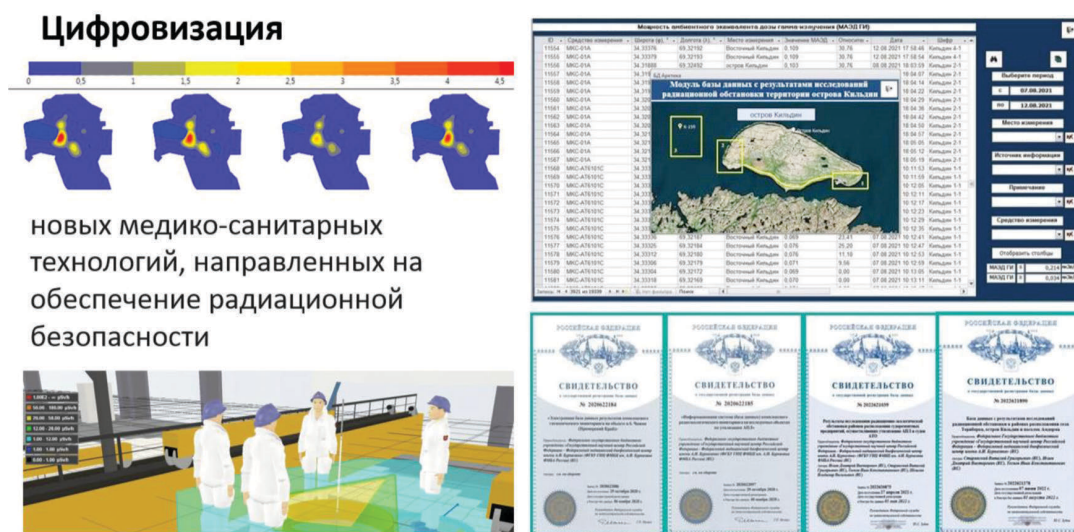


Рис. 17. Информационная платформа радиационно-гигиенического мониторинга

Fig. 17. Information platform of radiation health physics monitoring

танная технология радиационно-гигиенического мониторинга и полученные результаты создают предпосылки для развития интегративного подхода к оценке качества жизни населения, проживающего в районах расположения радиационно опасных объектов.

Реализуемый в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна междисциплинарный подход позволяет комплексно решать сложные проблемы радиационной безопасности. В частности, решать такие сложные задачи, как:

- обеспечение безопасного обращения с ОЯТ и РАО;
- обеспечение приемлемого уровня риска влияния на человека и окружающую среду радиационно опасных объектов, как функционирующих, так и проектируемых, выводимых из эксплуатации и реабилитируемых, т.е. на всех этапах жизненного цикла;
- создание условий для снижения социальной напряженности в регионах размещения объектов ядерно-

топливного цикла и оборонно-промышленного комплекса России;

- повышение доверия общества к дальнейшему развитию атомной энергетики и промышленности.

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна готов к имеющимся вызовам обеспечения радиационной безопасности и к решению возможных новых задач, которые поставит наука радиационная гигиена.

Благодарность

Авторы благодарят ведущего научного сотрудника Зозуль Ю.Н., старших научных сотрудников А.А. Филонову и Д.В. Исаева, научных сотрудников Ю.С. Бельских, Т.А. Дороньеву и С.В. Ахромееву, младших научных сотрудников А.А. Шитову, Ю.В. Кроткову, В.В. Шлыгина и А.Н. Малахову, техника Л.Н. Волконскую за проведенные натурные, дозиметрические, гамма-спектрометрические и радиохимические исследования.

РАДИАЦИОННАЯ ГИГИЕНА



Рис. 18. Научная дисциплина – радиационная гигиена

Fig. 18. Science-based discipline – radiation health physics

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шандала Н.К., Киселёв С.М., Квачева Ю.Е., Серегин В.А., Семенова М.П., Метляев Е.Г. Радиационная гигиена и безопасность населения. Отделу радиационной безопасности населения 70 лет. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2024. 122 с.
2. Ильин Л.А., Шандала Н.К., Савкин М.Н. и др. Место и роль радиационно-гигиенического мониторинга в системе социально-гигиенического мониторинга // Гигиена и санитария. 2004. № 5. С. 9-15.
3. Shandala N., Sneve M., Seregin V., Filonova A. Radiation Survey and Environmental Impact Assessment at the Site of Temporary Storage at Andreeva Bay (16 Years of Studies) // J. Radiol. Prot. 2021. No.41. P. 406-426. doi: 10.1088/1361-6498/ac241c
4. Kiselev S., Shandala N., Laschenova T., Shlygin V., Zozul Yu., Akhromeev S., Gimadova T. Comprehensive Environmental Monitoring during Remediation of a Nuclear Legacy Site in the Far East of Russia // J. Radiol. Prot. 2021. No.41. P. 216-229. doi: 10.1088/1361-6498/abecf4
5. Бельских Ю.С., Шандала Н.К., Титов А.В., Исаев Д.В., Семенова М.П., Оськина К.Ю., Гуцина Ю.В., Филонова А.А. Исследование радиационной обстановки на отвалах рудника № 1 ЛПО «Алмаз» через 5 лет после проведения рекультивации // Гигиена и санитария. 2022. Т.101. №7. С. 736-740. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-7-736-740
6. Серегин В.А., Гуцина Ю.В., Бельских Ю.С. и др. Радиационно-гигиенический мониторинг в районах расположения объектов и предприятий уранового наследия стран Центральной Азии в период рекультивации // Матер. Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда». Минск, 23-24 ноября 2023 г. Минск: Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии, 2023.
7. Шандала Н.К., Старинский В.Г., Семенова М.П., Филонова А.А., Саленко Ю.А., Старинская Р.А., Исаев Д.В., Серегин В.А., Гуцина Ю.В., Шитова А.А. Роль ФГБУ «ГНЦ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия и радиационной безопасности в Арктической зоне Российской Федерации // Медицина катастроф. 2023. №1. С. 5-8. doi: 10.33266/2070-1004-2023-1-5-8
8. Экспертные и прогнозные оценки состояния здоровья населения в районах размещения атомных станций: Методические указания. МУ 2.6.5.032-2014. М., 2014. 30 с.
9. Карев А.Е. Аппаратурно-методический комплекс для оценки ингаляционного поступления радиоактивных газо-аэрозольных смесей: Автореферат дис. канд. техн. наук. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2018. 23 с.
10. Кочетков О.А., Тарасова Е.Ю., Шинкарев С.М., Румянцев Е.А. Сличение дозиметрических систем фотонного и нейтронного излучений, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом» для контроля в ситуации планируемого облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. №6. С. 118-124. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-6-118-124
11. Молоканов А.А., Кухта Б.А., Максимова Е.Ю. Сравнительный анализ подходов к нормированию и контролю внутреннего облучения персонала // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №6. С.102-110. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-102-110
12. Рубцов В.И., Клочков В.Н., Требухин А.Б. и др. СИЗ персонала предприятий атомной промышленности и энергетики. М., 2020. 252 с.
13. Квачева Ю.Е., Шандала Н.К., Паринов О.В., Метляев Е.Г., Лебедев А.О. Вопросы научного обеспечения радиационной безопасности на основе опыта преодоления последствий Чернобыльской аварии // Медицина катастроф. 2021. №3. С.10-19. doi: 10.33266/2070-1004-2021-3-10-19
14. Попова А.Ю. Информация «Об оценке состояния обеспечения радиационной безопасности населения в рамках радиационно-гигиенической паспортизации». М.: Роспотребнадзор, 2024. 3 с.
15. Киселев С.М. Жуковский М.В., Стамат И.П., Ярмошенко И.В. Радон: От фундаментальных исследований к практике регулирования: Монография. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. 427 с.
16. Симаков А.В., Абрамов Ю.В. К разработке новых редакций Норм радиационной безопасности и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. №5. С.15-19. doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-15-19
17. Кочетков О.А., Клочков В.Н., Самойлов А.С., Шандала Н.К., Барчуков В.Г., Шинкарев С.М. Общие принципы правового и нормативно-методического регулирования радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67. №1. С. 19-26. doi: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26
18. Паринов О.В., Лягинская А.М., Галстян И.А., Метляев Е.Г. и др. Временные рекомендации по проведению медицинских осмотров работников производства ЧНУП топлива: Стандарт организации. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2023. 24 с.

REFERENCES

1. Shandala N.K., Kiselev S.M., Kvacheva Yu.Ye., Seregin V.A., Semenova M.P., Metlyayev Ye.G. *Radiatsionnaya Gigiyyena i Bezopasnost' Naseleniya. Otdelu Radiatsionnoy Bezopasnosti Naseleniya 70 Let* = Radiation Hygiene and Safety of the Population. The Department of Radiation Safety of the Population is 70 Years Old. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2024. 122 p. (In Russ.).
2. Il'in L.A., Shandala N.K., Savkin M.N., et al. Place and Role of Radiation-Hygienic Monitoring in the System of Social-Hygienic Monitoring. *Gigiyyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2004;5:9-15 (In Russ.).
3. Shandala N., Sneve M., Seregin V., Filonova A. Radiation Survey and Environmental Impact Assessment at the Site of Temporary Storage at Andreeva Bay (16 Years of Studies). *J. Radiol. Prot.* 2021;41:406-426. doi: 10.1088/1361-6498/ac241c
4. Kiselev S., Shandala N., Laschenova T., Shlygin V., Zozul Yu., Akhromeev S., Gimadova T. Comprehensive Environmental Monitoring during Remediation of a Nuclear Legacy Site in the Far East of Russia. *J. Radiol. Prot.* 2021;41:216-229. doi: 10.1088/1361-6498/abecf4
5. Bel'skikh Yu.S., Shandala N.K., Titov A.V., Isayev D.V., Semenova M.P., Os'kina K.Yu., Gushchina Yu.V., Filonova A.A. Study of the Radiation Situation at the Dumps of Mine No. 1 of the Almaz LPO 5 Years after Reclamation. *Gigiyyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2022;101;7:736-740 (In Russ.). doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-7-736-740
6. Seregin V.A., Gushchina Yu.V., Bel'skikh Yu.S., et al. Radiation and Hygienic Monitoring in the Areas of Location of Uranium Legacy Sites and Enterprises of Central Asian Countries during the Reclamation Period. *Zdorov'ye i Okruzhayushchaya Sreda* = Health and Environment. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference. Minsk, November 23-24, 2023. Minsk, Nauchno-Issledovatel'skiy Institut Gigeny, Toksikologii, Epidemiologii, Virusologii i Mikrobiologii Publ., 2023. (In Russ.).
7. Shandala N.K., Starinskiy V.G., Semenova M.P., Filonova A.A., Salenko Yu.A., Starinskaya R.A., Isayev D.V., Seregin V.A., Gushchina Yu.V., Shitova A.A. The Role of the Federal State Budgetary Institution "SRC - Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan" of the Federal Medical and Biological Agency in Ensuring Sanitary and Epidemiological Well-Being and Radiation Safety in the Arctic Zone of the Russian Federation. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2023;1:5-8. doi: 10.33266/2070-1004-2023-1-5-8.

8. *Ekspertnyye i Prognozyne Otsenki Sostoyaniya Zdorov'ya Naseleniya v Rayonakh Razmeshcheniya Atomnykh Stantsiy* = Expert and Forecast Assessments of the Health Status of the Population in Areas where Nuclear Power Plants are Located. Methodological Guidelines. MU 2.6.5.032-2014. Moscow, 2014. 30 p. (In Russ.).
9. Karev A.Ye. *Apparurno-Metodicheskiy Kompleks dlya Otsenki Ingalyatsionnogo Postupleniya Radioaktivnykh Gazo-Aerozol'nykh Smesey* = Hardware and Methodological Complex for Assessing the Inhalation Intake of Radioactive Gas-Aerosol Mixtures. Abstract of Candidate Thesis (Tech. Sci.). Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2018. 23 p. (In Russ.).
10. Kochetkov O.A., Tarasova Ye.YU., Shinkarev S.M., Rumyantsev Ye.A. Comparison of Dosimetric Systems of Photon and Neutron Radiation Used in Organizations of the State Corporation Rosatom for Monitoring in a Situation of Planned Irradiation. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;6:118-124 (In Russ.). doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-6-118-124.
11. Molokanov A.A., Kukhta B.A., Maksimova Ye.Yu. Comparative Analysis of Approaches to Standardization and Control of Internal Irradiation of Personnel. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;6:102-110 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-102-110.
12. Rubtsov V.I., Klochkov V.N., Trebukhin A.B., et al. *SIZ Personal Predpriyatiy Atomnoy Promyshlennosti i Energetiki* = PPE for Personnel of Nuclear Industry and Energy Enterprises. Moscow Publ., 2020. 252 p. (In Russ.).
13. Kvacheva Yu.Ye., Shandala N.K., Parinov O.V., Metlyayev Ye.G., Lebedev A.O. Issues of Scientific Support for Radiation Safety Based on the Experience of Overcoming the Consequences of the Chernobyl Accident. *Meditsina Katastrof* = Disaster Medicine. 2021;3:10-19 (In Russ.). doi: 10.33266/2070-1004-2021-3-10-19.
14. Popova A.Yu. Information On the Assessment of the State of Ensuring Radiation Safety of the Population Within the Framework of Radiation-Hygienic Certification. Moscow, Rospotrebnadzor Publ., 2024. 3 p. (In Russ.).
15. Kiselev S.M., Zhukovskiy M.V., Stamat I.P., Yarmoshenko I.V. *Radon: ot Fundamental'nykh Issledovaniy k Praktike Regulirovaniya* = Radon: from Fundamental Research to Regulatory Practice: Monograph. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2016. 427 p. (In Russ.).
16. Simakov A.V., Abramov Yu.V. On the Development of new Editions of the Radiation Safety Standards and the Basic Sanitary Rules for Ensuring Radiation Safety. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;5:15-19 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-15-19
17. Kochetkov O.A., Klochkov V.N., Samoylov A.S., Shandala N.K., Barchukov V.G., Shinkarev S.M. General Principles of Legal and Normative-Methodical Regulation of Radiation Safety. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;1:19-26 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-19-26.
18. Parinov O.V., Lyaginskaya A.M., Galstyan I.A., Metlyayev Ye.G., et al. Temporary Recommendations for Conducting Medical Examinations of Workers in the Production of Fuel Additives: Organization Standard. Moscow, FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2023. 24 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Материалы и результаты исследований, включенные в статью, получены в рамках выполнения Федеральных целевых программ «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016 – 2020 годы и на период до 2030 года» и «Промышленная утилизация вооружения и военной техники ядерного комплекса».

Участие авторов. Шандала Н.К. – организация исследований, сбор и обработка материала по радиационной гигиене, написание текста; Самойлов А.С. – концепция статьи и редактирование; Серегин В.А. – сбор материала по радиационной гигиене и проведению радиационно-гигиенического мониторинга на объектах уранового наследия Центральной Азии; Киселев С.М. – сбор материала по радиационно-гигиеническому мониторингу на объектах ядерного наследия России и оценке облучения населения за счет радона; Квачева Ю.Е. – сбор материала по биоинженерии и медицинской ядерной криминалистике; Метляев Е.Г. – сбор материала по оценке состояния здоровья населения и йодной профилактике; Кочетков О.А. – сбор материала по радиационной безопасности персонала и нормативно-правовому регулированию радиационной безопасности; Ключков В.Н. – сбор материала по радиационной безопасности персонала и нормативно-правовому регулированию радиационной безопасности; Титов А.В. – сбор и обработка материалов по радиационно-гигиеническому мониторингу на объектах уранового наследия России и Центральной Азии; Кольшикин А.Е. – сбор материала по ядерно-энергетическим установкам и комплексной гигиенической оценке облучения персонала; Семенова М.П. – сбор материала по радиационно-гигиеническому мониторингу на объектах уранового наследия России, перевод на английский и редактирование текста. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 20.02.2025. Принята к публикации: 25.03.2025.

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

Financing. The work was financed under the Federal Target Programs “Nuclear and Radiation Safety for 2016-2020 and for the period until 2030” and “Industrial Decommissioning and Disposal of Weapons and Military Equipment of the Nuclear Complex”.

Contribution. Shandala N.K. – study conception and design, radiation health physics data collection and processing, writing the text; Samoylov A.S. – article conception and editing the text; Seregin V.A. – radiation health physics data collection and conducting radiation health physics monitoring at the uranium legacy sites in Central Asia; Kiselev S.M. – data collection on radiation health physics monitoring at the Russian nuclear legacy sites and on the public exposure assessment due to radon; Kvacheva Yu.E. – data collection on bio banking and medical nuclear forensics; Metlyayev E.G. – data collection on assessing the health status of the public and iodine prophylaxis; Kochetkov O.A. – data collection on radiation safety and protection of workers and regulatory framework for radiation safety; Klochkov V.N. – data collection on radiation safety and protection of workers and regulatory framework for radiation safety; Titov A.V. – collection and processing of data on radiation health physics monitoring at uranium legacy sites in Russia and Central Asia; A.E. Kolyshkin – data collection on nuclear power plants and comprehensive health physics assessment of occupational exposure; Semenova M.P. – data collection on radiation health physics monitoring at Russian uranium legacy sites, translation into English and text editing. All authors are responsible for approval of the final version of the article and integrity of all parts of the article.

Article received: 20.02.2025. Accepted for publication: 25.03.2025.

В.И. Архипова, А.М. Лягинская, О.В. Паринов, Е.Г. Метляев, А.С. Самойлов

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЗАЩИТЫ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН, РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ РАДИАЦИОННОЙ ОПАСНОСТИ

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

Контактное лицо: Валерия Ильинична Архипова, e-mail: arkhvalery@rambler.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: В существующей международной системе радиационной безопасности (МКРЗ) и в отечественных НРБ – 99/2009 основным принципом защиты является исключение тканевых и снижение стохастических эффектов до приемлемого уровня. Особое внимание уделяется защите гонад, в том числе в целях предохранения будущих поколений. При расчетах риска и вреда заболевания раком и наследственными болезнями используются коэффициенты с усреднением по полу, но признается, что имеются существенные различия величин радиационного риска между мужчинами и женщинами.

Цель: Провести анализ современного состояния и проблемы защиты здоровья женщин, работающих в условиях радиационной опасности.

Материал и методы: Исследование включало анализ существующей системы радиационной защиты женщин в международных рекомендациях (МКРЗ) и отечественных нормах радиационной безопасности и ее эффективности в условиях влияния производства новых видов ядерных технологий (новых видов ядерного топлива) и новых знаний о нехромосомных (цитоплазматических) генетических наследственных структурах в женском организме – второй наследственной структуры.

Результаты: Анализ приведенных данных о современном состоянии системы защиты здоровья женщины, направленной на защиту будущего ребенка, не в полной мере отвечает эффективности защиты здоровья женщин, работающих в условиях высокотехнологичных производств новых видов ядерного топлива и не в полной мере учитывают новые знания о нехромосомных мутациях, как о второй наследственной структуре женского организма, что приводит к очевидному выводу: требуется дальнейшее изучение параметров здоровья работников радиационно опасных производств и дальнейшее совершенствование мер по охране женского здоровья.

Ключевые слова: радиационная безопасность, здоровье женщин, митохондриальная наследственность, радиационная защита, гонады, генетика

Для цитирования: Архипова В.И., Лягинская А.М., Паринов О.В., Метляев Е.Г., Самойлов А.С. Современное состояние и проблемы защиты здоровья женщин, работающих в условиях радиационной опасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 48–53. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-48-53

V.I. Arkhipova, A.M. Lyaginskaya, O.V. Parinov, E.G. Metlyaev, A.S. Samoylov

The Current State and Problems of Health Protection of Women Working in Conditions of Radiation Hazard

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

Contact person: Valeria I. Arkhipova, e-mail: arkhvalery@rambler.ru

ABSTRACT

Relevance: In the existing international radiation safety system (ICRP) and in national RSS - 99/2009, the main principle of protection is the exclusion of tissue and reduction of stochastic effects to an acceptable level. Particular attention is paid to the protection of the gonads, including for the purpose of protecting future generations. When calculating the risk and harm of cancer and hereditary diseases, coefficients with gender averaging are used, but it is recognized that there are significant differences in the values of radiation risk between men and women.

Purpose: To analyze the current state and problems of protecting the health of women working in radiation hazardous conditions.

Results: The analysis of the presented data on the current state of protection of the women's health system aimed at protecting the unborn child does not fully meet the effectiveness of protecting the health of women working in high-tech production of new types of nuclear fuel and does not fully take into account new knowledge about non-chromosomal mutations as the second hereditary structure of the female body, which leads to the obvious conclusion: further study of the health parameters of workers in radiation hazardous industries and further improvement of measures to protect women's health are required.

Keywords: radiation safety, women's health, mitochondrial inheritance, radiation protection, gonads, genetics

For citation: Arkhipova VI, Lyaginskaya AM, Parinov OV, Metlyaev EG, Samoylov AS. The Current State and Problems of Health Protection of Women Working in Conditions of Radiation Hazard. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):48–53. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-48-53

Введение

В современной радиобиологии (радиационная генетика) основные сведения о действии радиации на генетические наследственные структуры получены в эксперименте на мужских особях, в процессе изучения хромосомных мутаций (ядерная ДНК). В связи с невозможностью исследовать мутационные процессы в женской половой клетке, поскольку формирование наследственного генома в женском организме протекает у человека внутриутробно, принято, что генетические эффекты облучения, т. е. радиочувствительность наследственных генетических структур у мужских и женских особей одинаковы.

Открытие в 60-х годах нехромосомных цитоплазматических мутаций, реализуемых в митохондриях и в пластидах, привело к пониманию существования у женщин второй наследственной структуры, что меняет представление о равной радиочувствительности мужских и женских наследственных структур. Важным фактором, обуславливающим повышенное внимание к проблеме радиологической защиты женщины, является также развитие новых высокотоксичных ядерных технологий (производство новых видов ядерного топлива) и рост занятости женщин на этих производствах.

Настоящее аналитическое исследование направлено на выявление эффективности радиологической защиты женщины в условиях новых ядерных технологий и новых знаний о «второй наследственной структуре» у женщин. Целью работы является анализ современного состояния и проблемы защиты здоровья женщин, работающих в условиях радиационной опасности.

Материал и методы

В работе проведен анализ существующей системы радиационной защиты женщин в международных рекомендациях Международной комиссии по радиационной защите и отечественных нормах радиационной безопасности и ее эффективности в условиях влияния ядерных технологий новых видов (ядерного топлива) и новых знаний о нехромосомных (цитоплазматических) генетических наследственных структурах в женском организме – второй наследственной структуры.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в системе радиационной безопасности основным принципом защиты человека является исключение тканевых эффектов и снижение риска стохастических эффектов до разумно приемлемого уровня [1].

В качестве основы нормирования профессионального облучения в отечественных НРБ99/2009 введена величина эффективной дозы 20 мЗв в год, учитывающей стохастические канцерогенные и наследственные (генетические) эффекты. Наследственные эффекты – это фактор репродуктивного возраста – репродуктивного здоровья, возникающий вследствие облучения гонад.

В системе радиационной безопасности защите гонад уделяется особое внимание в связи с их высокой радиочувствительностью и возможностью передачи негативных последствий облучения ряду последующих поколений. Наряду с введением величины эффективной дозы, ограничивающей риски канцерогенных и генетических эффектов, в отечественных НРБ 99/2009 для лиц репродуктивного возраста введены дополнительные ограничения для защиты будущих поколений [1]. Так, для женщин до 45 лет, работающих с источниками ионизирующего излучения, эквивалентная доза на поверхности нижней части живота не должна превышать 1 мЗв в месяц, а поступление радионуклидов в организм за год не должно превышать 1/20 от

годового поступления; для мужчин планируемое повышение облучения допускается в возрасте старше 30 лет при их добровольном согласии и после информирования о возможных дозах облучения и риске для здоровья [1].

Основными генетическими эффектами в человеческой популяции являются врожденные пороки развития (ВПР), летальность и хромосомные наследственные болезни. В настоящее время доказана связь ВПР с облучением мужчины, и признается генетическая природа радиационно-индуцированных ВПР [2]. Опубликованы данные об увеличении частоты ВПР, летальности плода и ранней неонатальной смертности детей в семьях мужчин – профессионалов предприятий атомной промышленности в Великобритании, США, Индии и России при суммарных дозах облучения гонад мужчин к моменту зачатия 100 мЗв и выше.

В связи с особенностями развития женских гонад, генетические структуры которых формируются в период внутриутробного развития, доказательных данных о влиянии радиации на геном женских гонад не имеется, и по генетическим эффектам чувствительность мужских и женских гонад признана одинаковой [1, 11].

В 2007 г. в Публикации 103 МКРЗ пересмотрена методология оценки наследственного радиационно-индуцированного вреда, включающего в себя риски многофакторных патологий (к которым относится более 50 % ВПР). Отмечено, что большие многолокусные делеции генов, составляющие доминирующий класс радиационно-индуцированных мутаций, имеют форму мультисистемных аномалий, а не заболеваний, связанных с одним геном. На этой основе сформирована концепция, что основные радиационно-индуцированные генетические дефекты могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу наследования, достаточного от одного родителя для проявления патологических состояний уже в первом поколении потомков.

При модифицировании риска и расчетах вреда заболевания раком и наследственными болезнями МКРЗ использовала коэффициенты с усреднением по полу. Однако, сохранив этот подход, Комиссия признает существенно значимые различия величин радиационного риска между мужчинами и женщинами [1]. Женщины и мужчины различаются по хромосомной структуре, белковым и генным продуктам, геномному импринтингу, экспрессии генов, сигнальным путям и гормональному профилю [12].

В 60-х годах прошлого столетия в органеллах цитоплазмы – пластидах и митохондриях были обнаружены собственные относительно автономные генетические и белковосинтезирующие системы. В дальнейшем были сформированы современные представления о природе нехромосомных мутаций и о роли мутагенеза внеядерной ДНК у женщин, как о «второй» наследственной структуре [13]. Процесс образования «второй» наследственной структуры женского организма происходит во внутриутробной жизни, все оогонии вступают в мейоз на 9–22-й неделе внутриутробного развития, в дальнейшем происходит только созревание уже сформированных фолликулов [14].

В процессе оплодотворения у человека при слиянии мужских и женских гамет в оплодотворенную яйцеклетку кроме ядер переходят цитоплазматические структуры – митохондрии и аппарат Гольджи – материнского организма (сперматозоид не содержит цитоплазмы). Генетический материал оплодотворенной яйцеклетки – будущего зародыша будет нести в себе кроме хромосомной «вторую» – только материнскую – цитоплазматическую систему наследования [15].

В настоящее время исследовано значительное число заболеваний, этиология которых связывается с изменениями митохондриальной ДНК (мтДНК) яйцеклетки. Показано, что мутации мтДНК яйцеклетки, такие как апоптоз и снижение энергетического потенциала митохондрий, ассоциируются со снижением фертильности, повышенным риском спонтанных выкидышей и аномалий развития, а также рядом заболеваний (рак, энцефалопатия, нейросенсорная глухота и др.), наследуемых по материнской линии [16].

Также установлен целый ряд заболеваний, генез которых обусловлен патологией мтДНК: митохондриальная миопатия [17], наследственная нейропатия зрительного нерва Лебера, нейросенсорная глухота, хроническая прогрессирующая внешняя офтальмоплегия, энцефалопатия [18], лактат-ацидоз [18], синдром Лея, синдром Пирсона и др. [19].

Сведения о действии ионизирующего излучения на митохондриальную генетическую структуру ограничены. Основное внимание уделяется радиационно-индуцированному нарушению энергетического метаболизма – фундаментальной основе действия радиации на живой организм [20]. Приводятся данные о сохранении и даже усилении устойчивости цитоплазматических структур клетки к летальному действию (8 Гр) радиации [8, 21, 22]. В 2023 г. опубликована работа о пострадиационном механизме функционирования и стабилизации митохондриального генома при облучении мышей в дозах 1–5 Гр [23]. Показано, что при облучении мышей в указанных дозах наблюдается повышенный уровень мутантных копий мтДНК в тканях головного мозга и селезенке, который зависит от дозы и вида ткани (органа): в селезенке уровень мутантных копий выше, чем в тканях головного мозга, а радиочувствительность мтДНК в 2–3 раза выше, чем у ядерной ДНК.

В этой же работе показано, что мелатонин в тканях селезенки самцов крыс и коры головного мозга облученных мышей проявляет выраженные радиозащитные свойства при ведении его до и после воздействия радиацией. Мелатонин стимулирует пострадиационное восстановление ядерной ДНК и мтДНК, снижает уровень мутантных копий мтДНК, а также восстанавливает митохондриальные функции в тканях селезенки крыс и коры головного мозга после облучения [23].

Приведенные данные позволяют допустить, что выявленные закономерности изменений мтДНК в селезенке и головном мозге будут характерны и для мтДНК яйцеклетки, радиочувствительность которой выше, чем клеток селезенки и головного мозга. Ионизирующее излучение оказывает влияние на все виды ДНК, РНК клетки, как ядерные, так и цитоплазматические. Однако в соматических клетках изменение внеядерного генетического материала приводит либо к гибели клетки непосредственно после воздействия радиации, либо при последующих делениях клетки устраняются генетические дефекты. Поскольку мейотическое формирование яйцеклеток женщины происходит еще внутриутробно, то у взрослой женщины, подвергшейся во взрослом состоянии воздействию радиации, отсутствует механизм, способствующий восстановлению генетического материала митохондрий и комплекса Гольджи, то соответственно, измененный генетический материал может быть передан потомству, что может сказаться как на развитии плода, так и на здоровье потомков в целом [20, 24].

Поскольку мтДНК является «вторым» наследственным женским фактором передачи изменений в поколения потомков, и облучение женских гонад обуславливает более высокий генетический риск для будущих

поколений, то очевидно, что здоровье женщины должно рассматриваться как критический компонент здоровья популяции в целом, а дополнительные меры защиты не должны быть направлены только на защиту плода, но и на защиту репродуктивного здоровья женщин в целом.

На основании обобщенных эпидемиологических данных научный Комитет по атомной радиации при ООН (НКДАР ООН) пришел к заключению, что к числу наиболее серьезных последствий воздействия радиации на человека относятся последствия облучения женских репродуктивных органов, которые проявляются развитием функциональных и органических изменений в органах репродуктивной системы (бесплодие, опухоли яичников, расстройства менструальной функции и др.) и повреждением хромосомного, цитоплазматического и генетического аппарата, обуславливающего передачу патологии в ряд последующих поколений [25].

Кроме вышеизложенного, необходимо учитывать, что функционирование всей репродуктивной системы у женщины тесно связано с работой других эндокринных органов, которые играют важную роль в регуляции и функции яичников, в отличие от мужской репродуктивной системы, где воздействие эндокринной системы в целом не столь выражено. Нарушение работы яичников может способствовать развитию различных эндокринных заболеваний и патологических состояний, таких как нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинизм и различные метаболические и нейроэндокринные синдромы, влияющие на зачатие, течение беременности и развитие плода.

Индикатором репродуктивного здоровья женщины являются результаты беременности (осложнения в период беременности, исходы родов, здоровье рожденного ребенка) [26].

В настоящее время в нашей стране в систему медицинского наблюдения работников, занятых на радиационно-опасных предприятиях, не включены показатели репродуктивного здоровья женщин, кроме заболеваний раком молочной железы, матки и шейки матки. При обследовании проводится исследование цитологического цервикального мазка и маммография у женщин в возрасте свыше 45 лет (Приказ Минздрава России № 749н от 28.07.2020).

Вместе с тем, тенденцией последних лет в стране является увеличение количества женщин, участвующих в работах на предприятиях атомной промышленности и энергетики, что в значительной степени связано с социально-экономическими факторами. По данным Госкорпорации «Росатом», в 2021 году в корпорации и ее организациях работало 288,5 тыс. чел., из этого числа 68 % составляли мужчины и 32 % – женщины, практически одну треть числа всех работников. Согласно данным Агентства по ядерной энергии ОЭСР, в мировой атомной отрасли средний процент женщин составляет 24,7 % [27].

Следует отметить, что дальнейшее развитие отрасли связано с переходом на новые виды ядерного топлива – СНУП-топливо, являющегося одним из наиболее перспективных [28–31], требует дальнейшего изучения воздействия внешнего и внутреннего облучения, химического воздействия на персонал.

Использование оружейного плутония при производстве в топливном цикле создает потенциальную высокую токсичность, в первую очередь за счет использования плутония, одного из самых радиотоксичных элементов, и его нитридных соединений, что неизбежно приводит к изменению радионуклидного состава аэрозолей воздуха рабочей зоны и росту внешнего гамма-ней-

тронного излучения на рабочих местах по сравнению с производством топлива на основе урана. Учитывая, что при производстве смешанного топлива возможно нерадиационное воздействие на персонал токсических веществ, используемых и образующихся при производстве топлива, на данном производстве персонал подвергается значительно большему риску, чем работники предприятия по производству уранового топлива или при работе с плутонием [32]. Анализ радиационного состава СНУП-топлива показал, что дозообразующим радионуклидом является ^{239}Pu . Его вклад в объемную активность составляет 75–80 % всей активности [32–34].

При использовании в качестве сырья для изготовления СНУП-топлива облученных ядерных материалов уровни гамма-нейтронного излучения достаточно высоки. Кроме того, отличается радионуклидный состав аэрозолей.

Опубликованы данные о высокой заболеваемости работников производства СНУП-топлива, составляющие $1064,5 \pm 65,5$ на 1000 чел. и о широком спектре классов болезней с повышенной заболеваемостью, относящихся к критическим к действию радиации. К числу последних относится класс болезней мочеполовой системы, составляющий 6 % всей заболеваемости [34].

Наряду с высокой радиотоксичностью, плутоний относится к высоко генетически опасным радионуклидам (^{239}Pu , ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{241}Am , ^{131}I) [34, 35]. В эксперименте на мышах показано, что относительная биологическая эффективность (ОБЭ) ^{238}Pu по наследственным генетическим эффектам по сравнению с γ -излучением существенно выше и составляет коэффициент от 10 до 40 (в среднем 20) [36–38].

Оценивая высокий радиационно-индуцированный генетический риск СНУП-топлива, следует отметить также химическую составляющую наследственного риска СНУП-топлива, которым является смешанное нитридное уран-плутониевое соединение. Окислы азота, нитриты, нитраты и их соединения относятся к ка-

тегории естественных химических мутагенов. В случае поражения генетического аппарата зародышевых клеток отрицательные последствия выражаются в возрастании мутантных генов, то есть в увеличении мутационного груза [39, 40]. Подчеркивается корреляция связи между мутагенными и канцерогенными эффектами этих химических соединений [39, 40].

Поскольку все генетические исследования выполнены на мужских половых клетках, которые не содержат цитоплазматической генетической структуры, то очевидно, что все генетические эффекты относятся к ядерной ДНК. В отличие от сперматозоида у мужчин, в женской половой клетке – яйцеклетке, ядерная и цитоплазматическая ДНК при воздействии химических мутагенов будут подвергаться изменениям, соответственно генетические последствия облучения женской половой клетки будут более серьезными. Приведенные данные определяют высокую степень актуальности контроля состояния репродуктивного здоровья женщин, занятых в работах на высоко радиационно-опасных производствах нового ядерного топлива.

Заключение

Изложенные данные о современном состоянии и проблеме защиты здоровья женщин, работающих в условиях радиационной опасности, позволяет отметить, что существующие рекомендации по охране здоровья женщин не в полной мере отвечают условиям работы на высокотехнологичных производствах ядерного топлива новых видов и не в полной мере учитывают новые знания о нехромосомных цитоплазматических мутациях, как о «второй» наследственной структуре женского организма, что приводит к очевидному выводу: требуется дальнейшее изучение параметров здоровья работниц радиационно-опасных производств и дальнейшее совершенствование мер по охране женского здоровья.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Под общей ред. М.Ф.Киселёва и Н.К.Шандалы. М.: Алана, 2009. 312 с.
2. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009: Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с.
3. Петоян И.М., Шандала Н.К., Лягинская А.М., Метляев Е.Г. Состояние здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала атомных станций // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68. №2. С. 80–84. doi:10.33266/1024-6177-2023-68-2-80-84.
4. Parker L., Pears M.S., Dockinson H.O., Aitkin M., Craft A.W. Stillbirths among Offspring of Male Radiation Workers at Sellafield Nuclear Reprocessing Plant // Lancet. 1999 Oct 23. V.354. No.9188. P. 1407–1414. doi:10.1016/S0140-6736(99)04138-0.
5. Lowell E.S., Ethel S.G., Nancy A.H., James M.M. A Case-Control Study of Congenital Malformations and Occupational Exposure to Low-Level Ionizing Radiation // Am. J. Epidemiology. 1988 February. V.127. No.2. P. 226–242. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114799.
6. Neel J.V., Kato H., Schull W.J. Mortality in the Children of Atomic Bomb Survivors and Controls // Genetics. 1974 Feb. V.76. No.2. P. 311–36. doi:10.1093/genetics/76.2.311.
7. Петрушкина Н.П. Здоровье потомков (1–2 поколение) работников первого предприятия атомной промышленности производственного объединения «Маяк» (клинико-эпидемиологическое исследование): Дис.... докт. мед. наук. М., 2003. 371 с.
8. Лягинская А.М., Петоян И.М., Ермалицкий А.П., Купцов В.В., Карелина Н.М. Радиационно-гигиенические аспекты состояния репродуктивного здоровья мужчин персонала АЭС // Гигиена и Санитария. 2017. Т.96. №96. С. 883–887. doi: 10.47470/0016-9900-2017-96-9-883-887.
9. Осипов В.А., Лягинская А.М., Петоян И.М., Ермалицкий А.П., Карелина Н.М. Врожденные пороки развития у детей персонала Смоленской АЭС и их связь с профессиональным облучением отцов // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2014. Т.59. №4. С. 18–24.
10. Петоян И.М., Лягинская А.М., Ермалицкий А.П., Купцов В.В., Карелина Н. М., Цовьянов А.Г., Самойлов А.С. Состояние репродуктивного здоровья мужчин персонала Курской АЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64. №1. С. 21–25. doi:10.12737/article_5c55fb247614e5.98844114.
11. Радиационная безопасность: Рекомендации МКРЗ 1990 г. Публикация 60. Ч.2. М.: Энергоатомиздат, 1994. 208 с.
12. Гинтер Е.К., Пузырев В.П., Скоблов М.Ю., Куцев С.И. Медицинская генетика: Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа, 2022. 896 с.
13. Давыденко О.Г. Нехромосомные мутации. Минск: Наука и техника, 1984. 165 с.
14. Петров И.А., Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петрова М.С., Логвинов С.В. Тканевые и молекулярные основы фолликулогенеза. Старение яйчников // Проблемы репродукции. 2017. Т.23. №4. С.18–23. doi: 10.17116/repro201723418-23.
15. Палилова А.Н. Нехромосомная наследственность. Минск: Наука и Техника, 1981. 184 с.
16. Suomalainen A. Mitochondrial DNA and Disease // Annals of Medicine. 1997. V.29. No.3. P. 235–246. doi: 10.3109/07853899708999341.
17. Chinnery P.F., Johnson M.A., Wardell T.M., Singh-Kler R., Hayes C., Brown D.T., Taylor R. W., Bindoff L.A., Turnbull D.M. The Epidemiology of Pathogenic Mitochondrial DNA Mutations // Ann Neurol. 2000. V.48. No.2. P. 188–93.
18. Majamaa K., Moilanen J. S., Uimonen S., Remes A. M., Salmela P. I., Karppa M., Majamaa-Voltti K.A., Rusanen H., Sorri M., Peuhkurinen K.J., Hassinen I.E. Epidemiology of A3243G, the Mutation for Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes: Prevalence of the Mutation in an Adult Population // Am J Hum Genet. 1998. V.63. No.2. P. 447–54.

19. Schapira A.H. Mitochondrial Disease // *Lancet*. 2006. V.368. No.9529. P. 70-82.
20. Радиационно-химические, молекулярные и биохимические основы биологического действия излучений. Радиационная медицина / Под общ. ред. Л.А.Ильина // Теоретические основы радиационной медицины. Т.1. М.: ИздАТ, 2004. С.122-157.
21. Иванов И.И. Биоэнергетика в тканях и клетках при остром и лучевом поражении // Проблемы энергетики в облученном организме. Т. VI. М.: Атомиздат, 1977. С. 196-201.
22. Манойлов С.Е. Корреляция между радиочувствительностью и состоянием биоэнергетики // Проблемы энергетики в облученном организме. Т. VI. М.: Атомиздат, 1977. С.128-153.
23. Абдуллаев С.А. Пострадиационные механизмы функционирования и стабилизации митохондриального генома: Автореф. ... докт. биол. наук. М., 2023. 45 с.
24. Forster L., Forster P., Lutz-Bonengel S., Willkomm H., Brinkmann B. Natural Radioactivity and Human Mitochondrial DNA Mutations // *Proc Natl Acad Sci US A*. 2002 Oct 15. V.99. No.21. P. 13950-13954. doi: 10.1073/pnas.202400499.
25. UNSCEAR 2001 Report: Hereditary Effects of Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. New York, UNSCEAR, 2001. 160 p.
26. Айламазян Э.К., Беляева Т.А., Виноградова Е.Г. и др. Репродуктивное здоровье женщины как критерий биологической оценки окружающей среды // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1997. №3. С. 72-78.
27. Отчет о прогрессе в области устойчивого развития. М.: Росатом, 2021. Электронный ресурс: https://report.rosatom.ru/go/rosatom/go_rosatom_2021/rosatom_esg_2021.pdf.
28. Паринов О.В., Лягинская А.М., Шандала Н.К., Метляев Е.Г., Купцов В.В. Проблемы оценки состояния здоровья персонала, работающего в условиях новых технологий производства ядерного топлива // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2001. Т.6. №3. С. 9-12. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-9-12
29. Адамов Е.О., Забудько Л.М., Матвеев В.И., Рачков В.И., Троянов В.М., Хомяков Ю.С., Леонов В.Н. Сравнительный анализ преимуществ и недостатков использования металлического и нитридного смешанного уран-плутониевого топлива в быстрых реакторах // *Известия Академии наук, энергетика*. 2015. №32. С. 3-15.
30. Батова З.Г., Кочетков О.А., Монастырская С.Г., Саяпин Н.П., Симмаков А.В., Степанов С.В., Исаев О.В. Гигиена труда в атомной промышленности и энергии / Под общ. ред. Л.А.Ильина // *Радиационная медицина*. Т. III. М.: ИздАТ, 2002. С. 230-234.
31. Адамов Е.О., Власкин Г.Н., Лопаткин А.В., Рачков В.И., Хомяков Ю.С. Радиационно-эквивалентное обращение радиоактивных радионуклидов в ЯТЦ – эффективная альтернатива отложенному решению проблемы накопления ОЯТ // *Известия Академии наук, энергетика*. 2015. №6. С. 15-25.
32. Цовьянов А.Г., Карев А.Е., Шинкарев С.М., Коренков И.П., Самойлов А.С., Стебельков В.А., Жуков А.В., Измestьев К.М., Терентьев С.Г. Дисперсность, морфология и элементарный состав аэрозольных частиц на производстве смешанного нитридного уран-плутониевого топлива // *Медицинская радиология*. 2020. №3. С. 59-65. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-59-65.
33. Самойлов А.С., Шандала Н.К., Бушманов А.Ю., Шинкарев С.М., Цовьянов А.Г., Ганцовский П.П., Карев А.Е., Кухта Г.А., Симмаков А.В., Клочков В.Н. Оценка доз облучения персонала комплексных экспериментальных установок на СХК на производстве смешанного нитридного уран-плутониевого топлива // *Медицинская радиология и Радиационная безопасность*. 2020. №6.
34. Самойлов А.С., Метляев Е.Г., Лягинская А.М. Галстян И.А., Паринов О.В., Торубаров Ф.С., Карелина Н.М., Ермалицкий А.П., Петоян И.М., Воскальчук Н.С., Каверина Т.Н. Заключение о состоянии заболеваемости работников производства СЧУП-топлива по результатам проведенного сравнительного анализа: Отчет о НИР «Разработка временных рекомендаций по проведению медицинских осмотров работников производства СЧУП-топлива» по договору: №11/13917Д от 01.10.2020. 56 с.
35. Плутоний. Радиационная безопасность / Под общей ред. Л.А.Ильина. М.: ИздАТ, 2005. 415 с.
36. Техногенное облучение и безопасность человека / Под общей ред. Л.А.Ильина. М.: ИздАТ, 2006. 303 с.
37. Померанцева М.Д., Рамая Л.К., Шевченко В.А., Лягинская А.М., Дементьев С.И. Индукция генетических повреждений инкорпорированным ²³⁸Pu в половых клетках // *Радиобиология*. 1987. Т.27. С. 206-209.
38. Pomerantseva M.D., Ramaya L.K., Vilkinf G.A., Shevchenko V.A., Lyaginskaya A.M. Evaluation of the Genetic Effects of ²³⁸Pu Incorporated into Mice // *J. Mutation Res*. 1986. No.226. P. 93-98.
39. Померанцева М.Д., Рамая Л.К., Шевченко В.А., Лягинская А.М. Оценка генетических эффектов поступления ²³⁸Pu в организм млекопитающих // *Генетика*. 1988. Т.24. №4. С. 176-181.
40. Наследственность человека и окружающая среда: Программа ЮНЕСКО «Человек и биосфера». 1984. 199 с.
41. Ильин Л. А., Самойлов А.С., Цовьянов А.Г., Шинкарев С.М., Шандала Н.К., Ганцовский П.П., Карев А.Е., Кухта Б.А., Симмаков А.В., Клочков В.Н., Коренков И.П., Лягинская А.М., Паринов О.В., Иванов В.К., Чекин С.Ю., Меньяло А.Н., Туманов К.А., Соломатин В.М., Измestьев К.М. Радиационно-гигиенические исследования экспериментального производства смешанного нитридного уран-плутониевого топлива на АО «СХК». Ч.2: Дозы и риски // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022. Т.67. №1. С. 39-45. doi: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-39-45.

REFERENCES

1. Publication 103 of the International Commission on Radiological Protection (ICRP3). Ed. M.F.Kiselev, N.K.Shandala. Moscow, Alana Publ., 2009. 312 p. (In Russ.).
2. *Normy Radiatsionnoy Bezopasnosti NRB-99/2009: Sanitarno-Epidemiologicheskiye Pravila i Normativy* = Radiation Safety Standards NRB-99/2009: Sanitary and Epidemiological Rules and Regulations. Moscow, Federal'nyy Tsentr Gigiyeny i Epidemiologii Rospotrebnadzora Publ., 2009. 100 p. (In Russ.).
3. Petoyan I.M., Shandala N.K., Lyaginskaya A.M., Metlyayev Ye.G. Health Status of Newborn Children in Families of Male Personnel of Nuclear Power Plants. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;2:80-84. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-2-80-84 (In Russ.).
4. Parker L., Pears M.S., Dockinson H.O., Aitkin M., Craft A.W. Stillbirths among Offspring of Male Radiation Workers at Sellafield Nuclear Reprocessing Plant. *Lancet*. 1999 Oct 23;354:9188:1407-1414. doi:10.1016/S0140-6736(99)04138-0.
5. Lowell E.S., Ethel S.G., Nancy A.H., James M.M. A Case-Control Study of Congenital Malformations and Occupational Exposure to Low-Level Ionizing Radiation. *Am. J. Epidemiology*. 1988 Feb; 127;2:226-242. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114799.
6. Neel J.V., Kato H., Schull W.J. Mortality in the Children of Atomic Bomb Survivors and Controls. *Genetics*. 1974 Feb;76:2:311-36. doi:10.1093/genetics/76.2.311
7. Petrushkina N.P. *Zdorov'ye Potomkov (1-2 Pokoleniya) Rabotnikov Pervogo Predpriyatiya Atomnoy Promyshlennosti Proizvodstvennogo Ob'yedineniya «Mayak» (Kliniko-Epidemiologicheskoye Issledovaniye)* = Health of Descendants (1-2 Generations) of Workers of the First Nuclear Industry Enterprise, the Mayak Production Association (Clinical and Epidemiological Study). Doctor's Thesis (Med). Moscow Publ., 2003. 371 p. (In Russ.).
8. Lyaginskaya A.M., Petoyan I.M., Yermalitskiy A.P., Kuptsov V.V., Karelina N.M. Radiation-Hygienic Aspects of the Reproductive Health of Male NPP Personnel. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 2017;96;96:883-887 (In Russ.). doi: 10.47470/0016-9900-2017-96-9-883-887
9. Osipov V.A., Lyaginskaya A.M., Petoyan I.M., Yermalitskiy A.P., Karelina N.M. Congenital Malformations in Children of Smolensk NPP Personnel and their Relationship with Occupational Exposure of Fathers. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2014;59;4:18-24.
10. Petoyan I.M., Lyaginskaya A.M., Yermalitskiy A.P., Kuptsov V.V., Karelina N. M., Tsoy'yanov A.G., Samoylov A.S. Reproductive Health Status of Male Personnel of the Kursk NPP. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;1:21-25 (In Russ.). doi:10.12737/article_5c55fb247614e5.98844114.
11. *Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Radiation Safety. ICRP Recommendations 1990. Publ. 60. Part 2. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1994. 208 p. (In Russ.).
12. Ginter Ye.K., Puzyrev V.P., Skoblov M.Yu., Kutsev S.I. *Meditsinskaya Genetika* = Medical Genetics. National Guide. Moscow, Geotar-Media Publ., 2022. 896 p. (In Russ.).
13. Davydenko O.G. *Nekhromosomnyye Mutatsii* = Non-Chromosomal Mutations. Minsk, Nauka i Tekhnika Publ., 1984. 165 p. (In Russ.).
14. Petrov I.A., Dmitriyeva M.L., Tikhonovskaya O.A., Petrova M.S., Logvinov S.V. Tissue and Molecular Bases of Folliculogenesis. Ovarian Aging. *Problemy Reproduktsii* = Problems of Reproduction. 2017;23;4:18-23 (In Russ.). doi: 10.17116/repro201723418-23.
15. Palilova A.N. *Nekhromosomnaya Nasledstvennost'* = Non-Chromosomal Heredity. Minsk, Nauka i Tekhnika Publ., 1981. 184 p. (In Russ.).
16. Suomalainen A. Mitochondrial DNA and Disease. *Annals of Medicine*. 1997;29;3:235-246. doi: 10.3109/07853899708999341.
17. Chinnery P.F., Johnson M.A., Wardell T.M., Singh-Kler R., Hayes C., Brown D.T., Taylor R. W., Bindoff L.A., Turnbull D.M. The Epidemiology of Pathogenic Mitochondrial DNA Mutations. *Ann Neurol*. 2000;48;2:188-93.

18. Majamaa K., Moilanen J. S., Uimonen S., Remes A. M., Salmela P. I., Karppa M., Majamaa-Voltti K.A., Rusanen H., Sorri M., Peuhkurinen K.J., Hassinen I.E. Epidemiology of A3243G, the Mutation for Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes: Prevalence of the Mutation in an Adult Population. *Am J Hum Genet.* 1998;63:2:447–54.
19. Schapira A.H. Mitochondrial Diseases. *Lancet.* 2006;368:9529:70–82.
20. Radiation-Chemical, Molecular and Biochemical Bases of Biological Action of Radiation. Radiation Medicine. Ed. L.A.II'in. *Teoreticheskiye Osnovy Radiatsionnoy Meditsiny* = Theoretical Bases of Radiation Medicine. Vol.1. Moscow, Izdat Publ., 2004. P.122–157 (In Russ.).
21. Ivanov I.I. Bioenergetics in Tissues and Cells in Acute and Radiation Injury. *Problemy Energetiki v Obluchennom Organizme* = Problems of Energetics in the Irradiated Organism. Vol.VI. Moscow, Atomizdat Publ., 1977. P. 196–201 (In Russ.).
22. Manoylov S.Ye. Correlation Between Radiosensitivity and the State of Bioenergetics. *Problemy Energetiki v Obluchennom Organizme* = Problems of Energetics in the Irradiated Organism. Vol.VI. Moscow, Atomizdat Publ., 1977. P. 128–153 (In Russ.).
23. Abdullayev S.A. *Postradiatsionnyye Mekhanizmy Funktsionirovaniya i Stabilizatsii Mitokhondrial'nogo Genoma* = Post-Radiation Mechanisms of Functioning and Stabilization of the Mitochondrial Genome. Extended Abstract of Doctor's Thesis (Biol.). Moscow Publ., 2023. 45 p. (In Russ.).
24. Forster L., Forster P., Lutz-Bonengel S., Willkomm H., Brinkmann B. Natural Radioactivity and Human Mitochondrial DNA Mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002 Oct 15;99:21:13950–13954. doi: 10.1073/pnas.202400499.
25. UNSCEAR 2001 Report: Hereditary Effects of Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. New York, 2001. 160 p.
26. Aylamazyan E.K., Belyayeva T.A., Vinogradova Ye.G., et al. Women's Reproductive Health as a Criterion for Bioecological Assessment of the Environment. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherov-Ginekologov* = Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists. 1997;3:72–78 (In Russ.).
27. Sustainable Development Progress Report. Moscow, Rosatom Publ., 2021. URL: https://report.rosatom.ru/go/rosatom/go_rosatom_2021/rosatom_esg_2021.pdf.
28. Parinov O.V., Lyaginskaya A.M., Shandala N.K., Metlyayev Ye.G., Kuptsov V.V. Problems of Assessing the Health Status of Personnel Working in Conditions of New Nuclear Fuel Production Technologies. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2001;6:3:9–12 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-9-12.
29. Adamov Ye.O., Zabud'ko L.M., Matveyev V.I., Rachkov V.I., Troyanov B.M., Khomyakov Yu.S., Leonov V.N. Comparative Analysis of the Advantages and Disadvantages of Using Metallic and Nitride Mixed Uranium-Plutonium Fuel in Fast Reactors. *Izvestiya Akademii Nauk, Energetika* = Bulletin of the Academy of Sciences, Power Engineering. 2015;32:3–15 (In Russ.).
30. Batova Z.G., Kochetkov O.A., Monastyrskaya S.G., Sayapin N.P., Simakov A.V., Stepanov S.V., Isayev O.V. Occupational Hygiene in the Nuclear Industry and Energy. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Vol. III. Ed. L.A.II'in. Moscow, Izdat Publ., 2002. P. 230–234 (In Russ.).
31. Adamov Ye.O., Vlaskin G.N., Lopatkin A.V., Rachkov V.I., Khomyakov Yu.S. Radiation-Equivalent Handling of Radioactive Radionuclides in the NFC - an Effective Alternative to the Deferred Solution to the Problem of SNF Accumulation. *Izvestiya Akademii Nauk, Energetika* = Bulletin of the Academy of Sciences, Power Engineering. 2015;6:15–25 (In Russ.).
32. Tsov'yanov A.G., Karev A.Ye., Shinkarev S.M., Korenkov I.P., Samoylov A.S., Stebel'kov V.A., Zhukov A.V., Izmet'yev K.M., Terent'yev S.G. Dispersity, Morphology and Elemental Composition of Aerosol Particles in the Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 2020;3:59–65 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-59-65.
33. Samoylov A.S., Shandala N.K., Bushmanov A.YU., Shinkarev S.M., Dov'yanov A.G., Gantsovskiy P.P., Karev A.Ye., Kukhta G.A., Simakov A.V., Klochkov V.N. Assessment of Radiation Doses to Personnel of Complex Experimental Facilities at the Siberian Chemical Combine in the Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;6 (In Russ.).
34. Samoylov A.S., Metlyayev Ye.G., Lyaginskaya A.M., Galstyan I.A., Parinov O.V., Torubarov F.S., Karelina N.M., Yermalitskiy A.P., Petoyan I.M., Voskal'chuk H.C., Kaverina T.N. *Zaklyuchenie o Sostoyanii Zabolevayemosti Rabotnikov Proizvodstva SNUP-Topliva po Rezul'tatam Provedennogo Sravnitel'nogo Analiza: Otchet o NIR «Razrabotka Vremennykh Rekomendatsiy po Provedeniyu Meditsinskikh Osmotrov Rabotnikov Proizvodstva SNUP-Topliva»* = Conclusion on the Morbidity Rate of Workers in the Production of SNP Fuel Based on the Results of the Comparative Analysis: Report on R&D "Development of Temporary Recommendations for Conducting Medical Examinations of Workers in the Production of SNP Fuel" under contract No. 11/13917D dated 01.10.2020. 56 p. (In Russ.).
35. *Plutoniye. Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Plutonium. Radiation Safety. Ed. L.A.II'in Moscow, Izdat Publ., 2005. 415 p. (In Russ.).
36. *Tekhnogennoye Oblucheniye i Bezopasnost' Cheloveka* = Man-Made Radiation and Human Safety. Ed. L.A.II'in. Moscow, Izdat Publ., 2006. 303 p. (In Russ.).
37. Pomerantseva M.D., Ramayya L.K., Shevchenko V.A., Lyaginskaya A.M., Dement'yev S.I. Induction of Genetic Damage by Incorporated ²³⁸Pu in Germ Cells. *Radiobiologiya* = Radiobiology. 1987;27:206–209 (In Russ.).
38. Pomerantseva M.D., Ramaya L.K., Vilkinf G.A., Shevchenko V.A., Lyaginskaya A.M. Evaluation of the Genetic Effects of ²³⁸Pu Incorporated into Mice. *J. Mutation Res.* 1986;226:93–98.
39. Pomerantseva M.D., Ramayya L.K., Shevchenko V.A., Lyaginskaya A.M. Evaluation of Genetic Effects of ²³⁸Pu Intake in Mammals. *Genetika* = Genetics. 1988;24;4:176–181. (In Russ.).
40. *Nasledstvennost' Cheloveka i Okruzhayushchaya Sreda* = Human Heredity and the Environment. UNESCO Man and the Biosphere Programme. 1984. 199 p.
41. Il'in L.A., Samoylov A.S., Tsov'yanov A.G., Shynkarev S.M., Shandala N.K., Gantsovskiy P.P., Karev A.Ye., Kukhta B.A., Simakov A.V., Klochkov V.N., Korenkov I.P., Lyaginskaya A.M., Parinov O.V., Ivanov V.K., Chekin S.Yu., Menyaylo A.N., Tumanov K.A., Solomatin V.M., Izmet'yev K.M. Radiation and Hygienic Studies of the Experimental Production of Mixed Nitride Uranium-Plutonium Fuel at JSC "SKhK". Part 2: Doses and Risks. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;1:39–45 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-39-45.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

В.И. Бурмистров¹, Е.И. Маткевич², И.В. Иванов^{1,3}**АНАЛИЗ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ ПРИ АВИАЦИОННЫХ ПОЛЕТАХ
В УСЛОВИЯХ СОЛНЕЧНЫХ ПРОТОННЫХ СОБЫТИЙ**¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва³ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, Москва

Контактное лицо: И.В. Иванов, e-mail: ivanov-iv@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

При общем анализе уровней ионизирующего излучения, характерных для космического пространства и обуславливающих факторы радиационной опасности для космонавтов, вопросы оценки радиационной обстановки в авиаперелетах также остаются по-прежнему актуальными. Цель исследования состояла в анализе видов и характеристик ионизирующего излучения в воздушном пространстве до высот 20 км над Землей и возможных доз облучения летного состава при полетах в этих условиях. Проанализированы состав ионизирующего излучения и энергетические характеристики протонных событий. Оценены мощности доз излучения в зависимости от высоты и географической широты полета. Для минимизации облучения летного состава и пострадиационных рисков важно систематически учитывать прогноз солнечной активности, высоту и географическую широту полета, контролировать общее время полетов в год, условия противорадиационной защиты и другие факторы.

Ключевые слова: авиационные полеты, летный состав, гражданская авиация, радиационная обстановка, солнечная активность, протонные события, дозы излучения, дозиметрия, противорадиационная защита

Для цитирования: Бурмистров В.И., Маткевич Е.И., Иванов И.В. Анализ радиационной обстановки при авиационных полетах в условиях солнечных протонных событий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 54–69. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-54-69

V.I. Burmistrov¹, E.I. Matkevich², I.V. Ivanov^{1,3}**Analysis of the Radiation Situation in Aviation Flights under Conditions of Solar Proton Events**¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia³ N.F. Izmerov Research Institute of Occupational Medicine, Moscow, Russia

Contact person: I.V. Ivanov, e-mail: ivanov-iv@yandex.ru

ABSTRACT

With a general analysis of the levels of ionizing radiation characteristic of outer space and causing radiation hazard factors for astronauts, the issues of assessing the radiation situation in air travel also remain relevant. The purpose of the study was to analyze the types and characteristics of ionizing radiation in airspace up to heights of 20 km above the Ground and possible radiation doses to flight personnel during flights under these conditions. The composition of ionizing radiation and the energy characteristics of proton events are analyzed. The radiation dose rates are estimated depending on the altitude and geographical latitude of the flight. To minimize the exposure of flight personnel and radiation risks, it is important to systematically take into account the forecast of solar activity, altitude and latitude of flight, control the total flight time per year, radiation protection conditions and other factors.

Keywords: aviation flights, flight personnel, civil aviation, radiation situation, solar activity, proton events, radiation doses, dosimetry, anti-radiation protection

For citation: Burmistrov VI, Matkevich EI, Ivanov IV. Analysis of the Radiation Situation in Aviation Flights under Conditions of Solar Proton Events. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):54–69. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-54-69

Актуальность

В рамках анализа уровней ионизирующего излучения, характерных для космического пространства и обуславливающих факторы радиационной опасности для космонавтов, вопросы оценки радиационной обстановки в авиаперелетах также остаются по-прежнему актуальными.

Согласно литературным данным, на высоте эшелонов гражданских рейсов (9–12 км) мощность эквивалентной дозы вследствие влияния галактических и солнечных космических лучей в среднем составляет от нескольких

до 10 мкЗв/ч в зависимости от высоты, геомагнитной широты и солнечной активности [1–6]. В среднем годовая эквивалентная доза, как правило, составляет 1–2 мЗв для тех членов экипажей, которые летают на малые расстояния, и 3–5 мЗв для тех, кто обслуживает дальнемагистральные рейсы [7].

Однако до настоящего времени в такого рода исследованиях преобладают замеры мощности и доз излучений при авиационных полетах в период низкой солнечной активности и прогностические модельные оценки для периода высокой солнечной активности, но недоста-

точно измерений и оценок этих величин в период реальных солнечных протонных событий.

Цель исследования состояла в анализе видов и характеристик ионизирующего излучения в воздушном пространстве до высот 20 км над Землёй при разных уровнях солнечной вспышечной активности и возможных доз облучения летного состава при полетах в этих условиях.

Материал и методы

Основные этапы исследования включали:

- 1) Оценку доз ионизирующего излучения в полетах Москва–Минеральные воды, Москва–Симферополь по измерениям дозиметра-радиометра.
- 2) Анализ многолетней динамики вспышечной активности Солнца и последствий его радиационного воздействия на Землю.
- 3) Сравнение изменения мощности дозы ионизирующего излучения на широтах от экватора до Северного полюса в Северном полушарии в момент солнечного протонного события 8 июня 2024 г. и в период низкой вспышечной активности Солнца 8 июля 2024 г.
- 4) Расчет доз облучения летного состава при авиационных полетах в меридиональных и широтных направлениях при высокой и низкой вспышечной активности Солнца.

На данных этапах применяли следующие методики.

1. Для оценки доз ионизирующего излучения в полетах Москва–Минеральные воды, Москва–Симферополь использовали дозиметр-радиометр «ЭКОЛОГ супер» производства ООО «РОСТЕХНИКА» г. Санкт-Петербург (<https://rostehnika.ru/item.php?id=28>). Измерение проводили в режиме регистрации мощности амбиентной эквивалентной дозы (МАЭД) в мкЗв/час. Энергетическая зависимость чувствительности прибора (относительно радионуклида ^{137}Cs) в диапазоне энергий от 30 кэВ до 3 МэВ от энергии излучения – менее 25 %; диапазон энергий фотонов (гамма-излучения) 30 кэВ – 3 МэВ; диапазон измерений экспозиционной дозы фотонного (гамма) излучения – от 0,001 до 999,9 мР. Относительная погрешность измерений экспозиционной дозы в поле излучения при $p = 0,95$ % в диапазоне МЭД 10–9999 мкР/ч – не более 15 %. Этот дозиметр позволяет регистрировать также альфа- и бета-излучение, но оно задерживается обшивкой самолета и на человека не воздействует.

2. При анализе динамики вспышечной активности Солнца использовали данные наблюдений SOLAR CYCLE PROGRESSION с сайта Space Weather Prediction Center <https://www.swpc.noaa.gov/products/solar-cycle-progression>.

Солнечные вспышки делят на классы А, В, С, М и Х:

- вспышки классов А и В остаются практически незамеченными;
- вспышки С-класса – едва заметные, с незначительными последствиями;
- вспышки М-класса – сопровождаются повышением уровней радиации, вызывают короткие перебои радиосвязи в полярных регионах, иногда являются катализаторами магнитных бурь;
- вспышки Х-класса – сопровождаются значительным повышением уровней радиации, вызывают радиопомехи по всей Земле и сильные магнитные бури.

Вспышка каждого класса делится на 9 уровней в диапазоне от 1 до 9 по логарифмической шкале.

3. При изучении закономерностей изменения мощности дозы ионизирующего излучения на широтах от экватора до Северного полюса в Северном полушарии

в период высокой и низкой вспышечной активности Солнца использовали данные модели RUSCOSMICS, разработанные сотрудниками Полярного геофизического института РАН, Центра прогнозов космической погоды Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова РАН (ИЗМИРАН) с сайта <https://www.ruscsmics.ru/> (2013–2024 г. © Маурчев Евгений, Диденко Ксения) [8, 9]. При сравнении данных, полученных по модели, с экспериментальными данными замеров отмечено хорошее согласие с отклонениями ~10–20 % от среднего [8, 10].

Значения мощности эквивалентной дозы (мкЗв/час) получали с карты расчетов эквивалентной дозы излучения (рис. 1), которая выдается в режиме реального времени с использованием модели прохождения космических лучей через атмосферу Земли и данных первичного спектра протонов со спутников GOES, размещенных на геостационарной орбите на удалении от Земли 35786 км. Исходными значениями служили высота над уровнем моря от 1 до 20 км и географическая широта в интервалах 0–30, 31–60 и 61–90 градусов северной широты.

4. При расчете доз облучения летного состава за авиационные полеты в меридиональных и широтных направлениях при высокой и низкой вспышечной активности Солнца использовали значения мощности эквивалентной дозы (мкЗв/час) с карты эквивалентной дозы (рис. 1) в реальном режиме времени на задаваемой высоте.

Для унификации расчетов исходили из крейсерского эшелона полетов 11–12 км для современных гражданских авиалайнеров семейств Airbus A320, Boeing 737, а также Ил-62 и Ту-154. Так как около 95 % времени авиапелёта проходит на этой высоте, при расчете учитывали только дозу облучения за время полета на этой высоте, без учета незначительного вклада в общую дозовую нагрузку за авиапелет дозу облучения от взлета до момента набора высоты и при снижении с крейсерской высоты и посадке.

Результаты

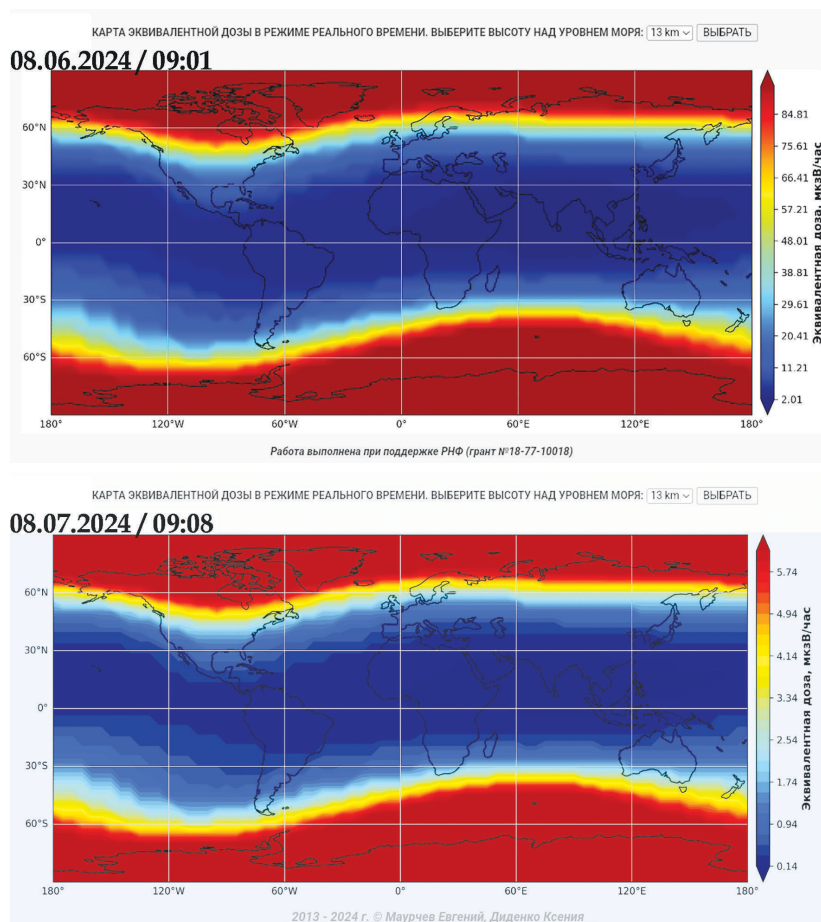
1. Оценка доз ионизирующего излучения в полетах Москва – Симферополь и Москва – Минеральные воды по данным дозиметрических измерений

По измерениям дозиметра-радиометра «ЭКОЛОГ супер» максимальная мощность дозы на крейсерском эшелоне авиапелёта Москва–Симферополь 25 сентября 2021 г. составила 1,38 мкЗв/час, суммарная накопленная доза за 2 ч полёта 0,220 мР или 1,93 мкЗв (рис. 2).

Авиапелет Москва (Шереметьево) – Минеральные воды 18 мая 2022 г. Airbus A-320 осуществлялся по удлиненному маршруту (рис. 3А, 4) через аэропорт Актау на полуострове Мангышлак. При расчетном времени полёта по прямой дистанции (рис. 3Б, расстояние 1321 км) 1ч 39 мин полёт по удлиненному маршруту через полуостров Мангышлак продолжался в течение 3ч 30 мин, то есть в 2,1 раза дольше, чем по прямому маршруту. По измерениям дозиметра-радиометра «ЭКОЛОГ супер» максимальная мощность дозы на крейсерском эшелоне авиапелёта составила 1,82 мкЗв/ч, суммарная накопленная доза – 0,485 мР или 4,25 мкЗв (рис. 5).

2. Анализ динамики вспышечной активности Солнца и последствий его радиационного воздействия на Землю

Известно, что у Солнца есть свой цикл активности, который длится около 11 лет. О динамике этой активности судят по образованию на поверхности звезды пятен – областей скопления сильных магнитных полей. В этом



А

Б

Рис. 1. Значения мощности эквивалентной дозы (мкЗв/час) с карты эквивалентной дозы (<https://www.ruscsmics.ru/>) 08.06.2024 (А) и 08.07.2024 (Б). По левой оси ординат – градусы северной и южной широты, по правой оси ординат – мощность эквивалентной дозы, мкЗв/час, по оси абсцисс – градусы долготы

Fig. 1. Equivalent dose rate values ($\mu\text{Sv/hr}$) from the equivalent dose chart (<https://www.ruscsmics.ru/>) 06/8/2024 (A) and 07/8/2024 (B). On the left axis of the ordinate – degrees of north and south latitude, on the right axis of the ordinate – equivalent dose rate, $\mu\text{Sv/hr}$, on the axis of the abscissa – degrees longitude

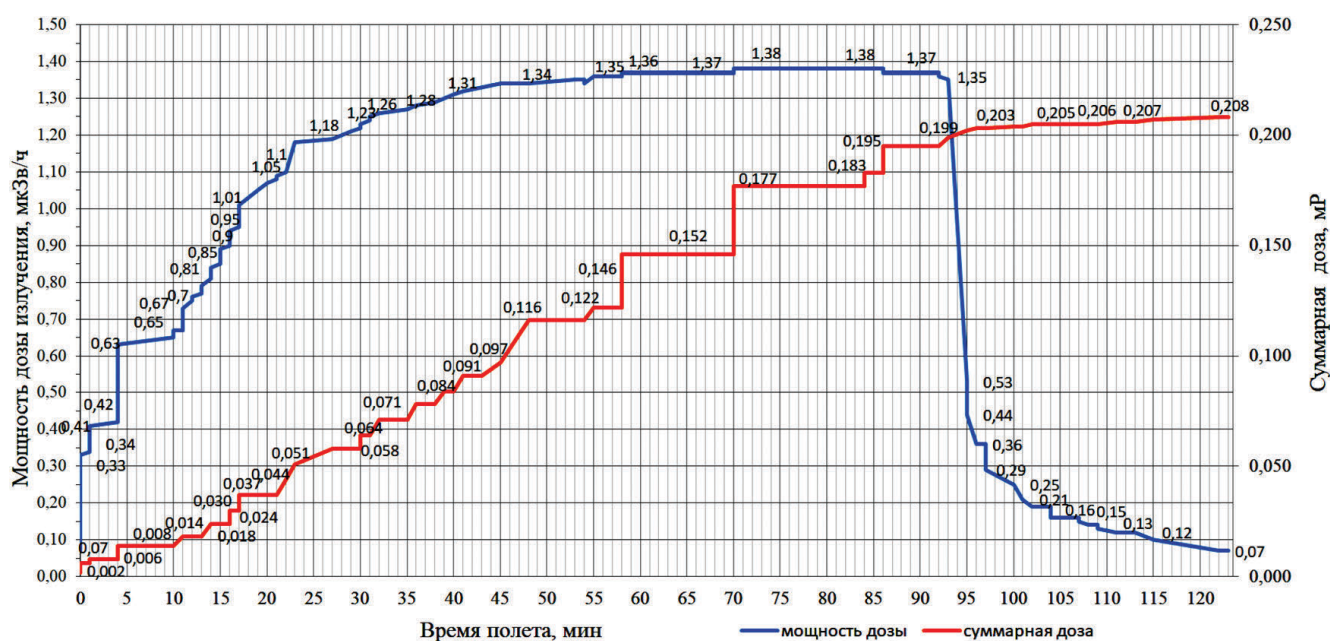


Рис. 2. Мощность дозы излучения (мкЗв/ч) и суммарная доза (мР) за авиaperелет Москва – Симферополь 25.09.2021 по данным измерений дозиметра-радиометра «ЭКОЛОГ супер». По оси абсцисс – продолжительность полета, минуты

Fig. 2. Radiation dose rate ($\mu\text{Sv/hr}$) and total dose (mR) for the flight Moscow – Simferopol 09/25/2021 according to measurements of the ECOLOG Super dosimeter-radiometer. On the axis of the abscissa is the duration of the flight, minutes

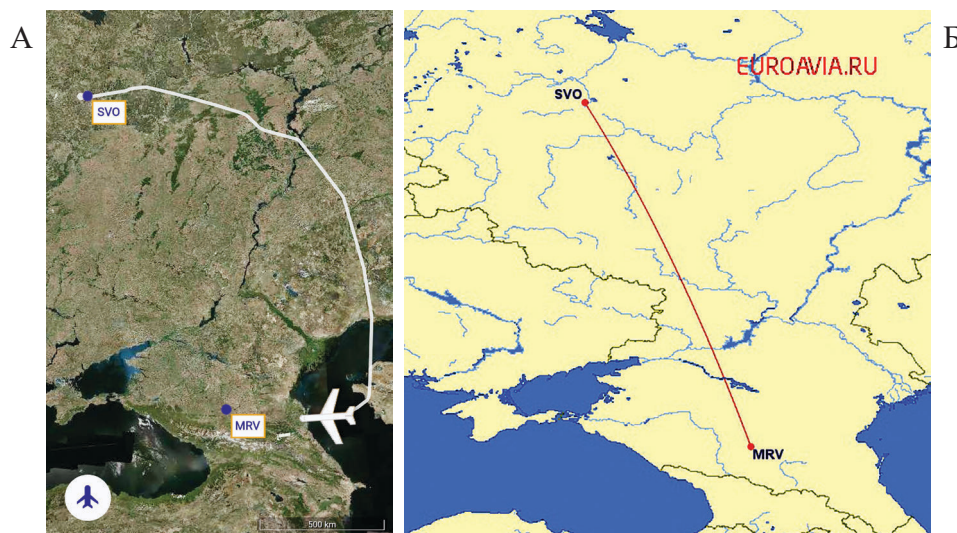


Рис. 3. Авиаперелёт Москва–Минеральные воды: А – по маршруту авиаперелёта 18 мая 2022 г., Б – по стандартному маршруту
Fig. 3. Flight Moscow–Mineralnye Vody: А – on the flight route on May 18, 2022, Б – on the standard route



Номер рейса	AFL1312
Дата	18/05/2022
Местное время в пункте назначения	13:01
Местное время в пункте отправления	13:01
Время до места назначения	0:44
Примерное время прибытия	13:45
Расстояние до пункта назначения	536 км
Скорость	733 км/ч
Высота над уровнем моря	10,955 м
Температура за бортом	-60 °C

Рис. 4. Характеристики маршрута рейса AFL1312 (Москва–Шереметьево – Минеральные воды) 18 мая 2022 г. за 44 мин до прибытия в аэропорт Минеральные воды по данным сайта Flightradar24

Fig. 4. Characteristics of the AFL1312 (Moscow Sheremetyevo – Mineralnye Vody) flight route on May 18, 2022, 44 minutes before arrival at Mineralnye Vody Airport according to the Flightradar24 website

месте происходят взрывоопасные процессы, их и называют солнечными вспышками. Динамика числа солнечных пятен с 1 по 25 солнечные циклы показана на рис. 6.

К середине 2024 г. в ходе текущего 25-го одиннадцатилетнего солнечного цикла активность Солнца приблизилась к своему максимуму (рис. 7, 8). На Солнце происходят мощные вспышки, сопровождаемые потоками вещества, главным образом протонов, в межпланетную среду. Весна и лето 2024 г. на Земле оказались периодом солнечных штормов – таких сильных солнечных событий и вызванных ими магнитных бурь не наблюдали в течение многих лет.

Источниками естественного ионизирующего излучения на поверхности Земли и в атмосфере являются галактические (ГКЛ) и солнечные (СКЛ) космические лучи.

По своему составу ГКЛ состоят из потоков высокоэнергетических заряженных частиц от звезд и туманностей нашей Вселенной, движущихся со скоростями, близки-

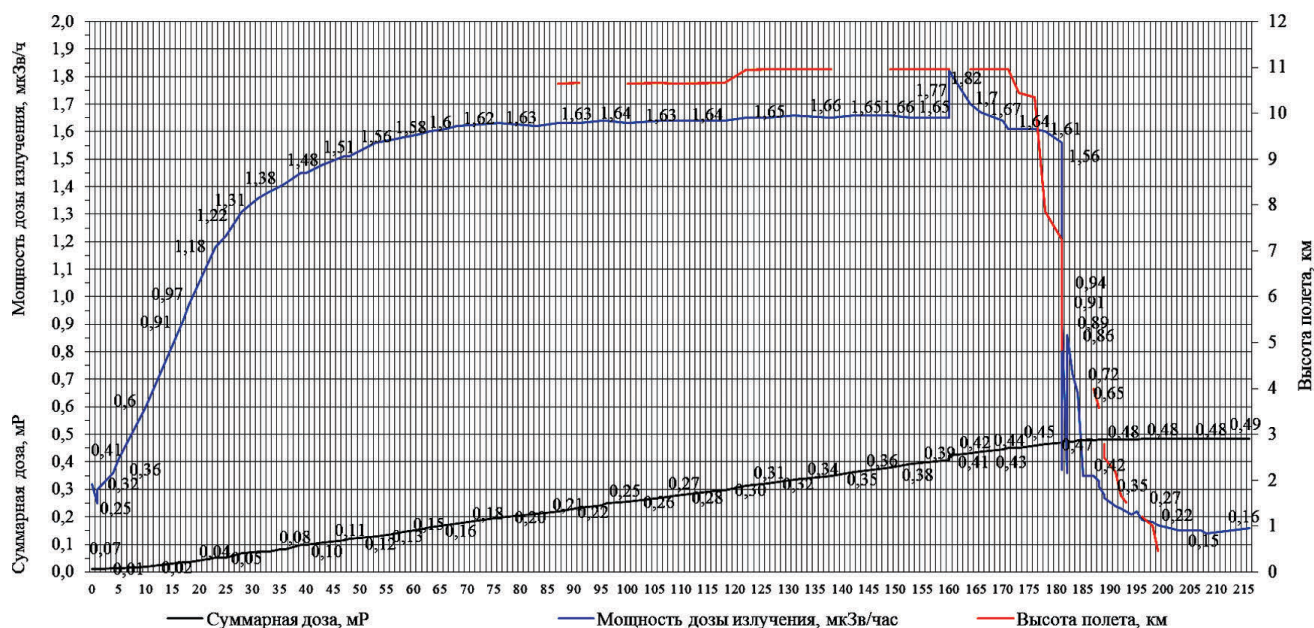


Рис. 5. Мощность дозы излучения (мкЗв/ч), суммарная доза (мР) и высота полета (км) за авиаперелёт Москва – Минеральные воды 18.05.2022 по данным измерений дозиметра-радиометра «ЭКОЛОГ супер». По оси абсцисс – продолжительность полета, минуты

Fig. 5. Radiation dose rate ($\mu\text{Sv/hr}$), total dose (mR) and flight altitude (km) for the flight Moscow – Mineralnye Vody 05/18/2022 according to measurements of the ECOLOG-Super dosimeter-radiometer. On the axis of the abscissa is the duration of the flight, minutes

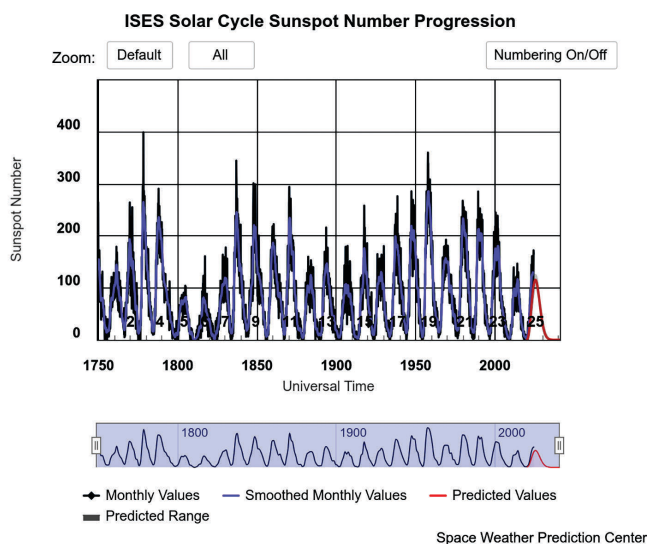


Рис. 6. Прогрессия числа солнечных пятен, зарегистрированных с 1-го по 25-й солнечные циклы

Fig. 6. The progression of the number of sunspots recorded from 1 to 25 solar cycles

ми к скорости света, на ~92 % они состоят из протонов, на ~6 % – из ядер гелия, около 1 % составляют атомы более тяжелых элементов до урана и около 1 % приходится на электроны; для ГКЛ характерны высокие энергии – от 10^7 эВ (10 МэВ) до 10^{20} эВ (10^{10} ГэВ) [11–15].

СКЛ образуются в результате мощных краткосрочных вспышек на поверхности Солнца, порождающих солнечные протонные события. Они представляют собой интенсивные потоки высокоэнергетических заряженных частиц, в состав которых входят протоны, ядра гелия и тяжелых элементов, электроны, инжектированные Солнцем в межпланетное пространство, но с меньшей энергией, чем ГКЛ – от нескольких МэВ до нескольких ГэВ [15, 16].

При оценках радиационной опасности от ГКЛ и СКЛ учитывают высокую проникающую способность этих частиц и эффект их каскадного размножения (вторичного излучения) в средах и материалах. При этом потоки первичных космических лучей проникают в атмосферу Земли и сталкиваются с молекулами и атомами воздуха. Столкновения приводят к образованию большого количества вторичных энергичных частиц (нейтронов, пионов, мюонов и др). Это порождает каскад вторичных космических лучей. По мере проникновения все глубже в атмосферу каскадный процесс

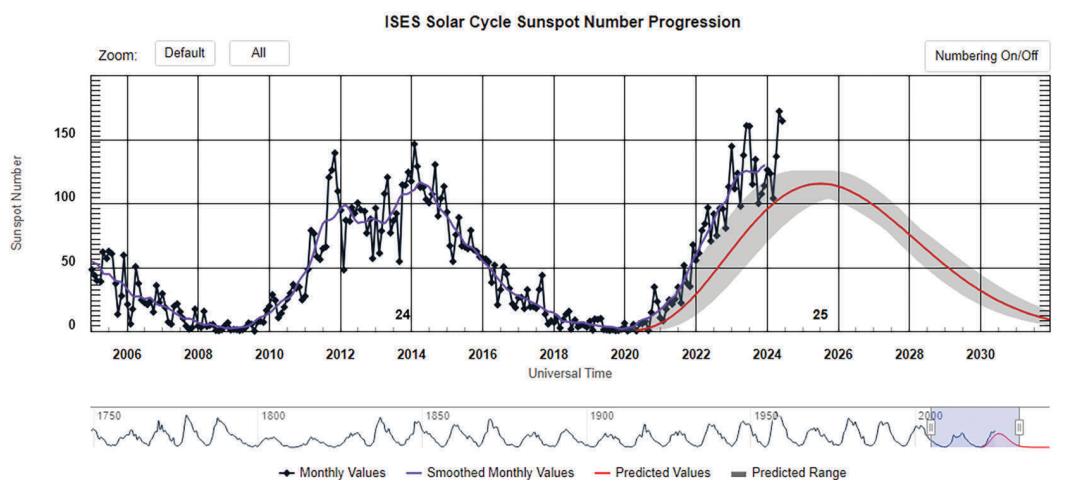


Рис. 7. Вспышечная активность солнца в 24-ом и 25-ом солнечных циклах по показателю прогрессии числа солнечных пятен

Fig. 7. Solar flare activity in the 24th and 25th solar cycles in terms of the progression of the number of sunspots

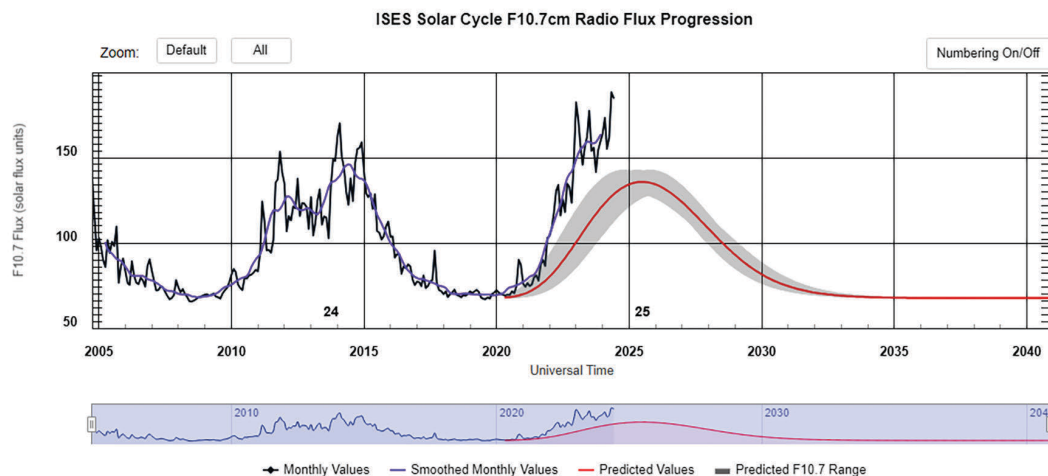


Рис. 8. Вспышечная активность солнца в 24-ом и 25-ом солнечных циклах по показателю прогрессии радиопотока F10,7 со спутника ISES

Fig. 8. Solar flare activity in the 24th and 25th solar cycles as measured by the progression of the F10.7 radio stream from the ISES satellite

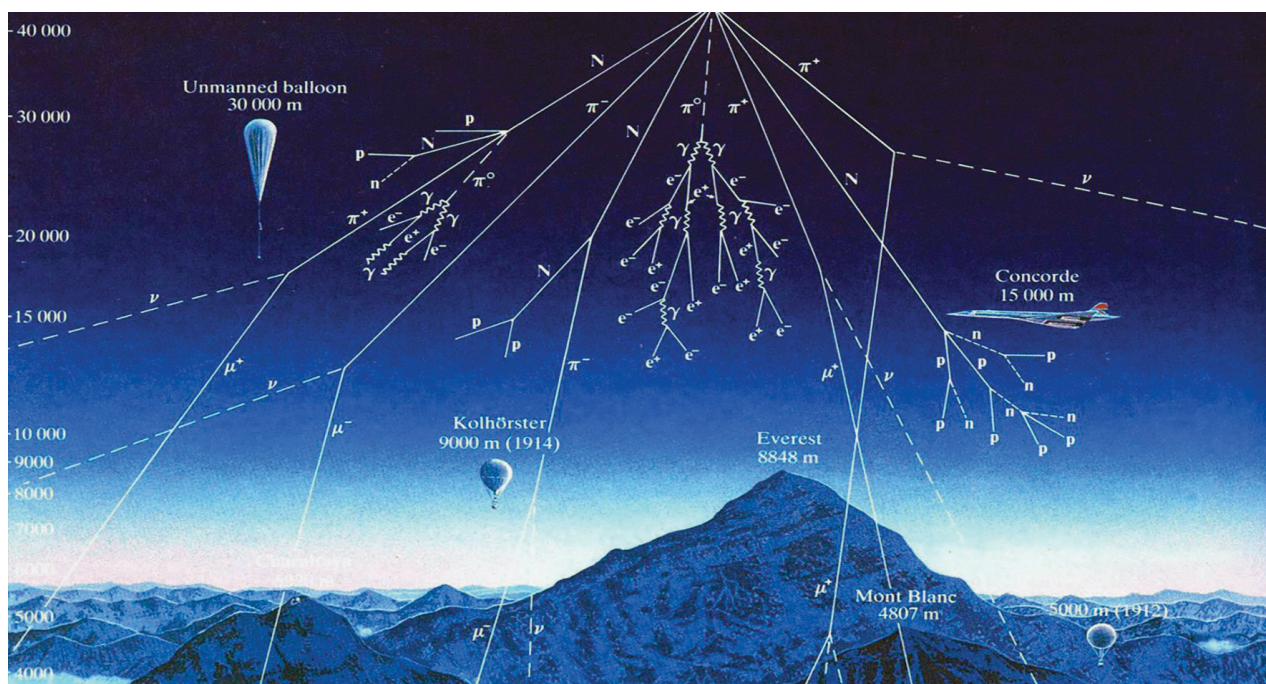


Рис. 9. Эффект каскада ионизирующего излучения в верхних слоях атмосферы. Условные обозначения: электромагнитное излучение – e^+ , e^- , γ , нуклонное излучение – N , p , n , α , мезонное излучение – пи-мезоны (π^+ , π^- , π^0), мю-мезоны (μ^+ , μ^- , μ^0), ν – фотоны. Источник – кафедра физики космоса МГУ им. М.В.Ломоносова: https://space.phys.msu.ru/wp-content/uploads/2021/09/00_W70FAXz.original1.jpg

Fig. 9. The effect of a cascade of ionizing radiation in the upper atmosphere. Symbols: electromagnetic radiation – e^+ , e^- , γ , nucleon radiation – N , p , n , α , meson radiation – pi-mesons (π^+ , π^- , π^0), mu mesons (μ^+ , μ^- , μ^0), ν – photons. Source – Department of Space Physics, Lomonosov Moscow State University

последовательной генерации вторичного ионизирующего излучения усиливается, достигая максимума на высотах от 12 до 30 км над уровнем моря. Этот процесс нарастания числа частиц и фотонов продолжается до снижения их энергии из-за потерь на ионизацию и возбуждение атомов и молекул воздуха. Поэтому чем глубже частицы проникают в атмосферу, тем больше энергии они теряют. Как видно (рис. 9), максимальный эффект каскада и генерации разных видов ионизирующего излучения развивается в верхних слоях атмосферы на высотах от 9 до 30 км, так как здесь очень высока энергия космических частиц и атмосфера уже достаточно насыщена молекулами кислорода и азота. На больших высотах в ней ещё недостаточно атомов для распада под воздействием космических частиц, а по мере приближения к поверхности Земли энергия этих частиц резко падает, так как теряется на взаимодействия с атомами атмосферы [5].

На рис. 9 представлена лишь упрощенная схема, однако высота над Землей расположения максимумов развития каскадов частиц, образованных в результате прохождения первичных протонов через атмосферу Земли, зависит от многих факторов.

Во-первых, от энергии частиц космических излучений, так частицы ГКЛ и СКЛ с энергиями от 10 до 100 МэВ теряют свою энергию на образование ионных пар на высотах от 50 до 100 км. Лишь первичные галактические космические лучи с энергией свыше 0,5 ГэВ проникают до высот 10–13 км над уровнем моря, где генерируют значительное число вторичных частиц (рис. 10), некоторые из которых могут достигать уровня моря и определяют фон излучения на поверхности Земли.

Во-вторых, от анизотропии атмосферы Земли для потоков космического излучения: максимумы каскада регистрируются в случае их падения перпендикулярно к поверхности Земли на уровне 11–13 км, в случае падения под углом – на уровнях 15–30 км (рис. 11).

Высокоэнергетическая часть ГКЛ (0,5–100 ГэВ) в атмосфере Земли практически не меняется, в то время как его низкоэнергетическая часть (10–500 МэВ) может изменяться в определенных пределах [15]. Для низкоэнергетической части спектра ГКЛ максимальные потоки наблюдаются во время минимумов солнечной активности, а минимальные потоки – во время максимумов солнечной активности, чему способствует увеличение защиты от ГКЛ усиленного в эти периоды солнечного магнитного поля. Однако наряду с воздействием протонов ГКЛ на

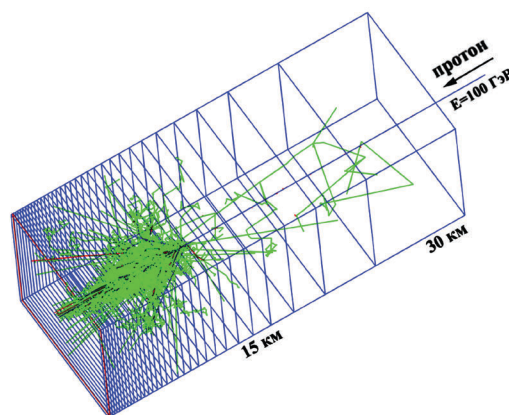


Рис. 10. Визуализация моделирования прохождения единичного протона с энергией 100 ГэВ через слои вещества атмосферы и образования каскада частиц [17].

Условные обозначения: показаны высота над уровнем моря (км), частицы вторичного излучения обозначены – синим цветом – положительно заряженные, красным цветом – отрицательно заряженные, зеленым цветом – нейтральные.

Fig. 10. Visualization of modeling the passage of a single proton with an energy of 100 GeV through the layers of atmospheric matter and the formation of a cascade of particles [17].

Symbols: the height above sea level (km) is shown, the secondary particles are indicated in blue as positively charged, in red as negatively charged, and in green as neutral.

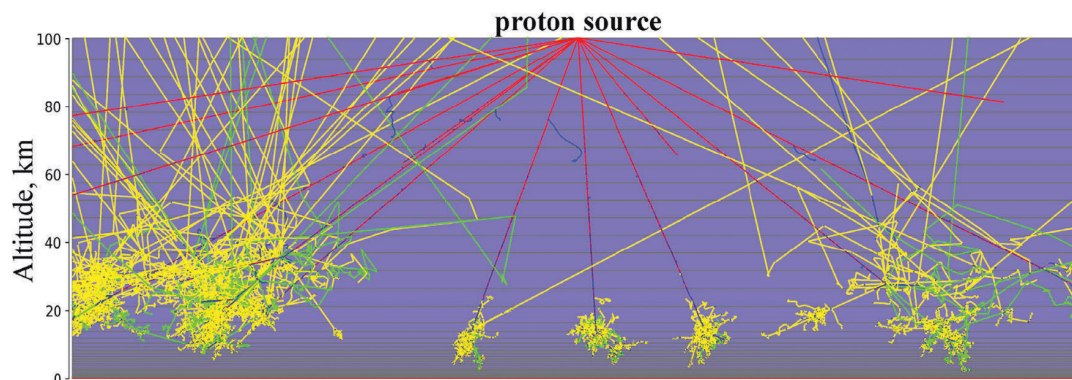


Рис. 11. Пример переноса частиц ГКЛ через атмосферу Земли с использованием геометрии модели RUSCOSMICS [15], proton source – первичный источник протонов, который определяется как точечный источник с анизотропным угловым распределением и отслеживанием вторичных частиц. Атмосфера Земли разделена на слои над уровнем моря (Altitude) и параметризована с помощью модели NRLMSISE-00.

Условные обозначения: по оси ординат – высота над уровнем моря, км, красный цвет обозначает положительно заряженные частицы, синий – отрицательно заряженные частицы, зеленый – нейтроны, желтый – фотоны

Fig. 11. An example of the transfer of HCL particles through the Earth's atmosphere using the geometry of the RUSCOSMICS model [15], proton source is the primary source of protons, which is defined as a point source with an anisotropic angular distribution and tracking of secondary particles. The Earth's atmosphere is divided into layers above sea level (Altitude) and parameterized using the NRLMSISE-00 model.

Symbols: on the ordinate axis, the height above sea level, km, red indicates positively charged particles, blue indicates negatively charged particles, green indicates neutrons, and yellow indicates photons

атмосферу Земли можно выделить относительно кратковременные явления солнечной активности – события SEP (solar energy particle = частицы солнечной энергии) и GLE (ground level enhancement = повышение основного уровня у Земли), которые также могут оказывать существенное влияние на состояние атмосферы [18–20].

События SEP характеризуются потоком частиц с относительно мягким энергетическим спектром (10–100 МэВ). Это означает, что протоны во время таких событий не могут генерировать каскады и оказывать значительное влияние на нижние слои атмосферы (от уровня моря до ~30 км). SEP приводят к увеличению ионизации лишь в верхних слоях атмосферы Земли (от 30 км до 100 км) и могут влиять на ее свойства в высоких широтах и в полярных районах.

События GLE происходят реже, чем SEP, однако во время них энергетический спектр включает протоны с энергиями до 10 ГэВ и их потоки могут превышать уровень ГКЛ. Поэтому, как и в случае с ГКЛ, такие высокоэнергетические протоны СКЛ могут взаимодействовать в плотных слоях атмосферы Земли на высотах до 20 км с ядрами воздуха (в основном азота и кислорода), вызывая каскады вторичных частиц. Некоторые из этих частиц (такие как нейтроны, фотоны и мюоны) обладают достаточной энергией, а также большой длиной свободного пробега, что позволяет им достичь уровня моря. Во время таких событий уровни мощности дозы излучений на высотах 12–17 км над уровнем моря значительно возрастают [21]. Индуцированные протонами высоких энергий вторичные частицы и усиление нейтронного потока могут быть зарегистрированы нейтронными мониторами или другими детекторами частиц на поверхности Земли, наблюдаемое при этом увеличение скорости счета привело к названию этого явления – GLE (ground-level enhancement – повышение земного уровня).

Таким образом, по расчетным данным на высотах от 10 до 13 км, где проходят траектории гражданских воздушных судов внутренних и международных рейсов, даже при спокойной геофизической обстановке мощность эквивалентной дозы составляет от 1,7 до 10 мкЗв/час, что значительно выше, чем на поверхности Земли [1, 4–6]. При очень сильных солнечных вспышках мощность дозы может превышать 1000 мкЗв/час. Например, при

мощной солнечной вспышке класса X7.1 произошедшей 20.01.2005 г., мощность эквивалентной дозы на высоте 9 тыс. м в области южного полюса (70 ° ЮШ) в течении 10 мин достигала 3000 мкЗв/час [22].

3. Изучение закономерностей изменения мощности дозы ионизирующего излучения в Северном полушарии на широтах от экватора до Северного полюса в периоды высокой вспышечной активности Солнца 8 июня 2024 г. и низкой вспышечной активности Солнца 8 июля 2024 г.

Как указывается на сайте ИКИ РАН, по данным спутникового мониторингирования по Земле 8 июня 2024 г. около 6 утра был нанесён удар солнечной вспышкой M 9.7 близкой к X классу, произошедшей с 4:23 до 5:19 ч в активной области 3697 (рис. 12). Область находилась на осевой линии Солнце-Земля и постепенно удалялась от этой линии.

В первую фазу вспышки произошёл выброс тяжёлых частиц (главным образом протонов очень высоких энергий – от 10 до 100 МэВ). В течение нескольких часов

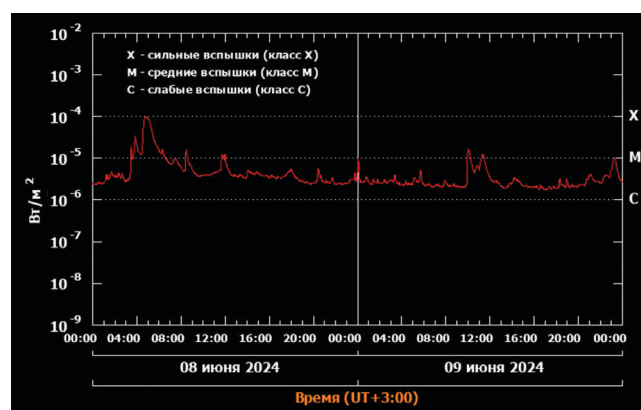


Рис. 12. График вспышечной активности Солнца 8 и 9 июня 2024 г. по данным замеров спутника GOES-16 мощности рентгеновского излучения Солнца. По левой оси ординат – рентгеновский поток, Вт/м², по правой оси ординат – класс солнечной вспышки, по оси абсцисс – универсальное время+3 ч

Fig. 12. Graph of solar flare activity on June 8 and 9, 2024 according to the GOES-16 satellite measurements of the X-ray power of the Sun. On the left ordinate axis is the X-ray flux, W/m², on the right ordinate axis is the solar flare class, on the abscissa axis is the universal time+3 hr

поток этих частиц были повышены примерно в 10 тыс. раз по сравнению с обычными значениями, и оставались на повышенном уровне ещё 2–3 сут. Протоны таких энергий имеют скорости всего лишь в несколько раз ниже скорости света и доходят до Земли за время около 2 ч, обуславливая повышение радиационного фона в околоземном космическом пространстве.

Во вторую фазу после солнечной вспышки более медленным плазменным облакам (солнечной плазме) требуется около двух суток, чтобы достигнуть Земли. Это вызвало вторую отсроченную фазу вспышки M9.7 через двое сут. Обычно вторая фаза сопровождается магнитными бурями. Однако выброс массы (плазменный поток) от вспышки M9.7 от 8 июня прошёл около 19–30 ч 10 мая мимо нашей планеты, задев Землю лишь своим краем с минимальными последствиями в виде слабых геомагнитных возмущений.

Чтобы оказывать максимальное воздействие на Землю, солнечные вспышечные центры должны находиться на прямой линии Солнце–Земля. Так, активные центры мощных солнечных вспышек 10 июня 2024 г. M3.31, X1.55 и M9.56 (рис. 13) не имели возможность нанести удары по Земле, так как не проходили через линию Солнце–Земля.

При изучении особенностей радиационного воздействия в период высокой вспышечной активности Солнца проанализированы значения мощности дозы в Северном полушарии на широтах от экватора до Северного полюса в период максимума значений (9 ч 8 июня 2024 г.) на высотах от 1 до 20 км (рис. 14). Как видно, значения мощности дозы от 70 до 90 ° СШ превышали значения над экватором до 50 раз и были максимальны на высотах от 12 до 15 км, достигая 99 мкЗв/ч.

Вспышка 3697 (M9.75) на Солнце 8 июня 2024 г. продолжалась с 1 ч 23 мин до 2 ч 19 мин по средневропейскому времени или с 4 ч 23 мин до 5 ч 19 мин по московскому времени, то есть в течение 1 часа, в течение 2 часов она достигла Земли. Изучение динамики радиационных событий (рис. 15, 16), показало, что в течение 3 ч после достижения первой фазы солнечной вспышки 8 июня 2024 г. атмосферы Земли на всех высотах наблюдалось резкое увеличение мощности дозы излучения, повышенный уровень сохранялся до 13 ч, то есть в течение около 7 ч, пока не реализовался потенциал высо-

коэнергетических заряженных частиц, прилетевших к Земле от этой солнечной вспышки. При этом на высотах 12–17 км мощность дозы излучения была больше, чем на высоте 1 км от 50 раз для широты Минеральных Вод до 300 раз для широты Мурманска.

Динамика нарастания и спада мощности излучения аналогична для проанализированных трех широт (Мурманск, Москва, Минеральные воды). В последующем наблюдали небольшие «всплески» мощности дозы в 17:05 и в 19:40, характерные для всех широт. Отмечены определенные различия в динамике мощности дозы на различных высотах для широты Мурманска, связанные с особенностями вторичной ионизации молекул воздуха в зависимости от состава атмосферы на разных высотах и с потерей энергии космических частиц на эти процессы по мере их приближения к поверхности Земли: в течение первого пол часа (с 8:40 до 9:05) максимальные значения мощности дозы излучения отмечены на высотах от 9 до 17 км, затем и в течение второго часа (с 9:35 до 10:30) на высотах с 12 до 17 км и с 3 ч (с 11:00) на более низких высотах от 9 до 12 км.

В последующие сроки мощности дозы излучения постепенно уменьшаются и сохраняются на повышенных уровнях до конца первых суток. Учитывая последующую вторую солнечную вспышку, небольшое повторное увеличение показателей отмечено через 9 ч наблюдений (в 19:40), но его продолжительность и величина (от 12 раз для широты Минеральных Вод до 50 раз для широты Мурманска) были значительно меньше, ввиду того, что при движении Земли вокруг Солнца линия оси солнечной вспышки смещалась в сторону от направления на Землю.

4. Расчеты доз облучения летного состава при авиационных полетах в меридиональных и широтных направлениях при высокой и низкой вспышечной активности Солнца

Дозы облучения летного состава рассчитаны за время выполнения авиаперелетов в период солнечной вспышки 8 июня 2024 г. (рис. 17 А) и в спокойном периоде 8 июля 2024 г. (рис. 17 Б) и представлены в табл. 1.

Выполненные расчеты (табл. 1) позволяют провести анализ факторов, влияющих на дозу облучения летного состава при авиаперелетах в условиях солнечной вспышки и при низкой солнечной активности:

- 1) широта вылета и авиаперелета (чем выше широта, тем больше мощность дозы излучения);
- 2) время вылета по отношению его близости к началу максимума излучения от солнечной вспышки, по мере переноса от момента начала пика вспышки доза существенно снижается в течение 2–3 ч;
- 3) расстояние между пунктами вылета и прилета, пропорциональное общему времени авиаперелёта;
- 4) высота полёта (на высоте 7,5 км доза меньше, чем на высоте 12 км в 2–2,5 раза).

Таким образом, в Северном полушарии при авиаперелетах в диапазоне восточной долготы от 33 до 93 ВД доза за полет определяется в основном факторами 1–4. Однако закономерности формирования суммарной дозы за авиаперелет в период солнечной вспышки достаточно сложные и не всегда однозначные, как позволил выявить анализ совокупности этих результатов.

Рейс Москва–Тюмень короче (расстояние 1713 км, полетное время 2 ч 25 мин), чем рейс Новосибирск–Ташкент (расстояние 1830 км, полетное время 2 ч 40 мин), однако в период солнечной вспышки доза за рейс Москва–Тюмень (43,52 мкЗв) больше, чем доза за рейс Новосибирск–Ташкент (38,49 мкЗв), так как рейс Мо-

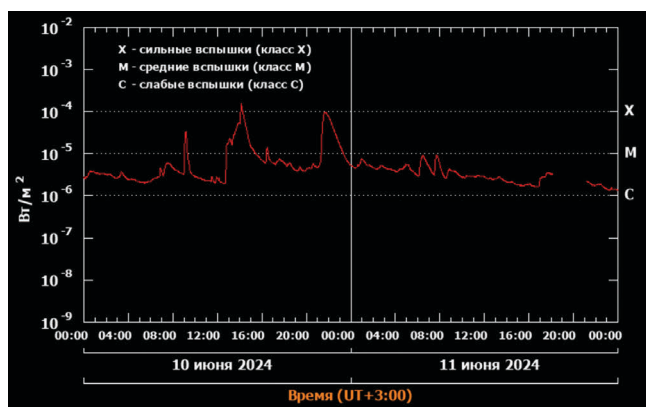


Рис. 13. График вспышечной активности Солнца 10 и 11 июня 2024 г. по данным замеров спутником GOES-16 мощности рентгеновского излучения Солнца. По левой оси ординат – рентгеновский поток, Вт/м², по правой оси ординат – класс солнечной вспышки, по оси абсцисс – универсальное время +3 ч

Fig. 13. Graph of solar flare activity on June 10 and 11, 2024 according to the GOES-16 satellite measurements of the Solar X-ray power. On the left ordinate axis is the X-ray flux, W/m², on the right ordinate axis is the solar flare class, on the abscissa axis is the universal time +3 hr

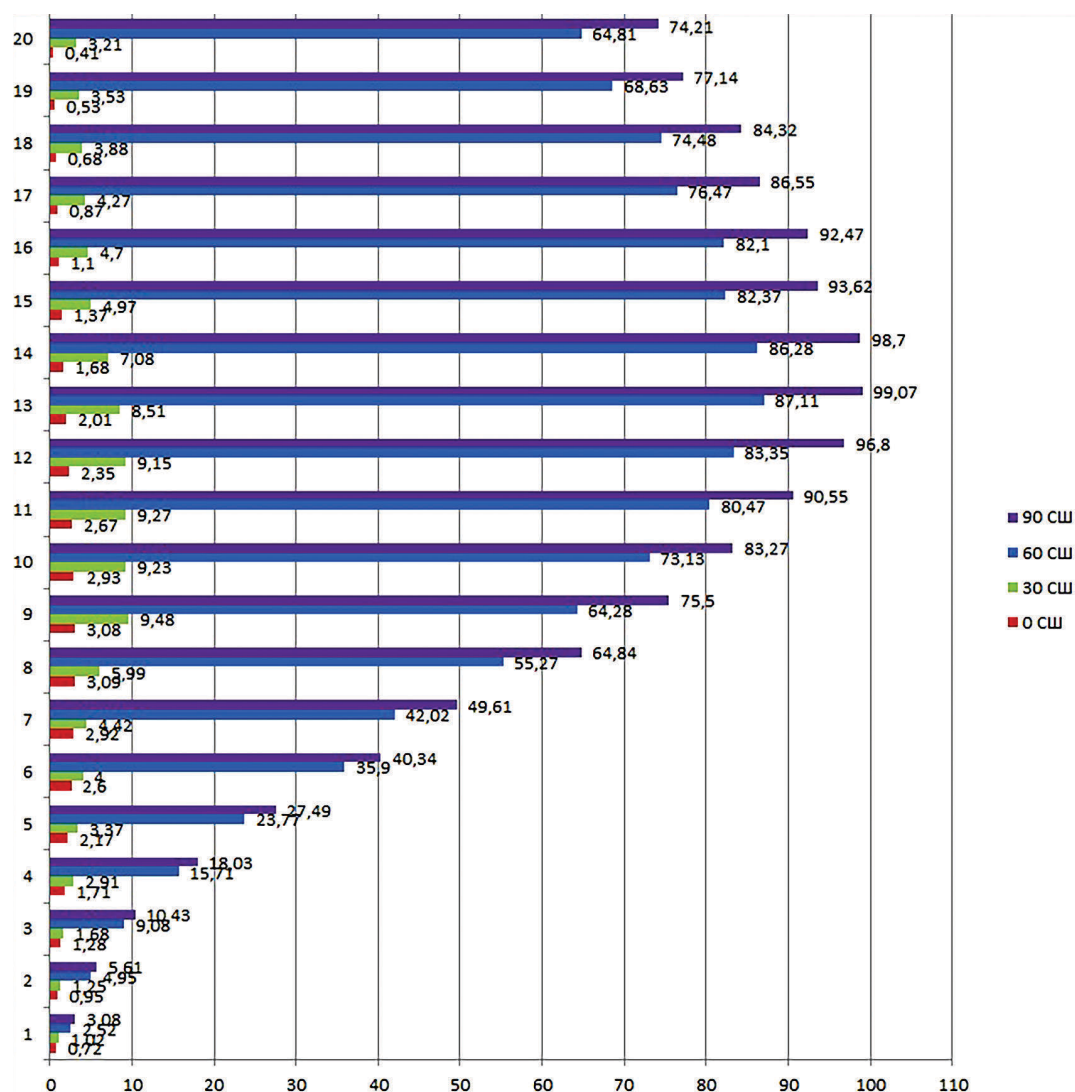


Рис. 14. Зависимости мощности дозы излучения от высоты от 1 до 20 км при солнечном протонном событии на 9 ч 8 июня 2024 г.: по оси ординат – высота над уровнем моря, км, по оси абсцисс – мощность эквивалентной дозы, мкЗв/ч
 Fig. 14. Dependences of the radiation dose rate on the altitude from 1 to 20 km during the solar proton event at 9 a.m. on June 8, 2024: on the ordinate axis – height above sea level, km, on the abscissa axis – the equivalent dose rate, $\mu\text{Sv/hr}$

сква–Тюмень проходит севернее (от 56 до 57 ° СШ), чем рейс Новосибирск–Ташкент (от 55 до 41 ° СШ) и вылет начинается на 35 мин раньше, то есть ближе к моменту максимума солнечной вспышки. При низкой солнечной активности соотношение доз за эти рейсы меняется: доза за рейс Москва–Тюмень меньше (3,59 мкЗв), чем доза за рейс Новосибирск–Ташкент (5,16 мкЗв), так как более равномерна по времени полёта и поэтому в большей мере определяется высотой полёта и полётным временем.

Рейс Норильск–Красноярск по времени в 2 раза короче (расстояние 1500 км, полетное время 2 ч 20 мин), чем рейс Норильск–Ташкент (расстояние 2356 км, полетное время 4 ч 40 мин), при этом в период солнечной вспышки доза за рейс Норильск–Ташкент оказалась не намного больше (147,95 мкЗв), чем доза за рейс Норильск–Красноярск (139,93 мкЗв). Это связано с тем, что максимальная доза набирается за первые 2–3 ч полета после вспышки. У рейса Норильск–Красноярск время вылета (7:45) на 45 мин было раньше и ближе к максимуму мощности дозы на этой высоте полёта, чем у рейса Норильск–Ташкент (8:30). А через 3 ч после начала максимума пик радиации быстро спадает ввиду скоротеч-

ности процессов реализации энергии протонов на этих высотах и резкого уменьшения ионизации компонентов атмосферы. При низкой солнечной активности различия в дозах за эти рейсы, несмотря на двукратную разницу в их продолжительности, незначительны (Норильск–Красноярск 10,12 мкЗв, Норильск–Ташкент 13,58 мкЗв), так как при низкой солнечной активности мощность дозы на этих высотах за 1 ч полета с изменением широты полета, в отличие от условий при вспышке, меняется незначительно.

Обсуждение

МКРЗ остается приверженной беспороговой концепции негативного влияния малых доз, это положение справедливо и для всего диапазона доз ионизирующего излучения ниже 100 мЗв. В связи с этим остается весьма актуальными направлениями контроль за дозами облучения летного состава и организация мероприятий по снижению доз их облучения.

Сопоставление доз облучения летного состава, полученных в данном исследовании разными методами, позволяет заключить следующее. При оценках дозы излучения по маршрутам авиаперелетов Москва–Сим-

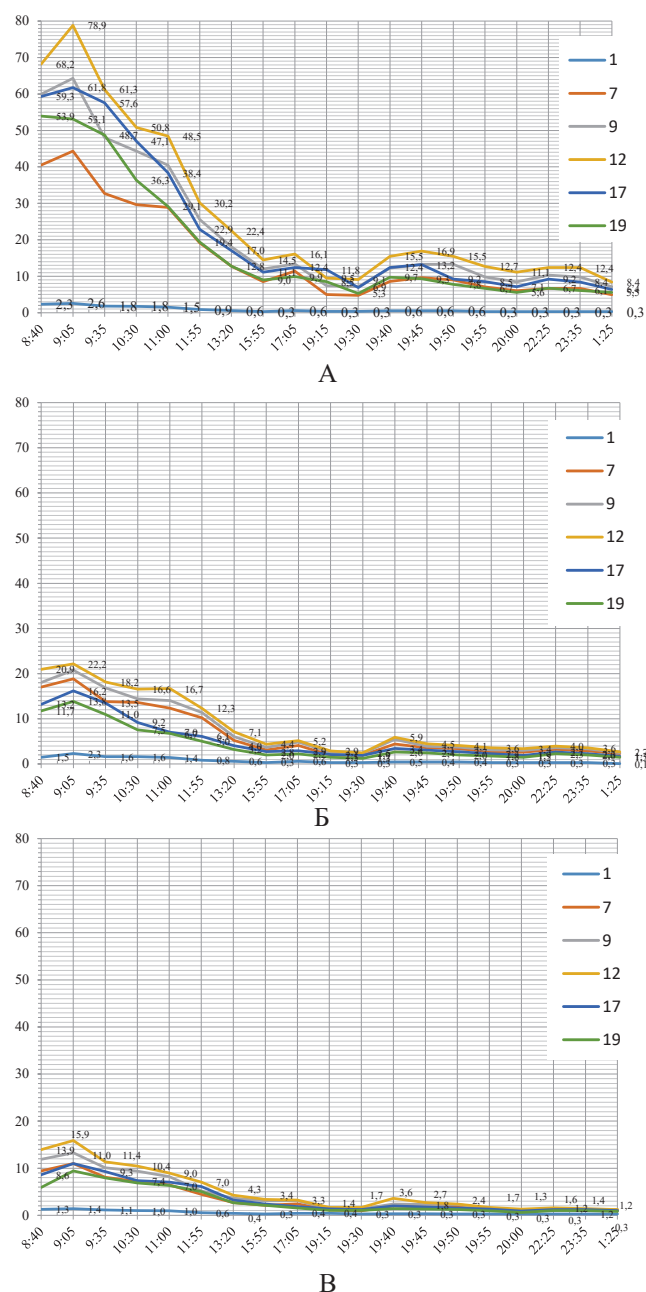


Рис. 15. Динамика мощности дозы излучения в период солнечной вспышки 8 июня 2024 г. в Северном полушарии на высотах 1, 7, 9, 12, 17 и 19 км от начала эффекта солнечной вспышки к её завершению на широте А – Мурманск, Б – Москва, В – Минеральные Воды. По оси ординат – мощность эквивалентной дозы, мкЗв/ч, по оси абсцисс – время суток, часы и минуты.

Fig. 15. The dynamics of the radiation dose rate during the solar flare on June 8, 2024 in the Northern Hemisphere at altitudes of 1, 7, 9, 12, 17 and 19 km from the beginning of the solar flare effect to its completion at latitude A – Murmansk, B – Moscow, C – Mineralnye Vody. On the ordinate axis is the equivalent dose rate, $\mu\text{Sv/hr}$, on the abscissa axis is the time of day, hours and minutes.

ферополь и Москва–Минеральные воды дозиметр-радиометр «ЭКОЛОГ супер» регистрировал только электромагнитное (фотонное или гамма) излучение с энергией отсечения 3 МэВ. Этот дозиметр не позволяет регистрировать дозу излучения непосредственно от протонов и нейтронов. В то же время с увеличением широты и высоты полета в суммарной дозе от СКЛ и ГКЛ доля нейтронного излучения по отношению к гамма-излучению возрастает. Как указывается в работе [1],

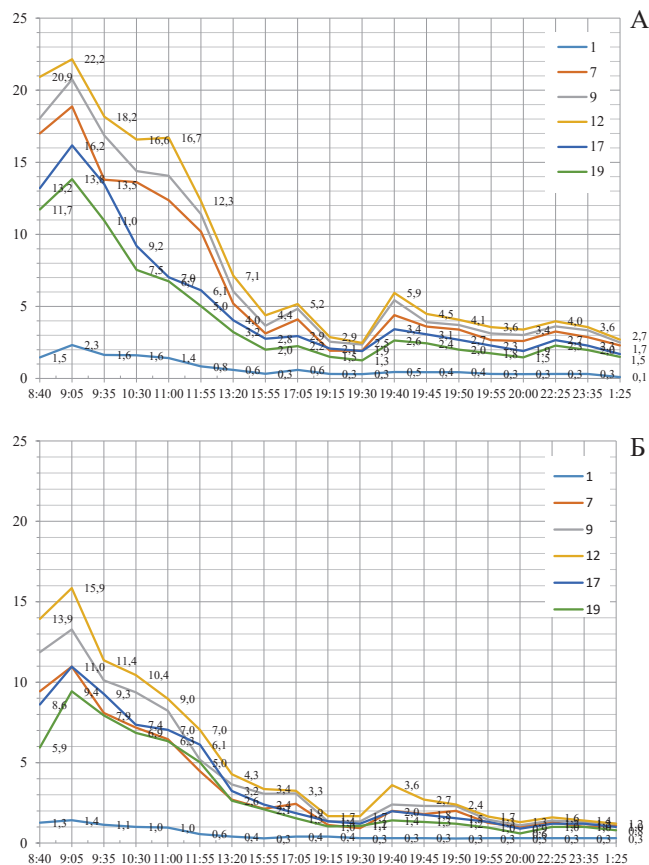


Рис. 16. Динамика мощности дозы излучения в период солнечной вспышки 8 июня 2024 г. в Северном полушарии на высотах 1, 7, 9, 12, 17 и 19 км от начала эффекта солнечной вспышки к её завершению на широте А – Москва, Б – Минеральные воды. По оси ординат – мощность эквивалентной дозы, мкЗв/ч, по оси абсцисс – время суток, часы и минуты

Fig. 16. The dynamics of the radiation dose rate during the solar flare on June 8, 2024 in the Northern Hemisphere at altitudes of 1, 7, 9, 12, 17 and 19 km from the beginning of the solar flare effect to its completion at latitude A – Moscow, B – Mineralnye Vody. On the ordinate axis is the equivalent dose rate, $\mu\text{Sv/hr}$, on the abscissa axis is the time of day, hours and minutes

соотношение мощности поглощенной дозы гамма-излучения и мощности эквивалентной дозы нейтронов с энергиями до 17 МэВ на высоте 12 км на 38–56 °СШ составляло 1,44, на 60–82 °СШ составляло 1,67. По результатам измерений различными типами детекторов (ТЕРС, Silicon detector, GM counter, EPD, TLDs + etched track, Bubble detector) превышение интегрального эквивалента амбиентной дозы от нейтронов над дозой от электромагнитного излучения на высотах 10–16 км составило 1,41 [4]. По данным [23–25], вклад нейтронной компоненты в общую дозу для экипажей и пассажиров авиалайнеров на высотах 10–12 км может составлять от 30 до 80 % в зависимости от высоты и широт, на которых совершается полет.

В соответствии с этим суммарные дозы за данные два авиAPERелета могут составить (табл. 2):

Москва–Симферополь $1,93 + 1,93 \times 1,44 = 1,93 + 2,78 = 4,7$ мкЗв

Москва–Минеральные Воды $4,95 + 4,95 \times 1,44 = 4,95 + 7,13 = 12,08$ мкЗв

Результаты измерений на борту самолета в полетах с использованием дозиметра-радиометра «ЭКОЛОГ супер» и выполненные расчеты суммарной дозы за время

Таблица 1

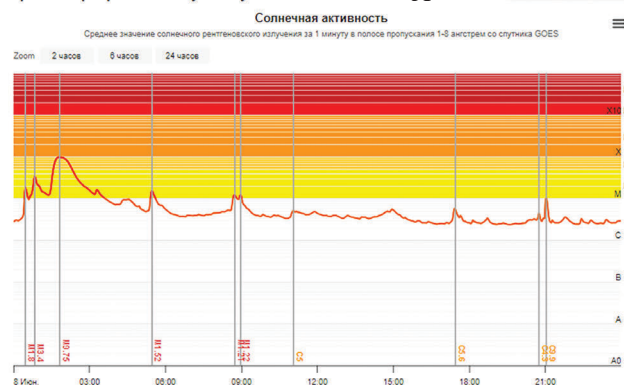
Параметры авиаперелетов и дозы облучения за авиаперелет в периоды низкой и высокой СА
Parameters of air travel and radiation doses per flight during periods of low and high solar activity

Зона ¹⁾	№ п/п	АП вылета и прилета	Координаты ²⁾		Расстояние, км ³⁾	Время вылета ⁴⁾	Время полета ^{5,6)}	Высота полета, тысячи м	Доза за авиаперелет, мкЗв	
			СШ	ВД					Низкая СА 8.07.2024	Высокая СА 8.06.2024
1	1.1	Мурманск-	69	33	1487	07:35	2ч 20 мин	12	9,9	149,1
		Москва	56	38						
	1.2	Норильск	70	88	1500	07:45	2ч 20 мин	12	10,1	139,9
		Красноярск	56	93						
	1.3	Норильск	70	88	2356	8:30	4ч 40 мин	12	13,6	148,0
		Ташкент	41	69						
2	2.1.	Москва	56	38	1658+642 через Актау	8:35	3 ч 16 мин	12	4,0	43,4
		Минводы	44	43						
	2.2	Москва	56	38	1340 через Ростов	8:35	2ч 20 мин	12	2,38	39,6
		Минводы	44	43						
	2.3	Москва	56	38	1226	8:40	1 ч 55 мин	12	2,0	30,8
		Симферополь	45	34						
	2.4	Новосибирск	55	83	1830	08:50	2ч 40 мин	12	2,9	38,5
		Ташкент	41	69						
3	3.1	Москва	56	38	1713	8-25	2ч 25 мин	12	5,2	43,5
		Тюмень	57	66						

Примечания:

- 1) зона полетов 1 – направление полета преимущественно с севера на юг по широте 70–56° СШ, 33–93° ВД; 2 – направление полета преимущественно с севера на юг по широте 56–41 ° СШ, 34–83 ° ВД; 3 – направление полета преимущественно по меридиану 69–83; 56–57 ° СШ;
- 2) координаты в градусах СШ и ВД с учетом уровней точности графических методов оценок даны с округлением до целых значений;
- 3) расстояние по кратчайшему пути (приводится для справки);
- 4) время вылета из аэропорта отправления московское;
- 5) время приводится для полета на высоте 12000 м (единообразная высота полета 12000 м выбрана для сопоставления дозы облучения за разные по направлениям полеты);
- 6) авиарейсы выполнялись на самолетах BOEING-777, AIRBUS A-320, A-321

Просмотр архива за субботу 8 июня 2024 А



Просмотр архива за понедельник 8 июля 2024 Б

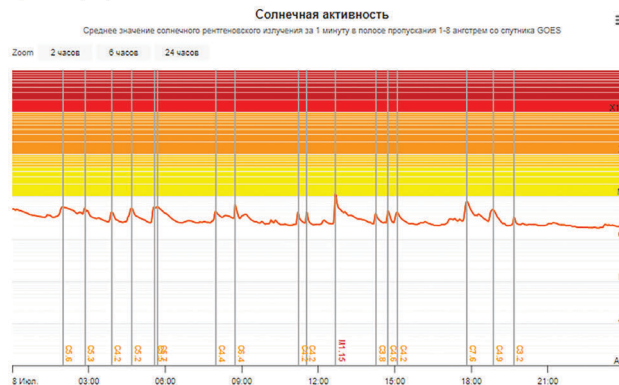


Рис. 17. Динамика солнечного рентгеновского излучения с датчиков спутника GOES-16 за 1 мин: А – в период солнечной вспышки 8 июня 2024 г., Б – в периоде минимальной солнечной вспышечной активности 8 июля 2024 г. по данным Space Weather Prediction Center - National Oceanic and Atmospheric Administration

По левой оси ординат – рентгеновский поток, Вт/м², по правой оси ординат – класс солнечной вспышки, по оси абсцисс – универсальное время
 Fig. 17. The dynamics of solar X-ray radiation from the GOES-16 satellite sensors in 1 minute: А – during a solar flare on June 8, 2024, Б – during a period with minimal solar flare activity on July 8, 2024 according to the Space Weather Prediction Center - National Oceanic and Atmospheric Administration
 On the left ordinate axis is the X-ray flux, W/m², on the right ordinate axis is the solar flare class, on the abscissa axis is the universal time

полетов Москва–Симферополь и Москва–Минеральные Воды оказались в 2–3 раза выше, чем оценки сделанные по программному комплексу RUSCOSMICS. Авторы комплекса RUSCOSMICS в качестве исходных данных для разработанной ими модели использовали первичные спектры протонов со спутников GOES, результаты измерений наземных нейтронных мониторов и все известные виды взаимодействий частиц в расчете поглощен-

ной энергии в объеме вещества (эквивалентной дозы), которые затем с использованием коэффициентов пересчета преобразовывались в мощности дозы излучения на разных высотах и широтах. При этом расхождения данных, получаемых с использованием модели, с реальными измерениями составляли от 10 до 20 % [8–10]. Такой диапазон погрешностей моделей, как и отмеченные нами расхождения с практическими измерениями, могут

Таблица 2

Результаты оценки мощности дозы и суммарной дозы излучения на эшелоне на маршрутах авианперелетов Москва–Симферополь и Москва–Минеральные воды

The results of the assessment of the dose rate and total radiation dose at the flight level on the routes of flights Moscow–Simferopol and Moscow–Mineralnye Vody

Маршрут авианперелета	Показатель*	Время полета, ч:мин	Методы оценки показателей		
			Дозиметр-радиометр «ЭКОЛОГ супер»**	Параметры модели RUSCOS-MICS 8.07.2024 г.***	
Москва – Симферополь	Р кр.эш, мкЗв/ч	1:55	1,18–1,38	2,88–3,36	0,63–1,16
	Д сумм, мкЗв		1,93	4,7	2,0
Москва–Минеральные Воды (через Актау)	Р кр.эш, мкЗв/ч	3:16	1,31–1,82	3,20–4,44	0,56–1,16
	Д сумм, мкЗв		4,95	12,08	4,0

Примечания:

* Р кр.эш, мкЗв/ч – диапазон мощности эквивалентной дозы излучения на крейсерском эшелоне полета (11 км); Д сумм, мкЗв – суммарная доза за авианперелет;

** Оценка проведена в периоды: Москва–Симферополь – 25.09.2021 г., Москва–Минеральные Воды (через Актау) – 18.05.2022 г.;

*** Оценка проведена в период минимальной солнечной вспышечной активности 8.07.2024 г.

быть связаны с большим количеством факторов, в том числе с уровнем солнечной вспышечной активности в конкретную дату полетов, высотой полетов, постоянно изменяющимся составом космических частиц, их энергетическим спектром (флюенсом нейтронов и др.) и анизотропией среды, которые важно учитывать, но крайне затруднительно добиться их полного соответствия при таких сравнениях. В других подобного рода исследованиях экспериментальные данные измерений дозы от ГКЛ в авиационном полёте согласуются с расчетными значениями в пределах 25–30 % [2, 7]. Измерения и усовершенствования моделирования радиационного воздействия, вызванного солнечными частицами при событиях SEP, по-прежнему являются важным направлением будущих исследовательских проектов.

Тем не менее, использование инфографики с сайта программы RUSCOSMICS, на котором все данные отображаются практически в режиме реального времени (обновляются каждые 5 минут), позволяет получать оперативные оценки доз облучения летного состава на высотах от 1 до 20 км. Это особенно важно в моменты редких, но сильных кратковременных солнечных вспышек с мощными протонными выбросами в сторону земли, при которых летный состав может получать дозы облучения во много раз большие, чем при полете в условиях низкой солнечной вспышечной активности.

По результатам дозиметрических исследований, проведенных в разных странах, в том числе в России, мощность дозы для средних широт с жесткостью фильтрации 2–3 ГэВ (сюда входит зона Москвы) составляет на высотах 10–12 км 4–8 мкЗв/ч, на высотах 16–18 км 10–20 мкЗв/ч – при спокойной радиационной обстановке, то есть при отсутствии солнечных вспышек [1, 23, 26, 27]. Очевидно, что дополнительные дозовые нагрузки от проникающего космического излучения галактического происхождения и в моменты солнечных протонных событий обуславливают радиационный риск как профессиональный фактор труда экипажей гражданской авиа-

ции [28–35] дополнительно к фактору напряженности труда летного состава [36, 37].

Наши оценки максимальной мощности суммарного излучения на крейсерской высоте авиационного полета при низкой солнечной активности составляли для рейса Москва–Симферополь 2,88–3,36 мкЗв/ч, для рейса Москва–Минеральные воды 3,2–4,44 мкЗв/ч. Эти значения близки к измерениям при выполнении рейса Санкт-Петербург (Пулково)–Минеральные Воды [31], которые проводили индикатором «Radiascan 701A» с регистрацией мощности ионизирующего излучения (альфа-, бета-, гамма-) и с фиксацией накопленной дозы при погрешности измерения 5–8 %. Колебания мощности дозы на крейсерском эшелоне составляли 257–341 мкР/ч (2,25–2,99 мкЗв/ч) [31]. Поэтому полагаем, что значения такого порядка можно принимать за минимальные уровни при расчетах годовой дозы облучения для летных экипажей.

В то же время прогностические оценки показывают, что при развитии мощных солнечных вспышек (протонных событий) мощность дозы в полярных областях при жесткости фильтрации 0,1–0,5 ГэВ на высотах около 12 км может кратковременно превышать 500 мкЗв/ч [1, 38–42]. Сразу после мощной солнечной вспышки, направленной на Землю, повышенный радиационный фон в верхних слоях атмосферы может приводить к увеличению до 10–15 раз доз облучения летного состава, выполняющего плановые рейсы в северных широтах и над полярными регионами в это время [31, 43]. Так, по расчетам [42] пиковая мощность дозы облучения при смоделированном максимальном за период космогенных наблюдений протонного события 774 года н.э. с частицами, ответственными по энергетическому спектру событию GLE № 5, на высоте 12,2 км над уровнем моря составила ≈750 мЗв/ч. За первые 4 ч такого события за время полета в рамках типичного межконтинентального перелета над полюсами, где магнитосферное экранирование минимально, на высоте ≈12 200 м над уровнем моря накопленная доза облучения с учетом спада мощности дозы от начала солнечной вспышки составила бы ≈1,38 Зв, что приведёт к развитию острого лучевого синдрома.

Важность данного обстоятельства обусловлена тем, что количество солнечных вспышек за 11-летний цикл солнечной активности (СА) составляет величину порядка нескольких десятков тысяч. Так, в прошедшем 24-ом цикле СА за период с 2009 по 2020 гг., произошло более 40 тыс. солнечных вспышек и более 500 мощных магнитных бурь [40, 41]. В минимуме СА солнечных протонных событий практически не бывает, а в максимуме СА солнечные вспышки могут происходить с интервалом менее двух часов. Большинство из них – слабые солнечные вспышки, которые сопровождаются потоками частиц СКЛ с энергиями менее 1 МэВ. В максимуме СА доля средних, мощных и сверхмощных солнечных вспышек значительно возрастает, при этом увеличиваются энергетические уровни этих потоков СКЛ. По прогнозам [40], в максимуме СА могут наблюдаться:

- одна в неделю средняя вспышка с потоками частиц СКЛ, максимальная энергия которых для ядер химических элементов может достигать 10 МэВ/нуклон и для электронов – 1 МэВ;
- один раз в месяц средняя вспышка, максимальная энергия частиц СКЛ в которых может достигать 100 МэВ/нуклон для ядер и около нескольких МэВ для электронов;
- один раз в год максимальная вспышка, энергия частиц СКЛ в которой может достигать 1 ГэВ/нуклон для ядер и несколько десятков МэВ для электронов;

— до трёх сверхмощных солнечных вспышек за весь 11-летний цикл СА (подобных сверхмощной вспышке 16.07.1959 г.), в которых максимальная энергия частиц СКЛ может достигать 10 ГэВ/нуклон для ядер и 100 МэВ для электронов.

Такой вероятностный характер солнечных вспышек свидетельствует о важности постоянного мониторингирования радиационной обстановки на высотах полетов гражданской авиации для учета её внезапных изменений [6, 9, 10, 27, 43]. Однако точное прогнозирование и предсказание солнечных вспышек до настоящего времени для современной науки остаётся нерешенной проблемой. Сведения о них ученые могут получать только по данным о возрастании уровней космического излучения с датчиков спутников, обращающихся вокруг Земли на высоких орбитах (около 500 км от Земли). Учитывая скорость распространения протонов от солнечной вспышки, близкую к скорости света, они достигают Земли уже через 3–4 ч. Поэтому защитить человека от повышенных уровней излучения в моменты этих событий — достаточно сложная задача. Для космонавтов она решается передачей информации из центра управления полетами о недопустимости внекорабельной деятельности в открытом космосе и необходимости перейти на этот период в противорадиационные убежища на борту орбитального космического комплекса.

В авиации рекомендации на время солнечной вспышки отменить плановые авиарейсы, изменить эшелон полета, практически невыполнимы, так как приведут к сбоям в работе всех аэропортов. Несмотря на существование данной проблемы, количество трансполярных перелетов в последние десятилетия стремительно возрастает. Связано это с существенной экономией топлива, выигрышем во времени и с международными событиями.

Самолеты гражданской авиации специальной защиты от ионизирующего излучения не имеют, а потому дозу ионизирующей радиации для экипажа можно уменьшить лишь изменением маршрута и эшелонов полета, уменьшением санитарной нормы летных часов [31]. Но каждое из этих изменений встречает серьезные экономические возражения, связанные со снижением путевой скорости самолетов, увеличением расхода топлива, сложностей в изменении расписания и маршрутов полета и т.д. В связи с этим для летного состава необходимо разрабатывать свой комплекс мероприятий по снижению рисков от радиационного воздействия.

Об актуальности проблемы обеспечения радиационной безопасности летного персонала и пассажиров самолетов свидетельствует постоянное внимание к ней Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН), а также Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ). Международная организация гражданской авиации (ИКАО) разработала перечень мероприятий по обеспечению радиационной безопасности экипажей и пассажиров самолетов, важнейшими из которых является контроль уровня излучения на трассе полета и прогноз радиационной обстановки в зонах авиационных перевозок [6, 28, 44].

Существуют программы и калькуляторы для расчета доз облучения летного состава, которые используются членами экипажей самолетов для подсчета дозы облучения за время авиaperелета. Примером такого калькулятора является компьютерная программа CARI-7A и CARI-7 [45, 46], разработанные в Civil Aeromedical Research Institute (ныне — Гражданский аэрокосмический медицинский институт Федерального авиационного управления (Federal Aviation Administration — FAA's

Civil Aerospace Medical Institute). Эта программа позволяет рассчитать эффективную дозу галактического космического излучения, полученную человеком (на основе антропоморфного фантома) при полете на самолете по кратчайшему расстоянию между двумя аэропортами мира. Программа учитывает изменения высоты и географического положения в ходе полета на основе профиля полета, введенного пользователем. Результаты сравниваются с результатами измерений на борту коммерческих пассажирских самолетов, высотных исследовательских самолетов и аналогичными расчетами других компаний [45].

Разработан Европейский программный пакет EPCARD (European Program-Package for the Calculation of Aviation Route Doses) [47, 48] для расчета доз на авиационном маршруте — автономное приложение для персонального компьютера, которое рассчитывает дозы космического излучения, полученные отдельными лицами на любом авиационном маршруте на высотах полета от 5000 м до 25 тыс. м как по критериям эквивалентной дозы для окружающей среды, так и эффективной дозы облучения человека.

Однако эти программы коммерческие или недоступные для отечественных пользователей. В 2022 г. был разработан и функционировал на сайте ИКИ РАН программный пакет и калькулятор для оценки дозы облучения за авиационный полет. Исходными данными для него служили пункт вылета, пункт прилета, дата вылета, высота полета, скорость полета, уровень солнечной активности. При расчетах по этому калькулятору были получены суммарные дозы от всех видов излучения. Их значения составили для года минимальной активности Солнца / года максимальной активности Солнца для авиарейса Москва — Симферополь 12,75 / 9,51 мкЗв, для авиарейса Москва — Минеральные воды 27,66 / 20,64 мкЗв, то есть в 4,5–6,5 большие, чем по нашим измерениям и расчетам. Это может быть связано с тем, что дозиметр-радиометр «ЭКОЛОГ супер» не оценивает дозу от нейтронного компонента, а особенностью радиационного воздействия на организм человека в высоких слоях атмосферы является значительный вклад в эквивалентную дозу вторичных нейтронов, имеющих высокий коэффициент качества (до 8–12). За счет этого средний коэффициент качества ионизирующего излучения естественного происхождения в атмосфере на высотах 10–16 км составляет 1,5–2,2 [1, 49]. Это важно учитывать при переходе от поглощенной дозы излучения (оцениваемой в греях) к эквивалентной дозе (оцениваемой в зивертах). Однако программные комплексы пока не позволяют полностью учитывать постоянно изменяющиеся характеристики состава и энергетического спектра космических излучений. Таким образом, проблема создания прикладных доступных программ для оперативной оценки доз облучения летного состава на маршрутах авиaperелетов в зависимости широты и высоты полета, а также в разные периоды солнечной активности для нашей страны остается актуальной.

Заключение

Выполненное исследование позволило проанализировать по данным модели RUSCOSMICS уровни радиации и их динамику на высотах от 1 до 20 км и на разных широтах при спокойной солнечной активности, а также при солнечной вспышке среднего класса. Результаты подтверждают важность постоянного мониторингирования радиационной обстановки на высотах полетов гражданской авиации для учета её внезапных изменений.

Проведено сопоставление оценок дозы излучений в авиационных полётах по данным модели RUSCOSMICS с данными измерений дозиметра-радиометра. Результаты свидетельствуют о необходимости продолжать совершенствование данной модели и сопоставление получаемых по ней оценок мощности эквивалентной дозы на разных высотах и широтах с результатами практических измерений. Несомненно, что требуются дополнительные исследования по регистрации мощности эквивалентной дозы при авиационных полётах на разных высотах и широтах с использованием современной научно-иссле-

довательской аппаратуры, позволяющей измерять дозу от всего спектра как электромагнитных, так и корпускулярных излучений.

Программный комплекс RUSCOSMICS является оперативным инструментарием оценки мощности дозы радиации при прохождении космических лучей (ГКЛ и СКЛ) через атмосферу Земли за период всего цикла солнечной активности, в том числе в моменты солнечных вспышек (протонных событий), это имеет важное практическое значение при оценке радиационной безопасности полётов воздушных судов гражданской авиации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ушаков И.Б., Зуев В.Г., Абрамов М.М., Солдатов С.К., Галкин А.А., Чернов Ю.Н., Попов В.И. Радиационный риск в авиационных полётах. М.-Воронеж: Истоки, 2001. 44 с.
2. Evaluation of the Cosmic Radiation Exposure of Aircraft Crew. A Background to Aircrew Dose Evaluation with Results Reported within the EC Contract FIGM-CT-2000-00068 (DOSMAX), Work Package 6. 2000. URL: https://cordis.europa.eu/docs/projects/files/FIGM/FIGM-CT-2000-00068/75331981-6_en.pdf
3. Dosimetry of Aircrew Exposure to Radiation During Solar Maximum (DOSMAX). Final Report. Project Summary. Appendix 2. Contract Number: FIGM-CT-2000-00068. 2004. URL: https://cordis.europa.eu/docs/projects/files/FIGM/FIGM-CT-2000-00068/fp5-euratom_dosmax_projsun_en.pdf
4. European Commission. Radiation Protection 140. Cosmic Radiation Exposure of Aircraft Crew. Compilation of Measured and Calculated Data. Final Report of Eurados WG 5 to the Group of Experts Established under Article 31 of the Euratom Treaty. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2004. 271 p.
5. Морозова М.А., Лапшин В.Б., Доренский С.В., Сыроешкин А.В. Дозиметрия при авиаперелётах // Гелиогеофизические исследования. 2014. №10. С. 45-92. EDN:SZEIMH
6. Copeland K., Friedberg W. Ionizing Radiation and Radiation Safety in Aerospace Environments. Final Report NoDOT/FAA/AM-21/8 Office of Aerospace Medicine. Washington: Civil Aerospace Medical Institute FAA. 2021. 57 p. URL: https://www.faa.gov/sites/faa.gov/files/data_research/research/med_humanfacs/aeromedical/202108.pdf
7. Beck P. Overview of Research on Aircraft Crew Dosimetry during the Last Solar Cycle // Radiation Protection Dosimetry. 2009. V.136. No.4. P. 244-250. doi: 10.1093/rpd/ncp158
8. Маурчев Е.А., Балабин Ю.В. Модельный комплекс для исследования космических лучей RUSCOSMIC // Солнечно-земная физика. 2016. Т.2. №4. С.3-8. doi: 10.12737/21289
9. Маурчев Е.А., Михалко Е.А., Балабин Ю.В., Германенко А.В., Гвоздевский Б.Б. Оценка эквивалентной дозы излучения на разных высотах атмосферы Земли // Солнечно-земная физика. 2022. Т.8. №3. С.29-34. doi: 10.12737/szf-83202204
10. Маурчев Е.А., Германенко А.В., Балабин Ю.В., Гвоздевский Б.Б. Оценка эквивалентной дозы излучения в режиме реального времени по данным спутника Goes // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Естественные и гуманитарные науки. 2023. Т.2. №2. С.13-18. doi: 10.37614/2949-1185.2023.2.2.002
11. Калмыков Н.Н., Куликов Г.В., Розанова Т.М. Галактические космические лучи // Модель космоса. Т. 1 / Под ред. проф. М.И.Панасюка. М.: Книжный дом Университет, 2007. С.62-95.
12. Безродных И.П., Морозова Е.И., Петрукович А.А., Семёнов В.Т. Оценка оптимальных параметров экранов для защиты электронных систем космических аппаратов от ионизирующих излучений // Вопросы электромеханики. 2012. Т.131. №6. С.15-18.
13. Безродных И.П. Факторы космического пространства, влияющие на исследование и освоение Луны. М.: ИКИ РАН, 2014. 39 с. Электронный ресурс: <https://disk.yandex.ru/i/s1X7uZZTHMqeAQ>
14. Новиков Л.С. Космическое материаловедение. М.: Макс Пресс, 2014. 448 с.
15. Maurechev E.A., Shlyk N.S., Dmitriev A.V., Abunina M.A., Didenko K.A., Abunin A.A., Belov A.V. Comparison of Atmospheric Ionization for Solar Proton Events of the Last Three Solar Cycles // Atmosphere. 2024. V.15. No.2. P.151. doi: 10.3390/atmos15020151
16. Белов А.В., Курт В.Г. Солнечные космические лучи. Модель космоса. Т.1 / Под ред. проф. М.И.Панасюка. М.: Книжный дом Университет, 2007. С.293-313.
17. Маурчев Е.А. Программный комплекс RUSCOSMICS в задачах прохождения космических лучей через атмосферу Земли // Труды Кольского научного центра РАН. 2017. Т.8. №7-3. С.10-16. EDN:ZXPTKR
18. Kirillov A.S., Belakhovsky V.B., Maurechev E.A., Balabin Y.V., Germanenko A.V., Gvozdevsky B.B. Vibrational Kinetics of NO and N2 in the Earth's Middle Atmosphere during GLE69 on 20 January 2005 // J. Geophys. Res. Atmos. 2003. V.128. P. e2023JD038600.
19. Jackman C.H., Deland M.T., Labow G.J., Fleming E.L., Weissenstein D.K., Ko M.K.W., Sinnhuber M., Anderson J., Russell J.M. The Influence of the Several Very Large Solar Proton Events in Years 2000–2003 on the Neutral Middle Atmosphere // Advances in Space Research. 2005. V.35. No.3. P.445–450. doi: 10.1016/j.asr.2004.09.006
20. Funke B., Baumgaertner A., Calisto M., Egorova T., Jackman C.H., Kessler J., Krivolutsky A., López-Puertas M., Marsh D.R., Reddmann T., et al. Composition Changes after the «Halloween» Solar Proton Event: The High Energy Particle Precipitation in the Atmosphere (HEPPA) Model Versus MIPAS Data intercomparison Study // Atmospheric Chemistry and Physics. 2011. V.11. No.17. P.9089-9139. doi: 10.5194/acpd-11-9407-2011
21. Vashenyuk E.V., Balabin Yu.V., Gvozdevsky B.B. Features of Relativistic Solar Proton Spectra Derived from Ground Level Enhancement Events (GLE) Modeling // Astrophysics and Space Sciences Transactions. 2011. V.7. No.4. P.459-463. doi: 10.5194/astra-7-459-2011
22. Büttikofer R., Flückiger E.O., Desorgher L., Moser M.R. The Extreme Solar Cosmic Ray Particle Event on 20 January 2005 and its Influence on the Radiation Dose Rate at Aircraft Altitude // The Science of the Total Environment. 2008. V.391. No.2-3. P. 177-183. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.10.021.
23. Poje M., Vuković B., Radolić V., Miklavčić I., Planinić J. Neutron Radiation Measurements on Several International Flights // Health Physics. 2015. V.108. No.3. P.344-350. doi: 10.1097/HP.0000000000000192
24. Доренский С.В., Минлигареев В.Т., Сыроешкин А.В. Определение суммарной мощности эквивалентной дозы, полученной пассажирами и членами экипажей при авиаперелётах // Научная сессия НИЯУ МИФИ-2015: Аннотации докладов Т.1., Москва, 16–20 февраля 2015 г. М.: Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 2015. С.176.
25. Рабева Е.В., Идалов В.А., Минлигареев В.Т., Кравченко В.Л. Контроль дозы и спектра нейтронов на высотах авиаперелётов // Гелиогеофизические исследования. 2020. №25. С.37-44.
26. Montagne C., Donne J.P., Pelcot D., Nguyen V.D., Bouisset P., Kerlau G. In Flight Radiation Measurements on Board FRENCH Airliners // Radiation Protection Dosimetry. 1993. V.48. No.1. P. 79-83. doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081847
27. Reitz G. Radiation Environment in the Stratosphere // Radiation Protection Dosimetry. 1993. V.48. No.1. P. 5-20. doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081837
28. Ерхов В.И. Контроль уровней ионизирующего излучения в нижних слоях атмосферы: Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. М.: Институт прикладной геофизики. 1994. 17 с.
29. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г., Никитина В.Н. Риск отдаленных последствий хронического воздействия ионизирующей и неионизирующей радиации применительно к гигиеническому нормированию // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2004. Т.38. №1. С.56-62.
30. Клинико-функциональная диагностика, профилактика и реабилитация профессионально обусловленных нарушений и субклинических форм заболеваний у летного состава: практическое руководство по авиационной клинической медицине / Под общ. ред. Р.А.Вартбаронова. М.: АПР, 2011. 528 с.
31. Левчук И.П., Борщев А.Н., Афанасьев Р.В., Деллалов Н.Н., Афанасьев С.В., Рылин Ю.В. Радиационный риск как профессиональный фактор труда экипажей гражданской авиации // Тверской медицинский журнал. 2020. №6. С.14-19.
32. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Радиационные риски вертолетчиков при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: ранние и отдаленные нарушения здоровья // Медицина катастроф. 2021. №3. С.52-57. doi: 10.33266/2070-1004-2021-3-52-57.

33. Пронин М.А., Солдатов С.К. Малые дозы радиации и здоровье лётчиков / Под ред. акад. РАН И.Б.Ушакова. М.: Физматлит, 2023. 232 с.
34. DeAngelis G., Wilson J.W. Chapter 18: Radiation-Related Risk Analysis for Atmospheric Flight Civil Aviation Flight Personnel // Wilson J.W., Jones I.W., Maiden D. L., Goldhagen P. Atmospheric Ionizing Radiation (AIR): Analysis, Results, and Lessons Learned From the June 1997 ER-2 Campaign. NASA/CP-2003-212155. March 2003. P.352-367. URL: https://www.researchgate.net/publication/24289925_Radiation-Related_Risk_Analysis_for_Atmospheric_Flight_Civil_Aviation_Flight_Personnel/references
35. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Померанцев Н.А. Радиация. Авиация. Человек (Очерки практической радиобиологии человека). М.: ФМБЦ им. А.И.Бурнакова ФМБА России, 2024. 388 с.
36. Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Курьеров Н.Н., Иммель О.В. Санитарно-гигиеническая оценка условий труда пилотов гражданской авиации // Гигиена и санитария. 2021. Т.100. №10. С.1084-1094. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1084-1094
37. Бухтияров И.В., Зибарев Е.В., Кравченко О.К. Проблемы гигиенического нормирования условий труда в гражданской авиации и пути их решения (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2022. Т.101. №10. С.1181-1189. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1181-1189.
38. Armstrong T.W., Alsmiller R.G., Barish J. Calculation of the Radiation Hazard at Supersonic Aircraft Altitudes Produced by an Energetic Solar Flare // Nucl. Sci. and Eng. 1969. V.37. No.3. P.337-342. doi: 10.13182/NSE69-A19110
39. Источники, эффекты и опасность ионизирующей радиации: Доклад научного комитета ООН по действию атомной радиации Т.1. М.: Мир, 1992. 552 с. URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_001655454/
40. Безродных И.П., Казанцев С.Г., Семенов В.Т. Радиационные условия на солнечно-синхронных орбитах в период максимума солнечной активности // Вопросы электромеханики. Труды ВНИИЭМ. 2010. Т.116. №3. С.23-26.
41. Безродных И.П., Тотнев А.П., Семенов В.Т. Радиационные эффекты в космосе. Часть 1. Радиация в околоземном космическом пространстве. М.: Корпорация ВНИИЭМ, 2014. 105 с.
42. Mishev A., Panovska S., Usoskin I. Assessment of the Radiation Risk at Flight Altitudes for an Extreme Solar Particle Storm of 774 AD // J. Space Weather Space Clim. 2023. V.13. P. 22. doi: 10.1051/swsc/2023020
43. Буров В.А. Авиоперевозки и космическая погода // Гелиогеофизические исследования. 2013. №5. С.43–52.
44. Friedberg W., Copeland K. Ionizing Radiation in Earth's Atmosphere and in Space Near Earth. Report No. DOT/FAA/AM-11/9. FAA Civil Aerospace Medical Institute. Oklahoma City: Federal Aviation Administration, 2011. 28 p.
45. Copeland K. CARI-7A: Development and Validation // Radiation Protection Dosimetry. FAA (FAA's Civil Aerospace Medical Institute). 2017. P.1-13. doi: 10.1093/rpd/ncw369. URL: https://www.faa.gov/data_research/research/med_humanfacs/aeromedical/radiobiology/cari7
46. Copeland K. CARI-7 Documentation: Particle Spectra. Report № DOT/FAA/AM-21/4. Civil Aerospace Medical Institute FAA. March 2021. Office of Aerospace Medicine Federal Aviation Administration 800 Independence Ave., S.W. Washington, DC 20591. 21 p. /Copeland K. CARI-7 Documentation: Radiation Transport in the Atmosphere. Report № DOT/FAA/AM-21/5 March 2021. Civil Aerospace Medical Institute FAA. Washington DC, Office of Aerospace Medicine Federal Aviation Administration 800 Independence Ave, 20591. 30 p. URL: <http://www.faa.gov/go/oamtechreports/>
47. Mares V., Maczka T., Leuthold G., Rühm W. Air Crew Dosimetry with a New Version of EPCARD // Radiat Prot Dosimetry. 2009. V.136. No.4. P.262-266. doi: 10.1093/rpd/ncp129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608574/>
48. Sovilj M.P., Vuković B., Radolić V., Miklavčič I., Stanić D. Potential Benefit of Retrospective Use of Neutron Monitors in Improving Ionising Radiation Exposure Assessment on International Flights: Issues Raised by Neutron Passive Dosimeter Measurements and EPCARD Simulations during Sudden Changes in Solar Activity // Arh Hig Rada Toksikol. 2020. V.71. No.2. P.152-157. doi: 10.2478/aiht-2020-71-3403
49. Kiefer J. On the Biological Significance of Radiation Exposure in Air Transport // Radiation Protection Dosimetry. 1993. V.48. No.1. P.107-110. doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081851

REFERENCES

1. Ushakov I.B., Zuyev V.G., Abramov M.M., Soldatov S.K., Galkin A.A., Chernov Yu.N., Popov V.I. *Radiatsionnyy Risk v Aviatsonnykh Poleyakh* = Radiation Risk in Aviation Flights. Moscow-Voronezh, Istoki Publ., 2001. 44 p. (In Russ.).
2. Evaluation of the Cosmic Radiation Exposure of Aircraft Crew. A Background to Aircrew Dose Evaluation with Results Reported within the EC Contract FIGM-CT-2000-00068 (DOSMAX), Work Package 6. 2000. URL: https://cordis.europa.eu/docs/projects/files/FIGM/FIGM-CT-2000-00068/75331981-6_en.pdf
3. Dosimetry of Aircrew Exposure to Radiation During Solar Maximum (DOSMAX). Final Report. Project Summary. Appendix 2. Contract Number: FIGM-CT-2000-00068. 2004. URL: https://cordis.europa.eu/docs/projects/files/FIGM/FIGM-CT-2000-00068/fp5-euratom_dosmax_projsun_en.pdf
4. Radiation Protection 140. Cosmic Radiation Exposure of Aircraft Crew. Compilation of Measured and Calculated Data. Final Report of EURADOS WG 5 to the Group of Experts Established under Article 31 of the Euratom Treaty. European Commission, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2004. 271 p.
5. Morozova M.A., Lapshin V.B., Dorenskiy S.V., Syroyeshkin A.V. Dosimetry for Passenger Air Service. *Geliogeofizicheskiye Issledovaniya* = Heliogeophysical Research. 2014;10:45-92 (In Russ.).
6. Copeland K., Friedberg W. Ionizing Radiation and Radiation Safety in Aerospace Environments. Final Report NoDOT/FAA/AM-21/8 Office of Aerospace Medicine. Washington, DC, Civil Aerospace Medical Institute FAA. 2021. 57 p. URL: https://www.faa.gov/sites/faa.gov/files/data_research/research/med_humanfacs/aeromedical/202108.pdf
7. Beck P. Overview of Research on Aircraft Crew Dosimetry during the Last Solar Cycle. Radiation Protection Dosimetry. 2009;136;4:244-250. doi: 10.1093/rpd/ncp158
8. Mauricev E.A., Balabin Yu.V. Model Complex for Studying Cosmic Rays RUSCOSMIC. *Solnechno-Zemnaya Fizika* = Solar-Terrestrial Physics. 2016;2;4:3-8 (In Russ.). doi: 10.12737/21289.
9. Mauricev Ye.A., Mikhalko Ye.A., Balabin Yu.V., Germanenko A.V., Gvozdevskiy B.B. Estimated Equivalent Radiation Dose at Different Altitudes in Earth's Atmosphere. *Solnechno-Zemnaya Fizika* = Solar-Terrestrial Physics. 2022;8;3:27-31 (In Russ.). doi: 10.12737/stp-83202204
10. Mauricev Ye.A., Germanenko A.V., Balabin YU.V., Gvozdevskiy B.B. Estimation of the Equivalent Dose of Radiation in Real Time Based on Goes Satellite Data. *Trudy Kol'skogo Nauchnogo Tsentra RAN. Seriya: Yestestvennyye i Gumanitarnyye Nauki* = Proceedings of the Kola Science Center of the Russian Academy of Sciences. Series: Natural Sciences and Humanities. 2023;2;2:13-18 (In Russ.). doi: 10.37614/2949-1185.2023.2.2.002
11. Kalmykov N.N., Kulikov G.V., Roganova T.M. Galactic Cosmic Rays. *Model' Kosmosa* = Model of Space. Vol. 1. Ed. M.I. Panasyuk. Moscow, Knizhnyy Dom Universitet Publ., 2007. P. 62-95 (In Russ.).
12. Bezrodnykh I.P., Morozova Ye.I., Petrukovich A.A., Semonov V.T. Evaluation of Optimal Parameters of Screens for Protection of Electronic Systems of Spacecraft from Ionizing Radiation. *Voprosy Elektromekhaniki* = Questions of Electromechanics. 2012;131;6:15-18 (In Russ.).
13. Bezrodnykh I.P. *Faktory Kosmicheskogo Prostranstva, Vliyayushchiye na Issledovaniye i Osvoyeniye Luny* = Space Factors Influencing the Exploration and Development of the Moon. Moscow, IKI RAN Publ., 2014. 39 p. URL: <https://disk.yandex.ru/i/s1X7uZZTHMqeAQ> (In Russ.).
14. Novikov L.S. *Kosmicheskoye Materialovedeniye* = Space Materials Science. Moscow, Moks Press Publ., 2014. 448p. (In Russ.).
15. Mauricev E.A., Shlyk N.S., Dmitriev A.V., Abunina M.A., Didenko K.A., Abunin A.A., Belov A.V. Comparison of Atmospheric Ionization for Solar Proton Events of the Last Three Solar Cycles. *Atmosphere*. 2024;15;2:151. doi: 10.3390/atmos15020151.
16. Belov A.V., Kurt V.G. Solar Cosmic Rays. *Model' Kosmosa* = Model of Space. Vol. 1. Ed. M.I. Panasyuk. Moscow, Knizhnyy Dom Universitet Publ., 2007. P. 293-313 (In Russ.).
17. Mauricev Ye.A. Software Package RUSCOSMICS in Problems of Cosmic Rays Passage through the Earth's Atmosphere. *Trudy Kol'skogo Nauchnogo Tsentra RAN* = Transactions of the Kola Science Centre of RAS. 2017;8;7-3:10-16 (In Russ.). EDN ZXPTRK
18. Kirillov A.S., Belakhovsky V.B., Mauricev E.A., Balabin Y.V., Germanenko A.V., Gvozdevskiy B.B. Vibrational Kinetics of NO and N2 in the Earth's Middle Atmosphere during GLE69 on 20 January 2005. *J. Geophys. Res. Atmos.* 2003;108:128e2023JD038600.
19. Jackman C.H., Deland M.T., Labow G.J., Fleming E.L., Weissenstein D.K., Ko M.K.W., Sinnhuber M., Anderson J., Russell J.M. The Influence of the Several very Large Solar Proton Events in Years 2000–2003 on the Neutral Middle Atmosphere. *Advances in Space Research*. 2005;35;3:445-450. doi: 10.1016/j.asr.2004.09.006
20. Funke B., Baumgaertner A., Calisto M., Egorova T., Jackman C., Kieser J., Krivolutsky A., López-Puertas M., Marsh D., Reddmann T., Rozanov E., Päiväranta S.-M., Sinnhuber M., Stiller G., Verronen P., Versick S., Von T., Vyushkova T., Wieters N., Wissing Jan. Composition Chang-

- es after the «Halloween» Solar Proton Event: the High Energy Particle Precipitation in the Atmosphere (HEPPA) Model Versus MIPAS Data Intercomparison Study. *Atmos. Chem. Phys.* 2011;11;17:9089-9139. doi: 10.5194/acpd-11-9407-2011
21. Vashenyuk E.V., Balabin Yu.V., Gvozdevsky B.B. Features of Relativistic Solar Proton Spectra Derived from Ground Level Enhancement Events (GLE) Modeling. *Astrophys. Space Sci. Trans.* 2011;7;4:459-463. doi: 10.5194/astra-7-459-2011
 22. Bütikofer R., Flückiger E.O., Desorgher L., Moser M.R. The Extreme Solar Cosmic Ray Particle Event on 20 January 2005 and its Influence on the Radiation Dose Rate at Aircraft Altitude. *Sci Total Environ.* 2008;391;2-3:177-83. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.10.021
 23. Poje M., Vuković B., Radolić V., Miklavčić I., Planinić J. Neutron Radiation Measurements on Several International Flights. *Health Phys.* 2015;108;3:344-50. doi: 10.1097/HP.0000000000000192
 24. Dorenskiy S.V., Minligareyev V.T., Syroyeshkin A.V. Determination of the Total Equivalent Dose Rate Received by Passengers and Crew Members during Air Travel. Scientific Session of NRNU MEPhI-2015. Abstracts of Reports. Vol.1. Moscow, February 16-20, 2015. Moscow, Natsional'nyy Issledovatel'skiy Yadernyy Universitet «MIFI» Publ., 2015. P. 176 (In Russ.).
 25. Ryabeva Ye.V., Idalov V.A., Minligareyev V.T., Kravchenok V.L. Monitoring the Dose and Spectrum of Neutrons at Air Travel Altitudes. *Geliogeofizicheskiye Issledovaniya = Heliogeophysical Research.* 2020;25:37-44 (In Russ.).
 26. Montagne C., Donne J.P., Pelcot D., Nguyen V.D., Bouisset P., Kerlau G. In Flight Radiation Measurements on Board French Airlines. *Radiation Protection Dosimetry.* 1993;48;1:79-83. doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081847
 27. Reitz G. Radiation Environment in the Stratosphere. *Radiation Protection Dosimetry.* 1993;48;1:5-20. doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081837
 28. Yerkhov V.I. *Kontrol' Urovney Ioniziruyushchego Izlucheniya v Nizhnikh Sloyakh Atmosfery = Monitoring Levels of Ionizing Radiation in the Lower Layers of the Atmosphere.* Abstract Candidate Thesis (Phys). Moscow, Institut Prikladnoy Geofiziki Publ., 1994. 17 p. (In Russ.). URL: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01000042736?page=1&rotate=0&theme=white>
 29. Shafirkin A.V., Grigor'yev Yu.G., Nikitina V.N. Risk of Remote Consequences of Chronic Exposure to Ionizing and Non-Ionizing Radiation in Relation to Hygienic Standardization. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina = Aerospace and Environmental Medicine.* 2004;38;1:56-62 (In Russ.).
 30. *Kliniko-Funktsional'naya Diagnostika, Profilaktika i Reabilitatsiya Professional'no Obuslovlennykh Narusheniy i Subklinicheskikh Form Zabollevaniy u Letnogo Sostava = Clinical and Functional Diagnostics, Prevention and Rehabilitation of Professionally Conditioned Disorders and Subclinical Forms of Diseases in Flight Personnel Practical Guide to Aviation Clinical Medicine.* Ed. R.A.Vartbaronov. Moscow, APR Publ., 2011. 528 p. (In Russ.).
 31. Levchuk I.P., Borshchev A.N., Afanas'yev R.V., Dellalov N.N., Afanas'yev S.V., Rylin Yu.V. Radiation Risk as a Professional Factor in the Work of Civil Aviation Crews. *Tverskoy Meditsinskiy Zhurnal = Tver Medical Journal.* 2020;6:14-19 (In Russ.).
 32. Ushakov I.B., Fedorov V.P. Radiation Risks of Helicopter Pilots during the Liquidation of the Consequences of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant: Early and Late Health Disorders. *Meditsina Katastrof = Disaster Medicine.* 2021;3:52-57 (In Russ.). doi: 10.33266/2070-1004-2021-3-52-57
 33. Pronin M.A., Soldatov S.K. *Malye Dozy Radiatsii i Zdorov'ye Lotchikov = Low Doses of Radiation and the Health of Pilots.* Ed. I.B.Ushakov. Moscow, Fizmatlit Publ., 2023. 232 p. (In Russ.).
 34. DeAngelis G., Wilson J.W. Chapter 18: Radiation-Related Risk Analysis for Atmospheric Flight Civil Aviation Flight Personnel. In: Wilson J.W., Jones I.W., Maiden D.L., Goldhagen P. *Atmospheric Ionizing Radiation (AIR): Analysis, Results, and Lessons Learned From the June 1997 ER-2 Campaign.* NASA/CP-2003-212155. March 2003. P.352-367. URL: https://www.researchgate.net/publication/24289925_Radiation-Related_Risk_Analysis_for_Atmospheric_Flight_Civil_Aviation_Flight_Personnel/references
 35. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Pomerantsev N.A. *Radiatsiya. Aviatsiya. Chelovek (Ocherki Prakticheskoy Radiobiologii Cheloveka) = Radiation. Aviation. Man (Essays on Practical Human Radiobiology).* Moscow, FMBTS im. A.I.Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2024. 388 p. (In Russ.).
 36. Bukhtiyarov I.V., Zibarev Ye.V., Kur'yev N.N., Immel' O.V. Sanitary and Hygienic Assessment of Working Conditions of Civil Aviation Pilots. *Gigiyena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2021;100;10:1084-1094 (In Russ.). doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1084-1094
 37. Bukhtiyarov I.V., Zibarev Ye.V., Kravchenko O.K. Problems of Hygienic Standardization of Working Conditions in Civil Aviation and Ways to Solve Them (Literature Review). *Gigiyena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2022;101;10:1181-1189 (In Russ.). doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1181-1189
 38. Armstrong T.W., Alsmiller R.G., & Barish J. Calculation of the Radiation Hazard at Supersonic Aircraft Altitudes Produced by an Energetic Solar Flare. *Nuclear Science and Engineering.* 1969;37;3:337-342. doi: 10.13182/NSE69-A19110
 39. *Istochniki, Effekty i Opasnost' Ioniziruyushchey Radiatsii = Sources, Effects and Danger of Ionizing Radiation.* Report of the UN Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation Vol.1. Moscow, Mir Publ., 1992. 552 p. (In Russ.). URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_001655454/
 40. Bezrodnykh I.P., Kazantsev C.G., Semenov V.T. Radiation Conditions on Sun-Synchronous Orbits during the Period of Maximum Solar Activity. *Voprosy Elektromekhaniki. Trudy VNIIE = Questions of Electromechanics. Proceedings of VNIIE.* 2010;116;3:23-26 (In Russ.).
 41. Bezrodnykh I.P., Tyutnev A.P., Semenov V.T. *Radiatsionnyye Effekty v Kosmose = Radiation Effects in Space. Part I. Radiation in Near-Earth space.* Moscow, Korporatsiya VNIIE Publ., 2014. 105 p. (In Russ.).
 42. Mishev A., Panovska S., Usoskin I. Assessment of the Radiation Risk at Flight Altitudes for an Extreme Solar Particle Storm of 774 AD. *J. Space Weather Space Clim.* 2023;13:22. doi: 10.1051/swsc/2023020
 43. Burov V.A. Air Transportation and Space Weather. *Geliogeofizicheskiye Issledovaniya = Heliogeophysical Research.* 2013;5:43-52 (In Russ.).
 44. Friedberg W., Copeland K. Ionizing Radiation in Earth's Atmosphere and in Space Near Earth. Report No. DOT/FAA/AM-11/9. FAA Civil Aerospace Medical Institute. Federal Aviation Administration. Oklahoma City, May 2011. Final Report. 28 p.
 45. Copeland K. CARI-7A: development and validation. Radiation Protection Dosimetry. FAA (FAA's Civil Aerospace Medical Institute) 2017. P.1-13. doi:10.1093/rpd/ncw369 URL: https://www.faa.gov/data_research/research/med_humanfacs/aeromedical/radiobiology/cari7
 46. Copeland K. CARI-7 documentation: particle spectra. Report № DOT/FAA/AM-21/4. Civil Aerospace Medical Institute FAA. March 2021. Office of Aerospace Medicine Federal Aviation Administration 800 Independence Ave., S.W. Washington, DC 20591. 21 p. Copeland K. CARI-7 documentation: radiation transport in the atmosphere. Report № DOT/FAA/AM-21/5 March 2021. Civil Aerospace Medical Institute FAA. Office of Aerospace Medicine Federal Aviation Administration 800 Independence Ave, S.W. Washington. 30 p. URL: <http://www.faa.gov/go/oamtechreports/>
 47. Mares V., Maczka T., Leuthold G., Rühm W. Air Crew Dosimetry with a New Version of EPCARD. *Radiat Prot Dosimetry.* 2009;136;4:262-266. doi: 10.1093/rpd/ncp129
 48. Sovilj M.P., Vuković B., Radolić V., Miklavčić I., Stanić D. Potential Benefit of Retrospective Use of Neutron Monitors in Improving Ionising Radiation Exposure Assessment on International Flights: Issues raised by Neutron Passive Dosimeter Measurements and EPCARD Simulations during Sudden Changes in Solar Activity. *Arch Hig Rada Toksikol.* 2020;71;2:152-157. doi: 10.2478/aiht-2020-71-3403
 49. Kiefer J. On the Biological Significance of Radiation Exposure in Air Transport. *Radiation Protection Dosimetry.* 1993;48;1:107-110. doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a081851

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

А.Н. Котеров¹, Л.Н. Ушенкова¹, А.А. Вайнсон², Д.Ю. Усупжанова¹, А.Ю. Бушманов¹

«ЭФФЕКТ ЗДОРОВОГО РАБОТНИКА» У СОТРУДНИКОВ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ: СРАВНЕНИЕ С ЭФФЕКТАМИ У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ, У ИНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОНТИНГЕНТОВ (МЕТА-АНАЛИЗЫ), И РОЛЬ РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРА

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

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

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

РЕЗЮМЕ

На основе поиска в поддерживаемой базе источников по стандартизованному отношению смертности (Standardized Mortality Ratio; SMR; сравнительно с генеральной популяцией – населением) для общей смертности (all causes) и смертности от всех раков (all cancer) для различных профессий и типов занятости, в PubMed, Cochrane Library, Elibrary, через Google, Google Scholar и в списках литературы обнаруживаемых источников сформирована полная/репрезентативная выборка исследований SMR all causes и SMR all cancer для персонала биомедицинских, сельскохозяйственных, химических и некоторых других исследовательских лабораторий (всего 39 источников и 3 обзора). Выполненные на основе этой выборки мета-анализы продемонстрировали высокий «эффект здорового работника» (Healthy Worker Effect; HWE) по all causes для суммарной группы работников, для группы, включающей биомедицинские, санитарную и сельскохозяйственные лаборатории, и для группы химиков. SMR ($\pm 95\%$ доверительные интервалы) составили соответственно: 0,63 (0,58; 0,68); 0,65 (0,57; 0,74) и 0,62 (0,56; 0,68). Для SMR all cancer HWE, хотя и меньшей величины, был продемонстрирован для первой и второй групп: 0,85 (95 % CI: 0,75; 0,96) и 0,78 (95 % CI: 0,70; 0,88) соответственно. В то же время, для химиков превышение частоты смертности от всех раков также не отмечалось: 0,88 (95 % CI: 0,74; 1,05).

Проведено сравнение величины HWE для лабораторных работников с показателями для профессий, характеризующихся наивысшими величинами HWE (космонавты/астронавты, атлеты, пилоты, работники ядерной индустрии и военные; отдельные исследования, мета- и pooled-анализы). Обнаружено, что персонал научных лабораторий имеет уровень HWE по SMR all causes, сравнимый с уровнем для атлетов и работников ядерной индустрии. Однако индекс SMR all cancer для лабораторных исследователей был существенно выше, чем во всех группах сравнения, за исключением военных, что обусловлено, очевидно, контактами с массой канцерогенных факторов при работе в лабораториях.

В связи с отсутствием для исследователей предпосылок к формированию HWE, характерных для сравниваемых контингентов, сделано предположение, что снижение общей смертности у лабораторного персонала может быть обусловлено в первую очередь научным складом ума, позволяющим лучше ориентироваться в причинных зависимостях жизни и более адекватно предупреждать различные последствия, а не особым образом жизни, повышенным социоэкономическим статусом и снижением частоты курения (как предполагают отдельные авторы).

Анализ влияния радиационного фактора (внешнего и внутреннего облучения) на исследованные показатели смертности для лабораторных работников выявил некоторые эффекты применительно к определенным типам злокачественных новообразований (лейкозам, миеломам, раку легкого, раку кости и др.), но некоторые из них не признаны ранее радиационно обусловленными и их учащение может являться следствием воздействия иных канцерогенных факторов работы в химических, биохимических, молекулярно-биологических и т.п. лабораториях.

Ключевые слова: лабораторные исследователи, биомедицинские лаборатории, химики, смертность от всех причин, смертность от всех раков, эффект здорового работника, облучение

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Вайнсон А.А., Усупжанова Д.Ю., Бушманов А.Ю. «Эффект здорового работника» у сотрудников медико-биологических и химических лабораторий: сравнение с эффектами у работников ядерной индустрии, у иных профессиональных контингентов (мета-анализы), и роль радиационного фактора // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 70–82. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-70-82

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-70-82

A.N. Koterov¹, L.N. Ushenkova¹, A.A. Wainson², D.Yu. Usupzhanova¹, A.Yu. Bushmanov¹

‘Healthy Worker Effect’ In Employees of Medical-Biological and Chemical Laboratories: Comparison with Effects in Nuclear Workers, in other Professional Contingents (Meta-Analyses), and the Role of the Radiation Factor

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

² N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

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

ABSTRACT

Based on a search in a supported database of sources for standardized mortality ratio (SMR; compared with the general population) for all causes and all cancer mortality for various professions and types of employment, in PubMed, the Cochrane Library, Elibrary, through Google, Google Scholar and in the reference lists of found sources, a complete/representative sample of studies of SMR all causes and SMR all cancer for personnel of biomedical, agricultural, chemical and some other research laboratories (a total of 39 sources and 3 reviews) was

formed. Meta-analyses performed on the basis of this sample demonstrated a high Healthy Worker Effect (HWE) for all causes for the total group of workers, for the group including biomedical, sanitary and agricultural laboratories, and for the group of chemists. SMR ($\pm 95\%$ confidence intervals) were, respectively: 0.63 (0.58; 0.68); 0.65 (0.57; 0.74) and 0.62 (0.56; 0.68). For SMR all cancer HWE, although of a smaller value, it was demonstrated for the first and second groups: 0.85 (95 % CI: 0.75; 0.96) and 0.78 (95 % CI: 0.70; 0.88), respectively. At the same time, for chemists, no excess in mortality from all cancers was noted either: 0.88 (95 % CI: 0.74; 1.05).

The HWE values for laboratory workers were compared with those for occupations characterized by the highest HWE values (cosmonauts/ astronauts, athletes, pilots, nuclear workers, and the military; individual studies, meta- and pooled analyses). It was found that the scientific laboratory personnel had a HWE level for SMR all causes comparable to that of athletes and nuclear workers. However, the SMR all cancer index for laboratory researchers was significantly higher than in all comparison groups, with the exception of the military, which is obviously due to contacts with a variety of carcinogenic factors when working in laboratories.

Due to the absence of prerequisites for the formation of HWE characteristic of the compared contingents for the researchers, an assumption was made that the decrease in overall mortality among laboratory personnel may be primarily due to a scientific mindset, which allows them to better navigate the causal dependencies of life and more adequately prevent various consequences, rather than a special lifestyle, increased socioeconomic status and a decrease in the frequency of smoking (as some authors suggest).

Analysis of the influence of the radiation factor (external and internal irradiation) on the studied mortality rates for laboratory workers revealed some effects in relation to certain types of malignant neoplasms (leukemia, myeloma, lung cancer, bone cancer, etc.), but a number of them were not previously recognized as radiation-induced and their increase may be a consequence of the effect of other carcinogenic factors of work in chemical, biochemical, molecular biological and other laboratories.

Keywords: laboratory researchers, biomedical laboratories, chemists, all cause mortality, all cancer mortality, healthy worker effect, radiation exposure

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Wainson AA, Usupzhanova DY, Bushmanov AY. 'Healthy Worker Effect' In Employees of Medical-Biological and Chemical Laboratories: Comparison with Effects in Nuclear Workers, in other Professional Contingents (Meta-Analyses), and the Role of the Radiation Factor. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):70–82. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-70-82

Введение

«Эффект здорового работника» ('Healthy worker effect'; HWE) впервые был продемонстрирован в Великобритании в 1885 г. William Ogle, а сам термин введен только в 1974 г. A.J. McMichael из США (краткие исторические обзоры см. в наших работах [1–3]). Ряд типов селекции при занятии трудными и/или вредными профессиями приводят к тому, что популяция работников оказывается в целом здоровее по самым разным показателям, чем генеральная (население) или близкие региональные популяции, включая индекс «Стандартизованное отношение смертности» ('Standardized Mortality Ratio'; SMR). SMR представляет собой средневзвешенное отношение частоты смертности от той или иной причины либо патологии по выделенным возрастным стратам в изучаемой группе (профессиональной и пр.) к частотам смертности в соответствующих стратах для некоей стандартной популяции. В качестве таковой наиболее часто выбирается генеральная популяция [1–3].

Составляющая HWE триада включает два главных фактора, определяющих эффект (см. в [1, 2]):

- а) Самоотбор при собственном решении о найме на вредное/опасное производство и отбор на производстве при самом найме.
- б) Оставление во вредном/опасном производстве более здоровых индивидуумов (увольнение или уход тех, кто чувствует неспособность продолжать подобную работу по объективным причинам).

Применительно к SMR на HWE влияют три фактора (вновь триада), среди которых не только селекция, но и улучшение для вредных или опасных видов деятельности социально-экономического положения и статуса вкупе с улучшенным медицинским мониторингом и обслуживанием/страхованием [1, 2].

Ранее нами на основе сформированной базы данных (более 700 публикаций) по SMR применительно к смертности от всех причин (далее, если не указано иное, 'all causes') и от всех раков (далее, если также не указано иное, 'all cancer') для разных производств и типов занятости были выявлены профессии с самой высокой и низкой частотой встречаемости HWE [1]. А также – показано его наличие/отсутствие пу-

тем систематических обзоров, мета-анализов и объединяющих анализов (combined analysis; по среднему значению выборки после удаления выпадающих вариант [2, 4, 5]) для SMR all causes и all cancer у ряда профессиональных групп: врачи [1, 4], работники ядерной индустрии [3–5], водители [2], рыбаки [5], персонал, имеющий дело с бета-нафтиламином [3, 4], с воздействием пыли различной природы, с асбестовыми экспозициями [4, 5], с самыми токсичными тяжелыми металлами [3–5] и др. [4, 5]. Первые три профессиональные группы по результатам наших синтетических исследований характеризовались HWE. Рассматривались также как отдельные опубликованные исследования, так и опубликованные мета-либо pooled-анализы, в которых были продемонстрированы наивысшие уровни HWE (космонавты/астронавты, пилоты, атлеты двух стран, военные США и Великобритании) [3, 4].

Все группы с высокими HWE характеризовались в целом отчетливой совокупностью факторов, приводящих к данному эффекту, которые перечислены выше. Для врачей исследования иных авторов не продемонстрировали кардинальных отличий их образа жизни от населения, а также существенного влияния на сниженные показатели SMR (особенно для all cancer) профессиональных знаний медиков. Поэтому нами были предложены объяснения, связанные с лучшим медицинским обслуживанием врачей, с их профессиональной солидарностью и, в результате, с более ранним излечиванием от хронических патологий (что предупреждает и раки) [1]. Словом, и врачи имеют некие материальные и приземленные особенности, априори способствующие формированию HWE.

В упомянутой выше базе данных по SMR были обнаружены работы по изучению смертности персонала исследовательских лабораторий: биологических, микробиологических, химических и некоторых иных, из первоначально четырех стран. Дальнейший поиск источников расширил выборку. Это дало возможность провести соответствующий мета-анализ (как ранее для иных профессиональных групп [2–5]) по SMR all causes и SMR all cancer.

Помимо понятного интереса к подобным данным каждого лабораторного исследователя¹, включая персонал множества научных учреждений ФМБА России, есть еще один момент. Чем могут отличаться научные сотрудники от перечисленных выше профессиональных групп? Тем, что они не вписываются практически ни в один пункт двух триад, перечисленных выше: ни в самоотбор с опасениями о вредном/опасном производстве, ни в отбор при найме/поступлении по физическим показателям и состоянию здоровья (разве только для самым крайностей, ибо не всякая даже инвалидность вызовет элиминацию при поступлении в научное подразделение), ни по вынужденному физическому образу жизни (как пилоты, космонавты, атлеты или профессиональные водители), ни, вероятно, по повышенному социально-экономическому статусу и, сильно сомнительно, что по улучшенному медицинскому обслуживанию, разве что в плане более частых медосмотров. К примеру, для работников нефтяной и нефтеперерабатывающей промышленности нами была обнаружена одна из наиболее высоких частот встречаемости HWE в опубликованных исследованиях. Выводом стала сентенция, что эти работники наглядно опровергают пословицу «Здоровье не купишь» [1]. Такой ситуации для научных работников и лабораторного персонала ожидать трудно.

В то же время, естественнонаучные исследователи подвергаются весьма специфическим воздействиям. Так, среди множества потенциально канцерогенных и мутагенных физических, химических и биологических факторов, действующих в лабораториях, определенную роль играет воздействие ионизирующей радиации, причем как в виде внешних источников излучения (относительно редко; радиобиология, радиационная гигиена), так и в виде радионуклидов, используемых в рутинных биохимических и медицинских методиках (часто) [6]. Поэтому применительно к выяснению причин смертности лабораторного персонала актуальным является оценка влияния радиационного фактора, в особенности для многих учреждений в системе ФМБА России. В том числе – прояснение вопроса о вкладе радиогенных типов рака в общую смертность от злокачественных новообразований.

Представленное исследование предусматривает *две цели*:

- а) Определение интегральных величин SMR all causes и SMR all cancer для персонала лабораторий естественнонаучного профиля путем мета-анализа с дальнейшим сравнением выявленных рисков с показателями для профессиональных групп с самыми высокими уровнями HWE.
- б) Оценку влияния радиационного фактора (внешнего и внутреннего облучения) на риски общей смертности и смертности от раков, включая их различные типы, для названного контингента.

Необходимо подчеркнуть, что для злокачественных новообразований анализировались исследования только конечного показателя – смертности, но не заболеваемости.

Материал и методы

Поиск источников для мета-анализа

Поиск источников по оценке SMR для персонала научно-исследовательских биомедицинских, химических

и т.п. лабораторий осуществляли первоначально по упомянутой базе данных (SMR all causes и SMR all cancer для различных профессий и типов занятости) [1]. В отличие от наших синтетических исследований иных профессиональных групп [1–5], для научного и лабораторного персонала выявление публикаций по смертности представило определенную трудность. Если бы не случайное нахождение шести статей на тему в названной базе данных (исходно создававшейся путем поиска на общее сочетание [SMR&“all causes”OR“all cancer”&workers]², то никаких бы признаков существования подобных работ, судя по всему, нельзя было и ожидать. Ведь в большинстве поисковых систем, как видно ниже, вполне уместные сочетания ключевых слов мало что выявили.

Многие источники для мета-анализа были обнаружены в списках литературы первых шести работ из базы, затем в таких же списках источников, последовательно найденных через первые, и т.д.; всего три этапа, в конце которых более ничего уже не обнаруживалось.

Дополнительный поиск проводили в PubMed, Cochrane Library, Elibrary, непосредственно через Google и через Google Scholar.

При поиске в PubMed использовали следующие сочетания (далее указано количество выявленных источников):

[“research laboratory”&“standardized mortality ratio”] – 77;
[(chemists OR biologists)&laboratory&mortality] – 24 и 43;
[“biomedical laboratory”&mortality] – 110;
[“scientists mortality”&“standardized mortality ratio” OR SMR] – 6 и 23.

При визуальном анализе идентифицированных работ (аббревиатура ‘SMR’ означает и многое иное) выявился только один источник, дополнительный к уже найденным, не считая некоторых публикаций по вредным факторам в лабораториях, по заболеваемости (а не смертности) персонала и т.п.

В Cochrane Library поиск осуществляли на две общие конструкции:

[“research laboratory”&“standardized mortality ratio”] – 0;
[researchers&“standardized mortality ratio”] – 15 trials (ничего по теме).

Одно уместное исследование было выявлено через Google на первое из следующих сочетаний:

[“(biomedical OR biochemical) laboratory” mortality SMR] – 773 и 660 ссылок соответственно, но при просмотре работ оставил только 136 и 138 (остальные «очень похожи»);

[“biological laboratory” mortality SMR] – 660; при просмотре – 138;

[“chemical laboratory” mortality SMR] – по модулю поиска «точное соответствие» ссылок обнаруживалось много, но при просмотре работ, вновь, оставил всего 132.

Поскольку нельзя было не попытаться обнаружить отечественные публикации на тему, то их поиск осуществляли сначала в Elibrary на сочетания:

«смертность сотрудников лаборатории» – 0;

«смертность научных сотрудников» – 1;

«смертность научных работников» – 0;

«смертность биологов» – 0;

«смертность химиков» – 0;

Наконец – на «смертность сотрудников» – 27. На это общее сочетание найдена одна статья про научных сотрудников в блокадном Ленинграде (она же – на сочетание «смертность научных сотрудников»). Остальные 26 ссылок, в подавляющем большинстве, – про смертность сотрудников правоохранительных органов, пожарных и

¹ Три первых автора представленной работы десятки лет провели в биохимических и радиобиологических лабораториях; четвертый автор является экспериментатором и в настоящее время.

² Конструкции в двойных кавычках поисковые системы опознают как единое целое.

МЧС. Несколько оставшихся публикаций отношения к теме также не имели.

Была сделана попытка поиска отечественных работ непосредственно через Google по модулю «точное соответствие» на сочетания:

«смертность сотрудников лаборатории» – 0;
«смертность биологов» – 0;
«смертность химиков» – 1 (форум);
«смертность научных» – 7, но почти все представляли собой фрагменты из книги про разруху 1990-х гг.
«смертность научных исследователей» – 0;
«смертность научных работников» (модуль «точное соответствие») – из исходно большого числа ссылок при просмотре осталось 194. По теме ничего не обнаружено.

Наконец, был проведен поиск через наиболее масштабную, всеохватывающую (включая цитирования), хотя и не рекомендуемую как единственную для систематических обзоров [7] поисковую систему Google Scholar. Использовались следующие наиболее общие сочетания:

["laboratory workers" ("all causes" OR "all cancer") ("Standardized mortality ratio" OR SMR)].

Обнаружилось соответственно 90, 59, 161 и 90 ссылок. В результате их анализа было найдено еще 5 уместных источников.

Таким образом, выявляется определенная уникальность нашего исследования, которое, вероятно, было бы сложно выполнить без названных случайных предположений вследствие трудностей при поиске источников. Даже если расширить информацию о поиске до перечисления какого угодно еще количества баз (EMBASE, CINAHL, Web of Science, Scopus и др.; отметим, что Google Scholar, теоретически, должен охватывать их все [7]). Наша же работа появилась, как сказано, в результате отчасти случайного обнаружения нескольких публикаций по теме в собственной базе источников [1].

Применительно к данным о влиянии внешнего и внутреннего облучения на смертность лабораторного персонала соответствующая информация была выявлена путем полнотекстового скрининга совокупности обнаруженных источников (поиск на 'radiation'; программа 'Archivarius-3000', ver. 4.21; 'Likasoft').

Методика мета-анализа и статистическая обработка материала

Мета-анализ выполняли с помощью программы WinPepi (ver. 11.60; free; J. Abramson; Israel). Программа оценивает гетерогенность выборки по коэффициентам 'Higgins and Thompson' (H). Показатель H менее 1,2 свидетельствует о гомогенности выборки, а свыше 1,5 – о выраженной гетерогенности. Величина I^2 отражает % вариант в выборке, атрибутивных гетерогенности [8]. При наличии гетерогенности из двух статистических моделей мета-анализа (Fixed-effect и Random-effect) рекомендуется выбирать вторую, что часто и имеет место для медико-биологических исследований [9]. В отечественном руководстве по мета-анализу [10] рекомендуется использовать Random-effect model при $I^2 > 40\%$.

В функциях WinPepi предусмотрен анализ чувствительности мета-анализа (leave-one-out), то есть его проведение при последовательном удалении каждой вариации из выборки [10]; эта методика выявляет, какие именно исследования вносят вклад в гетерогенность.

Модуль программы для мета-анализа требует наличия оценок риска и величины их $\pm 95\%$ доверительных интервалов (Confidence interval; CI) или стандартных погрешностей среднего.

Программа WinPepi позволяет рассчитывать $\pm 95\%$ CI для отношения либо частот смертности/инцидентности, либо числа наблюдаемых (Observed) к числу ожидаемых, исходя из контрольной группы населения и др. (Expected) случаев смерти/инцидентов.

По отношению Observed/Expected программа оценивает также статистическую значимость отличий SMR от 1,0 (здесь выбран two-tailed test).

С помощью WinPepi есть возможность анализировать и публикационное смещение (publication bias; то есть вероятность опубликования авторами и редакциями только «положительных» результатов) по 'Regression asymmetry test' для Funnel plot от M. Egger с соавторами [11, 12]; для величины $p < 0,1$ [11, 12] можно говорить о подозрении на указанный bias. Хотя интерпретация асимметрии Funnel plot может быть и иной (высокая гетерогенность выборки, недостаточное качество включенных маломасштабных исследований, случайности и пр. [12]).

Перед выполнением мета-анализов выборки оценивали на выпадающие величины по критерию Шовене (Chauvenet's criterion) [13], хотя это и не обязательно при обработке данных программами для мета-анализа.

Выбор оптимальной функции для описывающей данные регрессии среди линейной, логарифмической, квадратичной (биномиальной) и экспоненциальной осуществлялся с помощью программы IBM SPSS Statistica, ver. 20 (сленг программы – «подгонка кривых»).

Построение диаграмм осуществляли с помощью программы Statistica, ver. 10.

Результаты и обсуждение

Определение SMR all causes и SMR all cancer для сотрудников исследовательских лабораторий путем мета-анализа

Сводка собранных данных по SMR all causes и SMR all cancer для персонала различных исследовательских лабораторий представлена в табл. 1.

В четырех работах авторами были использованы индексы, отличные от SMR, но той же сути: Standardized Risk Ratio (SRR³) [19], Proportional Mortality Ratio (PMR⁴) [14, 36] и Mortality Odds Ratio (MOR⁵) [49]. Первый индекс рассматривается как наиболее взвешенный показатель соответствующего риска [55], а два последних применяются для аппроксимации SMR, когда доступны данные о смертности, но неизвестна группа риска. Успешность аппроксимации при этом зависит от величины HWE и распространенности оцениваемой причины смерти [57]. В исследовании [57] приведены данные по сравнению величин SMR, PMR и MOR для пяти примеров смертности от распространенной патоло-

³ SRR – отношение стандартизованной по определенному признаку частоты смертности для исследуемой популяции к соответствующему показателю для населения или другой группы. При этом частоты в исследуемой группе взвешиваются в соответствии с распределением признака в стандартной популяции [55, 56].

⁴ PMR – доля смертности от определенной причины в популяции, деленная на долю смертей, связанных с данной причиной в стандартной популяции. Рассчитывается по возрастным группам или после внесения поправки на возраст. В отличие от SMR здесь не требуются сведения о возрастной структуре популяции, а требуются только данные о смерти [56].

⁵ MOR – вероятность смерти от определенной причины в популяции, деленная на вероятность смерти, ожидаемой от этой причины в стандартной популяции. Обычно выражается либо с учетом возраста и пола, либо с учетом пола после корректировки по возрасту [56].

гии (рак легкого и респираторной системы) на вредных производствах. Это аналогично нашей работе, поскольку смертность *all causes* и *all cancer* никак нельзя отнести к «нераспространенным причинам». Наш расчет по данным из [57] продемонстрировал, что в среднем PMR превышал величину SMR на 9 %, а MOR – на 27 %. Так как результат оказывался скорее завышенным, то, исходя из концепции настоящего исследования, для мета-анализа была принята равнозначность трех указанных индексов смертности.

В процессе поиска был обнаружен ряд работ по изучению заболеваемости исследователей из различных лабораторий (индексы Standardized Incidence Ratio; SIR и OR); многие из них рассматриваются в трех найденных обзорах на тему [15, 53, 58]. Есть и российское исследование частоты рака у сотрудников Онкоцентра (Солёнова Л.Г., 2019 [59]). Как уже отмечалось, подобные данные в мета-анализ, посвященный только смертности *all causes* и *all cancer*, не включались, но работ, посвященных отдельным типам рака, в том числе их инцидентности, для лабораторных исследователей многие десятки [15, 53, 58].

В табл. 1 представлены все источники *по теме*, которые удалось найти, включая недоступные. Данные для первого, согласно [35], исследования смертности от рака персонала химических лабораторий, которое цитируется в большинстве публикаций, Li F.P., et al, 1969 [14], были реконструированы по другим источникам. Этого, однако, не удалось сделать для интернационального pooled-анализа когорты из девяти стран, проводившегося (или якобы проводившегося) под эгидой Международного агентства по изучению рака (IARC) под руководством A.J. Sasco в конце 1980-х – в начале 1990-х гг. [51–54]. Станным образом, несмотря на наличие ряда публикаций, которые информируют об этом исследовании *per se* и его технических подробностях, а также ссылок на него в разных работах, ни промежуточных, ни окончательных данных на тему не обнаруживается нигде, включая цитирования и портал IARC [51–54].

Из табл. 1 следует, что большинство исследований (все когортные) имели удовлетворительный масштаб: от многих сотен до, чаще, тысяч и даже более десятка тысяч индивидуумов в когортах. Хотя мало в каких работах указано о коррекциях на вмешивающиеся факторы (обычно на пол, возраст и некоторые более специфичные показатели; см. в табл. 1), столь простейшие поправки (на пол и возраст) явно имели место по определению SMR. На какие еще специфические факторы надо корректировать исследования смертности лабораторных работников, придумать не столь легко. И в большинстве публикаций упоминания о корректировке (*‘adjust’*) просто отсутствуют. В представленном обзоре исходили из того, что качество источников для мета-анализа в целом удовлетворяет требованиям международного руководства PRISMA [60] и аналогичных отечественных рекомендаций [10].

Собранные исследования были дифференцированы на две группы: химики (включая лаборатории в области нефтехимии и нефтепереработки, а также химические лабораторию из Министерства [ядерной] энергетики США и из Центра в Окридже) и медико-биологические (биомедицинские) направления, куда вошли также подразделения из, вновь, Центра в Окридже, из Института санитарии и две сельскохозяйственные лаборатории. Дальнейшее дробление второй группы вряд ли имело смысл, ибо понятие «медико-биологические» (biomedical) лаборатории подразумевает столь широкий

спектр деятельности (а в самих публикациях, как правило, ничего конкретного не указано), включая, понятно, и биохимию, и генетику, и микробиологию, и радиобиологию, и, вероятно, виварии, и многое иное. Поэтому различия их между собой вряд ли меньше, чем между ними и лабораториями в сельскохозяйственных институтах.

Результаты мета-анализов как общей выборки, так и по двум названным группам, приведены в табл. 2 и наглядно отображены диаграммой на рис. 1.

Из табл. 2 видно отсутствие признаков публикационного смещения (*publication bias*; когда для Egger's test $p < 0,1$ [11, 12]) и достаточно высокая гетерогенность почти всех выборок по показателям H и I^2 . Анализ чувствительности⁶ не привел к осязательному устранению неоднородности за одним исключением. В выборке показателей SMR *all cancer* для биомедицинских и примкнувших к ним лабораторий два подразделения из сельскохозяйственных учреждений внесли почти 100 %-й вклад в гетерогенность. Величина SMR = 1,24 из работы [50] оказалась единственной для всех выборок, которая выпадала по критерию Шовене, а последующее удаление значения MOR = 1,0 из [49], согласно анализу чувствительности, приводило к практически полной гомогенности оставшейся группы из восьми биомедицинских подразделений. Впрочем, результаты мета-анализа эти элиминации изменили не слишком (см. в табл. 2).

В связи с изложенным, для мета-анализа во всех случаях, кроме одного, была использована Random effect model⁷. Высокая гетерогенность всех исследованных групп, кроме одной, а также, как сказано, неабсолютный охват авторами работ возможных конфаундеров и смещений (см. в табл. 1), остаются факторами, несколько ограничивающими результаты наших мета-анализов. Но других подобных данных пока не опубликовано (как отмечалось выше, уместные результаты заявленного pooled-анализа для лабораторных исследователей ряда стран обнаружить не удастся даже через Google Scholar и, вероятно, их нет [51–54]).

Ранее нами, исходя из положений иных авторов (см. в [1–3]), а также из пособий по эпидемиологии, применительно к оценке значимости отличий с помощью CI (например, [61]), использовался показатель наличия HWE, заключающийся в том, что величина верхнего 95 % CI для риска должна быть меньше единицы. Смысл подхода может заключаться в том, что размер стандартной генеральной популяции очень велик и, поэтому, величины ± 95 % CI для коэффициента смертности должны быть очень малы. Поэтому, теоретически, они не будут перекрываться с верхним 95 % CI исследуемой группы равным, скажем, даже 0,99 (а при $+95$ % CI = 1,0 феномен HWE считался отсутствующим [1–5]). Исходя из этого критерия, можно видеть, что все лабораторные работники характеризовались практически одинаковыми и весьма завидными HWE по главному показателю благополучия – индексу смертности (SMR) *от всех причин*. На этом, вероятно, можно было бы закончить исследование – как будет видно ниже, уровень HWE просто по смертности оказался одним из наиболее высоких. Но, учитывая воздействие в лабораториях массы вредных факторов, которые и так понятны, но детально разбираются в специальных обзорах [6, 62], важен также показатель SMR *all cancer*. Действительно, повсеместны различные химические агенты, включая кислоты, рас-

⁶ Leave-one-out [10, 60]; см. в разделе «Материалы и методы».

⁷ Выполнять по стандартному подходу Forest plot и Funnel plot для выборки не представлялось целесообразным: все видно из табл. 1 и 2 и по Egger's test.

Таблица 1

Выборка источников по определению риска смертности от всех причин и от всех раков для персонала исследовательских лабораторий и институтов

A sample of sources to determine the risk of all causes and all cancer mortality for personnel of research laboratories and institutes

Source	Cohort, characteristics, country,	Follow-up (период прослеживания)	SMR all causes ($\pm 95\%$ CI)	SMR all cancer ($\pm 95\%$ CI)
Li FP, et al, 1969 [14] (we have no version; data in review [15])	Chemists, $n = 3637$. USA	1948–1967	No data	PMR: 1,25 (1,1; 1,3)
Burrows GE, 1980 [16]	Chemists, n (death) = 2152. USA	1948–1967	No data	1,25 (1,14; 1,37)*
Hoar SK, Pell S, 1981 [17]	Chemists (Du Pont Company), $n = 3761$. USA	1964–1977	0,82 (0,71; 0,94)	0,69 (0,51; 0,92)
Walrath J, et al, 1985 [18]	Women chemists, $n = 347$. USA	1925–1979	No data	1,51 (1,24; 1,80)
Checkoway H et al., 1985 [19]	Chemical researchers of Oak Ridge National Laboratory, $n = 9165$, adjusted for age and calendar year. USA	1943–1972	No data	SRR: 0,50 (0,16; 1,17)*
Chiazze L Jr, et al, 1986 [20] (only abstract)	Research laboratory of Allied Corporation (chemical etc). n – data not available. USA	Data not available	Lower mortality compared USA population	Lower mortality compared USA population
Divine BJ, Barron V, 1986 [21]	Chemical research laboratory (Texaco: refinery, petrochemical etc), $n = 2698$. USA	1947–1977	>5 year: 0,64 (0,57; 0,71)	>5 year: 0,62 (0,55; 0,70)
Maher KV, et al, 1987 [22]	Chemical researchers, $n = 1510$. USA	1950–1979	0,55 (0,44; 0,67)	0,66 (0,41; 1,01)
Delzell E. et al, 1989 [23]	Chemical laboratory at a dye and resin (красители и смолы) plant, $n = 560$. USA	1952–1985	Sum salaries (зарплата) weekly and monthly workers: 0,51 (0,35; 0,72)*	No data
Arnetz BB, et al, 1991 [24]	Petrochemical laboratory scientists and engineers. $n = 3975$, adjust for age, sex, race, smoke, college laboratory exposure history and period. USA	1964–1986	0,51 (0,44; 0,58)*	0,54 (0,40; 0,71)*
Delzell E. et al, 1996 [25]; cited on [26]	Chemical laboratory in synthetic rubber plant. USA	1943–1991,	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,6; 1,1)
Rodu B, et al, 2001 [27]	Petrochemical research facility (Amoco Research Center), $n = 6956$, adjusted for age, sex, calendar time and race. USA	1970–1996	0,51 (0,45; 0,57)*	0,56 (0,44; 0,70)*
Buffler PA et al, 2004 [28]	Chemical research laboratory (petroleum research facility), $n = 3779$, adjusted for age, sex, race. USA	1957–1999	0,6 (0,5 ; 0,7)	0,8 (0,6; 0,9)
Kubale T, et al, 2008 [29]	Chemical laboratory at Department of Energy (Atomic Industry), $n = 6157$, adjust for sex, irradiation and employed. USA	1940–1999	0,62 (0,58; 0,65)	0,66 (0,59; 0,72)
Alexander BH, et al, 2013 [30]	Chemical researchers, $n = 5284$, adjust for age and duration of follow-up. USA	To 2007	0,51 (0,47; 0,56)	No data
Collins JJ, et al, 2014 [31]	Chemical researchers of Spring House facility, $n = 5284$, adjust for age, sex, time interval, and time since last exposure. USA	1963–2007	Comparison with staff population: 0,54 (0,49; 0,58)	Comparison with staff population: 0,70 (0,61; 0,80)
Olin R, 1976 [32]	Chemists, $n = 530$. Sweden	1930–1974	No data	1,70 (1,29; 7,69)
Olin RG, 1978 [33]	Chemists, $n = 864$. Sweden	1930–1974	0,90 (0,76; 1,04)**	1,74 (1,32; 2,24)**
Olin GR, Ahlborn A, 1980; 1982 [34, 35]***	Chemists, $n = 822$ (1980), $n = 820$ (1982). Sweden	1930–1977	0,80 (0,64; 0,99)	1,32 (0,90; 1,87)
Burrows GE, 1980 [16]	Chemists, n (death) = 22. Sweden	1930–1959	No data	1,69 (1,06; 2,56)*
Searle CE, Waterhouse JAH, 1978 (abstract of Symposium) [36]	Chemists, $n = 1332$. UK	1965–1975	No data	Elevated PMR (as cited in review [15])
Burrows GE, 1980 [16]	Chemists, n – data not presented. UK	1965–1975	No data	1,04 (0,66; 1,59)*
Hunter WJ, et al., 1993 [37]	Chemists, $n = 4012$. UK	1965–1989	0,73 (0,71; 0,76)	0,77 (0,72; 0,82)
t'Mannetje A. et al, 2005 [38]	Formulation and laboratory workers from the herbicide production plant. n – data not available. New Zealand	1969–2000	No data	1,64 (0,75; 3,12)
Checkoway H et al, 1985 [19]; adjusted for age and calendar year	Biology researchers of Oak Ridge National Laboratory, $n = 2656$, adjusted for age and calendar year. USA	1943–1972	No data	SRR: 0 (Observed = 0). Not included in meta-analyses
Brown TP, et al, 2008 [39]	Biology researchers, $n = 12703$. USA	1991–1994	0,54 (0,49; 0,60)	0,71 (0,61; 0,83)
Cordier S., 1990 [40]	Biomedical researchers. n – data not available. France	1971–1986	0,59 (0,50; 0,69)*	0,66 (0,49; 0,86)*
Cordier S, 1995 [41]***	Biomedical researchers, $n = 3765$, adjust for age, sex. France	1971–1986	0,61 (0,52; 0,72)**	0,76 (0,59; 0,98)**
Guseva Canu I, et al, 2008 [42]	Biology researchers, laboratories of the French Atomic Energy Commission (CEA; cohort 'bioCEA'), $n = 3509$. France	1968–1994	0,52 (0,46; 0,59)	0,66 (0,54; 0,80)
Guseva Canu I, et al, 2008 [42]	Biology researchers, laboratories of the National Institute of Health and Medical Research (INSERM; cohort 'bioINSERM'), $n = 4966$. France	1980–1993	0,56 (0,46; 0,67)	0,55 (0,39; 0,75)
Wennborg H, et al, 1999 [43]	Biomedical laboratory, $n = 7958$. Sweden	1970–1992	0,60 (0,48; 0,74)	0,82 (0,54; 1,18)
Gustavsson P et al, 1999 [44]	Medical and other laboratories, $n = 2553$. Sweden	1952–1993	0,78 (0,64; 0,94)	0,91 (0,65; 1,24)

Окончание таблицы 1

Van Barneveld TA, et al, 2004 [45]	Biology research laboratory, $n = 7307$, adjusted for age, calendar year at start of follow-up and education. Netherlands	1960–1999	0,80 (0,70; 0,90)	0,80 (0,70; 1,00)
Harrington JM, Shannon HS, 1975 [46]	Medical laboratory, $n = 12944$. UK	1963–1973	0,70	0,62
Belli S, et al, 1990; 1992 [47, 48]	Laboratory of the Higher Institute of Sanitation (Институт санитарии), $n = 1797$. Italy	1960–1989	0,80 (0,69; 0,91)	0,75 (0,56; 0,98)
Dosemeci M, et al, 1992 [49]	Laboratory in Department of Agriculture, $n = 871$. USA	1970–1979	No data	MOR: 1,0 (0,8; 1,2)
Daly L, et al., 1994 [50]	Agricultural research institute (only men), $n = 1323$. Ireland	1960–1980	0,70 (0,53; 0,91)*	1,24 (0,78; 1,88)*; fell according to the Chauvenet's criterion
Sasco AJ, 1992a,b, [51, 52]; Rachet B, et al, 2000 [53]; Sasco A.J., Rachet B. [54] (there is no end report)	Cancer risk: International study of biological laboratory workers in Europe (IARC), $n = 45000$ [55]. Pooled analysis: Finland, France, Germany, Ireland, Italy, Netherlands, Norway, Sweden, UK [52, 55]	Data not found	Data not found	Data not found

Примечание:

* Расчет SMR $\pm 95\%$ CI выполнен нами по имеющимся в оригинале значениям Observed и Expected смертей.

** В оригинале приведены значения SMR, Observed и Expected смертей отдельно для двух институтов (Olin RG, 1978 [33]) либо отдельно для мужчин и женщин (Cordier S, 1995 [41]; Belli S. et al, 1992 [48]). Объединено нами в единые показатели.

*** В мета-анализ взято последнее хронологически исследование когорты.

Таблица 2

Результаты мета-анализов по SMR all causes и SMR all cancer для персонала исследовательских лабораторий и институтов

Results of meta-analyses on SMR all causes and SMR all cancer for personnel of research laboratories and institutes

Group	SMR all causes ($\pm 95\%$ CI), meta-analysis	SMR all cancer ($\pm 95\%$ CI), meta-analysis
All researches	$n = 22$; $H = 3,1$; $P = 90\%$; Egger's test $p = 0,198$; Random effect: 0,63 (0,58; 0,68)	$n = 27$; $H = 3,5$; $P = 92\%$; Egger's test $p = 0,686$; Random effect: 0,85 (0,75; 0,96)
Biologists etc.	$n = 9$; $H = 2,5$; $P = 84\%$; Egger's test $p = 0,515$; Random effect: 0,65 (0,57; 0,74)	$n = 10$; $H = 1,5$; $P = 54\%$; Egger's test $p = 0,476$; Random effect: 0,78 (0,70; 0,88). Without two agricultural laboratories: $n = 8$; $H = 1,0$; $P = 4\%$; Egger's test $p = 0,211$; Fixed effect: 0,73 (0,67; 0,79)
Chemists etc.	$n = 13$; $H = 3,6$; $P = 92\%$; Egger's test $p = 0,142$; Random effect: 0,62 (0,56; 0,68)	$n = 17$; $H = 4,2$; $P = 94\%$; Egger's test $p = 0,919$; Random effect: 0,88 (0,74; 1,05)

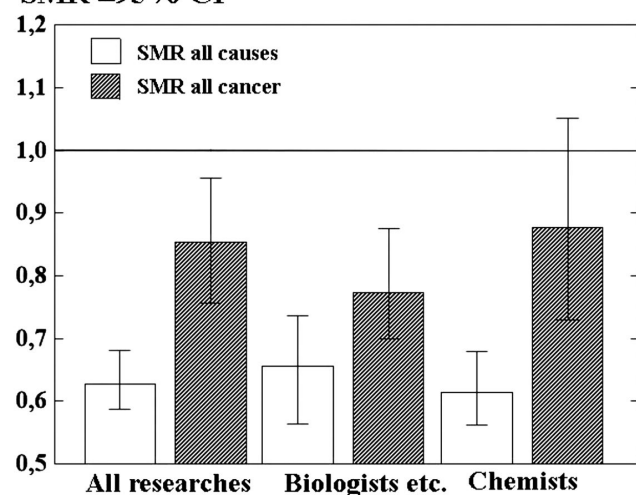
SMR $\pm 95\%$ CI

Рис. 1. Величины SMR ($\pm 95\%$ CI) по общей смертности (all causes) и по смертности от всех раков (all cancer) для персонала исследовательских лабораторий по данным мета-анализов. Представлены данные для объединенной группы лабораторий ('All researchers'), для группы биомедицинские + санитарная + сельскохозяйственные лаборатории ('Biologists etc.') и для группы химиков ('Chemists')

Fig. 1. SMR values ($\pm 95\%$ CI) for overall mortality (all causes) and mortality from all cancers (all cancer) for research laboratory personnel according to meta-analyses. Data are presented for the combined group of laboratories ('All researchers'), for the group of biomedical + sanitary + agricultural laboratories ('Biologists etc.') and for the group of chemists ('Chemists')

творители, яды [6, 62], канцерогены разной природы, радиоизотопы, электромагнитное излучение, ультрафиолет, температурные перепады при работе летом в биохимической («холодной») комнате при температуре 4°C и многое другое⁸.

Как следует из табл. 2, для всей группы по индексу SMR all cancer HWE также зарегистрирован, хотя и на грани значимости. Но только для исследователей медико-биологического и близкого профиля наблюдается аналогичный феномен, а для химиков имеется лишь тенденция к эффекту. Причем для первой группы HWE по SMR all cancer намного меньше, чем по SMR all causes. Что ясно, учитывая неизбежное воздействие множества канцерогенов при любом уровне охраны труда в лабораториях.

Но, несмотря на работу «в мире канцерогенов», ни для какой группы не видно *повышения* смертности от рака сравнительно с населением. Причем научные работники и лабораторный персонал, как уже говорилось, это не иные контингенты, которые и по отбору, и по априорным физическим показателям (как, скажем, пилоты, шахтеры и космонавты [1, 3–5]), и по экономическому и финансовому статусу (как работники нефтяной индустрии [1]), и по доступности и качеству медицинского обслуживания (как врачи [1, 4]), имеют множество очевидных предпосылок к HWE.

Исследователи не имеют ничего особого из этого; они имеют только высокий HWE.

⁸ Первому автору представленного исследования вспоминаются контакты с одним из самых сильных ядов – с α -аманитином, ингибитором РНК-полимеразы, а второму автору – с ботулотоксином. Третий автор, помимо прочего, получал весьма ощутимые дозы облучения.

Сравнение показателей SMR для лабораторных исследователей с показателями для профессиональных контингентов с наивысшим «Эффектом здорового работника»

Соответствующие данные представлены в табл. 3.

Видно, что по HWE, применительно к общей смертности (которая связана с ожидаемой продолжительностью жизни, то есть с основным показателем благополучия согласно ВОЗ; см. в [1–3]), лабораторные исследователи – между атлетами-баскетболистами из США и работниками ядерной индустрии. Хотя для HWE по all cancer персонал биомедицинских подразделений и уступает тем группам занятых, которые имеют максимальный HWE, за исключением военных (которые вряд ли характеризуются малым уровнем курения и потребления алкоголя). Понятно, что нельзя сбрасывать со счетов, как сказано, «мир канцерогенов», окружающий большинство сотрудников лабораторий, и никакие способы их устранения не могут обеспечить 100 %-ю защиту в течение десятков лет. Потому что иного объяснения нет. Если считать, что HWE по all cancer связан с HWE all causes через более высокий априори уровень здоровья (как у космонавтов, пилотов, атлетов, военных), то исходный отбор по здоровью при поступлении в лабораторию в его ощутимой форме – не проводится. И несоответствие у лабораторных исследователей высокого HWE по all causes уровню HWE по all cancer явно вызвано именно хроническими контактами с канцерогенами.

Остается вопрос о причинности обнаруженного феномена HWE для лабораторных исследователей. Попытка найти в опубликованных работах объяснения высокому HWE для этой группы мало что дала. В основном обсуждались детали увеличения того или иного типа рака и, часто, несколько повышенного уровня лейкозов и лимфом (подробнее ниже). Что же касается гипотез о снижении интегральных показателей смертности – от всех причин и от всех раков, то какие-то объяснения феномену для изучаемого контингента имели место только в менее чем 30 % публикаций (в остальных в лучшем случае встречались утверждения типа «Мы не можем точно указать какую-либо конкретную причину результатов» [22]). Объяснения сводились к некоему более «высокому» стилю жизни («здоровый образ жизни») [17, 22, 27, 39, 43, 44], обусловленному в том числе меньшим курением, что снижает частоту рака легкого и, таким образом, общую частоту раков [17, 22, 39], а также к более высокому социально-экономическому статусу у

химиков [22, 34, 43, 45] (известно, что повышенному социально-экономическому статусу, действительно, сопутствует сниженный риск рака [69]).

Возможно, многое так у зарубежных лабораторных исследователей, хотя тоже сомнительно и относительно «здорового образа жизни», и так уж повышенного социально-экономического статуса. Что же касается отечественного персонала лабораторий, советских и российских, то, насколько помнится, «образ жизни» весьма зависел от конкретного научного учреждения и даже подразделения. Как и частота курения и иных привычек. Применительно же к социально-экономическому статусу можно назвать только более длительный период отпуска у научного персонала сравнительно с работающим населением и, как правило, более свободный график работы. Однако известен факт большей смертности у безработных контингентов сравнительно с работающими [70].

На наш взгляд, причины высокого HWE у научных сотрудников могут объясняться более научным складом ума (при всех натяжках применительно к конкретным личностям; в среднем), который во многом помогает ориентироваться в причинных зависимостях жизни и более адекватно предупреждать различные последствия (ранняя оценка наличия заболеваний, вакцинации и пр.).

Ведь «научный метод – это просто более разработанная и систематизированная форма того процесса, с помощью которого мы приходим к каким-то представлениям и в повседневной жизни» [71].

Влияние радиационного фактора на показатели общей смертности, смертности от всех злокачественных новообразований и от их различных типов у лабораторных исследователей

Исследование эффектов ионизирующего излучения и вообще упоминание о возможности подобных экспозиций имели место только в 10 публикациях из 39, включенных в табл. 1. Не представляется удивительным, что хроническому радиационному воздействию подвергались сотрудники химических и биологических лабораторий Министерства энергетики США (DOE; Центр в Окридже и др. [19, 29]) и атомных предприятий Франции [41]. Внутреннее облучение за счет инкорпорации радионуклидов весьма распространено в биомедицинских, молекулярно-биологических и биохимических лабораториях [39, 40, 41, 45], равно как и внешняя экспозиция в радиобиологических подразделениях [19, 41, 42]. Однако облучение упоминалось для сотрудников и неко-

Таблица 3

Величины HWE по значениям SMR all causes и SMR all cancer для различных профессиональных групп
HWE values for SMR all causes and SMR all cancer indexes for various occupational groups

Group or cohort	SMR, all causes (95 % CI), %*	SMR, all cancer (95 % CI), %*
Cosmonauts: Ushakov I.B. et al, 2017 [63]	0,40 (0,27; 0,61); $p < 0,001$	0,71 (0,32; 1,06); $p = 0,285$
Astronauts: Reynolds R.J., Day S.M., 2019 [64]	0,51 (0,38; 0,68); $p < 0,001$	0,51 (0,27; 0,87); $p = 0,009$
Athletes, Poland: Gajewski A.K., Poznanska A., 2008 [65]	0,50 (0,41; 0,56); $p < 0,001$	No data
Pilots: Hammer G.P. et al, 2014 [66]. Pooled analysis for 10 countries	0,56 (0,54; 0,58)	0,69 (0,64; 0,76)
Athletes NBA (basketball), USA: Reynolds R.J., Day S.M., 2019 [64]	0,60 (0,53; 0,68); $p < 0,001$	0,54 (0,42; 0,69); $p < 0,001$
Laboratory researchers: Chemistry; presented meta-analysis	0,62 (0,56; 0,68); $n = 13$	0,88 (0,74; 1,05); $n = 17$
Nuclear workers; meta-analysis for 15 countries (работники ядерной индустрии): Котеров А.Н. и др., 2023 (Kotero AN, et al. 2023) [3]	0,62 (0,56; 0,69); $n = 15$	0,74 (0,69; 0,78); $n = 7$
Nuclear workers; meta-analysis for 9 countries: Qu S.G., et al. 2018 [67]	Нет данных	0,88 (0,83; 0,94); $n = 22$
Laboratory researchers: Biology, Medicine, Agriculture; presented meta-analysis	0,65 (0,57; 0,74); $n = 9$	0,78 (0,70; 0,88); $n = 10$
Athletes MBA (basketball), USA: Reynolds R.J., Day S.M., 2019 [64]	0,67 (0,63; 0,70); $p < 0,001$	No data
Military personnel USA, UK (военнослужащие); meta-analysis: McLaughlin R. et al, 2008 [68]	0,76 (0,65; 0,89); $n = 10$	0,78 (0,63; 0,98); $n = 10$

Примечание:

* Статистическая значимость отличий SMR от единицы для отдельных исследований рассчитана нами.

* We calculated the statistical significance of differences between SMR and unity for individual studies

торых химических и нефтехимических исследовательских лабораторий [24, 28, 30]. Хотя в последних случаях авторы либо не связывали обнаруженные ими канцерогенные эффекты с действием излучения [28, 30], либо сообщали о необходимости получения дополнительных данных [24]. Словом, в отличие от биомедицинских исследований, химические, все же, меньше характеризуются возможностью радиационных эффектов.

Только в одной работе, Cordier S. et al, 1995 [41], были оценены риски смертности all causes и all cancer при использовании радиоизотопов в биомедицинских лабораториях, не относящихся к предприятиям лучевого профиля. Для некоторых форм злокачественных новообразований (в сумме: лейкозы, неходжкинская лимфома, множественная миелома, рак поджелудочной железы и саркома кости) имелось превышение числа случаев сравнительно с контролем, и OR для разных радионуклидов (^{32}P , ^{35}S , ^3H , ^{14}C) составили устрашающие величины – от 2,6 для ^{14}C до 11,8 для ^{32}P (а для ^{125}I OR равнялся почему-то 0,6). Для воздействия рентгеновского излучения индекс OR составил 3,0. Поскольку основной вклад в превышение числа случаев был обеспечен неходжкинской лимфомой и раком кости [41] (слабая ассоциация с радиацией в принципе [72]), вряд ли можно экстраполировать полученные эффекты внутреннего и внешнего воздействия на интересующую смертность all causes и all cancer. В то же время, превышение такого ассоциированного с радиацией эффекта [72], как частота лейкозов, было показано в целом ряде других исследований персонала биомедицинских и сельскохозяйственных лабораторий [41, 43, 44, 48–50], обычно только в виде тенденций и не всегда [39, 45]. Но в лабораториях подобного рода имеются не менее эффективные лейкозогенные факторы, чем радиация: это и химические соединения, и биологические агенты, и пр. [6, 41, 62].

Только в трех исследованиях по лабораториям из атомных центров представлены более однозначные данные. Так, для сотрудников химических лабораторий DOE США в работе Kubale T. et al, 2008 [29] продемонстрированы статистически значимые тренды применительно к уровню лейкозов и рака легкого в зависимости от дозы внешнего облучения («на каждые 10 мЗв дополнительно»). Однако – при стаже от 20 лет и более. В целом частота указанных патологий была все же ниже ожидаемой, в отличие от индекса SMR для множественной миеломы у женщин, составившего 3,56. Авторы [29] связывают увеличение частоты лейкозов для занятых от 20 лет и частоты миелом у женщин с возможностью воздействия химических агентов.

Для биологических и химических лабораторий Центра в Окридже (Oak Ridge National Laboratory), исследованных в работе Checkoway H et al, 1985 [19], внешнее и внутреннее (изотопы) облучение являлись как бы перманентно связанными с деятельностью, хотя медианная накопленная доза для внешнего воздействия была очень мала – 0,16 рэм. Только 7,2 % персонала накопили свыше 5 рэм (данные для внутреннего облучения, согласно авторам [19], отсутствовали). Среди всех типов рака индексы SMR у белых мужчин превышали единицу только для лейкозов (1,48; признана ассоциация с облучением в принципе [72]), лимфомы Ходжкина (1,1; нет ассоциации с облучением [72]) и для рака простаты (1,16; также нет ассоциации с облучением [72]). Превышения, однако, не были статистически значимыми. А ведь данный контингент среди всех вошедших в представленный мета-анализ групп должен характеризоваться наиболее выраженным лучевым воздействием (Центр в Окридже начал работать с 1943 г. [19]).

Последнее рассмотренное здесь исследование, Guseva Canu I. et al, 2008 [42], посвящено в том числе сотрудникам биологической лаборатории французских атомных предприятий – French Atomic Energy Commission (CEA; когорта ‘bioCEA’). Для порядка половины этой когорты имелась индивидуальная дозиметрия: 69 % накопили дозы менее 10 мЗв, 21 % – 10–50 мЗв и только 10 % – свыше 50 мЗв и до 432 мЗв.

Для bioCEA среди индексов SMR применительно к различным типам злокачественных новообразований таковые превышали единицу для рака толстой кишки (1,19), прямой кишки (1,17; редко ассоциирован с радиацией [72]), печени (1,14), плевры (3,44), молочной железы у женщин (1,33), матки (1,13; опять редко ассоциирован с радиацией [72]), яичников (1,57), а также для меланомы (1,18) и множественной миеломы (1,17; также редко ассоциирована с радиацией [72]). Но учащения лейкозов, как ни странно, не было зарегистрировано (SMR = 0,32). Все названные тенденции не оказались значимыми [42].

Авторами [42] были исследованы зависимости доза – эффект для SMR all causes и SMR all cancer с учетом лаг-периодов в 0, 5, 10, 15 и 20 лет. Для последнего срока (характеризовавшегося наибольшими эффектами) нами были построены соответствующие диаграммы (рис. 2). Видны очевидные, причем статистически значимые линейные тренды к указанной зависимости для обоих индексов, но существенное повышение смертности зарегистрировано только для дозовой группы с кумулятивными экспозициями сверх диапазона малых доз (то есть более 100 мЗв [73]). Для подавляющей части лабораторных работников (см. выше распределение по дозам) SMR в любом случае оказывались менее 1,0.

В целом из представленных в разделе данных следует, что контакт с ионизирующими излучениями в лабораториях не остается без последствий в плане тенденций к учащению лейкозов и некоторых типов рака, хотя трудно выделить специфический эффект именно радиационного воздействия на фоне множества других канцерогенных факторов. Причем возможен конфаундер длительности работы в лаборатории, когда накопленная доза облучения коррелирует с уровнем экспозиции от иных агентов [29].

Однако все эти неблагоприятные эффекты никак не отменяют значительно сниженную общую смертность лабораторных исследователей и, в целом, ощутимо уменьшенную смертность от рака (табл. 1–3, рис. 1 и 2).

Выводы

1. На основе поиска в поддерживаемой базе по SMR для общей смертности (all causes) и смертности от всех раков (all cancer) для различных профессий и типов занятости, в PubMed, Cochrane Library, Elibrary, через Google, Google Scholar и в списках литературы обнаруживаемых источников сформирована полная/репрезентативная выборка из 39 исследований SMR all causes и SMR all cancer для персонала биомедицинских, сельскохозяйственных, химических и некоторых других исследовательских лабораторий.
2. Выполненные на основе указанной выборки мета-анализы продемонстрировали высокий «Эффект здорового работника» (HWE) по общей смертности для суммарной группы работников, для группы, включающей биомедицинские, санитарную и сельскохозяйственные лаборатории, и для группы химиков. Величины SMR ($\pm 95\%$ CI) составили соответственно: 0,63 (95 % CI: 0,58; 0,68); 0,65 (95 % CI: 0,57; 0,74) и 0,62 (95 % CI: 0,56; 0,68). Для SMR all cancer HWE,

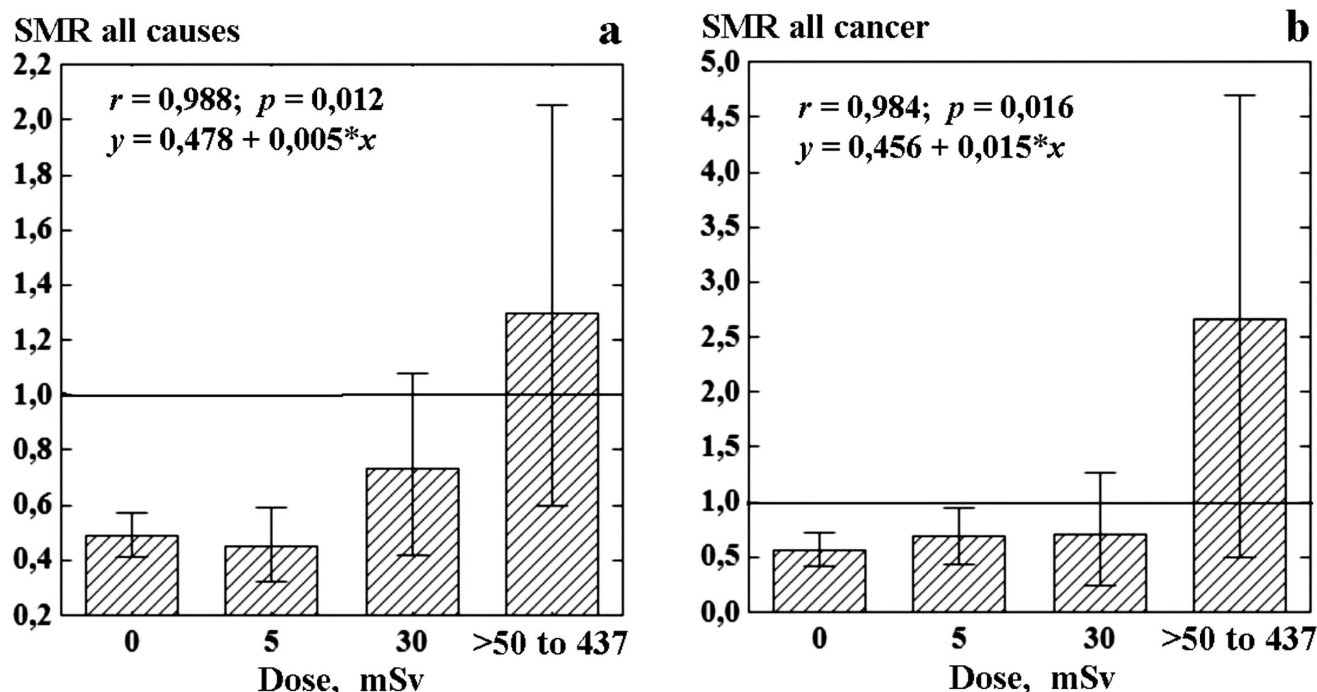


Рис. 2. Зависимость «доза – эффект» для SMR ($\pm 95\%$ CI) по общей смертности (a; all causes) и по смертности от всех раков (b; all cancer) для персонала биологических лабораторий ядерной индустрии Франции (French Atomic Energy Commission; CEA; когорта bioCEA). Оценка регрессии и построение графиков выполнены нами в соответствии с данными из Table 8 работы Guseva Canu I. et al., 2008 [42].

Fig. 2. Dose-response relationship for SMR ($\pm 95\%$ CI) for overall mortality (a; all causes) and for mortality from all cancers (b; all cancer) for personnel in biological laboratories of the French nuclear industry (French Atomic Energy Commission; CEA; bioCEA cohort). We estimated regressions and plotted graphs in accordance with the data from Table 8 of Guseva Canu I. et al., 2008 [42]

хотя и меньшей величины, был продемонстрирован для первой и второй групп: 0,85 (95 % CI: 0,75; 0,96) и 0,78 (95 % CI: 0,70; 0,88) соответственно. В то же время для химиков превышение частоты смертности от всех раков также не отмечалось: 0,88 (95 % CI: 0,74; 1,05).

3. Проведено сравнение величины HWE по общей смертности для лабораторных работников с соответствующими показателями для профессий, характеризующихся наивысшими величинами HWE (космонавты/астронавты, атлеты, пилоты, работники ядерной индустрии и военные; отдельные исследования, мета- и pooled-анализы). Обнаружено, что персонал научных лабораторий имеет уровень HWE по SMR all causes сравнимый с уровнем для атлетов-баскетболистов из США и работников ядерной индустрии. Однако индекс SMR all cancer для лабораторных исследователей был существенно выше, чем во всех группах сравнения, за исключением военных, что обусловлено, очевидно, контактами с массой канцерогенных факторов при работе в биомедицинских, химических и прочих естественнонаучных лабораториях.

4. В связи с отсутствием для исследователей практически всех предпосылок к формированию HWE, характерных для сравниваемых контингентов, сделано предположение, что снижение общей смертности у лабораторного персонала может быть обусловлено в первую очередь научным складом ума, позволяющим лучше ориентироваться в причинных зависимостях жизни и более адекватно предупреждать различные последствия, а не особым образом жизни, повышенным социально-экономическим статусом и снижением частоты курения (как предполагается отдельными авторами).
5. Анализ влияния радиационного фактора (внешнего и внутреннего облучения) на исследованные показатели смертности для лабораторных работников выявил некоторые эффекты применительно к определенным типам злокачественных новообразований (лейкозам, миеломам, раку легкого, раку кости и др.), но ряд из них не признаны ранее радиационно-обусловленными и их учащение может являться следствием воздействия иных канцерогенных факторов работы в химических, биохимических, молекулярно-биологических и т.п. лабораториях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г. База данных по стандартизованному отношению смертности (SMR all causes и SMR all cancer) для различных профессий (706 когорт/групп): максимальный «эффект здорового работника» – у космонавтов и врачей. Мед. труда и пром. экология // 2023a. Т.63. № 3. С. 179–192. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-179-192>. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhev I.G. Database on standardized mortality ratio (SMR all causes and SMR all cancer) for various professions (706 cohorts/groups): the maximum 'effect of a healthy worker' – in astronauts and doctors. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2023a;63(3):179–92. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-3-179-192>.
2. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Смертность профессиональных водителей 9 стран: систематический обзор и мета-анализ // Мед. труда и пром. экол. 2023b. Т.63. № 5. С. 315–326. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-5-315-326>. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Professional driver mortality in 9 countries: a systematic review and meta-analysis. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2023b;63(5):315–326. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-5-315-326>.
3. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. «Эффект здорового работника» по показателям общей смертности и смертности от злокачественных новообразований у персонала предприятий ядерной и химической индустрии: мета-анализы.

- Мед. радиология и радиац. безопасность // 2023с. Т.68. №4. С. 43–50. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50>. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. The 'Healthy worker effect' on indexes of total mortality and malignant neoplasms mortality for nuclear and chemical workers: meta-analysis. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2023;68(4):43–50. (In Russ. Engl. abstr.) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-4-43-50>.
4. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Дибиргаджиев И.Г. Профессии, наиболее отражающиеся на здоровье: ядерная индустрия на последних местах по вредности (синтетическое исследование). В сборнике материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 23–24 ноября 2023 г.). М-во здравоохран. Респ. Беларусь. Науч.-практ. центр гигиены; редкол.: С.И. Сычик (гл. ред.). Минск: Изд. центр БГУ. 2023д. С. 96–100. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Dibirgadzhev I.G. Professions that most affect health: the nuclear industry is in last place in terms of harmfulness (synthetic study). In the Collection of materials of the International Scientific and Practical conference 'Health and the Environment' (Minsk, November 23–24, 2023). Ministry of Health Rep. Belarus. Scientific-practical hygiene center; editorial board: S.I. Sychik (Chief editor). Minsk: Publishing house. BSU center 2023d: 96–100. (In Russ. Engl. abstr.)
 5. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В. Смертность от всех причин и от всех раков для работников ядерной индустрии и шахтеров урановых рудников сравнительно с наиболее вредными/опасными профессиями (синтетическое исследование) // В сб. научн. тр. «Здоровье и окружающая среда». Под ред. С.И. Сычика и др. – Гомель: Редакция газеты «Гомельская правда», 2024. С. 59–69. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Dibirgadzhev I.G. All causes mortality and all cancers among nuclear industry workers and uranium miners compared with the most harmful/dangerous professions (synthetic study). In the collection of scientific papers 'Health and the Environment'. Ed. by: S.I. Sychik et al. – Gomel: Editorial office of the newspaper 'Gomelskaya Pravda'. 2024: 59–69. (In Russ. Engl. abstr.)
 6. Fawcett H.H. Exposures of personnel to laboratory hazards // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1972. V.33. No.8. P. 559–567. <https://doi.org/10.1080/0002889728506704>. Fawcett H.H. Exposures of personnel to laboratory hazards. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1972;33(8):559–67. <https://doi.org/10.1080/0002889728506704>.
 7. Gusenbauer M., Haddaway N.R. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources // *Res. Synth. Methods*. 2020. Vol.11. No.2. P. 181–217. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1378>. Gusenbauer M., Haddaway N.R. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Res. Synth. Methods*. 2020;11(2):181–217. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1378>.
 8. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // *Brit. Med. J.* 2003. V.327. No.7414. P. 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Brit. Med. J.* 2003;327(7414):557–60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>.
 9. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. V.28. No.1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int. J. Epidemiol.* 1999;28(1):1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>.
 10. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. М.: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, 2017. 28 с. Omelyanovsky V.V., Avxentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyayeva V.K. Guidelines for conducting a meta-analysis. M.: FSBI 'Center for Healthcare Quality Assessment and Control' of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. 28 p. (In Russ.)
 11. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *Brit. Med. J.* 1997. V.315. No.7109. P. 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Brit. Med. J.* 1997;315(7109):629–34. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
 12. Sterne J.A.C., Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis // *J. Clin. Epidemiol.* 2001. V.54. No.10. P. 1046–1155. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00377-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00377-8). Sterne J.A.C., Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J. Clin. Epidemiol.* 2001;54(10):1046–155. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00377-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00377-8).
 13. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // Украинский биохимический журнал. 1975. Т.47. №6. С.776–790. Kokunin V.A. Statistical processing of data from a small number of experiments. *Ukrainskiy biokhimicheskii zhurnal = Ukrainian Journal of Biochemistry*. 1975;47(6):776–91. (In Russ.)
 14. Li F.P., Fraumeni J.F., Mantel N., Miller R.W. Cancer mortality among chemists // *J. Natl. Cancer Inst.* 1969. V.43. No.5. P. 1159–1164. Li F.P., Fraumeni J.F., Mantel N., Miller R.W. Cancer mortality among chemists. *J. Natl. Cancer Inst.* 1969;43(5):1159–64.
 15. Dement J.M., Cromer J.R. Cancer and reproductive risks among chemists and laboratory workers: a review // *Appl. Occupat. Environ. Hyg.* 1992. V.7. No.2. P. 120–126. <https://doi.org/10.1080/1047322X.1992.10388032>. Dement J.M., Cromer J.R. Cancer and reproductive risks among chemists and laboratory workers: a review. *Appl. Occupat. Environ. Hyg.* 1992;7(2):120–6. <https://doi.org/10.1080/1047322X.1992.10388032>.
 16. Burrows G.E. Health care of people at work: screening of workers in research laboratories // *J. Soc. Occup. Med.* 1980. V.30. No.4. P. 164–168. <https://doi.org/10.1093/occmed/30.4.164>. Burrows G.E. Health care of people at work: screening of workers in research laboratories. *J. Soc. Occup. Med.* 1980;30(4):164–8. <https://doi.org/10.1093/occmed/30.4.164>.
 17. Hoar S.K., Pell S. A retrospective cohort study of mortality and cancer incidence among chemists // *J. Occup. Med.* 1981. V.23. No.7. P. 485–494. <https://doi.org/10.1097/00043764-198107000-00016>. Hoar S.K., Pell S. A retrospective cohort study of mortality and cancer incidence among chemists. *J. Occup. Med.* 1981;23(7):485–94. <https://doi.org/10.1097/00043764-198107000-00016>.
 18. Walrath J., Li F.P., Hoar S.K., Mead M.W., Fraumeni J.F. Jr. Causes of death among female chemists // *Am. J. Public Health.* 1985. V.75. No.8. P. 883–885. <https://doi.org/10.2105/ajph.75.8.883>. Walrath J., Li F.P., Hoar S.K., Mead M.W., Fraumeni J.F. Jr. Causes of death among female chemists. *Am. J. Public Health.* 1985;75(8):883–5. <https://doi.org/10.2105/ajph.75.8.883>.
 19. Checkoway H., Mathew R.M., Shy C.M., Watson J.E. Jr, Tankersley W.G., Wolf S.H. et al. Radiation, work experience, and cause specific mortality among workers at an energy research laboratory // *Br. J. Ind. Med.* 1985. V.42. No.8. P. 525–533. <https://doi.org/10.1136/oem.42.8.525>. Checkoway H., Mathew R.M., Shy C.M., Watson J.E. Jr, Tankersley W.G., Wolf S.H. et al. Radiation, work experience, and cause specific mortality among workers at an energy research laboratory. *Br. J. Ind. Med.* 1985;42(8):525–33. <https://doi.org/10.1136/oem.42.8.525>.
 20. Chiazze L. Jr, Waif P., Ference L.D. An historical study of mortality among salaried research and development workers of the Allied Corporation // *J. Occup. Med.* 1986. V.28. No.11. P. 1185–1188. Chiazze L. Jr, Waif P., Ference L.D. An historical study of mortality among salaried research and development workers of the Allied Corporation. *J. Occup. Med.* 1986;28(11):1185–8.
 21. Divine B.J., Barron V. Texaco mortality study. II. Patterns of mortality among white males by specific job groups // *Am. J. Ind. Med.* 1986. V.10. No.4. P. 371–381. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700100405>. Divine B.J., Barron V. Texaco mortality study. II. Patterns of mortality among white males by specific job groups. *Am. J. Ind. Med.* 1986;10(4):371–81. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700100405>.
 22. Maher K.V., DeFonso L.R. An historical cohort study of mortality among chemical researchers // *Arch. Environ. Health.* 1986. V.41. No.2. P.109–116. <https://doi.org/10.1080/00039896.1986.9937419>. Maher K.V., DeFonso L.R. An historical cohort study of mortality among chemical researchers. *Arch. Environ. Health.* 1986;41(2):109–16. <https://doi.org/10.1080/00039896.1986.9937419>.
 23. Delzell E., Macaluso M., Cole P. A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant // *J. Occup. Med.* 1989. V.31. No.3. P. 273–278. <https://doi.org/10.1097/00043764-198903000-00016>. Delzell E., Macaluso M., Cole P. A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J. Occup. Med.* 1989;31(3):273–8. <https://doi.org/10.1097/00043764-198903000-00016>.
 24. Arnetz B.B., Raymond L.W., Nicolich M.J., Vargo L. Mortality among petrochemical science and engineering employees // *Arch. Environ. Health.* 1991. V.46. No.4. P. 237–248. <https://doi.org/10.1080/00039896.1991.9937455>. Arnetz B.B., Raymond L.W., Nicolich M.J., Vargo L. Mortality among petrochemical science and engineering employees. *Arch. Environ. Health.* 1991;46(4):237–48. <https://doi.org/10.1080/00039896.1991.9937455>.
 25. Delzell E., Sathiakumar N., Hovinga M., Macaluso M., Julian J., Larson R. et al. A follow-up study of synthetic rubber workers // *Toxicology.* 1996. V.28. No.113(1–3). P. 182–189. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(96\)03443-9](https://doi.org/10.1016/0300-483x(96)03443-9). Delzell E., Sathiakumar N., Hovinga M., Macaluso M., Julian J., Larson R. et al. A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology.* 1996;113(1–3):182–9. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(96\)03443-9](https://doi.org/10.1016/0300-483x(96)03443-9).
 26. Himmelstein M.W., Acquavella J.F., Recio L., Medinsky M.A., Bond J.A. Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene // *Crit. Rev. Toxicol.* 1997. V. 27. No.1. P. 1–108. <https://doi.org/10.3109/10408449709037482>. Himmelstein M.W., Acquavella J.F., Recio L., Medinsky M.A., Bond J.A. Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit. Rev. Toxicol.* 1997;27(1):1–108. <https://doi.org/10.3109/10408449709037482>.

27. Rodu B., Delzell E., Beall C., Sathiakumar N. Mortality among employees at a petrochemical research facility // *Am. J. Ind. Med.* 2001. V.39. No.1. P. 29–41. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200101\)39:1<29::AID-AJIM3>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200101)39:1<29::AID-AJIM3>3.0.CO;2-K). Rodu B., Delzell E., Beall C., Sathiakumar N. Mortality among employees at a petrochemical research facility. *Am J Ind Med.* 2001;39(1):29–41. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200101\)39:1<29::AID-AJIM3>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200101)39:1<29::AID-AJIM3>3.0.CO;2-K).
28. Buffler P.A., Kelsh M., Chapman P., Wood S., Lau E., Golembesky A. et al. Primary brain tumor mortality at a petroleum exploration and extraction research facility // *J. Occup. Environ. Med.* 2004. V.46. No.3. P. 257–270. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000116816.09199.6d>. Buffler P.A., Kelsh M., Chapman P., Wood S., Lau E., Golembesky A., Wood R., Kalmes R., Brorby G. Primary brain tumor mortality at a petroleum exploration and extraction research facility. *J. Occup. Environ. Med.* 2004;46(3):257–70. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000116816.09199.6d>.
29. Kubale T., Hiratzka S., Henn S., Markey A., Daniels R., Utterback D. A cohort mortality study of chemical laboratory workers at Department of Energy Nuclear Plants // *Am. J. Ind. Med.* 2008. V.51. No.9. P. 656–667. <https://doi.org/10.1002/ajim.20601>. Kubale T., Hiratzka S., Henn S., Markey A., Daniels R., Utterback D. A cohort mortality study of chemical laboratory workers at Department of Energy Nuclear Plants. *Am. J. Ind. Med.* 2008;51(9):656–67. <https://doi.org/10.1002/ajim.20601>.
30. Alexander B.H., Mandel J.H., Scott L.L.F., Ramachandran G., Chen Y.C. Brain cancer in workers employed at a specialty chemical research facility // *Arch. Environ. Occup. Health.* 2013. V.68. No.4. P. 218–227. <https://doi.org/10.1080/1938244.2012.701248>. Alexander B.H., Mandel J.H., Scott L.L.F., Ramachandran G., Chen Y.C. Brain cancer in workers employed at a specialty chemical research facility. *Arch. Environ. Occup. Health.* 2013;68(4):218–27. <https://doi.org/10.1080/1938244.2012.701248>.
31. Collins J.J., Bender T.J., Bonner E.M., Bodner K.M., Kreft A.M. Brain cancer in workers employed at a laboratory research facility // *PLoS One.* 2014. V.9. No.12. Article e113997. 12 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113997>. Collins J.J., Bender T.J., Bonner E.M., Bodner K.M., Kreft A.M. Brain cancer in workers employed at a laboratory research facility. *PLoS One.* 2014;9(12):Article e113997. 12 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113997>.
32. Olin R. Leukaemia and Hodgkin's disease among Swedish chemistry graduates // *Lancet.* 1976. V.2. No.7991. P. 916. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90589-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90589-4). Olin R. Leukaemia and Hodgkin's disease among Swedish chemistry graduates. *Lancet.* 1976;2(7991):916. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90589-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90589-4).
33. Olin G.R. The hazards of chemical laboratory environment: a study of the mortality in two cohorts of Swedish chemists // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978. V.39. No.7. P. 557–562. <https://doi.org/10.1080/0002889778507808>. Olin G.R. The hazards of chemical laboratory environment: a study of the mortality in two cohorts of Swedish chemists. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978;39(7):557–62. <https://doi.org/10.1080/0002889778507808>.
34. Olin G.R., Ahlbom A. The cancer mortality among Swedish chemists graduated during three decades. A comparison with the general population and with a cohort of architects // *Environ. Res.* 1980. V.22. No.1. P. 154–161. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(80\)90127-9](https://doi.org/10.1016/0013-9351(80)90127-9). Olin G.R., Ahlbom A. The cancer mortality among Swedish chemists graduated during three decades. A comparison with the general population and with a cohort of architects. *Environ. Res.* 1980;22(1):154–61. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(80\)90127-9](https://doi.org/10.1016/0013-9351(80)90127-9).
35. Olin G.R., Ahlbom A. Cancer mortality among three Swedish male academic cohorts: Chemists, architects and mining engineers/metallurgists // In: 'Brain Tumours in the Chemical Industry'. Ed. by I.J. Selikoff, E.C. Hammond. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982. V.381. P.197–201. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb50385.x>. Olin G.R., Ahlbom A. Cancer mortality among three Swedish male academic cohorts: Chemists, architects and mining engineers/metallurgists. In: 'Brain Tumours in the Chemical Industry'. Ed. by I.J. Selikoff, E.C. Hammond. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1982;381: 197–201. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb50385.x>.
36. Searle C.E., Waterhouse J.A.H. Epidemiological study of the mortality of British chemists // *Br. J. Cancer.* 1978. V.38. No.1. P. 192–193 (abstract). Searle C.E., Waterhouse J.A.H. Epidemiological study of the mortality of British chemists. *Br. J. Cancer.* 1978;38(1):192–93 (abstract).
37. Hunter W.J., Henman B.A., Bartlett D.M., Le Geyt I.P. Mortality of professional chemists in England and Wales, 1965–1989 // *Am. J. Ind. Med.* 1993. V.23. No.4. P. 615–627. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700230409>. Hunter W.J., Henman B.A., Bartlett D.M., Le Geyt I.P. Mortality of professional chemists in England and Wales, 1965–1989. *Am. J. Ind. Med.* 1993;23(4):615–27. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700230409>.
38. t'Mannetje A., McLean D., Cheng S., Boffetta P., Colin D., Pearce N. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins // *Occup. Environ. Med.* 2005. V.62. No.1. P. 34–40. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.015776>. t'Mannetje A., McLean D., Cheng S., Boffetta P., Colin D., Pearce N. Mortality in New Zealand workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Occup. Environ. Med.* 2005;62(1):34–40. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.015776>.
39. Brown T.P., Paulson J., Pannett B., Coupland C., Coggon D., Chilvers C.E., Sasco A.J. Mortality pattern among biological research laboratory workers // *Br. J. Cancer.* 1996. V.73. No.9. P. 1152–1155. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.221>. Brown T.P., Paulson J., Pannett B., Coupland C., Coggon D., Chilvers C.E., Sasco A.J. Mortality pattern among biological research laboratory workers. *Br. J. Cancer.* 1996;73(9):1152–5. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.221>.
40. Cordier S. Risk of cancer among laboratory workers (letter) // *Lancet.* 1990. V.335. No.8697. P. 1097. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92670-d](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92670-d). Cordier S. Risk of cancer among laboratory workers (letter). *Lancet.* 1990;335(8697):1097. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92670-d](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92670-d).
41. Cordier S., Mousel M.-L., Le Goaster C., Gachelin G., Le Moual N., Mandereau L. et al. Cancer risk among workers in biomedical research // *Scand. J. Work Environ. Health.* 1995. V.21. No.6. P. 450–459. <https://doi.org/10.5271/sjweh.61>. Cordier S., Mousel M.-L., Le Goaster C., Gachelin G., Le Moual N., Mandereau L. et al. Cancer risk among workers in biomedical research. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1995;21(6):450–9. <https://doi.org/10.5271/sjweh.61>.
42. Guseva Canu I., Rogel A., Samson E., Benhamou S., Laplanche A., Tirmarche M. Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohorts studies // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2008. V.81. No.6. P. 777–785. <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0260-6>. Guseva Canu I., Rogel A., Samson E., Benhamou S., Laplanche A., Tirmarche M. Cancer mortality risk among biology research workers in France: first results of two retrospective cohorts studies. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2008;81(6):777–85. <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0260-6>.
43. Wennborg H., Yuen J., Axelsson G., Ahlbom A., Gustavsson P., Sasco A.J. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden // *Am. J. Ind. Med.* 1999. V.35. No.4. P. 382–389. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199904\)35:4<382::aid-ajim9>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199904)35:4<382::aid-ajim9>3.0.co;2-f). Wennborg H., Yuen J., Axelsson G., Ahlbom A., Gustavsson P., Sasco A.J. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am. J. Ind. Med.* 1999;35(4):382–9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0274\(199904\)35:4<382::aid-ajim9>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199904)35:4<382::aid-ajim9>3.0.co;2-f).
44. Gustavsson P., Reuterwall C., Sadigh J., Soderholm M. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden) // *Cancer Causes Control.* 1999. V.10. No.1. P. 59–64. <https://doi.org/10.1023/a:1008892830922>. Gustavsson P., Reuterwall C., Sadigh J., Soderholm M. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden). *Cancer Causes Control.* 1999;10(1):59–64. <https://doi.org/10.1023/a:1008892830922>.
45. Van Barneveld T.A., Sasco A.J., van Leeuwen F.E. A cohort study of cancer mortality among Biology Research Laboratory workers in The Netherlands // *Cancer Causes Control.* 2004. V.15. No.1. P. 55–66. <https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000016607.70457.47>. Van Barneveld T.A., Sasco A.J., van Leeuwen F.E. A cohort study of cancer mortality among Biology Research Laboratory workers in The Netherlands. *Cancer Causes Control.* 2004;15(1):55–66. <https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000016607.70457.47>.
46. Harrington J.M., Shannon H.S. Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians // *Br Med J.* 1975. V.4. No.5992. P. 329–332. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5992.329>. Harrington J.M., Shannon H.S. Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians. *Br Med J.* 1975 Nov 8;4(5992):329–32. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5992.329>.
47. Belli S., Comba P., De Santis M., Grignoli M., Sasco A.J. Cancer mortality patterns among laboratory workers // *Lancet.* 1990. V.335. No.8705. P. 1597–1598. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91432-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91432-a). Belli S., Comba P., De Santis M., Grignoli M., Sasco A.J. Cancer mortality patterns among laboratory workers. *Lancet.* 1990;335(8705):1597–8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91432-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91432-a).
48. Belli S., Comba P., De Santis M., Grignoli M., Sasco A.J. Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960–1989 // *Scand. J. Work Environ. Health.* 1992. V.18. No.1. P. 64–67. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1607>. Belli S., Comba P., De Santis M., Grignoli M., Sasco A.J. Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health, 1960–1989. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1992;18(1):64–7. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1607>.
49. Dosemeci M., Alavanja M., Vetter R., Eaton B., Blair A. Mortality among laboratory workers employed at the U.S. Department of Agriculture // *Epidemiology.* 1992. V.3. No.3. P. 258–262. <https://doi.org/10.1097/00001648-199205000-00012>. Dosemeci M., Alavanja M., Vetter R., Eaton B., Blair A. Mortality among laboratory workers employed at the U.S. Department of Agriculture. *Epidemiology.* 1992;3(3):258–62. <https://doi.org/10.1097/00001648-199205000-00012>.

50. Daly L., Herity B., Bourke G.J. An investigation of brain tumours and other malignancies in an agricultural research institute // *Occup Environ Med.* 1994. V.51. No.5. P. 295–298. <https://doi.org/10.1136/oem.51.5.295>. Daly L., Herity B., Bourke G.J. An investigation of brain tumours and other malignancies in an agricultural research institute. *Occup Environ Med.* 1994;51(5):295–8. <https://doi.org/10.1136/oem.51.5.295>.
51. Sasco A.J. Cancer risk in laboratory workers // *Lancet.* 1992a. V.339. No.8794. P. 684. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90849-x](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90849-x). Sasco A.J. Cancer risk in laboratory workers. *Lancet.* 1992a;339(8794):684. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90849-x](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90849-x).
52. Sasco A.J. International study of cancer risk in biology research laboratory workers in Europe. In: 'Update of the protocol for the retrospective cohort study' // International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1992b. 34 p. Sasco A.J. International study of cancer risk in biology research laboratory workers in Europe. In: 'Update of the protocol for the retrospective cohort study'. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1992b. 34 p.
53. Rachet B., Partanen T., Kauppinen T., Sasco A.J. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research // *Am. J. Ind. Med.* 2000. V.38. No.6. P. 651–665. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200012\)38:6<651::aid-ajim6>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200012)38:6<651::aid-ajim6>3.0.co;2-j). Rachet B., Partanen T., Kauppinen T., Sasco A.J. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. *Am. J. Ind. Med.* 2000;38(6):651–65. [https://doi.org/10.1002/1097-0274\(200012\)38:6<651::aid-ajim6>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0274(200012)38:6<651::aid-ajim6>3.0.co;2-j).
54. Sasco A.J., Rachet B. Biology research laboratory workers. In: 'Biennial Report, 1998–1999' // World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. IARC, Lyon, France, 2000. P. 28. Sasco A.J., Rachet B. Biology research laboratory workers. In: 'Biennial Report, 1998–1999'. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. IARC, Lyon, France, 2000:28.
55. Miettinen O.S. Standardization of risk ratios // *Am. J. Epidemiol.* 1972. V.96. No.6. P. 383–388. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121470>. Miettinen O.S. Standardization of risk ratios. *Am. J. Epidemiol.* 1972;96(6):383–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121470>.
56. A dictionary of epidemiology. Ed. by M. Porta. 6th Edition. New York: Oxford University Press, 2014. 344 p. A dictionary of epidemiology. Ed. by M. Porta. 6th Edition. New York: Oxford University Press, 2014. 344 p.
57. Stewart W., Hunting K. Mortality odds ratio, proportionate mortality ratio, and healthy worker effect // *Am. J. Ind. Med.* 1988. V.14. No.3. P. 345–353. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700140312>. 44. Stewart W., Hunting K. Mortality odds ratio, proportionate mortality ratio, and healthy worker effect. *Am. J. Ind. Med.* 1988;14(3):345–53. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700140312>.
58. Vecchio D., Sasco A.J., Cann C.I. Occupational risk in health care and research // *Am. J. Ind. Med.* 2003. V.43. No.4. P. 369–397. <https://doi.org/10.1002/ajim.10191>. Vecchio D., Sasco A.J., Cann C.I. Occupational risk in health care and research. *Am. J. Ind. Med.* 2003;43(4):369–97. <https://doi.org/10.1002/ajim.10191>.
59. Солёнова Л.Г. Эпидемиологический мониторинг онкологического риска у работников онкологического центра // *Успехи молекулярной онкологии.* 2019. Т.6. №3. С. 63–70. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-3-63-70>. Solenova L. G. Epidemiological monitoring of cancer risk in cancer center workers. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology.* 2019;6(3):63–70. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2019-6-3-63-70>.
60. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (PRISMA Group). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *PLoS Med.* 2009. V.6. No.7. Article e1000097. 6 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. (PRISMA Group). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):Article e1000097. 6 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
61. Aschengrau A., Seage G.R., III. *Epidemiology in Public Health.* 3rd edition. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p. Aschengrau A., Seage G.R., III. *Epidemiology in Public Health.* 3rd edition. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.
62. Takada S., Okamoto S., Yamada C., Ukai H., Samoto H., Ohashi F., Ikeda M. Chemical exposures in research laboratories in a university // *Ind. Health.* 2008. V.46. No.2. P. 166–173. <https://doi.org/10.2486/indhealth.46.166>. Takada S., Okamoto S., Yamada C., Ukai H., Samoto H., Ohashi F., Ikeda M. Chemical exposures in research laboratories in a university. *Ind. Health.* 2008;46(2):166–73. <https://doi.org/10.2486/indhealth.46.166>.
63. Ushakov I.B., Voronkov Y.I., Bukhtiyarov I.V. Tikhonova G.I., Gorchakova T.Yu., Bryleva M.S. A cohort mortality study among Soviet and Russian cosmonauts, 1961–2014 // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2017. V.88. No.12. P. 1060–1065. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4701.2017>. Ushakov I.B., Voronkov Y.I., Bukhtiyarov I.V. Tikhonova G.I., Gorchakova T.Yu., Bryleva M.S. A cohort mortality study among Soviet and Russian cosmonauts, 1961–2014. *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2017;88(12):1060–5. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4701.2017>.
64. Reynolds R.J., Day S.M. Mortality of US astronauts: comparisons with professional athletes // *Occup. Environ. Med.* 2019. V.76. No.2. P. 114–117. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105304>. Reynolds R.J., Day S.M. Mortality of US astronauts: comparisons with professional athletes. *Occup. Environ. Med.* 2019;76(2):114–7. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105304>.
65. Gajewski A.K., Poznanska A. Mortality of top athletes, actors and clergy in Poland: 1924–2000 follow-up study of the long term effect of physical activity // *Eur. J. Epidemiol.* 2008. V.23. No.5. P. 335–340. <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9237-3>. Gajewski A.K., Poznanska A. Mortality of top athletes, actors and clergy in Poland: 1924–2000 follow-up study of the long term effect of physical activity. *Eur. J. Epidemiol.* 2008;23(5):335–40. <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9237-3>.
66. Hammer G.P., Auvinen A., De Stavola B.L., Grajewski B., Gundestrup M., Haldorsen T. et al. Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries // *Occup. Environ. Med.* 2014. V.71. No.5. P. 313–322. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101395>. Hammer G.P., Auvinen A., De Stavola B.L., Grajewski B., Gundestrup M., Haldorsen T. et al. Mortality from cancer and other causes in commercial airline crews: a joint analysis of cohorts from 10 countries. *Occup. Environ. Med.* 2014;71(5):313–22. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101395>.
67. Qu S.G., Gao J., Tang B., Yu B., Shen Y.P., Tu Y. Low-dose ionizing radiation increases the mortality risk of solid cancers in nuclear industry workers: A meta-analysis // *Mol. Clin. Oncol.* 2018. V.8. No.5. P. 703–711. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1590>. Qu S.G., Gao J., Tang B., Yu B., Shen Y.P., Tu Y. Low-dose ionizing radiation increases the mortality risk of solid cancers in nuclear industry workers: A meta-analysis // *Mol. Clin. Oncol.* 2018;8(5):703–11. <https://doi.org/10.3892/mco.2018.1590>.
68. McLaughlin R., Nielsen L., Waller M. An evaluation of the effect of military service on mortality: quantifying the healthy soldier effect // *Ann. Epidemiol.* 2008. V.18. No.12. P. 928–936. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.09.002>. McLaughlin R., Nielsen L., Waller M. An evaluation of the effect of military service on mortality: quantifying the healthy soldier effect. *Ann. Epidemiol.* 2008;18(12):928–36. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.09.002>.
69. Kroenke C., Kawachi I. Socioeconomic disparities in cancer incidence and mortality // In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. 4th Edition. Ed. by M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. – New York: Oxford University Press, Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 141–168. Kroenke C., Kawachi I. Socioeconomic disparities in cancer incidence and mortality // In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. 4th Edition. Ed. by M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. – New York: Oxford University Press, Sheridan Books, Inc., USA, 2018:141–68.
70. Steenland K., Pinkerton L.E. Mortality patterns following downsizing at Pan American World Airways // *Am. J. Epidemiol.* 2008. V.167. No.1. P. 1–6. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm328>. Steenland K., Pinkerton L.E. Mortality patterns following downsizing at Pan American World Airways. *Am. J. Epidemiol.* 2008;167(1):1–6. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm328>.
71. Ияс М. О природе живого: механизмы и смысл. Пер. с англ. – М.: Мир, 1994. – 496 с. Ycas M. The Nature of Life: Mechanisms and Meaning. – Moscow: Mir, 1994. – 496 p. (In Russ.)
72. Boice J.D., Jr. Ionizing Radiation // In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. 3th edition. Ed. by D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. – New York: Oxford University Press. 2006. P. 259–293. Boice J.D., Jr. Ionizing Radiation. In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. 3th edition. Ed. by D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. – New York: Oxford University Press. 2006:259–93.
73. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2013. Т.58. №2. С. 5–21. Koterov A.N. From very low to very large doses of radiation: new data on ranges definitions and its experimental and epidemiological basing. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2013;58(2):5–21. (In Russ., Engl. abst.)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

Muaayed F. Al-Rawi, Izz K. Abboud, Nasir A. Al-Awad

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

College of Engineering, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

Контактное лицо: Muaayed F. Al-Rawi, e-mail: muaayed@uomustansiriyah.edu.iq

РЕЗЮМЕ

Число онкобольных растет во всем мире. За последние двадцать лет количество таких пациентов в Ираке увеличилось вдвое, что привело к увеличению числа смертей от рака. Помимо этого, именно опухолевые поражения являются второй по частоте причиной смертей госпитализированных пациентов. Пути решения сложившейся проблемы заключаются в уменьшении времени диагностики онкозаболевания, увеличении ее точности, правильности алгоритмов маршрутизации пациентов с симптомами рака, а также в улучшении систем мониторинга. Рассматриваемый в статье подход к ведению онкобольных подразумевает использование программного обеспечения на основе алгоритмов машинного обучения, позволяющего пациенту самостоятельно распознать симптомы онкологического заболевания и направляющего его к профильному специалисту, что в свою очередь обеспечит выявление рака на ранней стадии. Помимо этого, рассматриваемое ПО призвано обеспечить мониторинг состояния пациента на протяжении лечения. В имеющихся исследованиях применительно к ранней онкодиагностике рассматривается лишь один метод машинного обучения. В данной работе проанализировано применение сверточных нейронных сетей (CNN), классификаторов Random Forest и XGBoost, которые представляют собой алгоритмы машинного обучения, применяемые к структурированным и табличным данным, используемым для выявления наличия рака молочной железы, опухолей головного мозга, рака кожи и рака легких. Использование данных программ обеспечит более быструю и более точную диагностику рака. Создание облачного сервера с таким ПО сделает предлагаемую методику ранней онкодиагностики общедоступной и более удобной в использовании.

Ключевые слова: лучевая диагностика, машинное обучение, Random Forest, классификатор XGBoost, обнаружение рака, рак кожи, рак головного мозга, рак легкого

Для цитирования: Al-Rawi Muaayed F., Abboud Izz K., Al-Awad Nasir A. Использование алгоритмов машинного обучения для автоматического выявления онкологических заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 83–89. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-83-89

Muaayed F. Al-Rawi, Izz K. Abboud, Nasir A. Al-Awad

Using Machine Learning Algorithms to Detect Cancer Automatically

College of Engineering, Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq

Contact person: Muaayed F. Al-Rawi, e-mail: muaayed@uomustansiriyah.edu.iq

ABSTRACT

The number of people diagnosed with cancer is growing all around the world. During the last twenty years, the overall cancer incidence in Iraq has doubled, leading to an increase in the number of diagnosed cancer fatalities. When it comes to deaths that occur in hospitals, cancer is the second-biggest cause. Therefore, a remedy to the issue should be an arrangement to decrease time waste, the right technique of directing the patient to notice symptoms, extremely accurate cancer detection, and a better monitoring system. The proposed method is an arrangement that lets and leads a patient to identify symptoms on their own, guiding them to a proper healthcare professional, correctly diagnosing cancer in its initial stages, and monitoring the patient throughout therapy. Currently, research into cancer detection systems only employs a single machine learning approach to identify cancer. The study that is being presented makes use of Convolutional Neural Networks (CNN), Random Forest, and the XGBoost Classifier, which are a machine learning algorithms that are applied to structured and tabular data in order to identify the existence of breast cancer, brain tumors, skin cancer, and lung cancer. These methods provide findings more quickly while also achieving a greater level of accuracy. Hosting this suggested solution in the cloud with a cutting-edge program will make it available to the public, providing an improved user experience and easier operation.

Keywords: radiation diagnostics, machine learning, CNN, Random Forest, XGBoost classifier, Cancer detection, Brain cancer, Skin cancer, Lung cancer

For citation: Al-Rawi Muaayed F., Abboud Izz K., Al-Awad Nasir A. Using Machine Learning Algorithms to Detect Cancer Automatically. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):83–89. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-83-89

1. Introduction

The state sector in Iraq mostly supplies cancer services, offering them at no cost to the general population. Following the introduction of a national cancer strategy on cancer prevention and control, there has been a discernible increase in the quality of cancer care provided throughout the country. Stopping smoking and getting a Human papillomavirus vaccine (HPV) are two important preventive measures. The NCEDC center makes scanning strategies available of some cancers, including breast, oral, and cervical cancer. However, during the year, countless cases of skin, lung, brain, and breast cancer are discovered and treated.

2. Literature

The number of people affected by cancer worldwide is increasing. Over the past twenty years, the amount of confirmed instances of cancer has increased, coinciding with a rise in the number of deaths attributed to cancer. Cancer has become the second most prevalent cause of death in hospitals in Iraq [1], behind the causes of death from other diseases. This study aims to present an overview of the current situation and suggest a system that can quickly recognize cancer in its early stages using machine learning algorithms.

2.1. Breast Cancer

By referencing pertinent information derived from a variety of sources, the authors investigate the identification of breast cancer. In their research, the authors have used the most widely employed techniques: Random Forest, KNN (k-Nearest Neighbor), Naive Bayes, Support Vector Machines (SVM), and Bayesian Networks (BN) are among the methods used to diagnose breast cancer [2, 3]. The SVM classifier approach merges RFE and SVM into a single step. Recursive feature extraction (RFE) is a method that selects features from a dataset by determining which features have the lowest value. In each cycle of SVM-RFE, the algorithm eliminates the features with the lowest weight, which are considered the wrong features. The support vector machine (SVM) fulfills its job by selecting important examples from all classes, which it refers to as support vectors. Support vectors are then used to separate the samples, creating a linear function that maximizes the separation between them [2]. Support vector machines (SVM) map an input vector to a high-dimensional space to locate the hyper plane that best classifies the data set. The Random Forest methodology claims that a single decision tree can generate either a simple or a specific model. Random Forest (RF) is used in cancer diagnosis due to its effective handling of data from minorities, as demonstrated in the evidence presented in the paper [2]. For example, even if a tumor comprises only 11 % of the entire data set analyzed, it can still be classified as either benign or malignant. The term "naive Bayes classifier" refers to probabilistic classifiers that use Bayes theory as their foundation. Naive Bayes has demonstrated utility for a wide range of machine learning tasks, which is uncommon in real-world scenarios, even though it assumes that all characteristics are independent of one another [4]. The k-nearest neighbor algorithm is a kind of algorithm that may be defined as an algorithm that determines the location of a data set by analyzing the data sets that are located in its immediate vicinity. supervised learning technique that incorporates regression and classification. In order to analyze a new data point, KNN first collects all of the data points that are nearby. Key criteria in the process of measuring the distance are attributes that exhibit a significant degree of fluctuation. The researchers determined that the

KNN algorithm accuracy is 94.72 %, with only one observation incorrectly labeled as benign and five as malignant. Based on the findings, the researchers came to the conclusion that the KNN algorithm is superior to the Random Forest Method [4]. To create an image that can be utilized by machine learning algorithms, several image processing functions are employed, as demonstrated by research [5]. Machine learning algorithms employ a sequence of image processing functions to build an image. There have been a number of studies that have sought to use machine learning for the detection and diagnosis of breast cancer. These studies have utilized a variety of approaches or a mix of algorithms in order to achieve a higher level of accuracy. Reviewing a number of research papers can provide insights into the limitations of these methodologies. For instance, the support vector machine (SVM) classifier fails when applied to high-end computer vision applications with big datasets. The Naive Bayes classifier does not produce adequate results when the training data is poorly represented [6].

2.2. Brain Tumor Cancer

It is not possible to overstate the significance of receiving a diagnosis and discovering brain tumors at an early stage. Medical professionals commonly use computer-aided diagnostic (CAD) methods in a methodical and specialized way to identify brain tumors. According to medical professionals, a brain tumor is a development of tissue that has the potential to disturb the normal function of the brain. In the United States of America alone, medical professionals are expected to diagnose 84,870 people with brain and other neurological cancers in 2021. The IARC cancer reports a 78 % death rate associated with brain tumors. It emphasizes how crucial it is to detect brain cancer as soon as possible and help patients adhere to the prescribed course of treatment to avoid more difficulties [7].

Technological developments have made it possible to employ computerized systems to automatically identify brain cancers through the use of computed tomography scans and magnetic resonance imaging (MRI). Convolutional neural networks (CNN) and other machine learning and deep learning methods have gained popularity in medical research for the identification and categorization of brain cancers. Moreover, identifying malignancies necessitates executing procedures with remarkable accuracy and speed [8]. Magnetic resonance image segmentation isolates questionable regions from complex medical images. It is possible to diagnose a brain tumor using manual procedures. Aberrant blobs or regions in the brain are detected within MRI scans. These blobs, or regions of the brain, have a distinct illumination pattern from the brain relief and have a higher level of brightness than the brain relief. The process of segmenting tumors in MRI, on the other hand, is highly difficult. There is a wide range of variations in the morphology, size, texture, and even location of tumors. In the process of distinguishing the tumor based on characteristics such as light, it is possible to encounter complications such as pixel intensities that overlap with those of normal tissues. Identifying and segmenting brain tumors in MRI is crucial, as it reveals the presence of abnormal tissues that can be utilized for treatment or patient follow-up [9, 10].

2.3. Skin cancer

The impact of cancer on healthcare systems across the globe is one of the most significant. In the year 2022, it is estimated that cancer will be responsible for over 9 million fatalities worldwide. The two most frequently diagnosed

types of cancer in females are breast cancer and lung cancer. Cancer attributed to malignancies of the lungs, liver, and stomach is the most common cause of mortality. A common type of cancer among Caucasians, skin cancer – which encompasses both malignant melanoma and non-melanoma skin cancer (NMSC) – is expanding in incidence. There are more people in the United States who are diagnosed with skin cancer each year than there are with all other types of cancer combined, as stated by the United States Skin Cancer Foundation [11]. Researchers have observed a 51 percent increase in the yearly incidence of melanoma cases. The increased exposure to ultraviolet (UV) particles may contribute to a portion of this rise. Early identification may significantly raise the chance of survival, even though melanoma is one of the most deadly types of skin cancer [12]. The World Cancer Research Fund (WCRF) reports that melanoma, which is a kind of skin cancer, ranks as the nineteenth most prevalent form of both male and female cancer. In 2018, 332,000 new cases were reported. Skin cancer ranks fifth among all cancers for men and women, including melanoma and non-melanoma. As of 2019, over a million cases had been reported worldwide. The American Academy of Dermatology Association (AADA) conducted a study which found that skin cancer is the most common form of cancer in the United States. There was a 138 % increase in the overall incidence of basal cell carcinoma (BCC) between 1975–1985 and 2000–2010, whereas the overall incidence of squamous cell carcinoma (SCC) increased by 253 % over the same time period. Nonmelanoma basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma patients were more likely to be female than male [13]. The American Cancer Association reports a steady rise in the incidence of skin cancer over the last three decades, with 83,000 new cases of melanoma diagnosed each year in the United States alone. Ferris et al. (2017) found that when it comes to cutaneous melanoma, the most difficult aspect for medical personnel to deal with is the diagnosis rather than the treatment [14].

2.4. Lung cancer detection

Considering the technical context of this study, we can determine that the machine learning models are the most crucial aspect of these systems. To achieve a higher level of accuracy, researchers should train these models using a more extensive dataset. The mentioned study demonstrates the performance of those studies, taking into consideration that they indicate certain particular technologies that may be utilized for diagnosing lung tumors using machine learning, as stated by several researchers who have been doing their work over the last few years [15]. Specifically, some researchers have achieved an accuracy level of only about thirty percent. The findings of that study reveal a gap in the researchers' utilization of technologies and collection of datasets. The study provides them with a glimpse into the produced outcomes. On the other hand, some of them have conducted their studies using just a single kind of dataset. When taking into account lung cancer nodules and the research that goes along with them. This provides information on how to diagnose lung cancer using images from CT scans. They have utilized several preprocessing approaches to clean up the datasets in preparation for the analysis, after which the model was trained to utilize those datasets. Furthermore, they employed these procedures in addition to the facts supplied by the study. During the course of the study, they also improved the accuracy of the training process. Those researchers use machine learning or deep learning algorithms the majority of the time. Taking into account the history and the works that are associ-

ated with it, the study demonstrates an accuracy of around 92 % [16, 17].

3. Research Approach

3.1. Identification of Breast Cancer

The utilization of two different datasets is one of the methodologies used in this research. The first dataset contains information on the results of the tests, such as the diagnosis of the breast tissue (whether it is benign or malignant), the thickness of the clumps, the uniformity of the cell size, and so on. All of the breast tissues' ultrasound images are included in the second dataset. The main data source for execution is a dataset made up of breast cancer case parameters. These factors include the radius, texture, perimeter, area, and other properties of the tumor in the breast as well as the breast tissue. The radius, texture, perimeter, area, and other characteristics of the tumor in the breast are among these factors. Model 1 training utilizes this dataset. The process of getting clean, diagnosable breast cancer data involves a number of different procedures all working together. Initially, researchers need to study and analyze the selected dataset. We obtained the original dataset in Wisconsin to train the model for this investigation. Before beginning the process of feature extraction, it is necessary to investigate the dataset. Initially, we will carry out both pre-processing and investigation of the dataset. After conducting an exploration of the dataset and doing some preliminary processing on it, the third stage consisted of picking the most suitable model to train before separating the dataset. There are a few processes that need to be finished. These include loading the data, encoding the descriptive data, showing the category data, and eliminating the blank columns in the extracted data. We need to divide a section of the dataset, which consists of 75 % training data and 25 % testing data, into two halves. Using the K-Neighbors Classifier, Random Forest Classifier, Decision Tree Classifier, and Logistic Regression as classifiers during the model training process [5], 99.7 % training accuracy was attained by the decision tree classifier and 99.6 % by the random forest classifier.

These accuracies were taken into consideration for each training approach. The results showed that the Decision Tree Classifier achieved an accuracy of 95.3 % when the models were employed on test data and recorded on a confusion matrix. The accuracy of 95.3 % for the Decision Tree Classifier and the success rate of 96.7 % for the Random Forest Classifier were determined by operating the models on test data. In comparison, the Random Forest Classifier had a success rate of 96.7 % when taking into account the accuracy of both the training and testing processes, the Random Forest Classifier is the one that is most suited for the testing of the model. The study makes use of a dataset that contains ultrasound images of breast cancer tissues in order to carry out the training for Model 2. This collection of data contains ultrasound images of breast tissues that are either benign or cancerous, as well as normal. Model 2 accomplishes its training by utilizing this relevant data collection. Information pre-processing, extraction of characteristics, and the division of the data set into test and train data were among the procedures we applied to the data set during the training phase. To increase accuracy, the procedure makes use of the Convolutional Neural Networks (CNNs) approach in combination with the Keras sequential model. It is feasible to increase accuracy after the two models, which eventually leads to a high level of accuracy, by using the ensemble technique, which combines the accuracy of the two models. Fig.1 shows sample of breast non-cancer (A) versus cancer (B) using MRI.

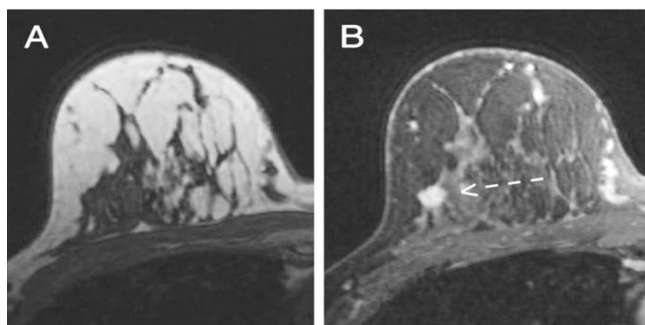


Fig. 1. Sample of breast non-cancer (A) versus cancer (B) using MRI

3.2. Identification of Brain Tumor

This suggested approach will yield results faster and more accurately by using CT and MRI image data sets in combination with other tests to detect some of the extreme typical signs of a brain tumor, such as diminished hearing (acoustic neuroma) and altered vision (a lack of vision). The goal is to identify brain tumors as soon as possible and stop growing them before they become apparent. Convolutional neural networks (CNNs) with the LeNet-5 architecture were chosen as the first model. The model was composed of six layers: the Flatten, Conv2D, Dropout, Activation Functions, Dense, and Max Pooling layers. All of these layers also included the Max Pooling Layer. The categorical cross-entropy combined with ReLU along with soft-max activation techniques was applied to both the activation and the loss function. Fig. 2 shows sample of brain tumor (A) versus non-tumor (B) using MRI.

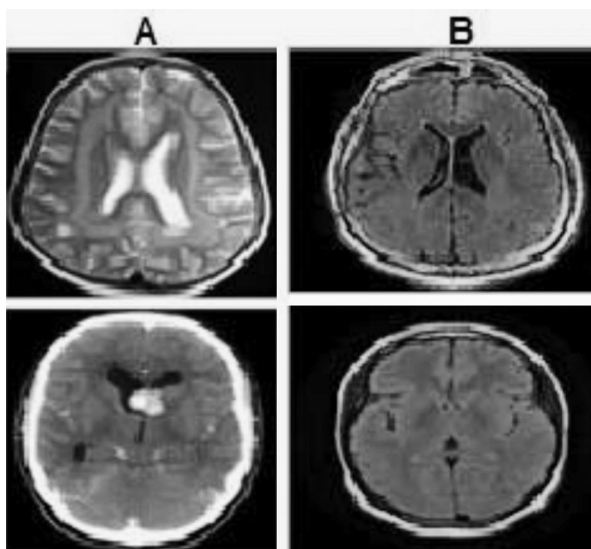


Fig. 2. Sample of brain tumor (A) versus non-tumor (B) using MRI

3.3. Identification of Skin Cancer

Skin cancer has emerged as one of the most significant challenges in the field of healthcare worldwide, leading to the development of several technological approaches for its diagnosis and prevention. Approaches based on machine learning can be found, but they solely focus on identifying whether or not the user has been diagnosed with skin cancer. Aside from such functionality, those systems do not have any other features. Therefore, the primary objective of putting this system into operation is to take cancer detection to a higher level by not only assessing whether or not there is skin cancer but also identifying the specific kind of skin cancer that may be present. The reason for this is that, in

contrast to other forms of cancer, skin cancer may be classified into multiple subtypes, and the symptoms and therapies for each subtype of skin cancer are significantly different.

Therefore, determining whether or not the person has skin cancer is not sufficient at this point. As a result, regarding skin cancer, it is essential to know the precise form of cancer that the person has been detected with. The three cancer types that have the highest chance of being identified for that particular submitted image of the skin tumor will be identified by this model if it concludes that the provided image is skin cancer. Upon completion of that stage, none of the existing systems contain any features. The user can keep track of their cancer's progress and show patients the cancer's current state as it spreads or contracts. This new capability is available in this system when the user has recognized the sort of cancer that they have. Monitoring the cancer consistently until it is entirely treated is an essential component, as the danger persists even after identification.

This approach will be used most of the time to achieve four primary goals as follows:

- In order to determine the level of risk, it is recommended that users provide answers to certain questions. Here are the results of the skin cancer diagnosis. In addition, you should give comments and directions based on the points that customers get.
- In order to evaluate whether a tumor is skin cancer or not, it is necessary to do a scan of the region of the tumor. If the tumor is considered cancer, it is necessary to identify the three forms of cancer that have the greatest likelihood of being identified.
- When the user is diagnosed with skin cancer, it is necessary to regularly monitor the region of the cancer that has been identified by comparing the scanned photos. Additionally, it is important to provide the patients with the live status of their disease, which includes whether it has grown or diminished.
- Here is a separate part where you may learn more about skin cancers, including their symptoms and the ways to prevent them. Table 1 shows the skin cancer types with a number of images.

Table 1

Skin cancer types with a number of images

Types of skin cancer	Number of images
Actinic Keratoses	351
Basal cell carcinoma	521
Benign keratosis	1000
Dermatofibroma	125
Melanocytic nevi	6700
Melanoma	1100
Vascular	242

Overcoming the imbalanced data for each form of cancer was the main hurdle when utilizing this dataset. Constructing the model using data such as this would skew it toward a single form of cancer. Additionally, the limited quantity of data presented a barrier as well. We used data augmentation to overcome these challenges. The dataset has been increased to include approximately 40,000 photos in total, with nearly 6,000 images for each form of cancer. After augmenting the data, this expansion took place. The following is an example of a snapshot of the dataset. Fig.3 shows sample of skin cancer types.

The constructed model divides skin lesions into seven distinct categories. The construction of the model utilized MobileNet CNN as the architecture. A recently developed

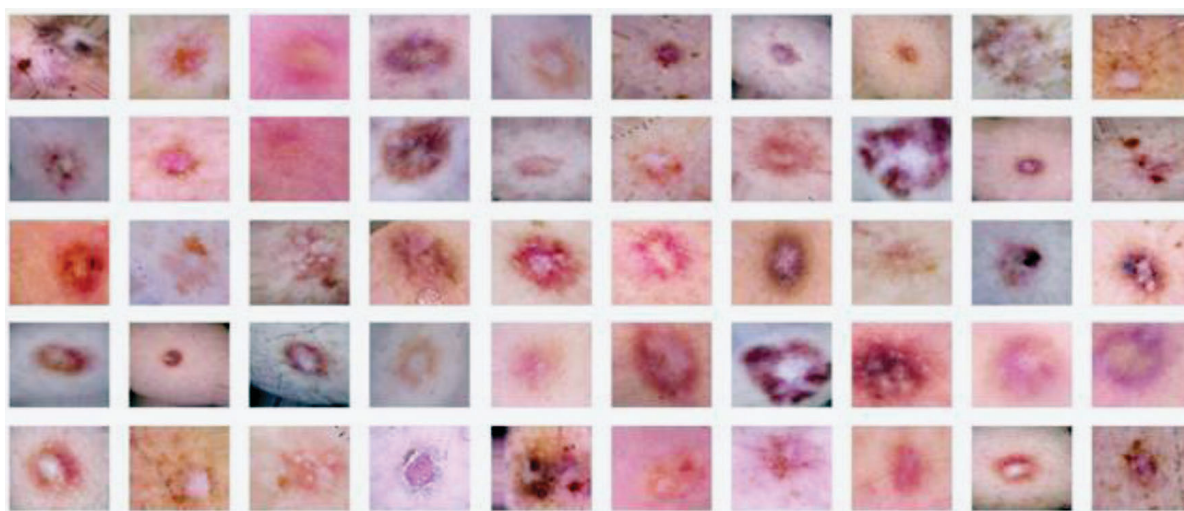


Fig. 3. Sample of skin cancer types

library known as Tensorflow.js was used to convert and run this model in the browser. The model includes multiple layers such as the ZeroPadding2D Layer, Conv2D Layer, Batch Normalization Layer, ReLu Activation DepthwiseConv2D Layer, and Dense Layer. The Adam Optimizer and the Categorical Cross-entropy Loss Function have been used in this process. Categorical cross-entropy has been used in this process. Dense and SoftMax activation have also been utilized.

3.4. Identification of Lung Cancer

Together with the location in which they are located, cancers may take on a variety of forms. During the research process, researchers separate the classified portion by categorizing tumors based on their features. The four most common types of malignancies seen all over the globe are lung cancers. Lung cancer is responsible for a significant number of fatalities that are associated with cancer. The time it takes to discover cancer indicates that delayed treatment may be a major factor in the rise in the death rate. This is a shocking reality. The great prevalence of smoking behaviors and the widespread pollution of the air across the globe are two additional factors that contribute to the development of lung cancer. As part of the investigation into the disease, there are some symptoms that are particular to lung malignancies that indicate that the individual has a tumor in their lung. Chest discomfort, dyspnea, exhaustion, supraclavicular lymphadenectasis, pain from metastasis, and fever are some of the indications linked to lung cancer. It is possible that the symptoms described above are more prevalent among individuals who are attempting to determine whether or not they are likely to be lung cancer patients. Individuals in stage IV may exhibit symptoms that include a greater proportion of chest discomfort, shortness of breath, dyspnea, weight loss, and exhaustion. These symptoms may differ from those experienced by individuals of various ages. Along with sexual behavior and certain smoking behaviors, these symptoms may take on a variety of forms. Constructing machine learning models using the specified features can predict the presence or absence of lung cancer. The accuracy of this model would be superior to that of older models since it would concentrate just on certain forms of data, such as numerical or visual data. Both kinds of datasets were discovered throughout the process of collecting data for this procedure by the study data gathering effort. Fig. 4 below shows sample of lung non-cancer (A) versus cancer (B) using MRI and the flow of the data process is shown in the Fig.5 that can be seen below.

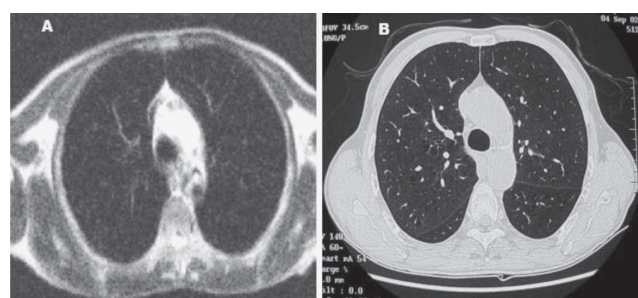


Fig. 4. Sample of lung non-cancer (A) versus cancer (B) using MRI

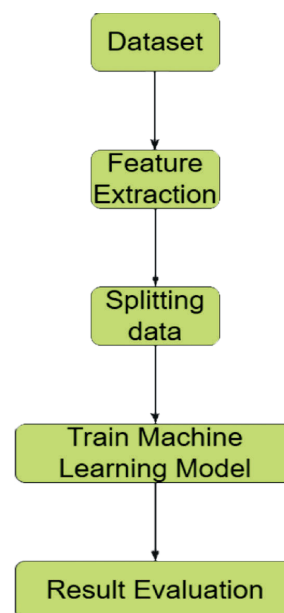


Fig.5. Flow chart of lung cancer detection

The recognized properties that may be used in the development of the model are the features that have been extracted. When you have finished picking characteristics, you should next continue with preprocessing the data in order to eliminate any error or null value. This will result in a reduction in the accuracy of the machine learning model. A number of different categorization strategies have been used for this numerical dataset. There are a number of different classification methods, some of which are linear regression, random forest classification, K-neighbors Neighbors Classifier,

decision tree classification, gradient boosting classification, XGB classification, and support vector classification. When these classification approaches are taken into consideration, the Random Forest Classifier and the XGB Classifier produce the best results. From this point on, XGB will choose it since its performance is superior to that of the random forest classifier. Following this, give careful consideration to the alternative model that is dependent on the image dataset. Convolutional neural networks, sometimes known as CNNs, are techniques that are utilized for the categorization of images [9]. In addition to this approach, the following are some alternative algorithms that will be assessed: Past research indicates that the VGG-3 version will provide more accurate findings. The VGG-3 version will be used for further study. There is also the possibility of using the Keras sequential model for this image classification model. The Keras sequential model can achieve accuracy. Using ensemble learning models that incorporate both image and numerical data can achieve the goal of accurately recognizing lung malignancies. Both models and the approach that has been followed must be considered to accomplish this target. During the discussion of the challenges that need to be overcome, it was revealed that there might be some problems with the pre-processing of the data, but these problems were resolved. To determine the correctness of these models, it is necessary to analyze the predictions made by these models using actual data. To determine whether or not the system is capable of being used in medical settings, the predicted data should be compared from a relevant viewpoint.

4. Results and discussions

4.1. Breast Cancer Detection

The accuracy of the decision tree classifier was in the range of 95.3 %. When the models were applied to test data and recorded on a confusion matrix, the Random Forest Classifier achieved an accuracy rating of 96.7 %. As a result of comparing the accuracy of the random forest classifier to that of the training classifier, it is evident that the random forest classifier is the superior option for testing models. Table 2 below reveals the testing accuracies for breast cancer.

Table 2

Testing Accuracies	
Algorithm	Accuracy (%)
Decision Tree Classifier	95.3
K-Neighbors Classifier	94.2
Logistic Regression	94.0
Random Forest Classifier	96.7

4.2. Brain Cancer Detection

A combination of binary and categorical cross-entropy functions was used in order to arrive at the following consequences: Based on the findings, the categorical cross-entropy function with 23 epochs produced the greatest accuracy (98 %) of all of the methods tested. Table 3 below reveals the accuracy attained by varying the number of epochs and loss functions; moreover, Fig. 6 and Fig. 7 have been seen as metrics of the brain tumor model's accuracy and model loss metrics for brain tumors, respectively.

4.3. Skin Cancer Detection

By the time it reached 30 epochs, the model had an outstanding accuracy rate of 97.8 %, and this was accomplished by utilizing categorical cross-entropy functions. Table 4 below shows the accuracy of the loss function.

Table 3

Accuracy attained by varying the number of epochs and loss functions

Loss Function	Epochs	Accuracy (%)
Binary Cross-entropy	10	96.2
Categorical Cross-entropy	20	97.6
Categorical Cross-entropy	30	98.2

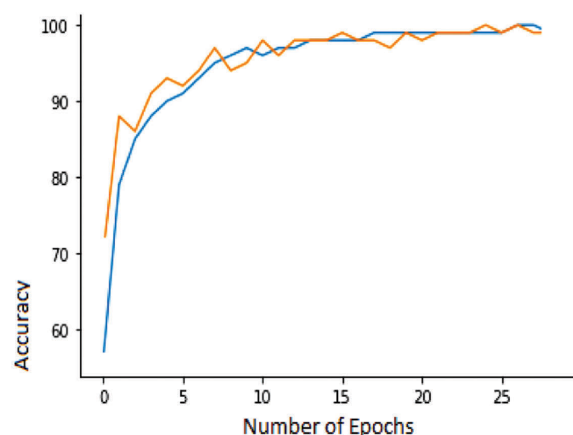


Fig. 6. Metrics of the brain tumor model's accuracy

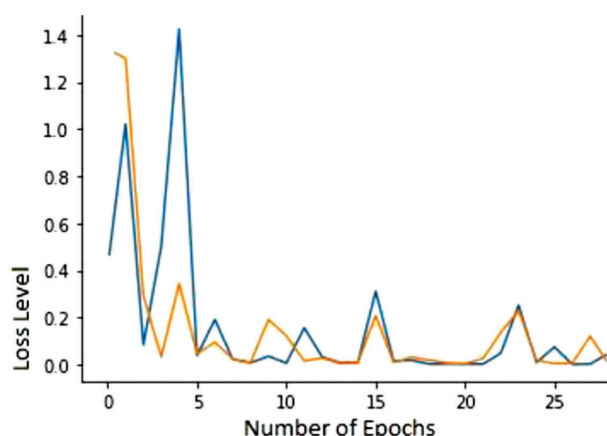


Fig. 7. Model loss metrics for brain tumors

Table 4

Accuracy of loss function

Loss Function	Epochs	Accuracy (%)
Categorical Cross-entropy	10	91.7
Categorical Cross-entropy	20	95.2
Categorical Cross-entropy	30	97.8

4.4. Lung Cancer Detection

The development of machine learning models yielded the findings shown in Table 5 below, with the subsequent table displaying the accuracy of each model. Random Forest Classifier and XGB Classifier are the two algorithms that research may choose to employ because, This study can choose the best and most precise algorithms based on this and the dataset that was utilized as the numerical dataset.

Table 5

Accuracy achieved by the use of several algorithms

Algorithm	Accuracy (%)
Linear Regression	62.0
K-Nearest Neighbors	92.6
XGB Classifier	99.2
Random Forest Classifier	99.2

5. Conclusion

The primary focus of this study is to develop prediction models that achieve a high level of accuracy in predicting the results of real diseases using supervised machine learning methods. The examination of the results suggests that combining multidimensional data with various classification, feature selection, and dimensionality reduction approaches might offer advantageous tools for inference in this particular area. To enhance the grouping methods and increase their ability to anticipate additional aspects, researchers should conduct further research in this area.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Izz K. abboud, Muaayed F. Al-Aawi, Nasir A. Al-Awad. Digital Medical Image Encryption Approach in Real-Time Applications. System Research & Information Technologies. 2024;1:26-32.
2. URL: http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/what_is_bc.
3. Hotko Y.S. Male Breast Cancer: Clinical Presentation, Diagnosis, Treatment. Exp Oncol. 2022;35:303-10.
4. URL: <https://www.biospectrumindia.com/views/21/15300/statistical-analysis-of-breast-cancer-in-india.html>.
5. Malvia S., Bagadi S.A., Dubey U.S., Saxena S. Epidemiology of Breast Cancer in Indian Women. Asia Pac J Clin Oncol. 2019;13:4:289-295.
6. Devi R.D.H., Devi M.I. Outlier Detection Algorithm Combined with Decision Tree Classifier for Early Diagnosis of Breast Cancer. Int. J. Adv. Eng. Tech. 2021;5:2:251-259.
7. Muaayed F. Al-Rawi, Izz K. Abboud, Nasir A. Al-Awad. Novel Approach Using Transfer Deep Learning for Brain Tumor Prediction. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;69;3:81-85.
8. Miller K.D., Ostrom Q.T., C Kruchko., Patil N., Tihan T., Cioffi G., Fuchs H.E., Waite K.A., Jemal A., Siegel R.L., Barnholtz S. Brain and other Central Nervous System Tumor Statistics. A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71;5:381-406.
9. Bienkowski M., Furtner J., Hainfellner J.A. Clinical Neuropathology of Brain Tumors. Handb Clin Neurol. 2022;145:477-534.
10. Lotlikar V.S., Satpute N., Gupta A. Brain Tumor Detection Using Machine Learning and Deep Learning: A Review. Current Medical Imaging. 2022;18;6:1-19.
11. Monika M.K., Vignesh N.A., Kumari C.U. Skin Cancer Detection and Classification Using Machine Learning. Materials Today: Proceedings. 2021;33;7:4266-4270.
12. Fransen M., Karahalios A., Sharma N., English D.R., Giles G.G., Sinclair R.D. Non-Melanoma Skin Cancer in Australia. Med J Aust. 2018;197:565-8.
13. Deinlein T., Richtig G., Schwab C., et al. The Use of Dermatoscopy in Diagnosis and Therapy of Nonmelanocytic Skin Cance. J Dtsch Dermatol Ges. 2021;14:144-51.
14. Ferris G.R., Treadway D.C., Perrewé P.L., Brouer R.L., Douglas C., Sean Lux. Political Skill in Organizations. Journal of Management. 2007;33:290-320.
15. Chaturvedi P., Jhamb A., Vanani M., Nemade V. Prediction and Classification of Lung Cancer Using Machine Learning Techniques. IOP Publishing Ltd, Jaipur, India. 2022;5;3:288-300.
16. Rahman S.P. a. H.Z. A New Method for Lung Nodule Detection Using Deep Neural Networks for CT Images. Int. Conf. on Electrical, Computer and Communication Engineering (ECCE). 2022:1-6.
17. Pehrson N.M. a. A.L.C. Automatic Pulmonary Nodule Detection Applying Deep Learning or Machine Learning Algorithms to the LIDC-IDRI Database. A Systematic Review Diagnostics. 2020;4;11:659-669.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. Принята к публикации: 25.03.2025.

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: 20.02.2025. Accepted for publication: 25.03.2025.

К.В. Коваль, А.С. Токарев, А.А. Каниболоцкий, О.Л. Евдокимова, А.А. Гринь

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАСТАЗА АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ РАДИОХИРУРГИИ НА АППАРАТЕ «ГАММА-НОЖ». ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва

Контактное лицо: Константин Владимирович Коваль, e-mail: KovalKV@sklif.mos.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Выявить и описать морфологические изменения в ткани метастаза аденокарциномы легкого в головной мозг после предоперационного радиохирургического облучения на аппарате «Гамма-нож».

Материал и методы: Проанализирован случай неoadьювантной стереотаксической радиохирουργии на аппарате Leksell Gamma Knife Icon, выполненной пациентке 63 лет с множественным метастатическим поражением головного мозга и наличием крупного метастаза аденокарциномы легкого в правой лобной доле. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводились на материале, полученном в результате последующего микрохирургического удаления метастаза в правой лобной доле. Анализ отсканированных изображений производили с применением программы NDP.view2 программного обеспечения Image Viewing software (© Hamamatsu Photonics K.K.).

Результаты: При гистологическом и ИГХ-исследовании верифицирован метастаз аденокарциномы легкого в головном мозге (TTF-I+, ROS-), с морфологическими характеристиками в виде коагуляционного некроза, васкулопатии, наличия измененных кровеносных сосудов с повреждением эндотелия, присутствия пораженных клеток с пикнотизированными ядрами, островков коагуляционного некроза с сохранными участками аденокарциномы. Несмотря на описательные характеристики ранних постлучевых изменений, вызванных, очевидно, радиохирургическим воздействием, конкретный механизм постлучевых реакций, происходящих в церебральных метастазах, еще предстоит понять, в том числе с проведением серии наблюдений, в частности, с последующим анализом ультрамикроскопических находок, полученных при электронной микроскопии.

Ключевые слова: внутримозговые метастазы, неoadьювантная радиохирουργия, стереотаксическая радиохирουργия, иммуногистохимия, молекулярно-генетическое исследование, гамма-нож

Для цитирования: Коваль К.В., Токарев А.С., Каниболоцкий А.А., Евдокимова О.Л., Гринь А.А. Патоморфологические изменения клеточных структур церебрального метастаза аденокарциномы легкого после неoadьювантной радиохирουργии на аппарате «Гамма-нож». Описание клинического случая // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 90–98. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-90-98

DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-90-98

K.V. Koval, A.S. Tokarev, A.A. Kanibolotskiy, O.L. Evdokimova, A.A. Grin

Pathomorphological Changes in Cell Structures of Cerebral Metastasis of Lung Adenocarcinoma after Neoadjuvant Gamma Knife Radiosurgery. A Case Report

N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid, Moscow, Russia

Contact person: K.V. Koval, e-mail: KovalKV@sklif.mos.ru

ABSTRACT

Purpose: To identify and describe morphological changes in the cells of lung adenocarcinoma metastasis to the brain after preoperative (neoadjuvant) Gamma Knife radiosurgery.

Material and methods: A 63-year-old female patient with brain metastases of lung adenocarcinoma including large metastasis in the right frontal lobe. Neoadjuvant stereotactic radiosurgery was performed by Leksell Gamma Knife Icon. Histological and immunohistochemical studies were performed after microsurgical removal of the metastasis in the right frontal lobe. The analysis of scanned images was performed using the NDP.view2 program of the Image Viewing software (© Hamamatsu Photonics K.K.).

Results: The result of histological and immunohistochemical studies is TTF-I+, ROS- lung adenocarcinoma. The most significant changes were coagulation necrosis, vasculopathy, altered blood vessels with endothelial damage, affected cells with pyknotic nuclei, and islets of coagulation necrosis with cells of adenocarcinoma. Despite the descriptive characteristics of early post-radiation changes, apparently caused by radiosurgical exposure, the specific mechanism of post-radiation reactions occurring in malignant cells of cerebral metastases remains to be understood. It is necessary to include the series of cases, in particular, with subsequent analysis of ultramicroscopic findings obtained by electron microscopy.

Keywords: cerebral metastases, neoadjuvant radiosurgery, stereotactic radiosurgery, immunohistochemistry, molecular genetic testing, gamma knife

For citation: Koval KV, Tokarev AS, Kanibolotskiy AA, Evdokimova OL, Grin AA. Pathomorphological Changes in Cell Structures of Cerebral Metastasis of Lung Adenocarcinoma after Neoadjuvant Gamma Knife Radiosurgery. A Case Report. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):90–98. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-90-98

Введение

Стереотаксическая радиохирургия на аппарате «Гамма-нож» устойчиво показала свою эффективность при лечении внутримозговых метастазов, став неотъемлемым методом, прописанным во многих клинических рекомендациях [1–10]. Согласно данным Leksell Gamma Knife® Society, на сегодняшний день в мировой клинической практике на аппарате Гамма-нож получили лечение уже более 800 тыс. пациентов с внутримозговыми метастазами [11]. Исследования, посвященные морфологическому изучению эффектов радиохирургии внутримозговых метастазов, малочисленны, имеются данные о большей эффективности предоперационной (неоадьювантной) СРХ при облучении внутримозговых метастазов в сравнении с облучением послеоперационной полости. При этом механизм постлучевой реакции вследствие стереотаксической радиохирургии (СРХ), который обеспечивает высокий уровень локального контроля опухолевого роста, изучен недостаточно [12–18].

Согласно текущим рекомендациям, у пациентов с единичными церебральными метастазами предпочтение отдается микрохирургическому вмешательству, поскольку существует необходимость элиминации масс-эффекта [1]. Микрохирургическая техника применяется для удаления метастазов более 4 см в диаметре, а также метастазов, расположенных в непосредственной близости к эloquentным структурам [1, 19]. Риск локального рецидива после микрохирургической резекции внутримозговых метастазов может достигать 50 % [20]. По причине высокой частоты рецидивов после хирургической резекции опухоли, National Comprehensive Cancer Network внесло в клинические рекомендации проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде, в этом мнении сходятся и другие авторы [21, 22]. Однако результаты проведенных ретроспективных исследований демонстрируют сложившуюся тенденцию к переходу в сторону стереотаксической радиохирургии вместо облучения всего головного мозга (ОВГМ), в частности, этой проблеме было посвящено рандомизированное исследование Intergroup N107C [19, 26–28].

Стереотаксическая радиохирургия все же иногда применяется в послеоперационном периоде для облучения послеоперационного ложа удаленной опухоли с целью снижения риска локального рецидива. Patchell et al приводят данные о риске локального рецидива с частотой в 46 % в области ранее удаленного посредством микрохирургической техники церебрального метастаза у пациентов с единичным метастатическим поражением, которые не получали после операции лучевое лечение [26]. Aoyama et al приводят данные о частоте рецидивов в 27,5 % в области удаленного метастаза в срок до 12 мес после проведенной стереотаксической радиохирургии без последующей микрохирургии [27].

Согласно данным отечественных специалистов – А.В. Голанова, С.М. Банова – проведение радиохирургии, в сравнении с облучением всего головного мозга, позволяет существенно улучшить показатель локального контроля и увеличить общую выживаемость пациентов с внутримозговыми метастазами [28, 29]. Предоперационная СРХ имеет ряд преимуществ, одним из которых является наличие четко оконтуренного целевого объема опухоли, неизменное кровоснабжение опухоли, повышение уровня абластичности проводимой операции и, как следствие, повышение уровня локального контроля опухолевого роста. Также существующая возможность эскалации дозы облучения тоже может явиться позитивной характеристикой СРХ, поскольку оперативное вмешательство проводится вскоре после облучения. По дан-

ным Ветловой Е.Р. и соавт., применение радиохирургии за 12–24 ч до выполнения хирургического вмешательства сопряжено со снижением постлучевой токсичности и улучшением локального контроля [19].

В исследовании Patel et al сравнивались исходы лечения у 180 пациентов с внутримозговыми метастазами, которым проводилась пред- или послеоперационная стереотаксическая радиохирургия. Выявлены схожие показатели общей выживаемости, однако, в группе пациентов, перенесших стереотаксическое облучение послеоперационной полости, в отличие от пациентов, которым проводилась неоадьювантная СРХ, выше риск развития лептоменингеальной диссеминации в течение ближайших 2 лет (16,6 % против 3,2 %; $p=5,010$) и симптомного радионекроза (16,4 % против 4,9 %) [14].

В исследовании Szeifert et al предпринята попытка изучения гистопатологических изменений и проведение иммуногистохимического исследования в группе пациентов с внутримозговыми метастазами после радиохирургии [13]. Полученные результаты соотносятся с результатами исследований других авторов и характеризуются тремя основными группами изменений – изменениями острого типа, подострого типа, хронические и формирующиеся в срок от 1 до 30 мес [12, 13].

Основываясь на результатах тех упомянутых исследований, в которых обозначена большая эффективность предоперационного облучения крупных единичных внутримозговых метастазов, нами изучено клиническое наблюдение пациентки 63 лет, у которой выявлено множественное метастатическое поражение головного мозга с наличием крупного внутримозгового метастаза рака легкого: вначале проведена неоадьювантная СРХ с последующим хирургическим удалением наиболее крупного церебрального метастаза, представлены результаты патоморфологического исследования.

Материал и методы

Пациентка 63 лет с периферическим раком верхней доли правого легкого, осложнившимся метастатическим поражением головного мозга с наличием нескольких внутримозговых очагов (всего 8) и наиболее крупного очага в правой лобной доле размерами 28,5×39×39,5 мм и выраженным перифокальным отеком. Объем метастазов составил от 0,023 см³ до 24,6 см³. Наиболее крупный очаг в правой лобной доле облучен в объеме предоперационного облучения на аппарате Leksell Gamma Knife Icon с поглощенной дозой 12 Гр, с последующим его микрохирургическим удалением на 4-е сут после СРХ, другие внутримозговые метастазы облучены в радиохирургических дозах. Образцы тканей для исследования получены в результате хирургической резекции опухоли, находившейся в пределах радиохирургической мишени с применением безрамной нейронавигации. Резецированные образцы опухоли фиксировали в 10 %-ом растворе нейтрального формалина, с последующей проводкой в вакуумном гистопроцессоре, заливкой в парафиновые блоки, микротомированием. Проводили гистологическое, иммуногистохимическое исследование. Анализ отсканированных изображений гистологических препаратов проводили в офисе программы NDP.view2 программного обеспечения Image Viewing software (© Hamamatsu Photonics K.K.).

Описание клинического случая

Анамнез

Заболевание манифестировало в марте 2022 г. парциальными судорожными приступами в левых конечностях

на фоне стресса и физического переутомления. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной вскоре после проявления клинической симптоматики, выявили признаки единичных кистозно-солидных образований правых теменной и лобной долей, а также левой затылочной доли с перифокальным отеком. При онкопоиске, по данным рентгеновской компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением от 27.04.2022, 30.05.2022 г: в S3-сегменте правого легкого выявлено объемное образование мягкотканной плотности, с четкими неровными контурами, с включениями кальция, с тяжами к плевре, размерами $20 \times 14 \times 12$ мм, с увеличением бифуркационных лимфатических узлов. Ввиду нарастания неврологической симптоматики и необходимостью как можно более срочного нейрохирургического вмешательства биопсия новообразования в правом легком не проводилась. В клинической картине заболевания отмечена очаговая симптоматика в виде слабости в левых конечностях, парез 3 балла проксимально и 1 балл дистально в правой руке, 4 балла в левой ноге, эпизоды фокальных тоникоклонических судорог без генерализации.

С указанными жалобами пациентка направлена НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, где проведен нейроонкологический консилиум: учитывая размеры метастаза в правой лобной доле ($24,6 \text{ см}^3$), положительный результат предоперационного облучения по данным мировой литературы и отечественных исследователей, а также необходимость гистологической верификации, с целью дальнейшего противоопухолевого лечения, принято решение о проведении комбинированного лечения. Первым этапом 27.05.2022 выполнено радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож наиболее крупного метастаза в режиме предоперационного облучения с предписанной дозой (ПД) 12 Гр, оставшихся метастазов – в радиохирургических дозах (ПД 18–24 Гр), (рис. 1). Результат МРТ головного мозга с контрастным усилением от 27.05.2022 (перед СРХ), (рис. 1): супратенториально, в веществе головного мозга определяются многочисленные очаги, активно накапливающие кон-

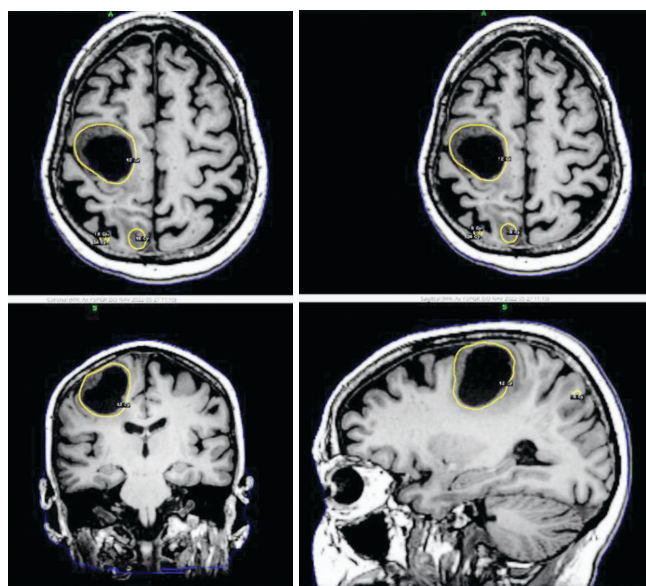


Рис. 1. Планирование радиохирургических мишеней в окне программы Gamma plan, желтый контур – линия изодозы облучения радиохирургической мишени при ПД 12–24 Гр

Fig. 1. Planning of radiosurgical targets in the Gamma plan program. The yellow contour corresponds to the isodose line of the radiosurgical target PD 12–24 Gy

трастный препарат, с четким, ровным контуром, в количестве не менее 8 шт., следующей локализации и размеров: в правой лобной доле, кистозно-солидной структуры, размерами $28,5 \times 39 \times 39,5$ мм. В перифокальном веществе отек, толщиной до 8 мм – в правой теменной доле, размерами $20 \times 22,5 \times 23,5$ мм, в перифокальном веществе признаки отека, толщиной до 19,5 мм – в правой теменной доле, 2 очага, латеральнее от выше описанного очага, расположенный конвексально, размерами $4 \times 4,5 \times 5,5$ мм, и ниже, парасагиттально, $5 \times 2,5 \times 3,5$ мм – в структуре левой верхней лобной извилины, милиарный очаг, размером $1,5 \times 2,5 \times 1,5$ мм – в правой лобной доле, 2 очага, диаметром до 4 мм и $4,5 \times 4 \times 4$ мм – на границе левой затылочной и височной долей, $17 \times 12,5 \times 13,5$ мм. В перифокальном веществе минимальный отек, толщиной до 4,5 мм. Объем метастазов составил от $0,023 \text{ см}^3$ до $24,6 \text{ см}^3$.

31.05.22 (4-е сут после СРХ) выполнен второй этап нейрохирургического лечения – костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-височной области, удаление внутримозговой опухоли правой лобной доли с использованием нейронавигации под нейрофизиологическим мониторингом. Послеоперационный период протекал без осложнений: по данным послеоперационной компьютерной томографии головного мозга в зоне проведенной операции без осложнений (рис. 2).

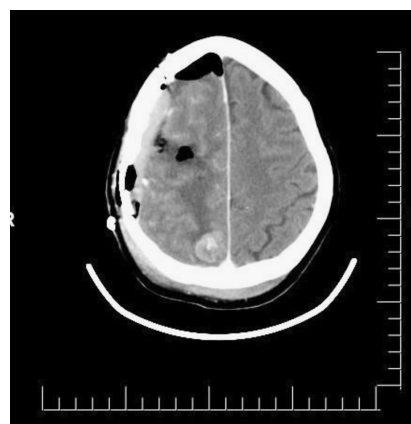


Рис. 2. КТ головного мозга на 1-е сут после операции. Визуализируется послеоперационная полость, практически не контрастируется зона удаленной опухоли, без геморрагических осложнений

Fig. 2. CT brain on the first day after surgery. The postoperative cavity is visualized, the area of the removed tumor is practically not contrasted, without hemorrhagic complications

МРТ головного мозга с контрастным усилением от 09.06.22 (10 сут после операции), (рис. 3): послеоперационные изменения в правой лобной доле с накоплением контрастного препарата по периферии ложа удаленной опухоли. Многочисленные патологические образования головного мозга суб- и супратенториальной локализации, в сравнении с предыдущим исследованием отмечается уменьшение некоторых ранее облученных очагов.

На рис. 4 приведена собирательная таблица, отражающая основные характеристики внутримозговых метастазов, подвергнутых радиохирургии, и динамику их волюметрических (т.е. объемных) характеристик (выраженных в см^3). Представлены данные объема каждого облученного очага на момент СРХ и на 10-е сут после операции по результату топометрической МРТ головного мозга от 09.06.2022 г. На момент выписки из стационара, как следует из таблицы, абсолютно все облученные внутримозговые метастазы демонстрируют признаки уменьшения их объемов, что отражает уже

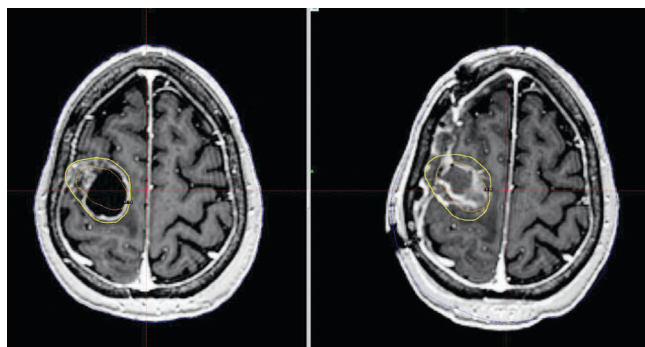


Рис. 3. Данные МРТ головного мозга на момент СРХ (слева) и на 10-е сут после операции (справа) в окне программы Gamma plan. Акцент сделан на область среза наиболее крупного очага в правой лобной доле, проекция желтой линии изодозы в данном случае отражает исходные размеры очага, отмечается сокращение зоны очага патологического накопления контраста, регресс масс-эффекта

Fig. 3. MRI brain it the moment of SRS (left) and on the 10th day after the operation (right) in the Gamma plan program. The emphasis is on the section area of the largest lesion in the right frontal lobe, the projection of the yellow isodose line in this case reflects the initial size of the lesion, a reduction in the zone of the pathological accumulation of contrast is noted, regression of the mass effect

запустившийся процесс регресса облученных очагов. В таблице также приведены сведения о минимальной дозе облучения в точке опухоли, максимальной дозе (в Гр (Gy). TMR 10 (Tissue Maximum Ratio) – алгоритм, по которому производится расчет дозы (данный алгоритм применим при реализации стереотаксической радиохирургии на аппарате Гамма-нож, без учета плотности

Sklifosovsky Radiosurgery Center

Leksell GammaPlan® 11.3.1

Sklifosovsky Radiosurgery Center
Measurements

Leksell GammaPlan® 11.3.1

Patient:-22
Diagnosis: Metastases - multiple
Diagnosis Code: R1802
Print Date:
Operator: Evdokimova/Koval/Tokarev

Sh...va, N.

Volumes

Name	Volume	Min	Max	Mean	Int.Dose	Comment
1_LPD	24.267 cm³	10.3 Gy	24.1 Gy	16.6±2.8 Gy	403.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
1_LPD_09/06/2022	17.687 cm³	5.3 Gy	24.1 Gy	16.6±3.6 Gy	293.4 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
2_LPD	5.770 cm³	15.8 Gy	36.0 Gy	25.3±4.5 Gy	146.2 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
2_LPD_09/06/2022	3.814 cm³	15.7 Gy	36.0 Gy	27.3±4.2 Gy	104.2 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
3_LPD	0.041 cm³	22.6 Gy	30.1 Gy	27.8±1.4 Gy	1.1 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
3_LPD_09/06/2022	0.045 cm³	15.7 Gy	30.1 Gy	22.5±3.8 Gy	1.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
4_LOS	1.661 cm³	17.4 Gy	33.9 Gy	25.4±3.3 Gy	42.2 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
4_LOS_09/06/2022	1.003 cm³	19.7 Gy	33.9 Gy	26.8±3.1 Gy	26.8 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
5_LFS	0.023 cm³	19.8 Gy	28.6 Gy	26.2±1.6 Gy	0.6 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
5_LFS_09/06/2022	0.040 cm³	14.8 Gy	28.6 Gy	24.4±3.0 Gy	1.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
6_LFS	0.041 cm³	18.9 Gy	27.8 Gy	25.1±1.5 Gy	1.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
6_LFS_09/06/2022	0.034 cm³	16.7 Gy	27.8 Gy	24.3±2.5 Gy	0.8 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
7_LOD	0.045 cm³	21.0 Gy	26.9 Gy	24.7±1.2 Gy	1.1 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
7_LOD_09/06/2022	0.026 cm³	19.9 Gy	26.9 Gy	24.8±1.3 Gy	0.6 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
8_LFS	0.003 cm³	23.8 Gy	26.7 Gy	26.0±0.4 Gy	0.1 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10
8_LFS_09/06/2022	0.001 cm³	25.8 Gy	26.7 Gy	26.4±0.2 Gy	0.0 mJ	Plan = Plan1 Dose algorithm = TMR 10

Рис. 4. Сводная таблица основных характеристик облученных внутримозговых метастазов на момент облучения и по данным топометрической МРТ на 10-е сут после операции (09.06.2022), скриншот окна программы Gamma plan. Абсолютно все облученные внутримозговые метастазы демонстрируют признаки уменьшения их объемов

Fig. 4. Summary table of the main characteristics of irradiated intracerebral metastases at the time of irradiation and according to navigation MRI on the 10th day after surgery (06/09/2022). Screenshot of the Gamma plan program window. Absolutely all irradiated cerebral metastases show signs of a decrease in their volumes

тканей) [30]. Сокращения типа 1_LPD (Lobus Parietalis Dexter), 2_LFS_09/06/2022 (Lobus Frontalis Sinister) – обозначения мишеней с волнометрическими параметрами, используемые в соответствии со стандартизированной номенклатурой, принятой в радиохирургии [31].

В неврологическом статусе пациентки отмечено нарастание (более выраженной) силы в левых конечностях, в целом без отрицательной динамики. Пациентка выписана из стационара с положительной динамикой на 11-е сутки после операции (период пребывания в стационаре: с 30.05.2022 по 10.06.2022). Оценка состояния по шкале Карновского на момент выписки – 80 баллов.

Для выявления генетических мутаций были назначены молекулярно-генетические исследования по назначенным маркерам: определение мутаций в 18, 19, 20, 21 экзонах гена EGFR, определение мутаций в 15 экзоне гена BRAF. При исследовании полученного образца ДНК не выявлено активирующих мутаций в 18, 19, 20 и 21 экзонах гена EGFR, ассоциирующихся с высокой чувствительностью к терапии таргетными препаратами. При исследовании полученного образца ДНК не выявлено активирующих мутаций в 15 экзоне гена BRAF, ROS-.

Результаты

В изготовленных гистологических препаратах обнаружены фрагменты ткани головного мозга с ростом злокачественного новообразования, представленного участками солидного роста, с крибриформными структурами, построенными из атипичных эпителиальных клеток с выраженным ядерным полиморфизмом, соответствующие метастазу аденокарциномы в головной мозг, с учетом клинических данных, наиболее вероятно – метастазу аденокарциномы легкого (рис. 5–17).

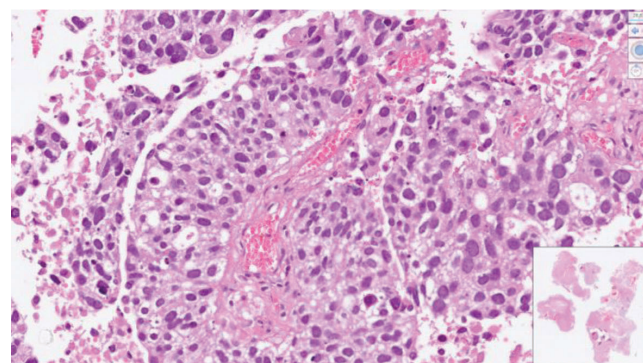


Рис. 5. Ткань удаленного метастаза после облучения. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×400

Fig. 5. Tissue of the removed metastasis after irradiation. Hematoxylin and eosin staining, magnification ×400

При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) выявлена экспрессия TTF-1, отсутствие экспрессии PD-L1 (TS <1 % опухолевых клеток), опухоль ALK-негативная, ROS1-негативная. Таким образом, результаты гистологического и ИГХ-исследований свидетельствуют о метастазе аденокарциномы легкого в головной мозг.

На рис. 6, 8 представлены результаты ИГХ-исследования. Так, в результате ИГХ-исследования на TTF-1 (Thyroid Transcription Factor-1) выявлена выраженная диффузная ядерная экспрессия в опухолевых клетках, что позволяет сделать вывод о природе источника метастаза – метастаз аденокарциномы легкого, TTF-1 позитивной, в головной мозг (рис. 6).

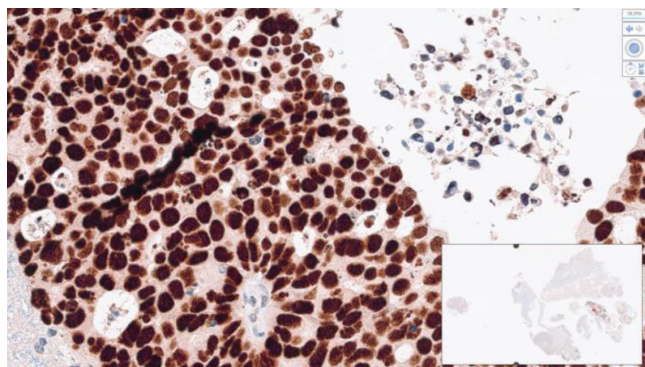


Рис. 6. ИГХ -исследование на TTF-1. Визуализируется выраженная ядерная экспрессия во всех клетках. Увеличение $\times 400$

Fig. 6. IHC study of TTF-1. Strong nuclear expression is visualized in all cells. Magnification $\times 400$

Метастатическую природу образования в мозге подтверждает и выраженный периваскулярный характер злокачественного роста с фибриноидным некрозом сосудистой стенки (рис. 7).

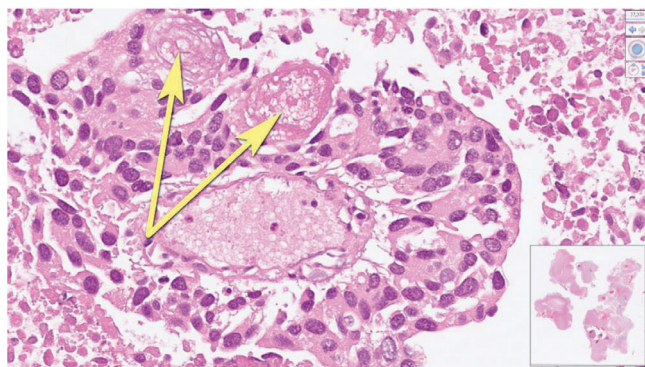


Рис. 7. Ткань удаленного метастаза после облучения. Периваскулярный характер роста. Фибриноидный некроз стенки (указано стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 7. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Perivascular growth pattern. Fibrinoid necrosis of the wall (indicated by arrows). Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$

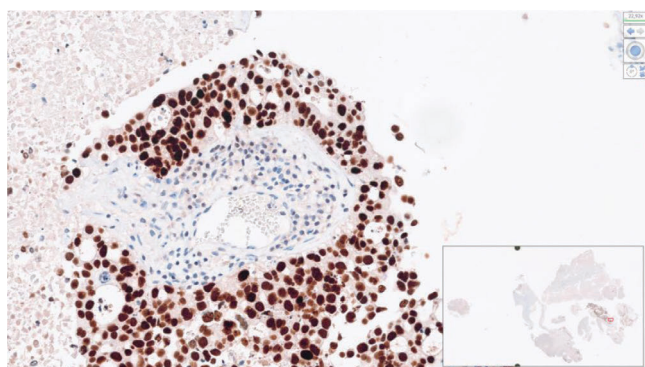


Рис. 8. Периваскулярный характер злокачественного роста (с TTF-1 ядерной экспрессией)

Fig. 8. Perivascular nature of malignant growth (with TTF-1 nuclear expression)

Морфологические особенности изменений в облученной ткани метастаза после радиохирургии были представлены, в основном, гистологическими реакциями острого и подострого типов, что ранее описано в работах Szeifert et al, (рис. 5–17) [13].

Острые изменения в облученной ткани метастаза

Острые изменения в облученной ткани метастаза характеризовались резко выраженными некротическими изменениями, а зона коагуляционного некроза имела четкие границы, которые соответствовали объему, находившемуся в пределах 50 %-ой линии изодозы (сопоставление данных границ произведено методом интраоперационной безрамной нейронавигации). В центральной зоне резецированной ткани метастаза преобладали бесструктурные гомогенные эозинофильные массы с включением остаточных элементов опухолевой ткани (рис. 9–10).

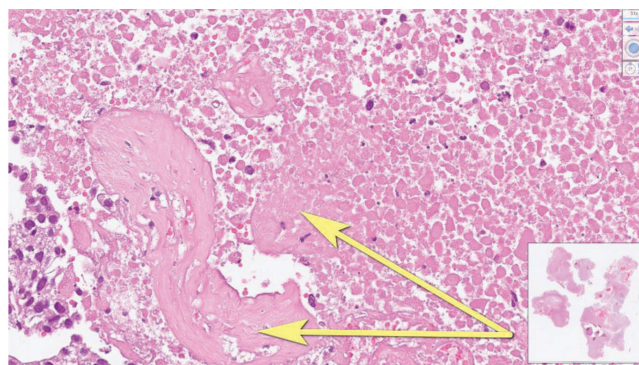


Рис. 9. Ткань удаленного метастаза после облучения. Коагуляционный некроз (указано стрелками), участок опухолевой ткани на периферии. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 9. Tissue of the removed metastasis after irradiation. Coagulation necrosis (indicated by arrows), a section of tumor tissue on the periphery. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

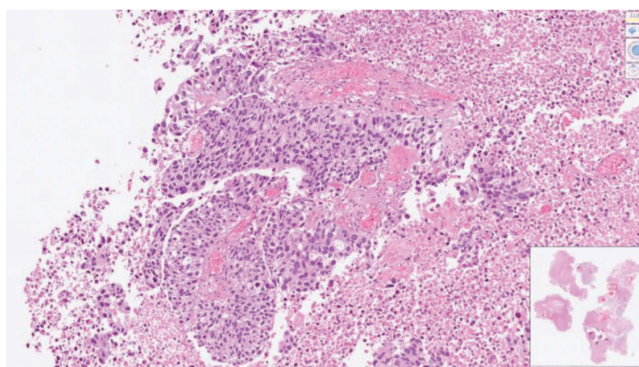


Рис. 10. Ткань удаленного метастаза после облучения. Участки опухолевой ткани в зоне некроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 10. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Areas of tumor tissue in the necrosis zone. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

Изменения подострого типа

Изменения подострого типа характеризовались наличием зоны иммунного ответа на периферии некроза, представленной, в основном, макрофагами с выраженной фагоцитарной активностью (рис. 11).

Морфологические изменения сосудов

При изучении различных участков ткани облученного метастаза внимание исследователей привлекают изменения кровеносных сосудов, представленные многочисленными сосудами с облитерированными просветами за счет выраженного утолщения стенок, с признаками гипертрофии мышечного слоя, а также инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками по типу

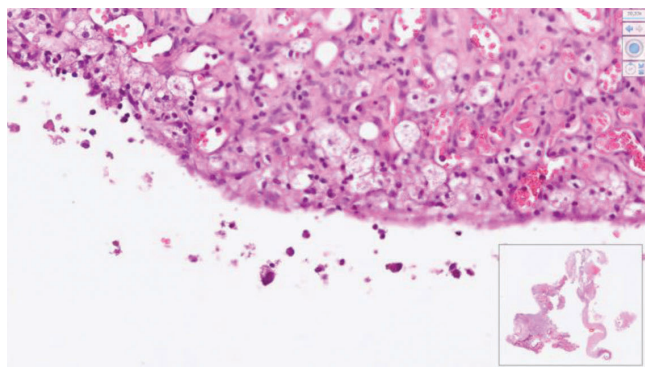


Рис. 11. Ткань удаленного метастаза после облучения. Многочисленные макрофаги по периферии зоны некроза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 11. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Numerous macrophages at the periphery of the necrosis zone. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

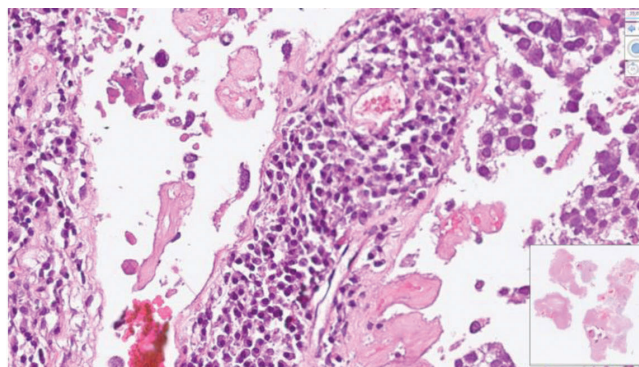


Рис. 14. Ткань удаленного метастаза после облучения. Стенка сосуда с лимфоплазматической инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 14. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Vessel wall with lymphoplasmacytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

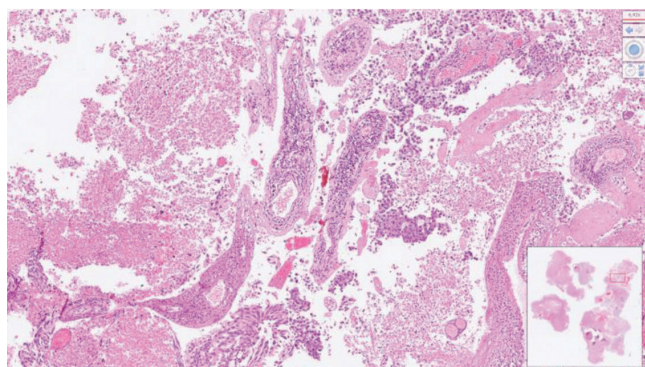


Рис. 12. Ткань облученного метастаза. Сосуды с облитерацией просвета и воспалительной инфильтрацией стенок. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$

Fig. 12. Irradiated metastasis tissue. Vessels with lumen obliteration and inflammatory infiltration of the walls. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$

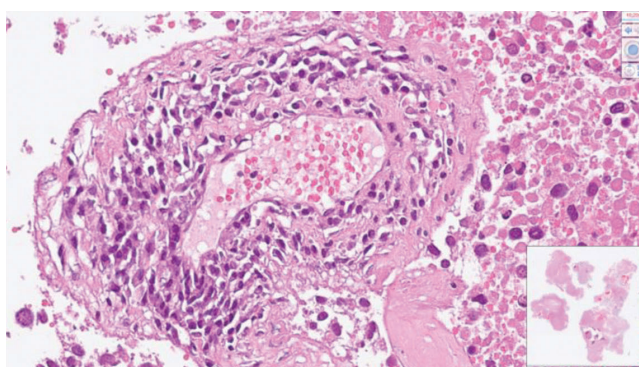


Рис. 15. Ткань удаленного метастаза после облучения. Стенка сосуда с лимфоплазматической инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 15. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Vessel wall with lymphoplasmacytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

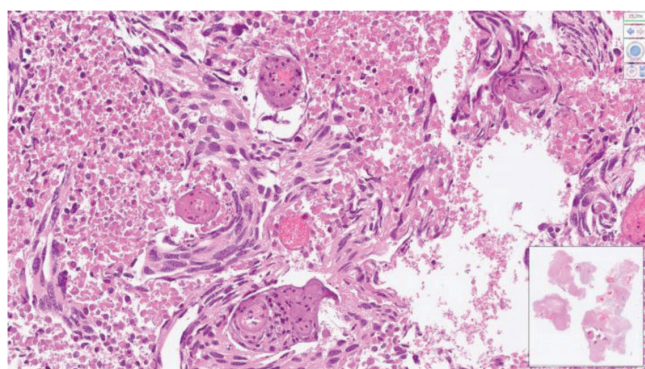


Рис. 13. Изменения сосудов, похожие на последствия электроволнового повреждения при интраоперационной коагуляции тканей. Увеличение $\times 50$

Fig. 13. Changes in vessels similar to the consequences of electric wave damage during intraoperative tissue coagulation. Magnification $\times 50$

васкулита (рис. 12–15). Местами картина напоминает изменения сосудов, которые нередко наблюдаются при электроволновом повреждении, являющегося следствием интраоперационной коагуляции тканей (рис. 13).

Таким образом, при изучении гистологической картины в представленных препаратах отмечается гетерогенная группа изменений в сосудах, наступивших при радиохirurgическом воздействии. Стоит отметить, что подобные изменения в контрольных образцах тканей, согласно данным исследования Szeifert et al, не наблюдались [12, 13].

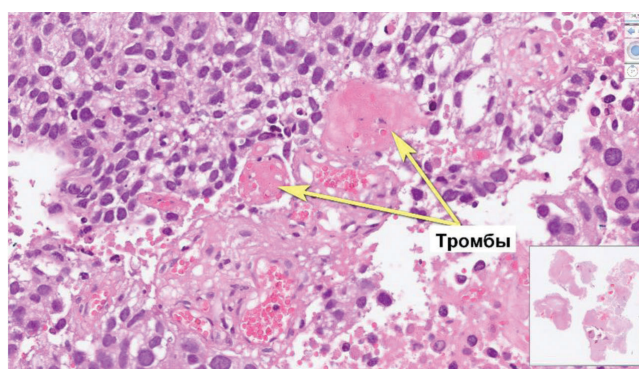


Рис. 16. Ткань удаленного метастаза после облучения. Просветы сосудов с фибриновыми тромбами (отмечены стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 16. Tissue of a remote metastasis after irradiation. Lumens of vessels with fibrin thrombi (marked with arrows). Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

Необходимо включение большего количества образцов наблюдений и подробное их описание, а более подробно изменения, происходящие в клетках облученных метастазов, возможно будет объяснить с позиции применения ультраструктурных исследований с использованием электронной микроскопии.

Обсуждение

Метастатическое поражение головного мозга является наиболее частой из всех встречающихся нозо-

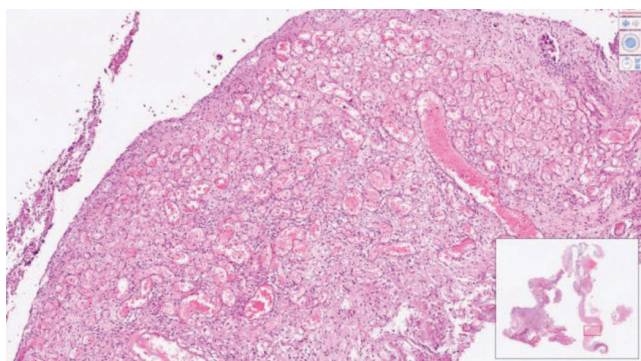


Рис. 17. Очаговая микроваскулярная пролиферация с многочисленными незрелыми капиллярами, увеличение $\times 100$

Fig. 17. Focal microvascular proliferation with numerous immature capillaries, magnification $\times 100$

логических форм внутримозговых опухолей, та же закономерность прослеживается и в когорте пациентов, проходящих радиохирургическое лечение. В связи с распространением метода своевременной диагностики (магнитно-резонансная томография головного мозга), маршрутизацией онкологических пациентов, а также с высокой эффективностью проводимого радиохирургического лечения внутримозговых метастазов, в поле зрения нейрохирургов попадает все меньше пациентов, которым необходимо транскраниальное вмешательство. Поэтому, по нашему мнению, так немного известно о патоморфологических механизмах радиохирургического эффекта для злокачественных новообразований, чем и объясняется скудность описанных в литературе данных.

Стоит помнить, что хирургическое лечение может быть показано пациентам, находящимся в приемлемом функциональном статусе, и обычно проводится для солитарных и хирургически доступных очагов. Поэтому, учитывая, что пациенты с внутримозговыми метастазами часто находятся в неудовлетворительном общем состоянии здоровья, а также потому, что метастазы часто бывают множественными, в ряде случаев радиохирургия часто является предпочтительным вариантом. Кроме того, поскольку метастазы обычно хорошо отграничены, они являются оптимальной радиохирургической мишенью. В ряде публикаций продемонстрировано, что радиохирургия является эффективным методом для лечения метастазов в головной мозг с различными гистологическими подтипами, а также и при множественных метастазах и рецидивах [1–10, 12, 32, 33].

Одним из известных свойств, приписываемым ионизирующему излучению, является повреждение ДНК в клетках с активным митотическим процессом. Наблюдаемые в нашем случае изменения в зоне радиохирургического воздействия вполне могут укладываться в эту картину [34, 35]. Относительно реакции и повреждения сосудов в ткани метастазов после облучения стоит упомянуть о том, что клетки эндотелия капилляров являются одними из самых радиационно-уязвимых элементов [36–38]. Кроме того, ионизирующее излучение повреждает фибринолитическую активность ферментных систем и инициирует иммунный ответ, который в свою очередь может проявиться в виде аутоиммунного васкулита [12, 37].

Эффект радиохирургии реализуется несколькими механизмами. Во-первых, инициируется коагуляционный некроз и повреждение сосудов в опухолевой ткани. Во-вторых, повышается уровень апоптоза в клетках злокачественной опухоли. Однако для понимания патологических, патофизиологических, и радиобиологических механизмов достоверных данных и исследований недостаточно [12, 37, 38].

Иные механизмы повреждений и изменений включают в себя микрокровоизлияния, кальцификацию, фиброз, кистозную трансформацию. Микроваскулярная пролиферация в фокусах некрозов в их микроокружении описана в некоторых исследованиях [12, 27].

Прямое повреждение клеток может быть обусловлено повреждением самой ДНК посредством ионизирующего излучения, что в результате приводит к гибели клеток в начале следующего клеточного цикла – апоптозу. Именно это объясняет тот факт, что быстро пролиферирующие опухоли с высокой митотической активностью, к которым относятся метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, наиболее рано реагируют на облучение, в отличие от медленно растущих доброкачественных опухолей с низкой митотической активностью. Новообразования без пролиферативной активности, такие как артериовенозные мальформации, реагируют на облучение с еще более длительной задержкой. По мнению Szeifert, «сосудистые эффекты» радиохирургии проявляются за счет модификации стенки сосуда. Радиохирургические дозы обычно не влияют на нормальные сосуды головного мозга [39–41]. Однако сосуды опухолей или сосудистых мальформаций обладают относительной чувствительностью к радиации по сравнению с нормальными окружающими или питающими артериями [40–45].

Патофизиологический механизм, инициируемый вскоре после радиохирургического воздействия, вызывает воспалительную реакцию в ткани метастазов, при этом воздействие происходит сразу на несколько радиационно-уязвимых звеньев, таких как сами опухолевые клетки и эндотелий сосудов. Ионизирующее излучение может повреждать гематоэнцефалический барьер, способный пропускать клеточные элементы в кровь, в особенности лейкоциты, которые проникают сквозь стенку сосуда и инфильтрируют окружающую опухоль мозговую ткань. Возможно, роль макрофагов заключается в элиминации некротизированных фрагментов тканей и ограничении зоны воспалительной реакции, вызванной сфокусированным облучением. Альтернативным потенциальным механизмом может быть прямое стимулирующее действие облучения на иммунологические системы, которое, например, наблюдается после облучения АВМ [16, 46–47].

Заключение

Хотя достоверные признаки причинно-следственной связи в настоящей работе не установлены, но довольно быстрая воспалительная реакция, выраженная массивная васкулопатия, которые наблюдались в тканевых фрагментах, заставляют рассматривать их как ранние постлучевые эффекты, связанные именно с радиохирургией. Стоит отметить, что описанные в настоящей работе изменения возникали преимущественно в срок до 1 недели в рамках предоперационного облучения. Возможно, эти механизмы и связаны с большей эффективностью неоадьювантной СРХ в сравнении с послеоперационным облучением крупных внутримозговых метастазов. В приведенных в нашем исследовании необратимых изменениях ткани метастаза, опухолевых сосудах, реализуется абластический эффект, что, по нашему мнению, может объяснять лучший эффект неоадьювантной СРХ в сравнении с облучением послеоперационной полости.

Предполагаем, что углубленная и систематизированная информация, способная более детально объяснить тонкие и ультраструктурные механизмы, лежащие в основе опухолевого ответа на радиохирургию, может быть получена при дальнейших исследованиях, в частности, при использовании данных электронной микроскопии, что найдет отражение в наших последующих работах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек: Клинические рекомендации. М., 2020. Электронный ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/534_2 (Дата обращения 19.11.2024) [Secondary Malignant Neoplasm of the Brain and Meninges: Clinical Guidelines. Moscow Publ., 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/534_2 (Accessed 11/19/2024) (In Russ.)].
2. Банов С.М., Голанов А.В., Долгушин М.Б., Бекашев А.Х., Ветлова Е.Р., Дургарян А.А. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018. Т.1. №3. С. 75-84 [Banov S.M., Golanov A.V., Dolgushin M.B., Bekyashev A.Kh., Vetlova Ye.R., Durgaryan A.A. Metastatic Brain Damage: Current Clinical Guidelines. *Onkologicheskii Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Oncology Journal: Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2018;1;3:75-84 (In Russ.)]. doi: 10.37174/2587-7593-2018-1-3-75-84.
3. Chao S.T., De Salles A., Hayashi M., Levivier M., Ma L., Martinez R., Paddick I., Régis J., Ryu S., Slotman B.J., Sahgal A. Stereotactic Radiosurgery in the Management of Limited (1-4) Brain Metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guideline. *Neurosurgery*. 2018;83;3:345-353. doi: 10.1093/neuros/nyx522. PMID: 29126142.
4. Grishchuk D., Dimitriadis A., Sahgal A., De Salles A., Fariselli L., Kotecha R., Levivier M., Ma L., Pollock B.E., Régis J., Sheehan J., Suh J., Yomo S., Paddick I. ISRS Technical Guidelines for Stereotactic Radiosurgery: Treatment of Small Brain Metastases (≤ 1 cm in Diameter). *Pract Radiat Oncol*. 2023;13;3:183-194. doi: 10.1016/j.prro.2022.10.013. PMID: 36435388.
5. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D., O'Neill K., Beaney R. Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Brain Metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2014;40;1:48-59. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002. PMID: 23810288.
6. Soffietti R., Abacioglu U., Baumert B., Combs S.E., Kinhult S., Kros J.M., Marosi C., Metellus P., Radbruch A., Villa Freixa S.S., Brada M., Carapella C.M., Preusser M., Le Rhun E., Rudà R., Tonn J.C., Weber D.C., Weller M. Diagnosis and Treatment of Brain Metastases from Solid Tumors: Guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19;2:162-174. doi: 10.1093/neuonc/now241. PMID: 28391295.
7. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T., Akabane A., Higuchi Y., Kawagishi J., Yamanaka K., Sato Y., Jokura H., Yomo S., Nagano O., Kenai H., Moriki A., Suzuki S., Kida Y., Iwai Y., Hayashi M., Onishi H., Gondo M., Sato M., Akimitsu T., Kubo K., Kikuchi Y., Shibasaki T., Goto T., Takamashi M., Mori Y., Takakura K., Saeki N., Kunieda E., Aoyama H., Momoshima S., Tsuchiya K. Stereotactic Radiosurgery for Patients with Multiple Brain Metastases (JLGK0901): a Multi-Institutional Prospective Observational Study. *Lancet Oncol*. 2014;15;4:387-395. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0. PMID: 24621620.
8. Gutschenritter T., Venur V.A., Combs S.E., Vellayappan B., Patel A.P., Foote M., Redmond K.J., Wang T.J.C., Sahgal A., Chao S.T., Suh J.H., Chang E.L., Ellenbogen R.G., Lo S.S. The Judicious Use of Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in the Management of Large Brain Metastases. *Cancers (Basel)*. 2020;13;1:70. doi: 10.3390/cancers13010070. PMID: 33383817.
9. Kondziolka D. Current and Novel Practice of Stereotactic Radiosurgery. *J Neurosurg*. 2019;130;6:1789-1798. doi: 10.3171/2019.2.JNS181712. PMID: 31153140.
10. Redmond K.J., De Salles A.A.F., Fariselli L., Levivier M., Ma L., Paddick I., Pollock B.E., Régis J., Sheehan J., Suh J., Yomo S., Sahgal A. Stereotactic Radiosurgery for Postoperative Metastatic Surgical Cavities: A Critical Review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) Practice Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111;1:68-80. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.016. PMID: 33891979.
11. Leksell Gamma Knife Society. URL: <https://www.lgksociety.com/home> (Accessed 19.11.2024).
12. Коваль К.В., Токарев А.С., Евдокимова О.Л., Каниболоцкий А.А., Гринь А.А. Особенности патоморфологических изменений в клетках вторичных внутримозговых новообразований после радиохимиотерапии при их комбинированном лечении // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2022. №7. С. 497-508 [Koval' K.V., Tokarev A.S., Yevdokimova O.L., Kanibolotskiy A.A., Grin' A.A. Features of Pathomorphological Changes in the Cells of Secondary Intracerebral Neoplasms after Radiosurgery during their Combined Treatment. *Vestnik Nevrologii, Psikiatrii i Neyrokhirurgii* = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2022;7:497-508 (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-01-2207-04.
13. Szeifert G.T., Atteberry D.S., Kondziolka D., Levivier M., Lunsford L.D. Cerebral Metastases Pathology after Radiosurgery: a Multicenter Study. *Cancer*. 2006;106;12:2672-2681. doi: 10.1002/cncr.21946. PMID: 16700040.
14. Patel K.R., Burri S.H., Asher A.L., Crocker I.R., Fraser R.W., Zhang C., Chen Z., Kandula S., Zhong J., Press R.H., Olson J.J., Oyesiku N.M., Wait S.D., Curran W.J., Shu H.K., Prabhu R.S. Comparing Preoperative with Postoperative Stereotactic Radiosurgery for Resectable Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery*. 2016;79;2:279-285. doi: 10.1227/NEU.0000000000001096. PMID: 26528673.
15. Hirato M., Hirato J., Zama A., Inoue H., Ohye C., Shibasaki T., Andou Y. Radiobiological Effects of Gamma Knife Radiosurgery on Brain Tumors Studied in Autopsy and Surgical Specimens. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66;1:4-16. doi: 10.1159/000099695. PMID: 9032840.
16. Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C. The Radiobiology of Radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1999;10;2:157-167. PMID: 10099087.
17. Kamada K., Mastuo T., Tani M., Izumo T., Suzuki Y., Okimoto T., Hayashi N., Hyashi K., Shibata S. Effects of Stereotactic Radiosurgery on Metastatic Brain Tumors of Various Histopathologies. *Neuropathology*. 2001;21;4:307-314. doi: 10.1046/j.1440-1789.2001.00404.x. PMID: 11837538.
18. Jain R., Narang J., Sundgren P.M., Hearshen D., Saksena S., Rock J.P., Gutierrez J., Mikkelsen T. Treatment Induced Necrosis Versus Recurrent/Progressing Brain Tumor: Going Beyond the Boundaries of Conventional Morphologic Imaging. *J Neurooncol*. 2010;100;1:17-29. doi: 10.1007/s11060-010-0139-3. PMID: 20179990.
19. Ветлова Е.Р., Голанов А.В., Банов С.М. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. 2017. Т.81. №6. С. 108-115 [Vetlova Ye.R., Golanov A.V., Banov S.M. Modern Strategy of Combination of Surgical and Radiation Treatment in Patients with Brain Metastases. *Voprosy Neyrokhirurgii imeni N.N.Burdenko* = Issues of Neurosurgery named after N.N.Burdenko. 2017;81;6:108-115 (In Russ.)]. doi: 10.17116/neiro2017816108-115.
20. Brennan C., Yang T.J., Hilden P., Zhang Z., Chan K., Yamada Y., Chan T.A., Lymberis S.C., Narayana A., Tabar V., Gutin P.H., Ballangrud A., Lis E., Beal K. A Phase 2 Trial of Stereotactic Radiosurgery Boost after Surgical Resection for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88;1:130-136. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.051. PMID: 24331659.
21. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425> (Accessed 19.11.2024)
22. Prabhu R.S., Patel K.R., Press R.H., Soltys S.G., Brown P.D., Mehta M.P., Asher A.L., Burri S.H. Preoperative vs Postoperative Radiosurgery for Resected Brain Metastases: a Review. *Neurosurgery*. 2019;84;1:19-29. doi: 10.1093/neuros/nyy146. PMID: 29771381.
23. Brown P.D., Ballman K.V., Cerhan J.H., Anderson S.K., Carrero X.W., Whitton A.C., Greenspoon J., Parney I.F., Laack N.N.I., Ashman J.B., Bahary J.P., Hadjipanayis C.G., Urbanic J.J., Barker F.G. 2nd, Farace E., Khuntia D., Giannini C., Buckner J.C., Galanis E., Roberge D. Postoperative Stereotactic Radiosurgery Compared with Whole Brain Radiotherapy for Resected Metastatic Brain Disease (NCCTG N107C/CEC-3): a Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2017;18;8:1049-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30441-2. PMID: 28687377.
24. Hatiboglu M.A., Kocyigit A., Guler E.M., Nalli A., Akdur K., Sakarcan A., Ozek E., Uysal O., Mayadagli A. Gamma Knife Radiosurgery Compared to Whole Brain Radiation Therapy Enhances Immunity Via Immunoregulatory Molecules in Patients with Metastatic Brain Tumours. *Br J Neurosurg*. 2020;34;6:604-610. doi: 10.1080/02688697.2019.1642445. PMID: 31317782.
25. Cleary R.K., Meshman J., Dewan M., Du L., Cmelak A.J., Luo G., Morales-Paliza M., Weaver K., Thompson R., Chambliss L.B., Attia A. Postoperative Fractionated Stereotactic Radiosurgery to the Tumor Bed for Surgically Resected Brain Metastases. *Cureus*. 2017;9;5:e1279. doi: 10.7759/cureus.1279. PMID: 28656127.
26. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Dempsey R.J., Mohiuddin M., Kryscio R.J., Markesbery W.R., Foon K.A., Young B. Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain: a Randomized Trial. *JAMA*. 1998;280;17:1485-1489. doi: 10.1001/jama.280.17.1485. PMID: 9809728.
27. Aoyama H., Tago M., Kato N., Toyoda T., Kenjo M., Hirota S., Shioura H., Inomata T., Kunieda E., Hayakawa K., Nakagawa K., Kobashi G., Shirato H. Neurocognitive Function of Patients with Brain Metastasis who Received Either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68;5:1388-1395. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.048. PMID: 17674975.
28. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Костюченко В.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. 2014. №3. С. 137-140 [Golanov A.V., Banov S.M., Il'yalov S.R., Vetlova

- Ye.R., Kostyuchenko V.V. Modern Approaches to Radiation Treatment of Metastatic Brain Lesions. *Zlokachestvennyye Opukholi* = Malignant Tumors. 2014;3:137-140 (In Russ.)). doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-137-140.
29. Голанов А., Банов С., Ильялов С., Трунин Ю.Ю., Маряшев С.А., Ветлова Е.Р., Осинов И.К., Костюченко В.В., Далечина А.В., Дургарян А.А. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. 2016. Т.80. №2. С. 35-46 [Golanov A., Banov S., Il'yalov S., Trunin Yu.Yu., Maryashev S.A., Vetlova Ye.R., Osinov I.K., Kostyuchenko V.V., Dalechina A.V., Durgaryan A.A. Radiosurgical Treatment of Brain Metastases. Prognostic Factors of Overall Survival and Intracranial Relapses. *Voprosy Neyrokhirurgii im. N.N.Burdenko* = Issues of Neurosurgery named after N.N.Burdenko. 2016;80;2:35-46 (In Russ.)). doi: 10.17116/neiro201680235-46.
 30. Elekta Instrument AB. The Convolution Algorithm in Leksell Gamma-Plan 10. Technical Report. Article No.018881.01. Stockholm, Elekta, 2010.
 31. Tokarev A.S., Rak V.A., Evdokimova O.L., Stepanov V.N., Koynash G.V., Viktorova O.A., Kistenev A.V. Standardization of Nomenclature of Targets and Critical Structures in Radiosurgery: The Case of a Single Gamma Knife Center. *J Radiosurg SBRT*. 2020;7;1:81-84. PMID: 32802582.
 32. Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Голанов А.В., Банов С.М. Роль лучевой терапии в лечении метастатического поражения головного мозга // Медицинская физика. 2016. №4. С. 108-118 [Vetlova Ye.R., Antipina N.A., Golanov A.V., Banov S.M. The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Metastatic Brain Lesions. *Meditsinskaya Fizika* = Medical Physics. 2016;4:108-118 (In Russ.)).]
 33. Szeifert G.T., Salmon I., David P., Devriendt D., De Smedt F., Rorive S., Brotchi J., Levivier M. Tumor Control and Growth in a Patient with Two Cerebral Metastases Treated with the Leksell Gamma Knife. Ed. Kondziolka D. 5th International Stereotactic Radiosurgery Society Meeting, Las Vegas, Nev., June 10-13, 2001. Basel, Karger, 2002. Radiosurgery. Vol. 4. Pp.152-161.
 34. Inoue H.K., Kohga H., Hirato M., Nakamura M., Ohye C. Neurobiologic Effects of Radiosurgery: Histologic, Immunohistochemical and Electron-microscopic Studies of a Rat Model. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;63;1-4:280-285. doi: 10.1159/000100324. PMID: 7624647.
 35. Yamada S., Vidal S., Sano T., Horvath E., Kovacs K. Effect of Gamma Knife Radiosurgery on a Pituitary Gonadotroph Adenoma: a Histologic, Immunohistochemical and Electron Microscopic Study. *Pituitary*. 2003;6;1:53-8. doi: 10.1023/a:1026238028623. PMID: 14674725.
 36. Kihlström L., Karlsson B. Imaging Changes after Radiosurgery for Vascular Malformations, Functional Targets and Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 1999;10;2:167-180. PMID: 10099102.
 37. Wolf D., Germano I.M. Radionecrosis: Clinical and Histological Aspects. Ed. Germano I. LINAC and Gamma Knife Radiosurgery. Park Ridge, AANS, 2000. Pp.75-82.
 38. Julow J., Slowik F., Kelemen J., Gorácz I. Late Post-Irradiation Necrosis of the Brain. *Acta Neurochir (Wien)*. 1979;46;1-2:135-150. doi: 10.1007/BF01407687. PMID: 452964.
 39. Szeifert G. Radiosurgery and AVM Histopathology. *J Neurosurg*. 1998;88;2:356-357. doi: 10.3171/jns.1998.88.2.0356. PMID: 9452254.
 40. Szeifert G., Major O., Fazekas I., Nagy Z. Effects of Radiation on Cerebral Vasculature: a Review. *Neurosurgery*. 2001;48;2:452-453. doi: 10.1097/00006123-200102000-00051. PMID: 11220396.
 41. Major O., Szeifert G.T., Radatz M.W., Walton L., Kemeny A.A. Experimental Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery. Vascular Contractility Studies of the Rat Middle Cerebral Artery after Chronic Survival. *Neurol Res*. 2002;24;2:191-198. doi: 10.1179/016164102101199602. PMID: 11877904.
 42. Szeifert G.T., Kemeny A.A., Timperley W.R., Forster D.M. The Potential Role of Myofibroblasts in the Obliteration of Arteriovenous Malformations after Radiosurgery. *Neurosurgery*. 1997;40;1:61-65; Discussion 65-66. doi: 10.1097/00006123-199701000-00013. PMID: 8971825.
 43. Schneider B.F., Eberhard D.A., Steiner L.E. Histopathology of Arteriovenous Malformations after Gamma Knife Radiosurgery. *J Neurosurg*. 1997;87;3:352-357. doi: 10.3171/jns.1997.87.3.0352. PMID: 9285598.
 44. Yamamoto M., Hara M., Ide M., Ono Y., Jimbo M., Saito I. Radiation-Related Adverse Effects Observed on Neuro-Imaging Several Years after Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. *Surg Neurol*. 1998;49;4:385-398. doi: 10.1016/s0090-3019(97)00531-4. PMID: 9537656.
 45. Major O., Kemeny A.A., Forster D.M., Jakubowski J., Morice A.H. In vitro Contractility Studies of the Rat Middle Cerebral Artery after Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66;1:17-28. doi: 10.1159/000099697. PMID: 9032841.
 46. Szeifert G.T., Salmon I., Balériaux D., Brotchi J., Levivier M. Immunohistochemical Analysis of a Cerebral Arteriovenous Malformation Obliterated by Radiosurgery and Presenting with re-Bleeding. *Case Report. Neurol Res*. 2003;25;7:718-721. doi: 10.1179/016164103101202228. PMID: 14579789.
 47. Lippitz B.E., Harris R.A. A Translational Concept of Immuno-Radiobiology. *Radiother Oncol*. 2019;140:116-124. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.001. PMID: 31271996.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

В.Ю. Усов¹, С.М. Минин¹, Ж.Ж. Анашбаев¹, С.И. Сазонова²,
О.И. Беличенко³, Е.А. Головина⁴, Ю.Б. Лишманов², А.М. Чернявский¹

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОФЭКТ/КТ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ^{99m}Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

¹ НМИЦ им. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

² НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск

³ Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», Москва

⁴ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов, e-mail: ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Адаптация методики количественной оценки накопления ^{99m}Tc-технетрила при аденомах гипофиза, представлении фармакокинетической модели расчета кровотока в гипофизе по накоплению ^{99m}Tc-технетрила и оценка их взаимосвязи с уровнем пролактина в крови при некоторых патологических состояниях.

Материал и методы: Опухолевый кровоток рассчитывался по стандартизированной величине поглощения радиофармпрепарата (СВП) и минутному объему сердца (МО) как $R_{KpOp} = СВП^{99mTc-технетрил} \times (МО / МассаТелаПациента) \times 100$, где 100 – коэффициент перевода для представления результата в общепринятых единицах мл/мин/100 см³ ткани. Величина СВП ^{99m}Tc-технетрил может быть определена с помощью современных цифровых томографических гамма-камер автоматически, используя калибровку источником с градуированной удельной радиоактивностью, или с использованием фантомов с известной радиоактивностью, с построением регрессионной зависимости «локальная активность кБк/мл – сцинтилляционный счет на воксель» и определения по ней истинного накопления РФП в ткани опухоли, в единицах кБк/см³ ткани. ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc-технетрилом (185–240 МБк, гамма-камеры Gemini 700 и GE Discovery NM / CT 670 Pro) была выполнена у 8 пациентов без патологии гипофиза (по 4 мужчины и женщины, 34–63 лет) – группа контроля, у 9 лиц с микроаденомами гипофиза (5 женщин и 4 мужчин, 32–51 лет), и у 8 пациентов (5 женщин и 3 мужчин, 32–56 лет) с макроаденомами гипофиза. У всех пациентов групп 2 и 3 было повышение уровня пролактина в крови > 35 мг/л, и все они затем получали терапию бромкриптином 2,5 мг/сут и выше.

Результаты: Визуально на ОФЭКТ/КТ-изображениях при микро и макроаденомах гипофиза отмечалось узловое включение. Величины СВП высокодостоверно отличались между группами и составили соответственно в контрольной группе $1,23 \pm 0,25$ (0,85–1,39), при микроаденомах – $7,20 \pm 1,17$ (4,5–12,9) ($p < 0,02$ по сравнению с контролем), а при макроаденомах – $12,54 \pm 3,62$ (3,9–14,85) ($p < 0,005$). Тканевой кровоток составил соответственно $9,2 \pm 2,0$ (6,9–14,2); $36,9 \pm 7,3$ (26,3–72,3) ($p < 0,01$); и $68,3 \pm 14,9$ (21,0–78,2) ($p < 0,002$). СВП ^{99m}Tc-технетрила > 5,8 для узлового образования гипофиза оказалась взаимосвязана с уровнем пролактина в крови более 200 мг/л ($p = 0,045$). Снижение в динамике терапии бромкриптином 2,5 мг/сут величины СВП ^{99m}Tc-технетрила гипофиза ниже 3,9 сочеталось со снижением уровня пролактина в крови ниже 150 мг/л ($p = 0,0482$).

Заключение: ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc-технетрилом является информативным дополнительным методом обследования пациентов с патологией гипоталамо-гипофизарной системы и позволяет определять стандартизованную величину поглощения радиофармпрепарата, а также гипофизарный кровоток. Целесообразно использовать ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc-технетрилом для проспективного контроля терапии патологии гипофиза, как дополнение к МРТ. Необходимо уточняющее исследование роли ОФЭКТ/КТ гипофиза с ^{99m}Tc-технетрилом в более широкой популяции эндокринологических пациентов, для включения в стандартный алгоритм и клинические рекомендации обследования пациентов.

Ключевые слова: ОФЭКТ/КТ, ^{99m}Tc-технетрил, аденомы гипофиза, динамическая ОФЭКТ, динамическая сцинтиграфия, гипофизарный кровоток

Для цитирования: Усов В.Ю., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Сазонова С.И., Беличенко О.И., Головина Е.А., Лишманов Ю.Б., Чернявский А.М. Количественная ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc-технетрилом в визуализации и оценке функционального состояния аденом гипофиза // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 99–107. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-99-107

W.Yu. Ussov¹, S.M. Minin¹, Zh.Zh. Anashbayev¹, S.I. Sazonova²,
O.I. Belichenko³, E.A. Golovina⁴, Yu.B. Lishmanov², A.M. Cherniavsky¹

Quantitative Brain SPECT/CT with ^{99m}Tc-Technetrit for Visualization and Assessment of the Functional State of Pituitary Adenomas

¹ E.N. Meshalkin National Research Medical Center, Novosibirsk, Russia

² Scientific Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

³ Russian University of Sports GTSOLIFK, Moscow, Russia

⁴ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Contact person: Ussov Wladimir Yuryevich, e-mail: ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

SUMMARY

Purpose: We tried to adapt the methodology for quantifying the accumulation of ^{99m}Tc -technetrit (^{99m}Tc -MIBI) in pituitary adenomas, present a pharmacokinetic model for calculating blood flow in the pituitary gland based on the accumulation of ^{99m}Tc -technetrit and evaluate their relationship with the level of prolactin in the blood in some pathological conditions.

Material and methods: The tumor blood flow (TBF) was calculated using the standardized radiopharmaceutical absorption value (SUV) and the minute volume of the heart (MV) as $\text{TBF} = \text{SUV}^{99m\text{Tc-technetrit}} \times (\text{MV} / \text{BodyWeight}) \times 100$, where 100 is the conversion coefficient for representing the result in generally accepted units of $\text{ml/min}/100 \text{ cm}^3$ of tissue. The value of $\text{SUV}^{99m\text{Tc-technetrit}}$ can be determined using modern digital tomographic gamma cameras automatically, using source calibration with graduated specific radioactivity, or using phantoms with known radioactivity, with the construction of a regression relationship local kBq activity/ml – scintillation count per voxel and determining the true accumulation of radiopharmaceutical in the tissue tumors, in kBq/cm^3 units of tissue. SPECT/CT of the brain with ^{99m}Tc -technetrit (185–240 MBq, Gemini 700 gamma cameras and GE Discovery NM/CT 670 Pro) was performed in 8 patients without pituitary pathology (4 men and women, 34–63 years old) – control group, 9 patients with pituitary microadenomas (5 women and 4 men, 32–51 years old), and 8 patients (5 women and 3 men, 32–56 years old) with pituitary macroadenomas. All patients in groups 2 and 3 had an increase in blood prolactin levels $> 35 \text{ mg/l}$, and all of them then received therapy with bromocriptine 2.5 mg/day or higher.

Results: Visually, SPECT/CT showed nodular inclusion in pituitary micro- and macroadenomas. SUV significantly differed between the groups and amounted to 1.23 ± 0.25 (0.85–1.39) in the control group, respectively, with microadenomas 7.20 ± 1.17 (4.5–12.9) ($p < 0.02$ compared with the control), and with macroadenomas 12.54 ± 3.62 (3.9–4.85) ($p < 0.005$). The tissue blood flow was, respectively 9.2 ± 2.0 (6.9–14.2); 36.9 ± 7.3 (26.3–72.3) ($p < 0.01$); and 68.3 ± 14.9 (21.0–78.2) ($p < 0.002$). $\text{SUV}^{99m\text{Tc-technetrit}} > 5.8$ for pituitary nodule was found to be correlated with blood prolactin levels of over 200 mg/l ($p = 0.045$). A decrease in the $\text{SUV}^{99m\text{Tc-technetrit}}$ of the pituitary gland < 3.9 during therapy with bromocriptine 2.5 mg/day was combined with a decrease in blood prolactin levels below 150 mg/l ($p = 0.0482$).

Conclusion: SPECT/CT of the brain with ^{99m}Tc -technetrit is an informative additional method of examining patients with pathology of the hypothalamic-pituitary system and allows determining the standardized amount of radiopharmaceutical absorption, as well as pituitary blood flow. It is advisable to use SPECT/CT of the brain with ^{99m}Tc -technetrit for prospective monitoring of therapy of pituitary pathology, as an adjunct to MRI. A further study of the role of pituitary SPECT/CT with ^{99m}Tc -technetrit in a wider population of endocrinological patients is needed for inclusion in the standard algorithm and clinical recommendations for patient examination.

Keywords: SPECT/CT, ^{99m}Tc -MIBI, pituitary adenomas, dynamic SPECT, dynamic scintigraphy, pituitary blood flow

For citation: Ussov WYu, Minin SM, Anashbayev ZhZh, Sazonova SI, Belichenko OI, Golovina EA, Lishmanov YuB, Cherniavsky AM. Quantitative Brain SPECT/CT with ^{99m}Tc -technetrit for Visualization and Assessment of the Functional State of Pituitary Adenomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):99–107. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-99-107

Введение

Современные методы выявления патологии гипофиза и, в частности, его узловых эндокринно-активных новообразований – микроаденом и аденом, сопровождающихся повышением уровня пролактина в крови [1], основаны на детальной анатомической характеристике средствами магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ) с комплексом Gd-ДТПА или с его аналогами [2].

Однако количественная оценка физиологического состояния аденом гипофиза по данным динамики поглощения Gd-ДТПА и его аналогов сегодня в клинике практически не используется. Функциональная оценка состояния неопролиферативных гормонально-активных образований гипофиза на основе показателей локального кровотока, в настоящее время также разработана недостаточно. Впрочем, устойчивый интерес существует к исследованиям гипофиза средствами позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с рецепторно-специфическими радиофармпрепаратами [3–6], однако при высоком научном значении и клинической применимости, их практическая массовая реализация пока очень затруднена дороговизной и пока сохраняющейся труднодоступностью ПЭТ как метода [3, 4, 7].

В отдельных сообщениях приводились изображения и данные о накоплении в аденомах гипофиза ряда радиофармпрепаратов – гамма-эмиттеров [3, 4, 8], таких, как производные октреотида [8, 9], или ^{18}F -тетрафторбората [9, 10]. В последние годы под руководством проф. В. Вукомановича (Крагуевац, Сербия) впервые детально и сравнительно изучалось накопление в ткани аденом гипофиза ряда радиофармпрепаратов, таких, как ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС, ^{99m}Tc (V)-ДМСА, ^{99m}Tc -МИБИ (технетрил) [11]. Однако кинетика и количественные показатели скорости поглощения гипофизом из крови и абсолютных величин накопления радиофармпрепаратов остаются практически неизученными.

^{99m}Tc -технетрил (^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил, ^{99m}Tc -МИБИ) представляет собой катионный липофильный комплекс, при полном связывании с ^{99m}Tc проникающий пассивным транспортом (по электрохимическому градиенту) через клеточную мембрану, а затем через мембрану митохондрий, пропорционально их активности, являясь, таким образом, маркером как тканевого кровотока, так и энергетической состоятельности клеток [12]. Современные показания к применению ^{99m}Tc -технетрила при ОФЭКТ/КТ включают оценку перфузии миокарда при различных патологических процессах, приводящих к нарушению его кровоснабжения (коронарный атеросклероз, острый инфаркт миокарда, постинфарктный и постмиокардитический кардиосклероз, ишемическая болезнь сердца), а также визуализацию злокачественных новообразований головного мозга, легких и молочной железы, где он также является препаратом – маркером опухолевого кровотока [13]. Рационально полагать, что и в случае объемных новообразований гипофиза, хорошо васкуляризированных и с высоким внутриклеточным содержанием митохондрий, ^{99m}Tc -технетрил мог бы послужить маркером кровотока патологических узловых образований.

Поэтому нами проведено настоящее исследование с целью адаптировать методику количественной оценки накопления ^{99m}Tc -технетрила при аденомах гипофиза, представить фармакокинетическую модель расчета кровотока в гипофизе по накоплению ^{99m}Tc -технетрила и оценить их взаимосвязи с уровнем пролактина в крови при некоторых патологических состояниях

Материал и методы

Теория метода

Предварительные пилотные исследования кинетики накопления ^{99m}Tc -технетрила в гипофизе как при аденомах $> 10 \text{ мм}$, так и при микроаденомах $< 10 \text{ мм}$ показали,

что при первом прохождении радиофармпрепарата стойкий захват РФП тканью гипофиза (его фракция экстракции) составляет более 0,80, так что обоснованно следует считать ^{99m}Tc -технетрил маркером кровотока узловых новообразований гипофиза. В настоящем исследовании (см ниже рис. 4) были получены те же результаты. Ранее было показано Н.Г. Кривоноговым, С.М. Мининым и Ю.Б. Лишмановым [14], что если распределение радиофармпрепарата в организме пропорционально кровотоку, т. е. органные и тканевые фракции поглощения радиофармпрепарата равны органным и тканевым фракциям сердечного выброса, то для опухоли регионарный кровоток в ней (РКрОп, мл/мин/100 г) может быть рассчитан как:

$$\text{РКрОп} = [(U_{\text{tum}} / D^{99m}\text{Tc-технетрил}) \times 100 / V_{\text{tum}}] \times \text{МО}, \quad (1)$$

где $D^{99m}\text{Tc-технетрил}$ — полная активность введенного радиофармпрепарата, МБк; МО — минутный объем сердечного выброса, мл/мин; U_{tum} — накопление радиофармпрепарата в исследуемом регионе, МБк, V_{tum} — объем исследуемого региона, см³. В случае ^{99m}Tc -технетрила такой подход содержит некоторую систематическую ошибку за счет отсутствия в норме накопления ^{99m}Tc -технетрила в структурах непораженного головного мозга. В покое, когда величина фракции сердечного выброса для головного мозга составляет 4–7 %, этой систематической ошибкой представляется допустимым пренебречь.

Поскольку, по определению, такой показатель, как стандартизированная величина поглощения (СВП) радиофармпрепарата (standardized uptake value — SUV в англоязычной нотации) определяется как

$$\text{СВП} = (U_{\text{tum}} / V_{\text{tum}}) / (D^{99m}\text{Tc-технетрил} / \text{МассаТелаПациента}) \quad (2),$$

то, подставляя (2) в представленное выше выражение (1) для опухолевого кровотока, получаем:

$$\text{РКрОп} = \text{СВП}^{99m}\text{Tc-технетрил} \times (\text{МО} / \text{МассаТелаПациента}) \times 100 \quad (3),$$

где 100 — коэффициент перевода для представления результата в привычных единицах мл/мин/100 см³ ткани.

Величина СВП ^{99m}Tc -технетрил может быть определена с помощью современных цифровых томографических гамма-камер автоматически, используя калибровку источником с градуированной удельной радиоактивностью. В случае гамма-камер, не имеющих в своей конструкции такого встроенного алгоритма, решением является использование фантомов с известной радиоактивностью. Это позволяет решить задачу определения тканевого накопления РФП за счет предварительного выполнения ОФЭКТ с фантомами, содержащими линейку физиологических, близких к наблюдаемым при ОФЭКТ/КТ головы с ^{99m}Tc -технетрилом, концентраций радиофармпрепарата, и в том же режиме, что и при исследовании пациента, с построением по данным фантомного исследования регрессионной зависимости «локальная активность кБк/мл — сцинтилляционный счет на воксел» и определения по ней истинного накопления РФП в ткани опухоли в единицах кБк/мл.

Протокол сканирования

Для практической реализации методики пациенту внутривенно болюсно вводилось 185–240 МБк ^{99m}Tc -технетрила, приготовленного в соответствии с требованиями производителя НПФ Диамед (Россия). Запись включала в себя регистрацию первого прохождения болюса вводимого ^{99m}Tc -технетрила, как последователь-

ность кадров по 5 сек в матрицу 64 × 64 элемента изображения, в течение 3 мин, с последующей записью ОФЭКТ-исследования как 64 планарных проекций на 360° оборота детекторов, также в матрицу 64 × 64 элемента, 10 сек на позицию, с набором не менее 50 тыс. импульсов на каждую. Настойка на пик излучения ^{99m}Tc составляла стандартные 140 кэВ, при ширине окна дифференциального дискриминатора 20 %. Все исследования проводились с использованием ОФЭКТ томографических систем Омега 700 (однодетекторная, Техникер, США) или GE Discovery NM / CT 670 Pro (двухдетекторная, Дженерал Электрик, США), с последующей реконструкцией томосрезов в аксиальных, сагиттальных и фронтальных плоскостях и определением величин СВП ^{99m}Tc -технетрила в области гипофиза. Минутный объем сердечного выброса определялся при одновременном ультразвуковом исследовании сердца по общепринятому протоколу. Затем в соответствии с приведенными выше расчетными формулами вычислялись величины СВП ^{99m}Tc -технетрила и РКрОп (мл/мин/100 см³ ткани).

Пациенты

В исследование в качестве контрольной группы вошли 8 пациентов без патологии гипофиза (по 4 мужчины и женщины, 34–63 лет), которым ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc -технетрилом выполнялась по поводу подозрения на рецидив или продолженный рост объемного новообразования больших полушарий, которое было затем отвергнуто по результатам комплексного обследования. Вторую группу составили пациенты — 9 лиц с микроаденомами гипофиза (5 женщин и 4 мужчин, в возрасте 32 лет — 51 года), а третью — 8 пациентов (5 женщин и 3 мужчин, 32–56 лет) с макроаденомами гипофиза (то есть составляя в размерах — более 10 мм в поперечнике), в процессе подготовки к последующему трансназальному нейрохирургическому удалению новообразования. У всех пациентов групп 2 и 3 на момент исследования имело место устойчивое повышение уровня пролактина в крови выше 35 мг/л, и все они в последующем получали терапию бромкриптином в дозировке 2,5 мг/сут и выше. Нарушений зрения с компрессией зрительного перекреста отмечено не было ни у кого из пациентов.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов с межгрупповым сравнением по параметрическим (Стьюдента) и непараметрическим (Манна–Уитни) критериям осуществлялась с помощью пакета прикладных программ визуализации данных и статистических расчетов Origin 6.1 (Origin Lab., США).

Результаты

При анализе уровня пролактина в крови у пациентов различных групп была очевидна хорошо известная тенденция к увеличению от первой к третьей (табл.1). В аспекте цели нашего исследования в первую очередь существенный интерес представляла собственно визуальная томосцинтиграфическая картина накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрила в гипофизе при его нормальном и аденоматозно-измененном состоянии. Оказалось, как и ранее хорошо известно из исследований опухолей центральной нервной системы методом НейрОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом [15], ^{99m}Tc -тетрофосмином [4, 16], или ^{99m}Tc -глюкаратом [17], что в норме поглощение препарата в области турецкого седла минимально, и визуально почти не выделяется (рис. 1), а накопление в области головы сосредоточено в области

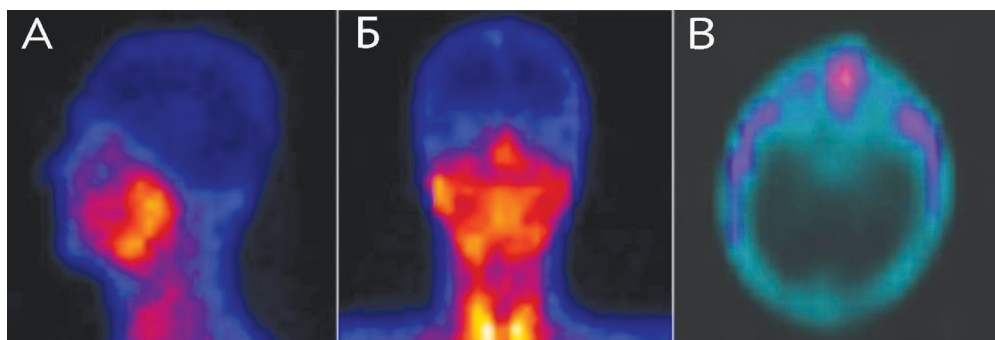


Рис. 1. Визуальная семиотика картины нормального поглощения ^{99m}Tc -технетрила структурами головы и головного мозга у пациента контрольной группы (здоровые лица). Виден минимальный уровень накопления радиофармпрепарата в области гипофиза – турецкого седла, незначительно выше к уровню фона в области вещества мозга за пределами венозных сплетений боковых желудочков ликворной системы головного мозга

Fig. 1. Visual semiotics of the picture of normal absorption of ^{99m}Tc -technetrit by the structures of the head and brain in a control group patient (healthy individuals). The minimum level of accumulation of radiopharmaceutical in the pituitary gland – Turkish saddle is visualized, slightly superior to the background level in the area of brain matter outside the venous plexuses of the lateral ventricles of the cerebrospinal fluid system

слюнных и особенно щитовидной и паращитовидных желез, и в минимальной степени – в области крупных венозных синусов головного мозга. Более четко слабое, но все же первышающее фон накопление ^{99m}Tc -технетрила в области гипофиза – турецкого седла можно видеть на сагиттальных и аксиальных срезах ОФЭКТ (рис. 1А, рис. 1В). Расчетные показатели стандартизированного поглощения РФП и гипофизарного кровотока (СВП, и КрОп, мл/мин/100 cm^3 ткани, табл. 1) лишь подтверждали эту визуальную картину.

При наличии микроаденом гипофиза, размеры которых составляют менее 10 мм, в соответствии с используемой классификацией Российского общества эндокринологов [18], за счет выраженных изменений гистологического строения гипофизарной ткани при формировании микроаденом, и в частности существенно более высокой микроваскуляризации нелеченных новообразований гипофиза [19, 20], накопление визуально было существенно и очевидно выше, чем в норме (сравн. рис. 1В и рис. 2В). Это касалось и высокодостоверной разницы в количественных показателях между группами контрольных лиц и пациентов с микроаденомами (табл. 1).

Наконец, при наличии макроаденом, превышавших в поперечном размере 10 мм [18], накопление ^{99m}Tc -технетрила в области гипофиза – турецкого седла, на фоне неизменного отсутствия радиофармпрепарата в нормальной ткани головного мозга, было высокоинтенсивным и значимых сомнений в клинической трактовке и описании не вызывало (рис. 3, табл. 1). Накопление в мозге за пределами ярко «светившейся» аденомы ги-

пофиза носило фактически фоновый характер, с учетом физиологической аккумуляции в слюнных железах и слизистой носоглотки (рис. 3).

Показатель СВП ^{99m}Tc -технетрила более 5,8 для узлового образования гипофиза оказался взаимосвязан с уровнем пролактина в крови более 200 мг/л ($p = 0,045$). Снижение в динамике медикаментозной терапии бромкриптином в дозировке 2,5 мг/сут и выше величины СВП ^{99m}Tc -технетрила для гипофиза ниже 3,9 сочеталось по времени со снижением уровня пролактина в крови ниже величины 150 мг/л ($p = 0,0482$), с последующим достоверным уменьшением объема узлового новообразования турецкого седла, по данным МРТ с парамагнитным контрастным усилением, в нашей статистически весьма ограниченной выборке.

Таким образом, и визуальная картина накопления ^{99m}Tc -технетрила в гипофизе при его патологии, и количественные показатели такой аккумуляции значительно различаются в зависимости от стадии аденомы гипофиза, и представляют несомненный клинический интерес как в диагностическом аспекте, так и для контроля лечения.

Обсуждение

Объемная патология гипоталамо-гипофизарной системы изначально привлекает внимание специалистов по лучевой диагностике и томографическим методам исследования [1]. Еще в «рентгенологическую эпоху», до появления томографических технологий, был разработан целый ряд методик визуализации области гипофиза, в первую очередь – для выявления аденом и других

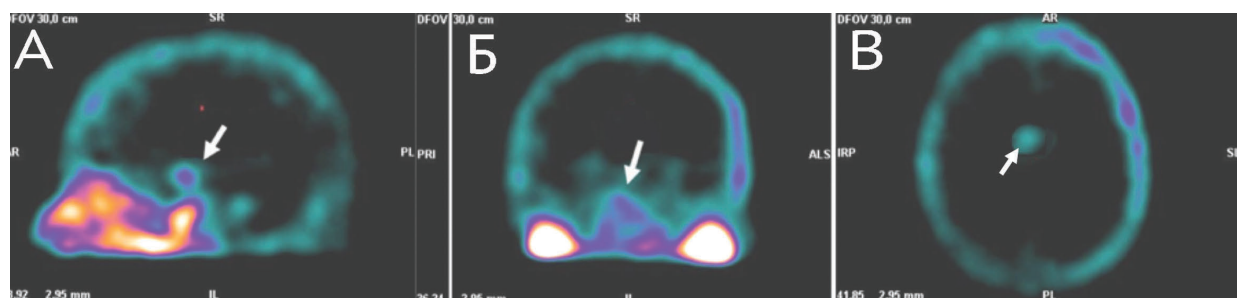


Рис. 2. Синдром умеренно-интенсивного узлового поглощения ^{99m}Tc -технетрила структурами головного мозга у пациента с микроаденомой передней доли гипофиза диаметром 3,5–4 мм (отмечено стрелкой). Фактически изолированное накопление ^{99m}Tc -технетрила микроаденомой при отсутствии аккумуляции в нормальных тканях собственно мозга и следовом накоплении в области венозных сплетений боковых желудочков

Fig. 2. The pattern of uptake of ^{99m}Tc -technetrit by brain structures in a patient with a microadenoma of the anterior pituitary lobe, 3.5–4 mm in diameter (marked with an arrow). In fact, an isolated accumulation of ^{99m}Tc -technetrit by a microadenoma, in the absence of accumulation in normal tissues of the brain proper and a trace accumulation in the venous plexuses of the lateral ventricles

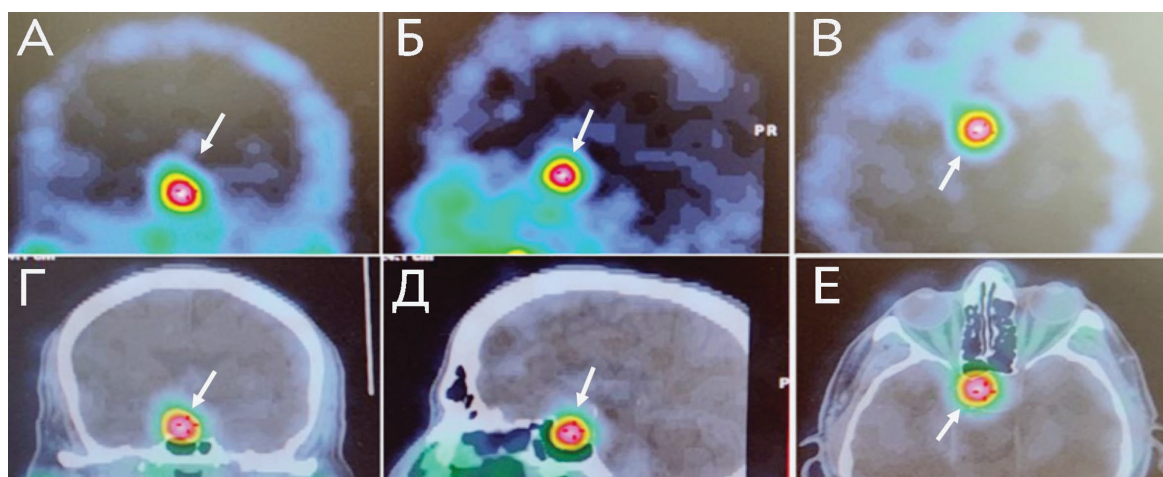


Рис. 3. Синдром интенсивного узлового поглощения ^{99m}Tc -технетрила при ОФЭКТ/КТ головного мозга у пациента с аденомой гипофиза размерами до $14 \times 11 \times 16$ мм. Представлены изображения – томосрезы распределения ^{99m}Tc -технетрила у этого пациента – как ОФЭКТ (верхний ряд: А – в сагиттальной, Б – во фронтальной, В – в аксиальной плоскостях), и как совмещенные ОФЭКТ/КТ-изображения (нижний ряд: Г – в сагиттальной, Д – во фронтальной, Е – в аксиальной)

Fig. 3. The pattern of uptake of ^{99m}Tc -technetrit seen on SPECT/CT scans in a patient with pituitary adenoma up to $14 \times 11 \times 16$ mm in size. The images – tomographic sections of the distribution of ^{99m}Tc -technetrit in this patient — are presented as an SPECT (upper row: A – in the sagittal, B – in the frontal, B – in the axial planes), and as combined SPECT/CT images (lower row: Г – in the sagittal, Д – in the frontal, Е – in the axial)

Таблица 1

Количественные показатели объема железистой ткани гипофиза и накопления ^{99m}Tc -технетрила в нем в норме и при патологии (микро- и макроаденомы). Достоверность различия p – по сравнению с контрольной группой

Quantitative indexes of the volume of glandular tissue of the pituitary gland and accumulation ^{99m}Tc -technetrit in it in control individuals and in pathology (micro- and macroadenomas). The significance of the difference p – as compared to the control group

Группы обследованных	Уровень пролактина крови, мкг/л	Средний размер гипофиза в трех измерениях (фронтально-окципитальный × краниокаудальный × межвисочный), мм	$V_{\text{гипофиз}}, \text{мм}^3$	СВП- ^{99m}Tc -технетрил	Кровоток в области гипофиза / аденомы гипофиза, мл/мин/100 см^3 ткани
Контрольные условно здоровые лица, (n = 8)	$19,0 \pm 5,4$ (7–25)	$(7 \pm 1,2) \times$ $(5 \pm 1,1) \times$ $(10 \pm 2,1)$	187 ± 32	$1,23 \pm 0,25$ (0,85–1,39)	$9,2 \pm 2,0$ (6,9–14,2)
Пациенты с микроаденомами гипофиза (n = 9)	$159,7 \pm 38,5$ (39–259) $p < 0,005$	$(10 \pm 1,4) \times$ $(9 \pm 2,3) \times$ $(14 \pm 2,2)$ $p < 0,05$	605 ± 71 $p < 0,01$	$7,20 \pm 1,17$ (4, 5–12,9) $p < 0,02$	$36,9 \pm 7,3$ (26,3–72,3) $p < 0,01$
Пациенты с макроаденомами гипофиза (n = 8)	$287,3 \pm 45,1$ (210–710) $p < 0,001$	$(14 \pm 3,2) \times$ $(19 \pm 3,5) \times$ $(23 \pm 2,7)$ $(p < 0,002)$	2735 ± 510 $p < 0,0002$	$12,54 \pm 3,62$ (3,9–14,85) $p < 0,005$	$68,3 \pm 14,9$ (21,0–78,2) $p < 0,002$

объемных новообразований. С появлением рентгеновской, а затем и магнитно-резонансной компьютерной томографии возможности анатомической диагностики состояния гипофиза заметно улучшились [1, 2, 16, 17], в частности возникла возможность средствами рентгеновской компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии с контрастированием визуализировать структуры размерами до 1 мм и менее. Принципиально новой процедурой стало внедрение в практику лучевой диагностики гипофиза МРТ и МРТ с парамагнитным контрастным усилением [1, 2], которые позволили детально охарактеризовать патологические и нормальные анатомические структуры вплоть до 1 мм и менее. А отсутствие лучевой нагрузки позволило использовать МРТ с контрастным усилением повторно по необходимости в динамике наблюдения за эффективностью терапии объемной патологии гипофиза.

Однако принципиальным недостатком существующих физически различных методов томографии гипофиза является то, что они не дают, или дают в полуколичественном виде информацию о состоянии тканевого кровотока гипофиза, о проницаемости микроциркуляторного русла, связывании определенных физиологически

активных веществ с рецепторным аппаратом. При этом тканевой кровоток очевидно является физиологически и патофизиологически базовым, наряду с анатомическими размерами, наиболее существенным параметром, характеризующим состояние гипофиза. Определенные количественные данные могут быть получены методом ПЭТ [20], однако этот метод, хотя и заметно более доступный сегодня, чем даже 5–7 лет назад [21, 22], все же пока более чем далек от повседневной практики, в частности при эндокринной патологии гипофиза.

В последние годы под руководством проф. В. Вукомановича (Крагуевац, Сербия) впервые детально и сравнительно изучалось накопление ряда радиофармпрепаратов – гамма-излучателей для ОФЭКТ, в частности: ^{99m}Tc -HYNIC-ТОС, ^{99m}Tc (V)-ДМСА, ^{99m}Tc -MIBI [11] в ткани аденом гипофиза, при этом наиболее высокое соотношение интенсивностей счета (гипофиз / белое вещество полушарий) было отмечено для случая ^{99m}Tc -MIBI. Сходные визуальные и полуколичественные данные были продемонстрированы также для ^{99m}Tc -MIBI группой Mine A и соавт., убедительно доказав значительные различия между накоплением в норме и при узловой патологии [23].

Однако кинетика и количественные показатели скорости поглощения из крови и абсолютных величин накопления радиофармпрепаратов при аденомах гипофиза остаются практически неизученными. Так, хотя есть понимание, что высокая интенсивность накопления радиофармпрепарата в первые секунды после инъекции и отсутствие обратного вымывания препарата в течение минут и десятков минут в последующем позволяют считать препарат соответствующим требованиям «химических микросфер» [14], однако для накопления ^{99m}Tc -технетрила при аденомах гипофиза такое утверждение проверено не было. Количественные и кинетические характеристики поглощения технетрила при объемной патологии гипофиза остаются пока неиспользованными и как единая методика не разрабатывались. Поэтому мы и попытались осуществить такую разработку, используя свойства технетрила как универсального маркера кровотока как нормальных тканей – миокарда [24], мышечной ткани [25], так и патологических опухолевых новообразований [26]. Здесь мы попытались оценить возможности количественной оценки гипофизарного накопления ^{99m}Tc -технетрила при различных стадиях аденом гипофиза, и расчета на этой основе величин тканевого кровотока. Достоверное заключение о кинетике ^{99m}Tc -технетрила при аденомах как «химических микросфер» (рис. 4) позволяет использовать количественные методы ОФЭКТ/КТ для расчета тканевого кровотока гипофиза по данным накопления в них этого радиофармпрепарата, подобно тому, как это возможно при глиальных опухолях [26, 27]. При этом абсолютное накопление в области гипофиза количественно оценивалось как стандартизированная величина поглощения – СВП, она же в SUV – standardized uptake value, логично и удобно определяемая как соотношение удельного накопления радиофармпрепарата в опухоли (в $\text{кБк}/\text{см}^3$) к среднему накоплению по телу пациента (как введенная активность радиофармпрепарата / масса тела, также в $\text{кБк}/\text{см}^3$).

При анализе кривых первого прохождения болюса ^{99m}Tc -технетрила после введения (рис. 4) можно видеть, что кинетика накопления ^{99m}Tc -технетрила в собственном аденоме гипофиза соответствует кинетике препаратов с высокой задержкой (экстракцией) в тканях при первом прохождении болюса радиофармпрепарата, как это было описано ранее в общем случае Б.Я. Наркевичем еще в 1994 г. [28] и затем использовалось для исследований отдельных радиофармпрепаратов с высокой органотропностью [14, 27].

При количественной оценке ОФЭКТ/КТ спустя 10–15 мин после инъекции оказалось, что интенсивность накопления технетрила в микро- и особенно макроаденомах гипофиза достоверно и значительно отличается от таковой в норме, когда интенсивность поглощения в нормальной ткани гипофиза минимальна и на 20–55 % (см. табл. 1) превосходит фоновое накопление в белом веществе головного мозга. Это находит свое отражение и при расчете величин тканевого кровотока в аденомах, который высокодостоверно и значительно выше, чем в норме.

Это вполне согласуется с тем хорошо известным анатомическим фактом, что гипофиз и в норме хорошо васкуляризован, а при развитии аденом дополнительно формируется богатая микроциркуляторная сеть, как было показано еще выдающимся анатомом и гистологом Д.А. Ждановым [29]. Это также согласуется с высокоинтенсивным накоплением в аденомах парамагнитных контрастных препаратов при МРТ с контрастным усилением [2, 8, 16]. Хотя накопление в собственно гипофизе для таких комплексов парамагнетиков, как Gd-ДТПА и

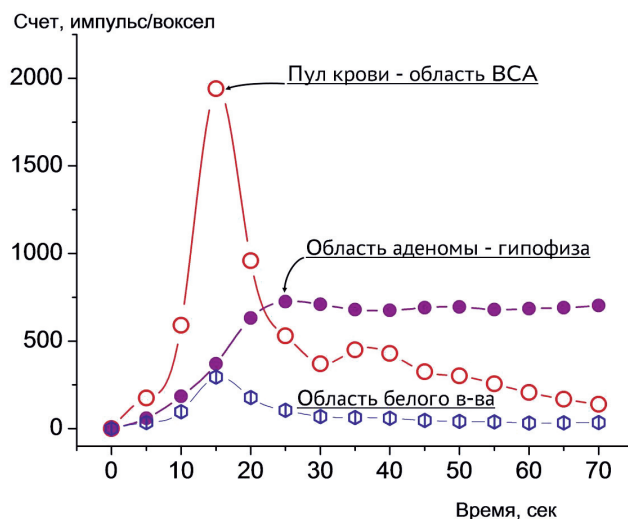


Рис. 4. Динамические кривые накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технетрила в области аденомы гипофиза (у того же пациента, что и на рис. 3), относительно кривой первого прохождения по кровеносному руслу (внутренняя сонная артерия в области основания мозга – ниже сифона и входа в черепную коробку) и кривой области белого вещества. Можно видеть устойчивое удержание ^{99m}Tc -технетрила в области аденомы гипофиза, при отсутствии удержания радиофармпрепарата в области белого вещества (фактически повторяет ход кривой крови, т. е. обусловлено исключительно внутрисосудистым содержанием ^{99m}Tc -технетрила)

Fig. 4. Dynamic accumulation curves of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -technetrit in the pituitary adenoma (in the same patient as in Fig. 3) are presented, relative to the curve of the first passage through the bloodstream (internal carotid artery in the base of the brain – below the siphon and the entrance to the cranium) of the curve of the white matter area. One can see a steady retention of ^{99m}Tc -technetrit in the pituitary adenoma area, and the absence of any retention of the radiopharmaceutical in the white matter area (in fact, it repeats the course of the blood curve, i.e. due entirely to the intravascular content of ^{99m}Tc -technetrit)

его аналоги и производные, определяется в итоге состоянием микроциркуляторной проницаемости гистогематического барьера аденомы, однако доставка этих препаратов в гипофиз как таковой зависит именно от уровня тканевого кровотока. В последующем формирование кист в толще макроаденом гипофиза весьма вероятно может заметно изменять состояние его кровоснабжения. В нашем случае кистозных макроаденом гипофиза мы не наблюдали и этот важный клинический вопрос, конечно же, требует дальнейшего изучения.

В случае эффективного лечения бромкриптином происходило подавление кровотока с соответствующим снижением показателей накопления ^{99m}Tc -технетрила. Это наиболее вероятно объясняется тем, что прямое воздействие препаратов типа бромкриптина осуществляется непосредственно на клетки гипофиза, приводит к их угнетению, дистрофии и некрозу, с соответствующим снижением потребности в кровотоке. Таким образом оказывается, что ^{99m}Tc -технетрил при выполнении ОФЭКТ/КТ головного мозга является радиофармпрепаратом, пригодным для выявления гиперфункции гипофиза и формирования микроаденом и аденом.

Тем не менее, имеется ряд очевидных ограничений, которые в ходе дальнейших исследований должны быть разъяснены и устранены. Ни у кого из наших обследованных, как уже отмечалось выше, не было кистозных изменений ткани гипофиза, которые несомненно окажут значительное влияние на состояние тканевого кровотока гипофизарно-гипоталамической области. Кроме того, наше исследование выполнялось на гамма-камерах с физическим разрешением 5–7 мм – при стандартном использовании настройки на пик 140 кэВ, установлен-

ном высокоразрешающем коллиматоре и ширине энергетического окна 15–20 %. Это близко к анатомическим размерам гипофиза как такового, так что патологическое накопление ^{99m}Tc -технетрила локализовать анатомо-топографически было затруднительно. Соответственно – радионуклидные исследования гипофиза – это как раз тот случай, когда дальнейшее совершенствование сцинтиграфической и особенно ОФЭКТ техники является реальной и большой необходимостью – в первую очередь использование CZT-сканеров, разрешение которых выше, чем обычных ОФЭКТ/КТ [30], а также специализированных высокоразрешающих ОФЭКТ-сканеров для исследований мозга с относительно небольшой апертурой, циркулярным расположением кристаллов и фотоэлектронных умножителей и разрешением 2–3 мм [30, 31].

Кроме того, наше исследование не включало в себя, в силу организационных сложностей, повторное – отсроченное исследование с оценкой вымывания ^{99m}Tc -технетрила из аденом гипофиза спустя 3–5 ч после введения радиофармпрепарата, что могло бы дать дополнительную информацию о состоянии митохондриального аппарата клеток аденом гипофиза [32]. Необходимо также намного более детальное исследование картины послеоперационных изменений у пациентов, которым

осуществляется хирургическое удаление аденом. Все эти вопросы безусловно заслуживают дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc -технетрилом является информативным дополнительным методом обследования пациентов с патологией гипоталамо-гипофизарной системы и позволяет определять стандартизованную величину поглощения (СВП-SUV в англоязычной литературе) радиофармпрепарата, а также оценить количественно гипофизарный кровоток. Имеющиеся данные позволяют целесообразно использовать ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc -технетрилом для проспективного контроля консервативной терапии патологии гипофиза, на практике – вероятно как физиологическое дополнение к МРТ с парамагнитным контрастированием. Однако для обоснованного и надежного дальнейшего использования метода необходимо уточняющее исследование роли ОФЭКТ/КТ гипофиза с ^{99m}Tc -технетрилом в гораздо более широкой популяции эндокринологических пациентов, что позволит включить этот радионуклидный метод в стандартный алгоритм и клинические рекомендации обследования пациентов с патологией гипофиза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Дедов И.И., Юденич О.Н. Состояние и пути развития отечественной эндокринологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2006. Т.9. №10. С. 38-45. EDN HVUTAH.
- Яковлев С.А., Поздняков А.В., Панфиленко А.Ф., Карлова Н.А., Тютин Л.А., Грантынь В.А. Динамическая контрастная МРТ в лучевой диагностике объемных образований головного мозга срединной локализации // Сибирский медицинский журнал. 2008. Т.23. №1-2. С. 92-96. EDN KZLDQT.
- Макеев С.С., Семенова В.М. Возможности применения ОФЭКТ с туморотропными радиофармацевтическими препаратами в дифференциальной диагностике опухолей и неопухолевых очаговых образований головного мозга // Украинский неврологический журнал. 2007. Т.4. №5. С. 70-74. EDN RVBWNP.
- Макеев С.С., Коваль С.С., Гук Н.А. Применение радиофармпрепаратов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии аденом гипофиза // Украинский нейрохирургический журнал. 2014. Т.5. №2. С. 20-24. EDN SEJOJZ.
- Iglesias P., Cardona J., Díez J.J. The Pituitary in Nuclear Medicine Imaging // Eur J Intern Med. 2019. V.68. No.1. P. 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.008>.
- Watanabe Y., Mawatari A., Aita K., Sato Y., Wada Y., Nakaoka T., Onoe K., Yamano E., Akamatsu G., Ohnishi A., Shimizu K., Sasaki M., Doi H., Senda M. PET Imaging of ^{11}C -Labeled Thiamine tetrahydrofurfuryl Disulfide, Vitamin B1 Derivative: First-in-Human Study // Biochem Biophys Res Commun. 2021. V.555. No.1. P.7-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.119>.
- Naganawa M., Nabulsi N.B., Matuskey D., Henry S., Ropchan J., Lin S.F., Gao H., Pracitto R., Labaree D., Zhang M.R., Suhara T., Nishino I., Sabia H., Ozaki S., Huang Y., Carson R.E. Imaging Pituitary Vasopressin 1B Receptor in Humans with the PET Radiotracer ^{11}C -TASP699 // J Nucl Med. 2022. V.63. No.4. P. 609-614. doi: 10.2967/jnumed.121.262430.
- Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -Текротидом // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65. №2. С. 44-49. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49. EDN FKEVLR.
- Lybik N., Wale D.J., Wong K.K., Liao E., Viglianti B.L. 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging of Refractory Pituitary Macroadenoma Invading the Orbit // Clin Nucl Med. 2021. V.46. No.6. P. 505-506. doi: 10.1097/RLU.0000000000003589.
- Balcerzyk M., Fernandez-Maza L., Mínguez J.J., De-Miguel M. Preclinical ^{18}F -Tetrafluoroborate-PET/CT Imaging of Pituitary Gland Hyperplasia // Jpn J Clin Oncol. 2018. V.48. No.2. P. 200-201. doi: 10.1093/jcco/hyx189.
- Vukomanovic V.R., Matovic M., Doknic M., Ignjatovic V., Simic Vukomanovic I., Djukic S., Peulic M., Djukic A. Clinical Usefulness of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, ^{99m}Tc (V)-DMSA, and ^{99m}Tc -MIBI SPECT in the Evaluation of Pituitary Adenomas // Nucl Med Commun. 2019. V.40. No.1. P. 41-51. doi: 10.1097/MNM.0000000000000931.
- Кодина Г.Е., Малышева А.О. Контроль качества радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. Т.18. №1. С. 88-92. EDN YKPHDZ.
- Усов В.Ю., Сухов В.Ю., Бабиков В.Ю., Бородин О.Ю., Ворожцова И.Н., Лишманов Ю.Б., Удуг В.В., Кривоногов Н.Г. Количественное определение тканевого кровотока миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии по данным абсолютной оценки накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Технетрила // Трансляционная медицина. 2022. Т.9. №1. С. 29-38. doi: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-29-38.
- Кривоногов Н.Г., Минин С.М., Крылов А.Л., Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфическое определение величины миокардиального кровотока // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т.12. №3. С. 111-116.
- Костеников Н.А., Поздняков А.В., Дубровская В.Ф., Миролобова О.Ю., Илющенко Ю.Р., Станжевский А.А. Современные методы лучевой диагностики глиом // Лучевая диагностика и терапия. 2019. Т.10. №2. С.15-23.
- Choudhary V., Bano S. Imaging of the Pituitary: Recent Advances // Indian J. Endocrinol Metab. 2011. V.3. No.2. P. 216-223.
- Choudhury P.S., Savio E., Solanki K.K., Alonso O., Gupta A., Gambini J.P., Doval D., Sharma P., Dondi M. ^{99m}Tc Glucarate as a Potential Radiopharmaceutical Agent for Assessment of

- Tumor Viability: from Bench to the Bed Side // *World J Nucl Med*. 2012. V.11. No.2. P. 47-56.
18. Морозова Т.А., Зборовская И.А. Аденомы гипофиза: классификация, клинические проявления, подходы к лечению и тактике ведения больных // *Лекарственный вестник*. 2006. Т.3. №7. С.18-21. EDN YSPYQD.
 19. Щербань А.Е., Черebilло В.Ю., Смирнова А.В. Предоперационное планирование пациентов с опухолями (аденомами) гипофиза по данным нейровизуализации // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2023. Т.53. №2. С.145-160. doi:10.33920/med-01-2302-08. EDN YOUZXX.
 20. Хорошавина А.А., Орлова Г.А., Рыжкова Д.В. Радиоизотопная диагностика эндогенного АКТГ-зависимого гиперкортицизма // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т.4. №14. С. 19-27. doi: 10.22328/2079-5343-2023-14-4-19-27. EDN АВРТОА.
 21. Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н. Лучевая диагностика непальпируемых узлов щитовидной железы // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2014. Т.4. №2. С. 27-28. EDN МНСWNA.
 22. Николаева Е.А., Тарачкова Е.В., Шейх Ж.В., Тюрин И.Е. Роль ПЭТ/КТ в онкогинекологии // *Медицинская визуализация*. 2023. Т.27. №1. С. 145-157. doi:10.24835/1607-0763-1198.
 23. Mine A., Derya C., Bekir U., Alper D., Erman Ç. Clinical Significance of Incidental Pituitary Tc-99m MIBI Uptake on Parathyroid SPECT and Factors Affecting Uptake Intensity // *Cancer Biother Radiopharm*. 2018. V.33. No.7. P. 295-299. doi: 10.24835/1607-0763-1198. Epub 2018 Jun 20.
 24. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Гарганеева А.А., Лищманов Ю.Б., Тепляков А.Т., Беличенко О.И. Возможности динамической ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом в количественной оценке фармакологической коррекции кровотока миокарда у больных ИБС // *Терапевт*. 2018. Т.14. №7. С. 4-15.
 25. Золотницкая В.П., Амосов В.И., Бедров А.Я., Моисеев А.А., Литвинов А.П., Перлов Р.Б. Оценка артериального кровотока в микроциркуляторном русле нижних конечностей у пациентов с хронической ишемией методом ОФЭКТ // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2024. Т.23. №1. С. 37-43. doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-37-43.
 26. Усов В.Ю., Бабилов В.Ю., Минин С.М., Сухов В.Ю., Костеников Н.А., Лучич М.А., Самойлова Е.А., Жеравин А.А., Чернявский А.М. Количественная ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc-Технетрилом в диагностике, оценке эффективности комплексной терапии низкодифференцированных глиом и прогнозе жизни пациентов // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова*. 2023. Т.15. №1. С. 26-27. EDN QGPXKZ.
 27. Белянин М.Л., Подьяблонский А.С., Бородин О.Ю., Белосусов М.В., Карпов Е.Н., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л., Усов В.Ю. Синтез и доклиническая оценка визуализационных возможностей ^{99m}Tc-ДТПА-ГДОФ как нового отечественного гепатотропного препарата для сцинтиграфических и ОФЭКТ-исследований // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2022. Т.67. №6. С. 44-50. doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-44-50. EDN BQPVQN.
 28. Наркевич Б.Я. Теоретические основы циркуляционного моделирования в радионуклидных исследованиях гемодинамики. *Медицинская радиология*. 1994. Т. 39. № 5. С. 58-64.
 29. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Дмитрий Аркадьевич Жданов (к 100-летию со дня рождения) // *Морфология*. 2008. Т.133. № 4. С.47-49.
 30. Минин С.М., Никитин Н.А., Шабанов В.В., Лосик Д.В., Михеенко И.Л., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Радионуклидная оценка изменений симпатической активности миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и здоровых волонтеров с использованием гамма-камеры на CZT детекторах // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018. Т.8. №2. С. 30-39. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-2-30-39.
 31. Знаменский И.А., Долгушин М.Б., Юрченко А.А., Ростовцева Т.М., Каралкина М.А. Диагностика эпилепсии: от истоков до гибридного метода ПЭТ/МРТ // *Клиническая практика*. 2023. Т.14. №3. С. 80-94. doi: 10.17816/clin-pract400254. EDN SXMSKF.
 32. Masuda A., Yoshinaga K., Naya M., Manabe O., Yamada S., Iwano H., Okada T., Katoh C., Takeishi Y., Tsutsui H., Tamaki N. Accelerated (99m) Tc-sestamibi Clearance Associated with Mitochondrial Dysfunction and Regional Left Ventricular Dysfunction in Reperfused Myocardium in Patients with Acute Coronary Syndrome // *EJNMMI Res*. 2016. V.6. No.1. P. 41-44. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Yudenich O.N. State and Development Paths of Domestic Endocrinology. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2006;9;10:38-45 (In Russ.). EDN HVUTAH.
2. Yakovlev S.A., Pozdnyakov A.V., Panfilenko A.F., Karlova N.A., Tyutin L.A., Grantyn' V.A. Dynamic Contrast MRI in Radiation Diagnostics of Space-Occupying Lesions of the Brain of Midline Localization. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal* = Siberian Medical Journal. 2008;23;1-2:92-96 (In Russ.). EDN KZLDQT.
3. Makeyev S.S., Semenova V.M. Possibilities of Using SPECT with Tumorotropic Radiopharmaceuticals in Differential Diagnostics of Tumors and Non-Tumor Focal Lesions of the Brain. *Ukrainskiy Nevrologicheskiy Zhurnal* = Ukrainian Neurological Journal. 2007;4; 5:70-74 (In Russ.). EDN RVBWNP.
4. Makeyev S.S., Koval' S.S., Guk N.A. Use of Radiopharmaceuticals for Single-Photon Emission Computed Tomography of Pituitary Adenomas. *Ukrainskiy Neyrokhirurgicheskiy Zhurnal* = Ukrainian Neurosurgical Journal. 2014;5;2:20-24 (In Russ.). EDN SEJOJZ.
5. Iglesias P., Cardona J., Díez J.J. The Pituitary in Nuclear Medicine Imaging. *Eur J Intern Med*. 2019;68;1:6-12. doi: 10.1016/j.ejim.2019.08.008.
6. Watanabe Y., Mawatari A., Aita K., Sato Y., Wada Y., Nakaoka T., Onoe K., Yamano E., Akamatsu G., Ohnishi A., Shimizu K., Sasaki M., Doi H., Senda M. PET Imaging of ¹¹C-Labeled Thiamine tetrahydrofurfuryl Disulfide, Vitamin B1 Derivative: First-in-Human Study. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;555;1:7-12. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.03.119.
7. Naganawa M., Nabulsi N.B., Matuskey D., Henry S., Ropchan J., Lin S.F., Gao H., Pracitto R., Labaree D., Zhang M.R., Suhara T., Nishino I., Sabia H., Ozaki S., Huang Y., Carson R.E. Imaging Pituitary Vasopressin 1B Receptor in Humans with the PET Radiotracer ¹¹C-TASP699. *J Nucl Med*. 2022;63;4:609-614. doi: 10.2967/jnumed.121.262430.
8. Slashchuk K.Yu., Rumyantsev P.O., Degtyarev M.V., Serzhenko S.S., Baranova O.D., Trukhin A.A., Sirota Ya.I. Molecular Visualization of Neuroendocrine Tumors with Somatostatin Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-Tectrotide. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;2:44-49 (In Russ.). doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49. EDN FKEVLR.
9. Lybik N., Wale D.J., Wong K.K., Liao E., Viglianti B.L. 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging of Refractory Pituitary Macroadenoma Invading the Orbit. *Clin Nucl Med*. 2021;46;6:505-506. doi: 10.1097/RLU.0000000000003589.
10. Balcerzyk M., Fernandez-Maza L., Minguez J.J., De-Miguel M. Preclinical [¹⁸F]-Tetrafluoroborate-PET/CT Imaging of Pituitary Gland Hyperplasia. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48;2:200-201. doi: 10.1093/jjco/hyx189.
11. Vukomanovic V.R., Matovic M., Doknic M., Ignjatovic V., Simic Vukomanovic I., Djukic S., Peulic M., Djukic A. Clinical Usefulness of ^{99m}Tc-HYNIC-TOC, ^{99m}Tc(V)-DMSA, and ^{99m}Tc-MIBI SPECT in the Evaluation of Pituitary Adenomas. *Nucl Med Commun*. 2019;40;1:41-51. doi: 10.1097/MNM.0000000000000931.
12. Kodina G.Ye., Malysheva A.O. Quality Control of Radiopharmaceuticals in Medical Organizations. *Razrabotka i Regis-*

- tratsiya *Lekarstvennykh Sredstv* = Development and Registration of Drugs. 2017;18;1:88-92 (In Russ.). EDN YKPHDZ.
13. Usov V.Yu., Sukhov V.Yu., Babikov V.Yu., Borodin O.Yu., Vorozhtsova I.N., Lishmanov Yu.B., Udut V.V., Krivonogov N.G. Quantitative Determination of Myocardial Tissue Blood Flow by Single-Photon Emission Computed Tomography Based on Absolute Assessment of ^{99m}Tc -Technetrit Radiopharmaceutical Accumulation. *Translyatsionnaya Meditsina* = Translational Medicine. 2022;9;1:29-38 (In Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-29-38.
 14. Krivonogov N.G., Minin S.M., Krylov A.L., Lishmanov Yu.B. Scintigraphic Determination of Myocardial Blood Flow. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* = Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12;3:111-116 (In Russ.).
 15. Kostenikov N.A., Pozdnyakov A.V., Dubrovskaya V.F., Mirolyubova O.Yu., Ilyushchenko Yu.R., Stanzhevskiy A.A. Modern Methods of Radiation Diagnostics of Gliomas. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya* = Radiation Diagnostics and Therapy. 2019;10;2:15-23 (In Russ.).
 16. Choudhary V., Bano S. Imaging of the Pituitary: Recent Advances. *Indian J. Endocrinol Metab.* 2011;3;2:216-223.
 17. Choudhury P.S., Savio E., Solanki K.K., Alonso O., Gupta A., Gambini J.P., Doval D., Sharma P., Dondi M. ^{99m}Tc Glucarate as a Potential Radiopharmaceutical Agent for Assessment of Tumor Viability: from Bench to the Bed Side. *World J Nucl Med.* 2012;11;2:47-56.
 18. Morozova T.A., Zborovskaya I.A. Pituitary Adenomas: Classification, Clinical Manifestations, Approaches to Treatment and Tactics of Patient Management. *Lekarstvennyy Vestnik* = Medicinal Bulletin. 2006;3;7:18-21 (In Russ.). EDN YSPYQD.
 19. Shcherban' A.Ye., Cherebillo V.Yu., Smirnova A.V. Preoperative Planning of Patients with Pituitary Tumors (Adenomas) Based on Neuroimaging Data. *Vestnik Nevrologii, Psikiatrii i Neyrokhirurgii* = Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2023;53;2:145-160 (In Russ.). doi: 10.33920/med-01-2302-08. EDN YOUZXX.
 20. Khoroshavina A.A., Orlova G.A., Ryzhkova D.V. Radioisotope Diagnostics of Endogenous ACTH-Dependent Hypercorticism. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya* = Radiation Diagnostics and Therapy. 2023;4;14:19-27 (In Russ.). doi: 10.22328/2079-5343-2023-14-4-19-27. EDN ABPTOA.
 21. Timofeyeva L.A., Aleshina T.N. Radiation Diagnostics of Non-Palpable Thyroid Nodules. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics. 2014;4;S2:27-28 (In Russ.). EDN MHCWNA.
 22. Nikolayeva Ye.A., Tarachkova Ye.V., Sheykh Zh.V., Tyurin I.Ye. The Role of PET/CT in Oncogynecology. *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2023;27;1:145-157 (In Russ.). doi:10.24835/1607-0763-1198
 23. Mine A., Derya C., Bekir U., Alper D., Erman Ç. Clinical Significance of Incidental Pituitary Tc-99m MIBI Uptake on Parathyroid SPECT and Factors Affecting Uptake Intensity. *Cancer Biother Radiopharm.* 2018;33;7:295-299. doi: 10.24835/1607-0763-1198. Epub 2018 Jun 20.
 24. Usov V.Yu., Yaroshevskiy S.P., Garganeyeva A.A., Lishchmanov Yu.B., Teplyakov A.T., Belichenko O.I. Possibilities of Dynamic SPECT with ^{99m}Tc -Technetrite in Quantitative Assessment of Pharmacological Correction of Myocardial Blood Flow in Patients with Coronary Heart Disease. *Terapevt* = Therapevt. 2018;14;7:4-15 (In Russ.).
 25. Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Bedrov A.YA., Moiseyev A.A., Litvinov A.P., Perlov R.B. Evaluation of Arterial Blood Flow in the Microcirculatory Bed of the Lower Extremities in Patients with Chronic Ischemia Using SPECT. *Regionarnoye Krovoobrashcheniye i Mikrotsirkulyatsiya* = Regional Circulation and Microcirculation. 2024;23;1:37-43 (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-37-43.
 26. Usov V.Yu., Babikov V.Yu., Minin S.M., Sukhov V.Yu., Kostenikov N.A., Luchich M.A., Samoylova Ye.A., Zheravin A.A., Chernyavskiy A.M. Quantitative SPECT of the Brain with ^{99m}Tc -Technetrite in Diagnostics, Evaluation of the Effectiveness of Complex Therapy of Low-Differentiated Gliomas and Prognosis of Patients' Life. *Rossiyskiy Neyrokhirurgicheskiy Zhurnal Imeni Professora A.L.Polenova* = Russian Neurosurgical Journal Named after Professor A.L.Polenov. 2023;15;S1:26-27 (In Russ.). EDN QGPXKZ.
 27. Belyanin M.L., Pod'yablonskiy A.S., Borodin O.Yu., Belousov M.V., Karpov Ye.N., Filimonov V.D., Shimanovskiy N.L., Usov V.Yu. Synthesis and Preclinical Evaluation of the Imaging Capabilities of ^{99m}Tc -DTPA-GDOF as a new Domestic Hepatotrophic Drug for Scintigraphic and SPECT Studies. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;6:44-50 (In Russ.). doi: 10.33266/1024-6177-2022-67-6-44-50. EDN BQPVQN.
 28. Narkevich B.Ya. Theoretical Bases of Circulation Modelling in Radionuclide Studies of Hemodynamics. *Medical Radiology.* 1994; 39(5):58-64 (In Russ.).
 29. Sapin M.R., Nikityuk D.B. Dmitry Arkadyevich Zhdanov (on the 100th Anniversary of his Birth). *Morfologiya* = Morphology. 2008;133;4:47-49 (In Russ.).
 30. Minin S.M., Nikitin N.A., Shabanov V.V., Losik D.V., Mikheyenko I.L., Pokushalov Ye.A., Romanov A.B. Radionuclide Assessment of Changes in Myocardial Sympathetic Activity in Patients with Atrial Fibrillation and Healthy Volunteers Using a Gamma Camera on CZT Detectors. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics. 2018;8;2:30-39. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-2-30-39 (In Russ.).
 31. Znamenskiy I.A., Dolgushin M.B., Yurchenko A.A., Rostovtseva T.M., Karalkina M.A. Diagnosis of Epilepsy: from Origins to Hybrid PET/MRI Method. *Klinicheskaya Praktika* = Clinical Practice. 2023;14;3:80-94 (In Russ.). doi: 10.17816/clinpract400254. EDN SXMSKF.
 32. Masuda A., Yoshinaga K., Naya M., Manabe O., Yamada S., Iwano H., Okada T., Katoh C., Takeishi Y., Tsutsui H., Tamaki N. Accelerated (^{99m}Tc -sestamibi Clearance Associated with Mitochondrial Dysfunction and Regional Left Ventricular Dysfunction in Reperfused Myocardium in Patients with Acute Coronary Syndrome. *EJNMMI Res.* 2016;6;1:41-44. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.

Д.В. Арефьева, В.Б. Фирсанов, С.В. Ярмийчук, А.В. Петушок

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МОНТЕ-КАРЛО ДЛЯ ГРАДУИРОВКИ СЦИНТИЛЛЯЦИОННОГО СПЕКТРОМЕТРА ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

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

Контактное лицо: Дарья Владимировна Арефьева, e-mail: dasha86@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка способа градуировки сцинтилляционного спектрометра гамма-излучения с применением метода Монте-Карло.

Материал и методы: Объектом исследования являлся спектрометр гамма-излучения, предназначенный для измерения энергетического распределения (спектра) и определения активности гамма-излучающих радионуклидов. Экспериментальные исследования проведены с набором образцовых мер активности специального назначения с радионуклидами ^{241}Am , ^{152}Eu , ^{60}Co и ^{137}Cs , равномерно осажденными на ионообменную смолу. Градуировку спектрометра осуществляли с применением программы MCC 3D (Monte Carlo Calculations 3D), моделирование аппаратного спектра выполняли с применением программы MCA (MultiChannel Analyzer).

Результаты: Сравнение экспериментальных и смоделированных спектров проводили в следующих энергетических интервалах: интервал, соответствующий суммарному пику полного поглощения (ППП) для гамма-линий энергий 1173,2 кэВ и 1332,5 кэВ для ^{60}Co и ППП для гамма-линии энергии 661,7 кэВ для ^{137}Cs ; интервалы, отвечающие комптоновскому рассеянию в диапазоне углов (30–60)°, (60–90)° и (90–180)° (для ^{60}Co рассматривалась средняя энергия гамма-излучения, равная 1252,9 кэВ); интервал, соответствующий многократному рассеянию гамма-квантов с энергией выше 100 кэВ. Установлено, что наибольшее отклонение смоделированного спектра от экспериментального составляет 12 % для интервала, соответствующего многократному рассеянию, что указывает на возможность идентичности спектров. Проверку данного предположения проводили для каждого энергетического интервала, используя критерий согласия Пирсона. Получено максимальное значение χ^2 , равное 6,6 для энергетического интервала, отвечающего комптоновскому рассеянию в диапазоне углов (60–90)°, что говорит о приемлемости гипотезы об идентичности экспериментальных и смоделированных спектров.

Валидация предложенного метода показала, что расхождение между расчетным и паспортным значениями активности образца составило не более 13 %, что свидетельствует о возможности использования метода для градуировки гамма-спектрометра. Рассчитаны зависимости эффективности регистрации гамма-излучения в ППП от плотности счетного образца с использованием смоделированных аппаратных спектров единичной активности.

Заключение: Предложенный метод позволяет проводить градуировку спектрометра для вычисления удельной активности в образцах при различных плотностях и энергиях с применением спектрометрического оборудования, оснащенного неорганическими сцинтилляционными кристаллами.

Ключевые слова: гамма-спектрометр, метод Монте-Карло, градуировка, радиационная безопасность

Для цитирования: Арефьева Д.В., Фирсанов В.Б., Ярмийчук С.В., Петушок А.В. Применение метода Монте-Карло для градуировки сцинтилляционного спектрометра гамма-излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 108–116. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-108-116

D.V. Arefyeva, V.B. Firsanov, S.V. Yarmiychuk, A.V. Petushok

Application of the Monte-Carlo Method for Calibration of a Gamma-ray Scintillation Spectrometer

Scientific Research Institute of Industrial and Marine Medicine, St. Petersburg, Russia

Contact person: D.V. Arefyeva, e-mail: dasha86@inbox.ru

ABSTRACT

Purpose: To develop a method for calibration of a gamma-ray scintillation spectrometer using the Monte Carlo method.

Material and methods: The subject of the study was a gamma-ray spectrometer designed to measure the energy distribution (spectrum) and determine the activity of gamma-emitting radionuclides. Experimental studies were carried out with a set of exemplary measures of special-purpose activity with radionuclides ^{241}Am , ^{152}Eu , ^{60}Co and ^{137}Cs uniformly deposited on an ion exchange resin. Calibration of the spectrometer was carried out using the MCC 3D program (Monte Carlo Calculations 3D), modeling of the hardware spectrum was performed using the MCA program (MultiChannel Analyzer).

Results: The comparison of experimental and simulated spectra was carried out in the following energy intervals: the interval corresponding to the total peak of total absorption (PTA) for gamma energy lines 1173.2 keV and 1332.5 keV for ^{60}Co and PTA for gamma energy line 661.7 keV for ^{137}Cs ; intervals corresponding to Compton scattering in the angle range (30–60)°, (60–90)° and (90–180)° (for the ^{60}Co , the average gamma radiation energy of 1252.9 keV was considered); the interval corresponding to multiple scattering with an energy above 100 keV. It was found that the largest deviation of the simulated spectrum from the experimental one is 12 % for the interval corresponding to multiple scattering, which indicates the possibility of spectrum identity. This assumption was verified for each energy interval using the Pearson consensus criterion. A maximum value of χ^2 equal to 6.6 was obtained for the energy interval corresponding to Compton scattering in the angle range (60–90)°, which indicates the acceptability of the hypothesis of the identity of the experimental and simulated spectra. Validation of the proposed method showed that the discrepancy between the calculated and passport activity of the sample was no more than 13 %, which indicates the possibility of using the method for calibration of the gamma spectrometer. The dependences of the efficiency of registration in the PTA on the density of the counting sample are calculated using simulated hardware spectra of single activity.

Conclusion: The proposed method makes it possible to calibrate the spectrometer to calculate the specific activity in samples at various densities and energies using spectrometric equipment equipped with inorganic scintillation crystals.

Keywords: *gamma-ray spectrometer, Monte Carlo method, calibration, radiation safety*

For citation: Arefyeva DV, Firsanov VB, Yarmiychuk SV, Petushok AV. Application of the Monte-Carlo Method for Calibration of a Gamma-ray Scintillation Spectrometer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):108–116. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-108-116

Введение

При проведении рутинных инструментальных исследований гамма-спектрометрические методы определения активности радионуклидов с использованием сцинтилляционных детекторов на основе NaI(Tl) и CsI(Tl) являются экономически выгодными, простыми в использовании и надёжными способами определения удельной (объёмной) активности радионуклидов в пробах окружающей среды. Для определения активности радионуклида в образце необходимо проведение предварительной градуировки спектрометра по зависимости эффективности регистрации гамма-излучения от энергии гамма-излучения в заданной геометрии измерения с применением стандартных образцов с известными значениями активности радионуклидов и плотности.

Однако в случае возникновения радиационной аварии (или инцидента), при которой может произойти выброс большого разнообразия радионуклидов, нет возможности изготовить образцовые меры для всего спектра этих радионуклидов. Кроме того, сцинтилляционные детекторы на основе NaI(Tl) и CsI(Tl) обладают низким энергетическим разрешением, что ограничивает возможность их использования в расшифровке сложных спектров из-за взаимного наложения гамма-линий.

С определенной точностью данная задача может быть решена при оптимальном сочетании как приборных методов градуировки спектрометра, так и методов математического моделирования с применением метода Монте-Карло. В настоящее время существует несколько программных продуктов, позволяющих моделировать системы переноса излучения с помощью метода Монте-Карло: MCNP (Monte-Carlo N-Particle Transport) [1], FLUKA Particle Transport Code [2], PENELOPE [3], GEANT4 [4]. Данные программы широко применяются как отечественными, так и зарубежными специалистами. Например, в работе [5] проведена градуировка детектора NaI(Tl) с помощью MCNP для определения уровней естественной радиоактивности (^{232}Th , ^{238}U и ^{40}K) в полевых условиях, полученные результаты показали хорошую сопоставимость. В работе [6] также с использованием MCNP (версия 4C) проведено моделирование цилиндрического и сферического детекторов NaI(Tl). Анализ соотношения между смоделированными и экспериментальными значениями эффективности регистрации гамма-излучения показал, что программе MCNP4C можно использовать для моделирования функций отклика данных сцинтилляторов. Каждый из этих программных продуктов имеет ряд преимуществ и недостатков, а также свою специфику построения имитационной модели (ее геометрию и физическую составляющую), однако в рассмотренных исследованиях проводится сравнение экспериментальных и смоделированных спектров только по эффективности регистрации гамма-излучения в ППП. В данной статье предлагается способ сравнения спектров не только в ППП, но и в областях комптоновского рассеяния, а также в области многократного рассеяния с помощью критерия согласия Пирсона χ^2 .

Целью исследования является разработка способа градуировки спектрометра гамма-излучений с применением метода Монте-Карло.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

- проведены спектрометрические исследования образцовых мер активности специального назначения;
- разработана имитационная модель измерительного комплекса в используемой геометрии измерения и проведено моделирование аппаратных спектров;
- проведена оценка идентичности экспериментальных и смоделированных спектров с помощью критерия согласия Пирсона χ^2 ;
- проведена валидация разработанной имитационной модели;
- рассчитаны зависимости эффективности регистрации гамма-излучения от плотности счетного образца с использованием смоделированных аппаратных спектров единичной активности;
- получены зависимости коэффициентов линейной аппроксимации от энергии гамма-излучения.

Материал и методы исследования

Объектом исследования являлся спектрометр гамма-излучений МКГБ-01 «РАДЭК» (Россия, ООО «НТЦ «РАДЭК»), предназначенный для измерения энергетического распределения (спектра) и определения активности гамма-излучающих радионуклидов. Спектрометр состоит из защитной камеры (рис. 1) и размещенного в ней одного блока детектирования на основе сцинтилляционного кристалла NaI(Tl) диаметром 80 мм и высотой 80 мм.

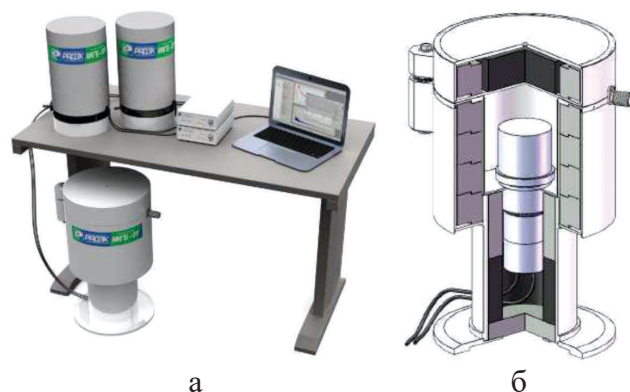


Рис. 1. Спектрометр альфа-, бета- и гамма-излучения МКГБ-01 «РАДЭК» (в сборе) (а), защитная камера для блока детектирования гамма-излучения (в разрезе) (б)

Fig. 1. The alpha, beta and gamma radiation spectrometer MKGB-01 «RADEK» assembled (a), a view of the protective camera in the section for the gamma radiation detection unit (b)

Экспериментальные исследования проведены с набором образцовых мер активности специального назначения (ОМАСН) с радионуклидами ^{241}Am , ^{152}Eu , ^{60}Co и ^{137}Cs , равномерно осажденными на ионообменную смолу. ОМАСН представляют собой сосуды в форме усе-

ченного конуса объемом 250 мл и плотностью 1,0 г/см³. С ⁶⁰Со и ¹³⁷Cs проведены серии из шести, а с ²⁴¹Am и ¹⁵²Eu серии из трех измерений соответственно.

Градуировку спектрометра гамма-излучения осуществляли с применением программы MCC 3D (Monte-Carlo Calculations 3D), позволяющей проводить симуляцию прохождения излучения через вещество методом Монте-Карло. Моделирование аппаратного спектра выполняли с применением программы для визуализации и обработки расчетных спектров MCA (MultiChannel Analyzer), входящей в пакет MCC 3D [7].

Результаты и обсуждение

Для математического моделирования процесса переноса гамма-излучающих радионуклидов в образце в геометрии измерения «250 мл» с применением программы MCC 3D разработана имитационная модель измерительного комплекса, включающая модель спектрометра МКГБ-01 «РАДЭК» – камера фоновой защиты с блоком детектирования, а также модель ОМАСН – сосуд в форме усеченного конуса объемом 250 мл и плотностью 1,0 г/см³ (рис. 2).

Блок детектирования на основе кристалла NaI(Tl) смоделирован с учетом спектрометрических параметров и геометрических размеров составляющих его частей [8], а также Технических условий [9]. Он включает: кристалл NaI(Tl) диаметром 80 мм и высотой 80 мм, отражатель света из MgO, алюминиевый корпус кристалла, фотозлектронный умножитель и корпус детектора.

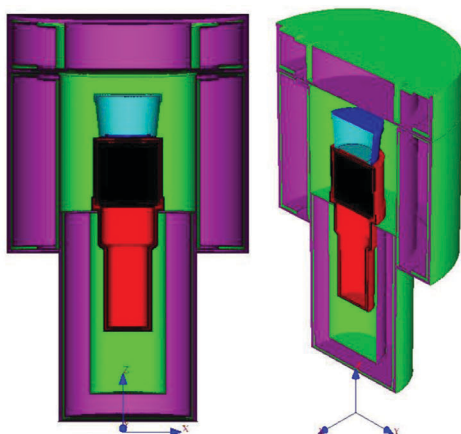


Рис. 2. Имитационная модель измерительного комплекса (сиреневый – низкофоновая защитная камера, черный – сцинтилляционный кристалл, красный – корпус детектора, голубой – ОМАСН)

Fig. 2. Simulation model of the measuring complex (lilac – low-background protective camera, black – scintillation crystal, red – detector housing, blue – OMASN)

В результате моделирования процесса переноса гамма-излучения получены функции отклика спектрометра, в которых не учитывается форма и энергетическое разрешение спектрометра. Для получения аппаратного спектра в программе MCA предусмотрен ввод нескольких параметров, влияющих на разрешение и форму смоделированного спектра: E_e – энергия на один электрон (эВ/электрон), B – неоднородность детектора и Φ – фактор Фано [10]. Проведенные исследования с «точечными» источниками типа ОСГИ с радионуклидами ¹⁵²Eu, ²²Na, ⁵⁷Co, ⁶⁰Co и ¹³⁷Cs позволили получить зависимость фактора Фано от энергии гамма-излучения, при которой смоделированный спектр максимально приближен к экспериментальному (при двух других постоянных па-

раметрах $E_e = 1000$ эВ/эл и $B = 1 \times 10^{-5}$). Зависимость фактора Фано от энергии гамма-излучения аппроксимируется степенной функцией (формула 1):

$$\Phi = 0,0354 \times E^{0,4194} \quad (1)$$

где Φ – фактор Фано, отн. ед.; E – энергия гамма-излучения, кэВ.

Таким образом, схема моделирования аппаратного спектра какого-либо радионуклида состоит в моделировании его основных гамма-линий (с квантовым выходом более 1 %) с учетом фактора Фано для каждой энергии гамма-излучения и последующем их поканальном суммировании.

В качестве примера на рис. 3 представлены смоделированные спектры отдельных гамма-линий ¹⁵²Eu, а на рис. 4 – суммарный смоделированный спектр радионуклида ¹⁵²Eu (а) и смоделированный спектр ²⁴¹Am (б) в сравнении с экспериментальными аппаратными спектрами.

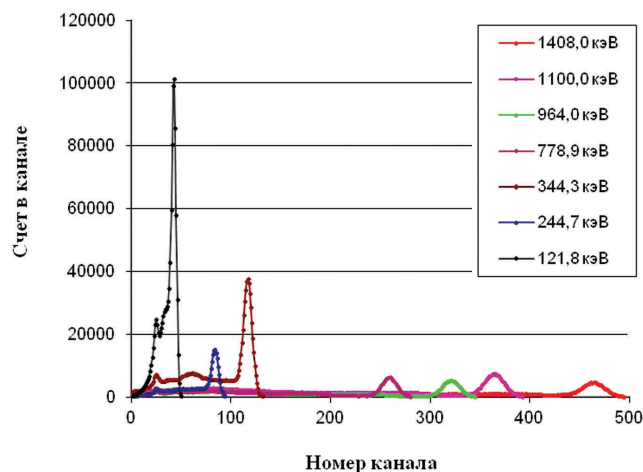


Рис. 3. Смоделированные спектры основных гамма-линий ¹⁵²Eu

Fig. 3. Simulated spectra of the main gamma lines of ¹⁵²Eu

Отклонение смоделированного спектра от экспериментального составило:

- для ¹⁵²Eu – 17,0 % (в энергетическом интервале от 100 до 2000 кэВ);
- для ²⁴¹Am – 8,0 % (в ППП).

Так как процесс моделирования является статистическим, для оценки идентичности спектров было смоделировано по шесть аппаратных спектров с ¹³⁷Cs и ⁶⁰Со. Для указанных радионуклидов на рис. 5 представлено по одному экспериментальному и смоделированному спектру.

Сравнение экспериментальных и смоделированных спектров проводили в следующих энергетических интервалах:

- интервал, соответствующий суммарному ППП для гамма-линий с энергией 1173,2 кэВ и 1332,5 кэВ для ⁶⁰Со и ППП для гамма-линии с энергией 661,7 кэВ для ¹³⁷Cs;
- интервалы, отвечающие комптоновскому рассеянию в диапазоне углов (30–60)°, (60–90)° и (90–180)° (для ⁶⁰Со рассматривалась средняя энергия гамма-излучения, равная 1252,9 кэВ);
- интервал, соответствующий многократному рассеянию с энергией выше 100 кэВ.

Для каждого i -го измерения (спектра) и выбранного интервала рассчитывали среднее значение коэффициен-

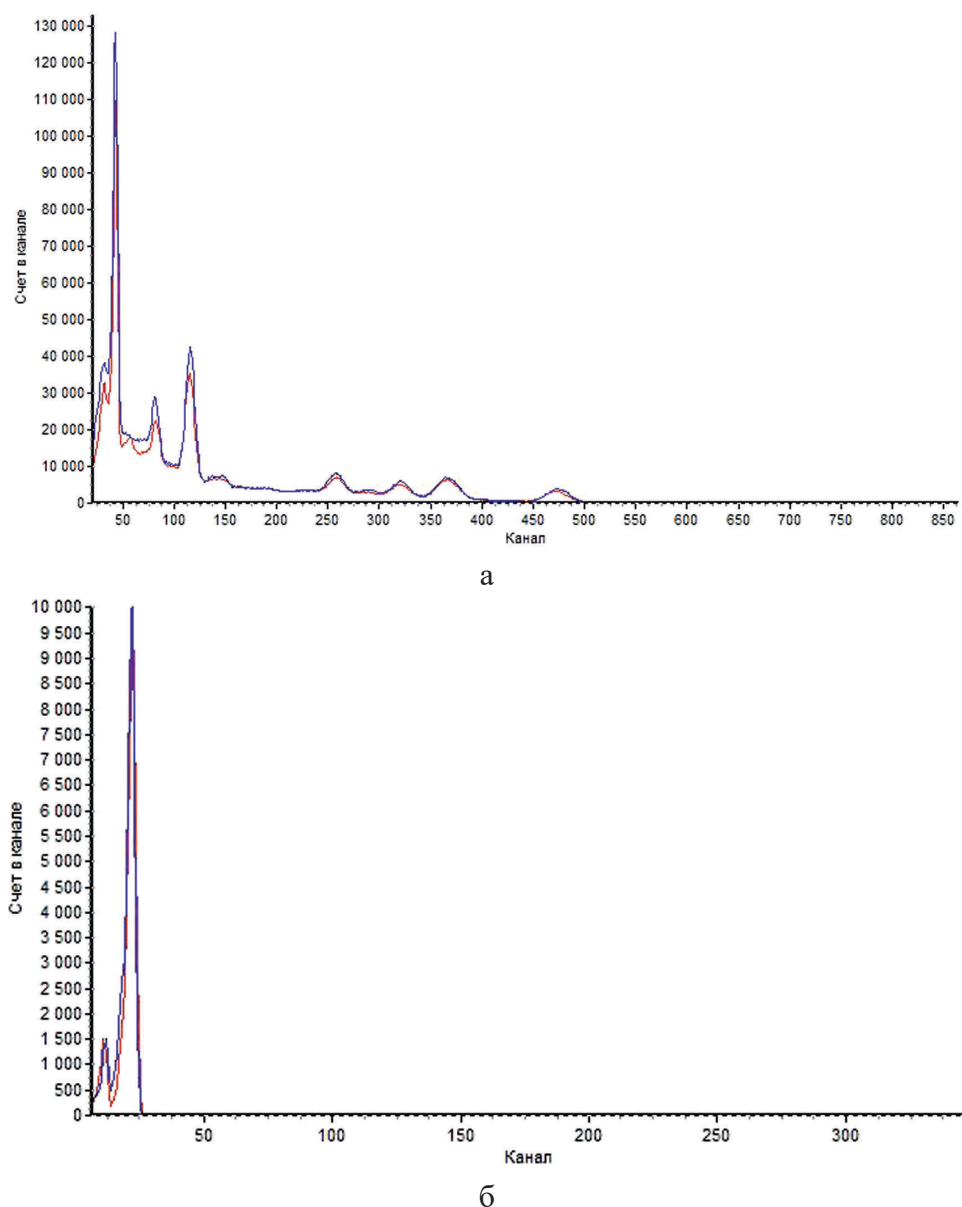


Рис. 4. Экспериментальный за вычетом фона (красный) и смоделированный (синий) спектры гамма-излучения от ОМАСН с ^{152}Eu (а) и ^{241}Am (б)
Fig. 4. Experimental minus background (red) and simulated (blue) gamma-ray spectra from OMASN with ^{152}Eu (a) and ^{241}Am (б)

та $\overline{K_{\text{ЭР}}}$ (отн. ед.), учитывающего значение активности радионуклидов $A_{\text{э}}$ (Бк), число реализуемых событий при моделировании $A_{\text{м}} = 1 \times 10^7$ (расп./с), отношение скоростей счета от экспериментальных спектров за вычетом фона и отношение скоростей счета от смоделированных спектров для каждого радионуклида:

$$\overline{K_{\text{ЭР}}} = \frac{A_{\text{м}}}{m \times A_{\text{э}}} \times \sum_{i=1}^{m=12} \frac{n_{\text{э}} - \overline{n_{\text{ф}}}}{n_{\text{им}}}, \quad (2)$$

где $n_{\text{э}}$, $n_{\text{им}}$, $\overline{n_{\text{ф}}}$ – скорости счета от экспериментального, смоделированного спектров и средняя (по результатам трех измерений) скорость счета фона, соответственно, с^{-1} .

Проведенные результаты расчета коэффициентов $\overline{K_{\text{ЭР}}}$ в выбранных энергетических интервалах показали, что наибольшее отклонение смоделированного спектра от экспериментального составляет 12 % для интервала, соответствующего многократному рассеянию, что указывает на возможность признания идентичности спектров. Проверку этого предположения проводили для каждого энергетического интервала, используя критерий

согласия Пирсона χ^2 [11], который позволяет проверить значимость расхождения эмпирических (наблюдаемых) и теоретических (ожидаемых) значений. Результаты расчета значений коэффициентов $\overline{K_{\text{ЭР}}}$ и χ^2 для каждого энергетического интервала представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты расчета коэффициентов $\overline{K_{\text{ЭР}}}$ и χ^2 в выбранных энергетических интервалах
The results of calculating the coefficients and χ^2 in the selected energy intervals

Энергетический интервал	Значение коэффициента $\overline{K_{\text{ЭР}}}$, отн. ед.	Значение коэффициента χ^2 , отн. ед.
Пик полного поглощения	0,999	0,25
(30–60)°	1,008	6,22
(60–90)°	1,059	6,60
(90–180)°	1,029	1,79
Многократное рассеяние	0,988	1,75

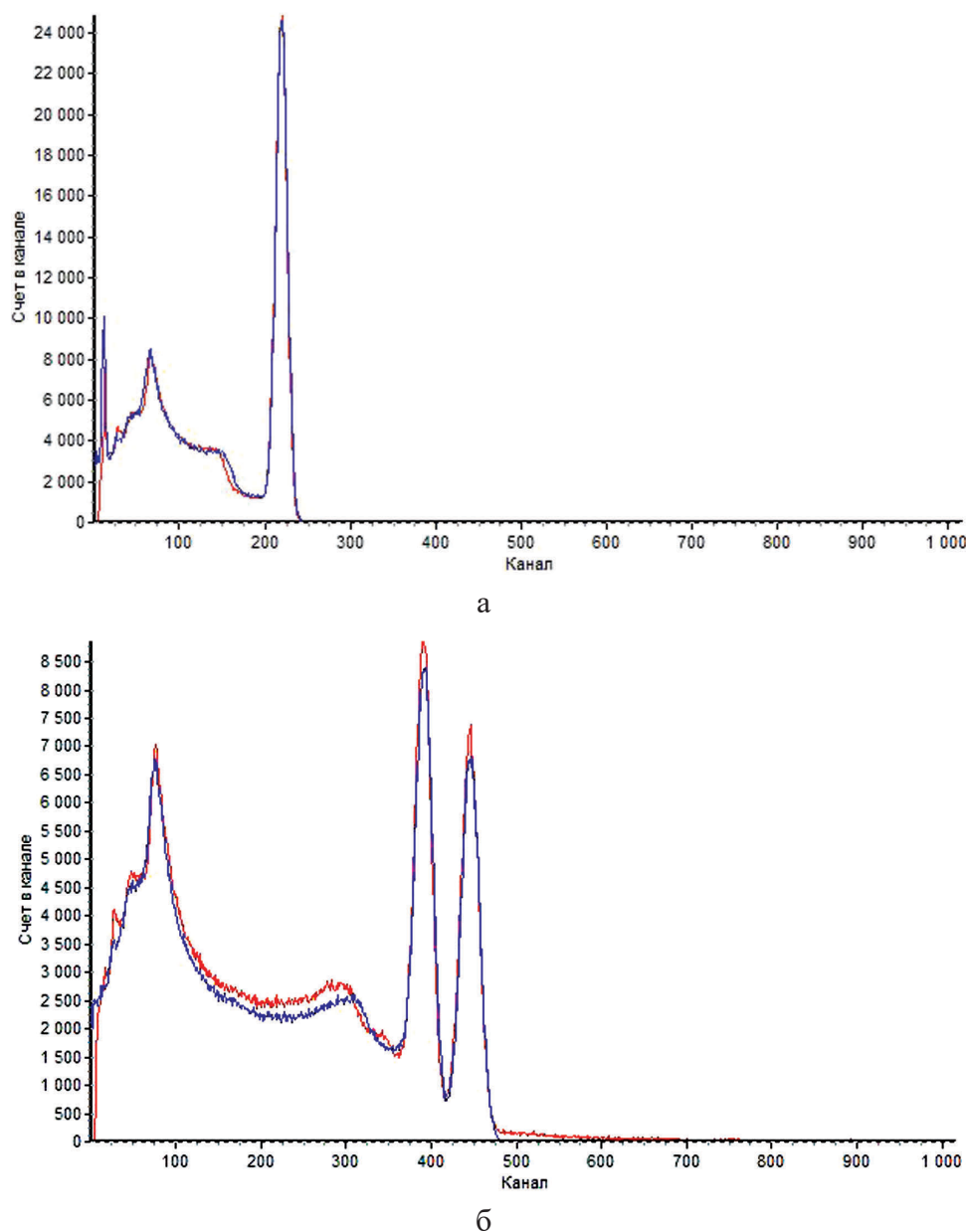


Рис. 5. Экспериментальный за вычетом фона (красный) и смоделированный (синий) спектры гамма-излучения от ОМАСН с ^{137}Cs (а) и ^{60}Co (б)
 Fig. 5. Experimental minus background (red) and simulated (blue) gamma-ray spectra from OMASN with ^{137}Cs (a) and ^{60}Co (б)

Для числа степеней свободы $\nu = (2m - 1)$ и уровня значимости 0,05 критическое значение распределения χ^2 составляет 35,2 [11]. Из данных табл. 1 следует, что максимальное значение χ^2 составляет 6,6 для энергетического интервала, отвечающего комптоновскому рассеянию в диапазоне углов $(60-90)^\circ$, что говорит о приемлемости гипотезы об идентичности экспериментальных и смоделированных спектров. Расчет погрешности предполагаемого гипотетического значения $K_{\text{гр}}$, равного единице, означающего, что смоделированный спектр полностью совпадает с экспериментальным в каждом энергетическом интервале, показал, что смоделированный спектр гамма-излучения идентичен экспериментальному в пределах 21,0 % при вероятности $p = 0,90$.

На основании этого можно сделать вывод о возможности перехода к валидации предложенной методики градуировки с применением смоделированных аппаратных спектров для расчета активности радионуклидов.

Для этого использован счетный образец объемом 250 мл, заполненный «неизвестным» радиоактивным материалом, осажденным на ионообменную смолу, плотно-

стью $1,0 \text{ г/см}^3$, с последующим сравнением с паспортными значениями активности, измеренный в геометрии «250 мл» при расположении его вплотную к блоку детектирования.

На рис. 6 приведен аппаратный спектр от счетного образца, в котором были обнаружены ^{226}Ra , ^{133}Ba и ^{137}Cs .

Для расчета активности смоделированы аппаратные спектры этих радионуклидов. Для примера на рис. 7 приведен спектр от счетного образца за вычетом смоделированного спектра ^{226}Ra , обработка которого проведена матричным методом [12].

Результаты расчета значений активности ^{226}Ra , ^{133}Ba и ^{137}Cs в счетном образце и их паспортные значения приведены в табл. 2.

Согласно данным, представленным в табл. 2, расхождение в результатах расчета значений активности в образце не превышает 13 %, что говорит о хорошем совпадении результатов с паспортными значениями активности и, следовательно, о возможности применения метода градуировки спектрометров гамма-излучений с использованием программы имитационного трехмерного моделирования процессов переноса и регистрации

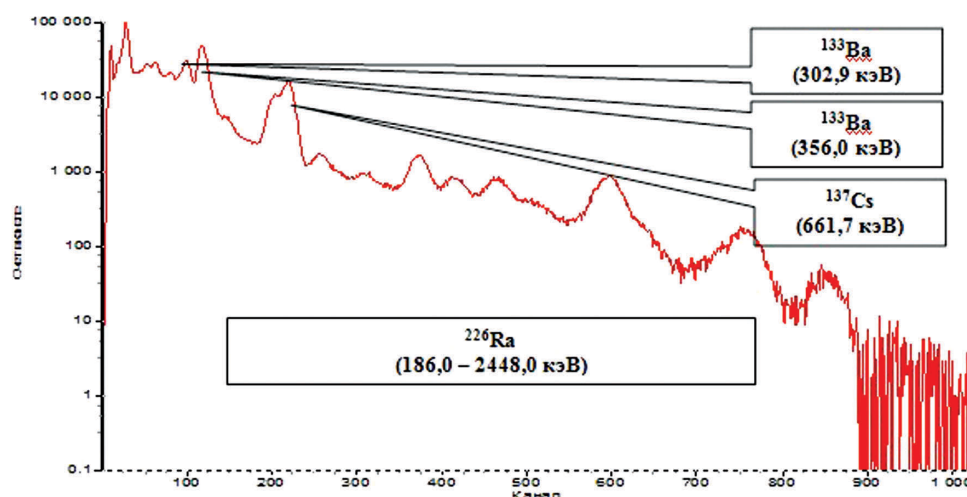


Рис. 6. Экспериментальный спектр от счетного образца за вычетом фона

Fig. 6. The experimental spectrum from the counting sample minus the background

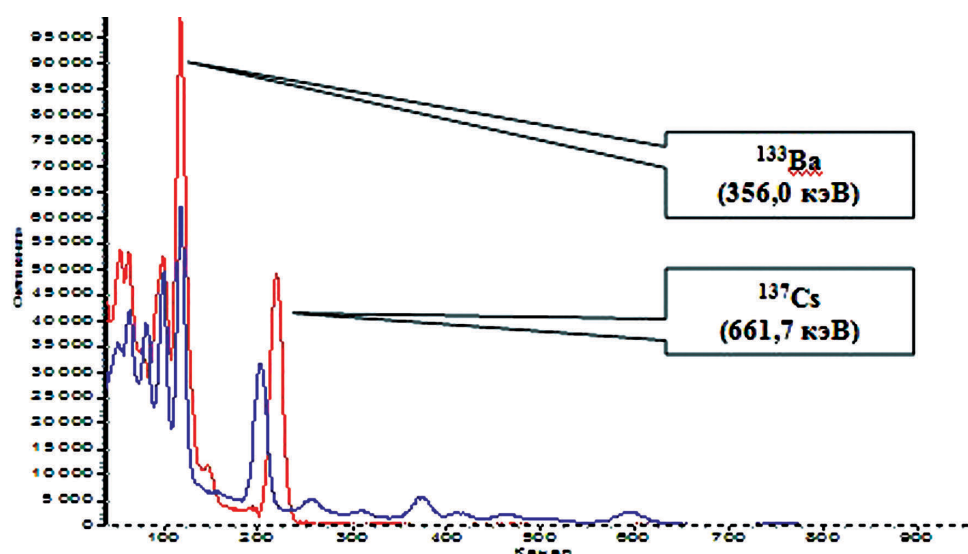
Рис. 7. Экспериментальный спектр от счетного образца за вычетом спектра ^{226}Ra (красный) и смоделированный аппаратный спектр радионуклида ^{226}Ra (синий)Fig. 7. The experimental spectrum from the counting sample minus the spectrum of ^{226}Ra (red) and the simulated instrumental spectrum of radionuclide ^{226}Ra (blue)

Таблица 2

Сравнение результатов расчета значений активности ^{226}Ra , ^{133}Ba и ^{137}Cs в счетном образце, полученных матричным методом, с паспортными значениями

Comparison of the results of calculating the activity of radionuclides ^{226}Ra , ^{133}Ba and ^{137}Cs in a counting sample obtained by the matrix method with passport values

Радионуклид	Активность, Бк		Отклонение паспортного значения от расчетного, %
	паспортное значение на дату измерения	расчетное значение	
^{226}Ra	2560	2740	7,0
^{137}Cs	2340	2530	8,1
^{133}Ba	2560	2890	12,8

ионизирующих излучений для обработки измеренных спектров, в частности, на сцинтилляционном гамма-спектрометре МКГБ-01 «РАДЭК».

При первичной градуировке спектрометра МКГБ-01 «РАДЭК» в геометрии измерения «250 мл» с применением ОМАСН с радионуклидами ^{57}Co , ^{137}Cs , ^{40}K , ^{226}Ra и ^{232}Th различной плотности были получены значения чувствительности регистрации в следующих энергетических интервалах:

- от 100 до 150 кэВ для ^{57}Co ;
- от 612 до 709 кэВ для ^{137}Cs ;
- от 1385 до 1540 кэВ для ^{40}K ;
- от 1677 до 1846 кэВ для ^{226}Ra ;
- от 2500 до 2720 кэВ для ^{232}Th .

Для сравнения с экспериментальными данными были смоделированы аппаратные спектры этих радионуклидов с аналогичными значениями плотности ОМАСН. В табл. 3 приведены значения отклонения экспериментальной чувствительности регистрации и значений, рассчитанных из смоделированных спектров, которые как видно из табл. 3, не превышают 13 %.

Таким образом, полученные сравнительные значения чувствительности регистрации позволяют построить зависимости эффективностей регистрации от плотности счетного образца для различных энергий гамма-излучения с применением смоделированных аппаратных спектров. Программа МСС 3D позволяет смоделировать аппаратный спектр не только отдельного гамма-излучающего радионуклида, но и получить спектр гамма-излучения любой энергии и счетного образца любой плотности. Для получения зависимости эффективности регистрации гамма-излучения от плотности счетного

Таблица 3

Сравнение значений чувствительности регистрации для радионуклидов ^{57}Co , ^{137}Cs , ^{40}K , ^{226}Ra и ^{232}Th

Comparison of registration sensitivities for radionuclide ^{57}Co , ^{137}Cs , ^{40}K , ^{226}Ra and ^{232}Th

Плотность ОМАСН, г/см ³	Чувствительность регистрации, имп./с·Бк		Отклонение, %
	эксперимент	модель	
Сравнение чувствительности регистрации для ⁵⁷ Co			
0,20	0,1145	0,1037	10,4
1,00	0,09937	0,08982	10,6
1,80	0,07937	0,07776	2,1
Сравнение чувствительности регистрации для ¹³⁷ Cs			
0,20	0,03436	0,03422	0,4
0,96	0,03084	0,03003	2,6
1,76	0,02705	0,02636	2,6
Сравнение чувствительности регистрации для ⁴⁰ K			
0,18	0,00216	0,00199	7,9
1,04	0,00195	0,00180	7,7
1,60	0,00174	0,00166	4,6
Сравнение чувствительности регистрации для ²²⁶ Ra			
0,204	0,00471	0,00412	12,5
1,096	0,00426	0,00378	11,3
1,860	0,00397	0,00348	12,3
Сравнение чувствительности регистрации для ²³² Th			
0,212	0,00388	0,00428	10,3
1,040	0,00371	0,00395	6,5
1,904	0,00358	0,00370	3,4

образца в геометрии измерения «250 мл» в энергетическом интервале от 100 до 3000 кэВ смоделированы аппаратные спектры отдельных гамма-линий с учетом 100 % квантового выхода и рассчитаны значения эффективности регистрации в ППП (рис. 8).

Полученные зависимости эффективности регистрации гамма-излучения хорошо аппроксимируются линейными функциями (величина достоверности аппроксимации R^2 [13] не менее 0,98):

$$\varepsilon = A + B \times \rho, \quad (4)$$

где ε – эффективность регистрации гамма-излучения в ППП, отн.ед., ρ – плотность счетного образца объемом 250 мл, г/см³, A , B – коэффициенты линейной аппроксимации.

На рис. 9 приведены зависимости коэффициентов линейной аппроксимации (A – синяя линия, B – красная линия) от энергии гамма-излучения, которые хорошо аппроксимируются степенной функцией и полиномом пятого порядка (формулы 5, 6). Величина достоверности аппроксимации R^2 не менее 0,96.

$$A = 3,425 \times E^{-0,701}, \quad (5)$$

$$B = 9,50 \times 10^{-19} \times E^5 - 9,37 \times 10^{-15} \times E^4 + 3,59 \times 10^{-11} \times E^3 - 6,75 \times 10^{-8} \times E^2 + 6,41 \times 10^{-5} \times E - 0,0277, \quad (6)$$

где E – энергия гамма-излучения, кэВ.

Таким образом, для любой энергии гамма-излучения возможно рассчитать коэффициенты линейной аппроксимации A и B , что позволяет впоследствии, учитывая плотность счетного образца, оценить эффективность регистрации в ППП.

Заключение

Основываясь на результатах, полученных в ходе настоящего исследования, можно сделать следующие выводы:

1. Разработанная имитационная модель гамма-спектрометра МКГБ-01 «РАДЭК» с моделью счетного образца предоставляет возможность моделирования аппаратных спектров гамма-излучения в диапазоне энергий от 100 до 3000 кэВ с погрешностью, не превышающей 21,0 %, полученной путем сравнения экспериментальных и смоделированных спектров с применением критерия согласия Пирсона χ^2 .

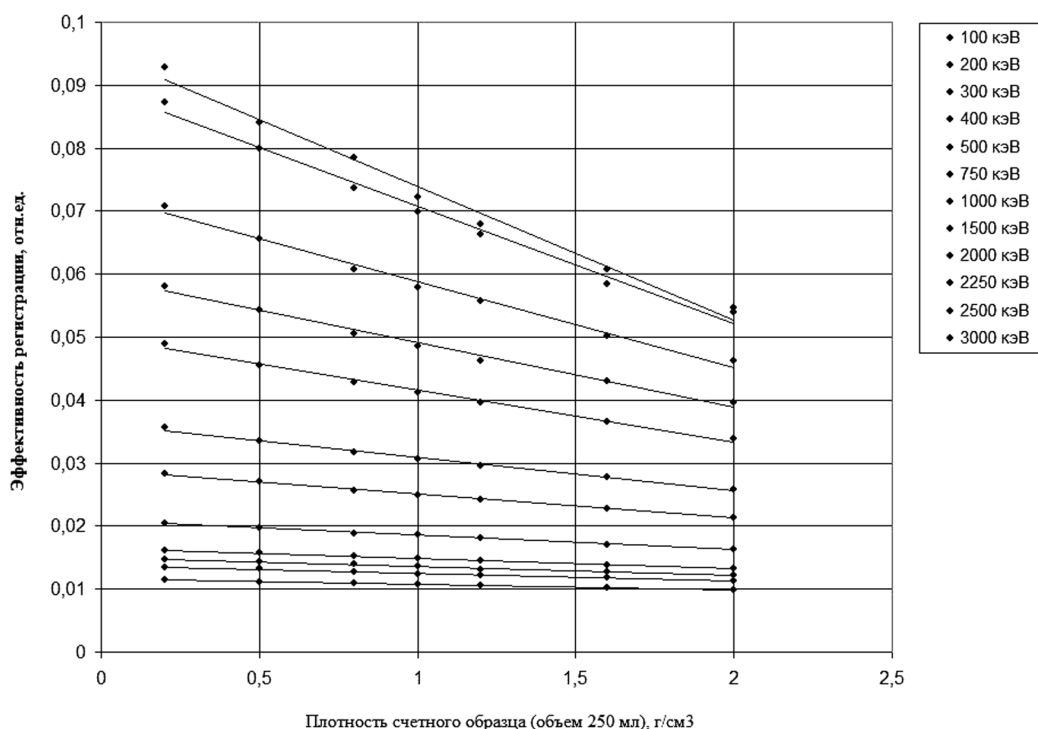


Рис. 8. Зависимости эффективности регистрации гамма-излучения от плотности счетного образца для гамма-излучения различных энергий

Fig. 8. Dependences of the registration efficiency on the density of the counting sample for different gamma radiation energies

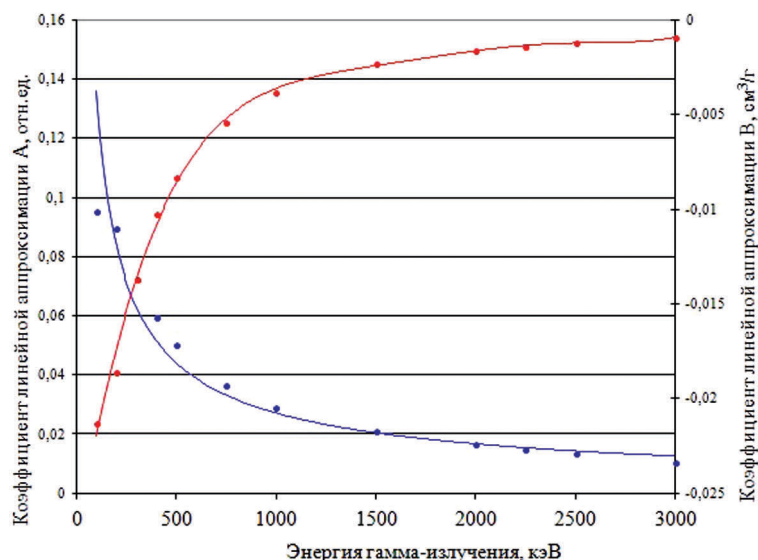


Рис. 9. Зависимости коэффициентов линейной аппроксимации A (синий) и B (красный) от энергии гамма-излучения

Fig. 9. The dependence of the coefficients of linear approximation A (blue) and B (red) on the energy of gamma radiation

2. Валидация предложенного метода градуировки сцинтилляционного спектрометра с применением математического моделирования показала, что расхождение результатов расчета активности в счетном образце радионуклидов не превышает 13,0 % по сравнению с паспортными значениями.
3. Предложенный метод может быть использован для градуировки спектрометров со сцинтилляционными блоками детектирования различных модификаций для различных геометрий измерения.
4. Полученные зависимости эффективности регистрации гамма-излучения от плотности счетного об-

разца и зависимости коэффициентов линейной аппроксимации от энергии гамма-излучения позволяют рассчитать удельную активность в счетном образце для различных плотностей и энергий гамма-излучения.

5. Использование предлагаемого метода позволяет при проведении рутинных исследований проб с известным радионуклидным составом применять спектрометрическое оборудование на основе неорганических сцинтилляционных кристаллов вместо дорогостоящего оборудования с полупроводниковыми детекторами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Monte Carlo N-Particle Transport Code. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/MCNP>.
2. Fluka Particle Transport Code. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/FLUKA>.
3. Penelope. A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport URL: <http://www.mcnpvised.com/visedtraining/penelope/penelope0.pdf>.
4. Уроки и обучающие примеры по Geant4. Электронный ресурс: <https://dev.asifmoda.com/geant4>. (дата обращения: 24.09.2024)
5. Cinelli G., Tositti L., Mostacci D., Bare J. Calibration with MCNP of NaI Detector for the Determination of Natural Radioactivity Levels in the Field // Journal of Environmental Radioactivity 2019. V.155. No.156. P. 31-37
6. Mouhti I., Elanigue A., Messous M.Y. Monte Carlo Modelling of a NaI(Tl) Scintillator Detectors Using MCNP Simulation Code // J. Mater. Environ. Sci. 2017. V.8. No.12. P. 4560-4565.
7. Багаев К.А., Козловский С.С., Новиков И.Э. Программа для имитационного трехмерного моделирования систем детектирования и регистрации ионизирующих излучений на базе развитого графического интерфейса // АНРИ. 2007. №4. С. 35-40.
8. Спектрометры-радиометры гамма-, бета- и альфа-излучения МКГБ-01 «РАДЭК»: Руководство по эксплуатации. СПб.: Научно технический центр РадЭК, 2012. 60 с.
9. Детекторы ионизирующих излучений сцинтилляционные на основе кристаллов натрия йодистого, активированного таллием: ТУ 2651-001-26083472-2015. Усолье-Сибирское: Кристалл. 2015. 10 с.
10. Капитонов М.И. Ядерная резонансная флуоресценция: Учебник. М.: МГУ им. М.В.Ломоносова., 2018. 128 с.
11. Арефьева Д.В., Фирсанов В.Б., Куроч Д.Д. и др. Градуировка сцинтилляционного спектрометра гамма-излучений с применением метода математического моделирования // Радиационная гигиена. 2020. Т.13. № 4. С. 93-100. doi: 10.21514/1998-426X-2020-13-4-93-100. EDN ZAAYGU.
12. Силантьев А.Н. Спектрометрический анализ радиоактивных проб внешней среды. Л.: Гидрометеорологическое издательство, 1969. 185 с.
13. Малышева Т.А. Численные методы и компьютерное моделирование. Лабораторный практикум по аппроксимации функций: Учеб.-метод. пособие. СПб.: Университет ИТМО, 2016. 33 с.

REFERENCES

1. Monte Carlo N-Particle Transport Code. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/MCNP>.
2. Fluka Particle Transport Code. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/FLUKA>.
3. Penelope. A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport URL: <http://www.mcnpvised.com/visedtraining/penelope/penelope0.pdf>.
4. Lessons and Training Examples on Geant4. URL: <https://dev.asifmoda.com/geant4>.
5. Cinelli G., Tositti L., Mostacci D., Bare J. Calibration with MCNP of NaI Detector for the Determination of Natural Radioactivity Levels in the Field. Journal of Environmental Radioactivity. 2019;155;156:31-37.

6. Mouhti I., Elanique A., Messous M.Y. Monte Carlo Modelling of a NaI(Tl) Scintillator Detectors Using MCNP Simulation Code. *J. Mater. Environ. Sci.* 2017;8;12:4560-4565.
7. Bagayev K.A., Kozlovskiy S.S., Novikov I.E. Program for 3D Simulation Modeling of Detection and Registration Systems of Ionizing Radiation Based on a Developed Graphical Interface. *ANRI.* 2007;4:35-40 (In Russ.).
8. Spectrometers-Radiometers of Gamma, Beta and Alpha Radiation MKGB-01 "RADEK": Operation Manual. St. Petersburg, Nauchno Tekhnicheskiy Tsentr Radek Publ., 2012. 60 p. (In Russ.).
9. Scintillation Detectors of Ionizing Radiation Based on Sodium Iodide Crystals Activated by Thallium. TU 2651-001-26083472-2015. Usolye-Sibirskoye, Kristall, 2015. 10 p. (In Russ.).
10. Kapitonov M.I. *Yadernaya Rezonansnaya Fluorestsentsiya* = Nuclear Resonance Fluorescence. Textbook. Moscow, MGU im. M.V.Lomonosova Publ., 2018. 128 p. (In Russ.).
11. Aref'yeva D.V., Firsanov V.B., Kuruch D.D., et al. Calibration of a Gamma-Ray Scintillation Spectrometer Using the Mathematical Modeling Method. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2020;13;4:93-100 (In Russ.). doi: 10.21514/1998-426X-2020-13-4-93-100. EDN ZAAUGU..
12. Silant'yev A.N. *Spektrometricheskii Analiz Radioaktivnykh Prob Vneshney Sredy* = Spectrometric Analysis of Radioactive Samples of the External Environment. Leningrad, Gidrometeorologicheskoye Izdatel'stvo Publ., 1969. 185 p. (In Russ.).
13. Malysheva T.A. *Chislennyye Metody i Komp'yuternoye Modelirovaniye. Laboratornyy Praktikum po Approksimatsii Funktsiy.* Tutorial. St. Petersburg, ITMO Publ., 2016. 33 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: 20.02.2025. Принята к публикации: 25.03.2025.

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: 20.02.2025. Accepted for publication: 25.03.2025.

А.Г. Безверхов¹, Э.Н. Алехин², Ю.С. Пышкина^{2,3}, А.А. Станжевский⁴, А.В. Логвиненко²

О ПРАВОВОМ РЕГУЛИРОВАНИИ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ РАДИОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Самара

² Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень

³ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара

⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Юлия Сергеевна Пышкина, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить специфику нормативно-правового регулирования специальностей Радиология (ядерная медицина) и Радиотерапия в Российской Федерации с точки зрения определения номенклатуры и пути их дальнейшего регламентирования.

Материал и методы: Радиология, также известная как ядерная медицина, зародилась в конце XIX века после открытия явления радиоактивности. Сегодня она активно применяется как в диагностических процедурах, так и в терапевтическом лечении. Однако существует значительная путаница в определении основных терминов и понятий, связанных с этим направлением медицины, что требует дополнительных уточнений. Авторами проанализированы литературные источники и законодательная база, посвященные вопросам терминологической и нормативной неопределенности в сфере ядерной медицины (радиологии) в России. Обсуждаются различия в определениях ключевых терминов, таких как «ядерная медицина», «радиофармацевтический препарат», «радионуклидная терапия» и «радионуклидная диагностика». Также поднимается проблема отсутствия четких стандартов и правил в сфере ядерной медицины, что приводит к трудностям в регулировании и финансировании медицинских услуг.

Результаты: Предлагаются меры по улучшению ситуации, включая разработку единых терминов и стандартов, введения должности главного внештатного радиотерапевта, разработки профессиональных стандартов для радиологов и радиотерапевтов, а также привлечение профессиональных сообществ к решению данного вопроса.

Заключение: Проведенное исследование подчеркивает важность устранения существующих проблем в нормативно-правовом регулировании и терминологических несоответствиях в области радиологии и ядерной медицины в России. Акцентируется внимание на необходимости унификации терминов и определений, создания четких профессиональных стандартов для специалистов, а также разработки правил проведения радионуклидных исследований. Эти меры должны способствовать улучшению качества медицинской помощи, повышению эффективности работы специалистов и обеспечению правильного финансирования медицинских услуг через систему обязательного медицинского страхования. В статье предлагается решение выявленной проблемы путем разработки и утверждения терминологии в специальностях Радиология и Радиотерапия и внесения изменений в нормативную документацию.

Ключевые слова: радиология, ядерная медицина, радиотерапия, лучевая терапия, терминология, инструмент правового регулирования

Для цитирования: Безверхов А.Г., Алехин Э.Н., Пышкина Ю.С., Станжевский А.А., Логвиненко А.В. О правовом регулировании специальностей радиологии и радиотерапии в Российской Федерации // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 117–120. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-117-120

A.G. Bezverkhov¹, E.N. Alekhin², Yu.S. Pyshkina^{2,3}, A.A. Stanjevsky⁴, A.V. Logvinenko²

On the Legal Regulation of the Specialties Radiology and Radiotherapy in the Russian Federation

¹ S.P. Korolev Samara National Research University, Samara, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³ Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴ A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

Contact person: Yu.S. Pyshkina, e-mail: yu.pyshkina@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the specifics of legal and regulatory framework governing the specialties of Radiology (nuclear medicine) and Radiotherapy in the Russian Federation with regard to defining their nomenclature and further regulation.

Material and methods: Radiology, commonly referred to as nuclear medicine, originated in the late 19th century after the discovery of radioactivity. It is now extensively utilized in both diagnostic procedures and therapeutic treatments. However, there is significant confusion surrounding the definition of fundamental terms and concepts related to this branch of medicine, necessitating additional clarifications. The authors analyzed literary sources and legislative bases dedicated to issues of terminological and normative uncertainty in the field of nuclear medicine (radiology) in Russia. Discussed are differences in definitions of key terms such as “nuclear medicine,” “radiopharmaceutical preparation,” “radionuclide therapy,” and “radionuclide diagnostics.” Additionally, the problem of a lack of clear standards and rules in the field of nuclear medicine is raised, leading to difficulties in regulating and financing medical services.

Results: Proposed measures for improving the situation include developing unified terminology and standards, introducing the position of chief external radiotherapist, creating professional standards for radiologists and radiotherapists, and involving professional communities in addressing this issue.

Conclusion: The conducted research underscores the importance of resolving existing problems in legal and regulatory frameworks and terminological discrepancies in the fields of radiology and nuclear medicine in Russia. Emphasis is placed on the necessity of unifying terminology and definitions, establishing clear professional standards for specialists, and developing guidelines for conducting radionuclide studies. These measures should contribute to enhancing the quality of medical care, increasing the efficiency of professionals' work, and ensuring proper funding of medical services through the compulsory health insurance system. The article proposes solving the identified problem by developing and approving terminology in the specialties of Radiology and Radiotherapy and making amendments to regulatory documentation.

Keywords: radiology, nuclear medicine, radiotherapy, radiation therapy, terminology, instrument of legal regulation

For citation: Bezverkhov AG, Alekhin EN, Pyshkina YuS, Stanjevsky AA, Logvinenko AV. On the Legal Regulation of the Specialties Radiology and Radiotherapy in the Russian Federation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):117–120. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-117-120

Введение

Радиология (ядерная медицина) возникла в конце 19 века с открытием физического феномена радиоактивности, и сейчас широко используется как в диагностической визуализации, так и в терапии [1]. Однако в литературных и нормативных источниках можно встретить различные дефиниции данного и его сопровождающих терминов, поэтому необходимы уточнения по этому вопросу.

Цель исследования – изучить специфику нормативно-правового регулирования специальностей Радиология (ядерная медицина) и Радиотерапия в Российской Федерации с точки зрения определения номенклатуры и пути их дальнейшего регламентирования.

Основная часть

Определения «ядерная медицина» (ЯМ) и «радиофармацевтический препарат» (РФП) в постановлениях Правительства Российской Федерации (РФ), приказах министерств и ведомств, по нашему мнению, не совсем корректные. К примеру, в постановлении Правительства РФ от 16 марта 2020 г. № 287 указано:

- «Ядерная медицина» – раздел медицинской радиологии, связанный с применением при оказании медицинской помощи открытых источников ионизирующих излучений (радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе) в лучевой терапии и в лучевой диагностике¹.
- «Радиофармацевтический препарат» – химическое соединение, в молекуле которого содержится определенный радионуклид, используемый для диагностики или радиотерапии¹.
- «Лучевая терапия» и «радиотерапия» применены в данных определениях неверно, правильно было бы использовать термин «радионуклидная терапия» (РНТ), а понятие «лучевая диагностика» – заменить на «радионуклидная диагностика» (РНД). РНД – это лучевое исследование, основанное на использовании соединений, меченных радионуклидами [2].

Предлагаем дать следующие определения вышеуказанным терминам:

- «ядерная медицина» – раздел медицинской радиологии, связанный с применением при оказании медицинской помощи открытых источников ионизирующих излучений (радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе) в радионуклидной терапии и в радионуклидной диагностике;
- «радиофармацевтический препарат» – химическое соединение, в молекуле которого содержится опре-

деленный радионуклид, используемый для радионуклидной диагностики или радионуклидной терапии.

Международное агентство по атомной энергии дает следующее определение ядерной медицины: «Введение в организм небольших и безопасных доз радиофармацевтических препаратов, которые представляют собой химические соединения, содержащие радиоактивный материал, и могут использоваться для диагностики и лечения различных заболеваний. Врач ядерной медицины является медицинским специалистом, который обладает соответствующими медицинскими и научными знаниями для безопасного использования в этих целях открытых источников излучения (радиоактивных веществ)» [3]. Легальное определение врач-ядерной медицины в нашей стране отсутствует. Это обусловлено историческим расхождением в наименованиях номенклатур и специальностей, принятых во времена СССР, с остальным миром. Можно встретить следующие термины в приказах Министерства здравоохранения (МЗ) РФ в настоящее время: специальности – Радиология и Радиотерапия²; должности – врач-радиолог и врач-радиотерапевт³; медицинские услуги – радиология и радиотерапия⁴.

Утверждены Федеральные образовательные стандарты по подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и квалификационные требования к врачам по специальностям 31.08.08 Радиология⁵ и 31.08.61 Радиотерапия⁶.

Однако в номенклатуре главных внештатных специалистов МЗ РФ должность главного внештатного специалиста по радиотерапии отсутствует, а это эксперт, который определяет стратегию развития радиотерапии и принимает тактические решения по ее реализации,

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 7.10.2015 г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 2.05.2023 г. № 205н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

⁴ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

⁵ Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Приказ от 9.01.2023 г. № 7 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.08 Радиология».

⁶ Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Приказ от 9.01.2023 г. № 17 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.61 Радиотерапия».

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 16.03.2020 № 287 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры на 2019–2027 гг.».

направленные на совершенствование данного раздела медицинской помощи; анализирует информацию о состоянии своего направления, изучает отечественный и зарубежный опыт; подготавливает предложения по разработке нормативных правовых и иных актов, клинических рекомендаций (протоколов лечения), проектов профессиональных стандартов, паспорта специальности и т.д.

В номенклатуре главных внештатных специалистов предусмотрена должность главного внештатного радиолога. Исходя из формальной трактовки приказа, данный специалист должен курировать только специальность Радиология и иметь соответствующие компетенции. Но, на практике данную должность на уровне МЗ РФ⁷, министерств и департаментов здравоохранения субъектов РФ⁸ занимают специалисты в области Радиотерапии. Такое противоречие не позволяет динамично развиваться обоим специальностям.

Согласно приказу МЗ РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н, в приложении № 12 в штатном расписании предусмотрена должность врача-радиолога и варианты названия отделений: радионуклидной диагностики, радионуклидной терапии, радионуклидной терапии и диагностики. В данном документе законодатель четко указывает, что в компетенцию врача-радиолога входит радионуклидная диагностика и радионуклидная терапия. В этом же приказе регламентируется деятельность отделений радиотерапии и врача-радиотерапевта⁹.

Неурегулированным, с правовой точки зрения, остается вопрос о такой методике как радиоиммунный и иммунорадиометрический анализы. В проекте профессионального стандарта врача-радиолога отсутствует упоминание о данной методике¹⁰. Однако некоторые авторы относят радиоиммунный анализ к методам ЯМ [4], а в национальном руководстве «Радионуклидная диагностика для практикующих врачей» не визуализирующим радионуклидным методам в ЯМ посвящен целый раздел, в том числе и радиоиммунному анализу [5].

Важным остается вопрос проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию (ОМС) застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения. В связи с неопределенностью в терминах и определениях, которая сложилась с 2009 г., это может привести к тому, что страховые компании могут отказать или уменьшить оплату медицинской помощи в связи с п. 1.9 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2021 г. № 231н, где одним из оснований является оказание медицинской помощи медицинским работником, не имеющим сертификата или свидетельства об аккредитации специалиста по профилю оказания медицинской помощи¹¹.

⁷ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 25.10.2012 г. № 444 «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации».

⁸ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 19.04.2021 г. № 374 «О главных внештатных специалистах Министерства здравоохранения Российской Федерации в федеральных округах Российской Федерации».

⁹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 19.02.2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

¹⁰ Проект Приказа Министерства труда и социальной защиты РФ (подготовлен Минтрудом России 27.11.2018) «Об утверждении профессионального стандарта "Врач-радиолог"».

¹¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 19.03.2021 г. № 231Н «Об утверждении порядка

Таких образом, врач с сертификатом или аккредитацией по специальности 31.08.08 Радиология, не вправе оказывать медицинскую помощь по профилю Радиотерапия (лучевая терапия (ЛТ)) и возглавлять соответствующие отделения и, наоборот, врач-радиотерапевт не вправе проводить радионуклидную диагностику и радионуклидную терапию согласно трактовке приказа МЗ РФ № 116н. Кроме этого, врач-радиолог не может проводить экспертизу объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, которые установлены программами ОМС по специальности Радиотерапия¹². Осложняется ситуация тем, что отсутствуют утвержденные профессиональные стандарты по специальностям Радиология и Радиотерапия, что усугубляет имеющиеся разногласия, а также не решается вопрос с неопределенностью в терминах и формулировках в нормативно-правовых документах.

В связи с различной трактовкой термина ЯМ и возникающей путаницей в нормативно-правовых актах министерств и ведомств, мы предлагаем следующее определение для официального использования в РФ:

Радиология 31.08.08 (ядерная медицина) – это раздел медицинской радиологии, связанный с применением открытых источников ионизирующих излучений (радионуклидов и радиофармацевтических лекарственных препаратов на их основе) при оказании медицинской помощи в радионуклидной терапии (РНТ) и в радионуклидной диагностике (сцинтиграфия, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ, радиометрия).

Также предлагаем рассмотреть (исходя из требований приказа № 116н), разделение методов диагностики и лечения исходя из номенклатуры специальности для практического использования юристами и экспертами в нормативно правовой документации:

Радиология 31.08.08 (ядерная медицина): сцинтиграфия; радиометрия; однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ); ОФЭКТ, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ); позитронная эмиссионная томография (ПЭТ); ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ); ПЭТ, совмещенная с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ); радионуклидная терапия.

Радиотерапия 31.08.61 (лучевая терапия): дистанционная, контактная, близкофокусная [6].

Заключение

Учитывая тот факт, что в настоящее время в Российской Федерации остаются нерешенными проблемы нормативно-правового регулирования таких важных направлений как Радиология и Радиотерапия, для динамического развития данных специальностей предлагаем провести следующие мероприятия:

1. Внести изменения в приказ МЗ РФ от 25 октября 2012 г. № 444 «О главных внештатных специалистах» путем введения должности главного внештатного радиотерапевта.
2. Привести в соответствие квалификацию главных внештатных специалистов МЗ РФ и субъектов РФ по радиологии и радиотерапии с занимаемой должностью. Главный внештатный радиолог должен иметь сертификат или аккредитацию по Радиологии, а глав-

проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения.

¹² Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

- ный внештатный специалист по Радиотерапии – сертификат или аккредитацию по Радиотерапии.
3. Утвердить на законодательном уровне унифицированные термины и определения в области Радиологии (ядерной медицины).
 4. Разработать и утвердить профессиональные стандарты по радиологии и радиотерапии.
 5. Разработать и утвердить правила проведения радионуклидных обследований.
 6. Территориальным фондам обязательного медицинского страхования привлекать экспертов с учетом разделения видов диагностики и лечения в соответствии с номенклатурой специальности и приказом МЗ РФ № 116н. Например, поручать проводить экспертизу оказания медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования эксперту по специальности Радиология только в случаях, касающихся проведения радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии. Анализ случаев проведенного лечения с использованием методов лучевой терапии закрытыми источниками ионизирующего излучения поручать экспертам, имеющим специальность Радиотерапия.
 7. Для решения поставленных задач привлекать профессиональные медицинские организации и сообщества к примеру, Межрегиональную общественную организацию «Общество ядерной медицины».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Najam H., Dearborn M.C., Tafti D. Nuclear Medicine Instrumentation. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023.
2. Романовский Г.Б. Правовое регулирование ядерной медицины // Электронный научный журнал. Наука. Общество. Государство. 2017. Т.5. № 1. Электронный ресурс: <http://esj.pnzgu.ru>.
3. Международное агентство по атомной энергии. Секция ядерной медицины и диагностической визуализации. Электронный ресурс: <https://www.iaea.org/ru/o-nas/sekciya-yadernoy-mediciny-i-diagnosticheskoy-vizualizacii>.
4. Наркевич Б.Я., Ратнер Т.Г., Рыжов С.А., Моисеев А.Н. Глоссарий терминов, аббревиатур и понятий по медицинской радиологии и радиационной безопасности. М.: АМФР, 2022. 204 с.
5. Общество сотрудников ядерной медицины. Радионуклидная диагностика для практических врачей: Руководство / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: СТТ, 2004. 387 с.
6. Голанов А.В. Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже / Под ред. А.В. Голанова, В.В. Костюченко. М.: ИП «Т.А.Алексеева», 2018. 960 с.

REFERENCES

1. Najam H., Dearborn M.C., Tafti D. Nuclear Medicine Instrumentation. Treasure Island (FL), StatPearls, 2023.
2. Romanovskiy G.B. Legal Regulation of Nuclear Medicine. *Elektronnyy Nauchnyy Zhurnal. Nauka. Obshchestvo. Gosudarstvo*. = Electronic Scientific Journal. Science. Society. State. 2017;5:1. URL: <http://esj.pnzgu.ru>. (In Russ.).
3. International Atomic Energy Agency. *Sektsiya Yadernoy Meditsiny i Diagnosticheskoy Vizualizatsii* = Nuclear Medicine and Diagnostic Imaging Section. URL: <https://www.iaea.org/ru/o-nas/sekciya-yadernoy-mediciny-i-diagnosticheskoy-vizualizacii>. (In Russ.).
4. Narkevich B.Ya., Ratner T.G., Ryzhov S.A., Moiseyev A.N. *Glossariy Terminov, Abbreviatur i Ponyatiy po Meditsinskoj Radiologii i Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Glossary of Terms, Abbreviations and Concepts in Medical Radiology and Radiation Safety. Moscow, AMFR Publ., 2022. 204 p. (In Russ.).
5. Society of Nuclear Medicine Employees. *Radionuklidnaya Diagnostika dlya Prakticheskikh Vrachey* = Radionuclide Diagnostics for Practitioners. Manual. Ed. Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov. Tomsk, STT Publ., 2004. 387 p. (In Russ.).
6. *Neyroradiokhirurgiya na Gamma-Nozhe*. Ed. A.V. Golanov, V.V. Kostyuchenko. Moscow, IP T.A. Alekseyeva Publ., 2018. 960 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: 20.02.2025. Принята к публикации: 25.03.2025.

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: 20.02.2025. Accepted for publication: 25.03.2025.

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАДИОФАРМАЦЕВТИКА – РАДИОФАРМИНДУСТРИЯ – ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2025».

19-21 марта на базе АНО ДПО «Техническая академия Росатома» в г. Обнинск состоялся Всероссийский форум с международным участием «РАДИОФАРМАЦЕВТИКА – РАДИОФАРМИНДУСТРИЯ – ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2025». Это событие стало значимой вехой в области радиофармацевтики и ядерной медицины, собрав на одной площадке представителей фармацевтических и промышленных компаний, врачей и экспертов со всей России.



Форум прошел на базе «Технической академии Росатома» и охватил широкий спектр тем, касающихся технологий производства радиофармацевтических препаратов, вопросов радиационной безопасности, а также подготовки кадров для этой специфической отрасли.

В ходе трех дней обсуждений участники обменивались опытом и делились идеями по улучшению процессов, связанных с разработкой и внедрением медицинских изотопов, а также рассматривали правовое регулирование в области ядерной медицины.

С приветственной речью выступил Генеральный директор ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Александр Самойлов. В своём выступлении он обратил особое внимание участников на важность обмена знаниями, опытом и совместного поиска решений в стремительно развивающейся сфере ядерных технологий для медицины. Говоря о роли инноваций в отрасли, руководитель Центра рассказал, что сегодня ведутся исследования по созданию новых радиофармпрепаратов, совершенствуются технологии мишенного синтеза изотопов, активно внедряется цифровизация.

«Эти направления являются стратегически значимыми для развития системы здравоохранения и обеспечения пациентов передовыми методами диагностики и лечения», – отметил Александр Самойлов.

О развитии радиофармацевтических технологий в лечении онкологических заболеваний и других тяжелых патологий рассказал Антон Ларенков, возглавляющий Отдел радиационных технологий медицинского назначения в ФМБЦ им.А.И. Бурназяна ФМБА России. На форуме он выступил с докладом о применении альтернативных условий синтеза для повышения конверсии и радиохимической чистоты препаратов

на основе лютеция-177 и других радионуклидов. Эти исследования подчеркивают важность дальнейшего развития технологий в лечении онкологических заболеваний.

Форум также стал площадкой для представления отечественных проектов в сфере радиофармацевтики. Важным аспектом обсуждения стали препараты, такие как «Радия Хлорид, Ra223», который применяется для лечения пациентов с костными метастазами кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Обсуждение результатов его применения в клинической практике стало центральной темой для многих участников.

На данный момент этот препарат используется в 30 клиниках по всей России, включая как крупные медицинские центры, так и региональные учреждения. Произведенные в этом квартале 655 флаконов препарата говорят о наличии реального спроса и необходимости дальнейшего развития радиофармацевтической отрасли.

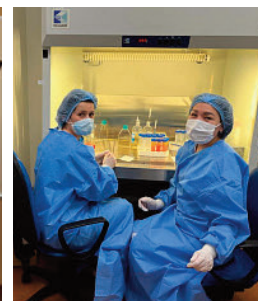
Кроме того, обсуждались планы по регистрации новых радиофармацевтических препаратов и продолжению научных исследований, что свидетельствует о наличии активных инициатив в этой области. Участие в подобных форумах способствует не только обмену опытом, но и формированию стратегий для будущего развития, что может положительно сказаться на качестве медицинских услуг и лечении пациентов.

Целью проведения Форума является повышение эффективности взаимодействия структурных подразделений и организаций Госкорпорации «Росатом», Минздрава России, ФМБА России, других ведомств и министерств, в части объединения и координации усилий по решению актуальных междисциплинарных проблем и развитию радиофармацевтической отрасли и ядерной медицины.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



МАСТЕР-КЛАСС ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО БИМЕДИЦИНСКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ



Сотрудники ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России: заведующая кафедры Регенеративной медицины, гематологии и молекулярной цитогенетики с курсом педиатрии Астрелина Т.А., заведующая криобанка Центра биомедицинских технологий Кобзева И.В. и врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека Рудаков В.С. в рамках программы повышения квалификации кафедры провели мастер-класс - практические занятия для врачей на тему: «Получение и введение клеток стромально-васкулярной фракции, полученных из жировой ткани, для применения при эректильной дисфункции» в г. Астане (Республика Казахстан) 04-05 апреля 2025 года для граждан Казахстана.

Успехи и прогресс современных технологий требуют от практикующих врачей неуклонного расширения знаний, междисциплинарного подхода. Развитие в клинической практике современных принципов терапии, разработка и внедрение новых достижений науки в практическое здравоохранение с принципами доказательной медицины, модернизацией образования и здравоохранения, грамотное их использование в различных клинических ситуациях с целью совершенствования средств оказания медицинской помощи, повышения качества оказания медицинской помощи.

ЗАСЕДАНИЕ СОВЕТА ПО МЕТОДИЧЕСКОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОСКОРПОРАЦИИ «РОСАТОМ»



19-20 марта 2025 г. в ФГБУ «Гидроспецгеология» (г. Москва) состоялось расширенное заседание Совета по Методическому обеспечению радиационной безопасности в организациях Госкорпорации «Росатом». На заседании выступили с докладами члены Совета – сотрудники ФМБЦ, главный научный сотрудник лаборатории 22 Клочков Владимир Николаевич и заведующий лабораторией 25 Цовьянов Александр Георгиевич.

По результатам «Ильинских чтений - 2025», начальником отдела Генеральной инспекции Госкорпорации «Росатом» Романовым Владимиром Васильевичем на заседании Совета была приглашена младший научный сотрудник лаборатории 22 Еремина Наталья Александровна. Она представила доклад о перспективах использования отечественной разработки – сцинтилляционного коктейля «ЛИРА-1» — в качестве замены коктейля «Ultima Gold AB» (США) при жидко-сцинтилляционной спектрометрии трития. Доклад вызвал живой интерес участников заседания.

Доклад вызвал живой интерес участников заседания. Они отметили важность и перспективность таких исследований для всей отечественной атомной отрасли, как возможное решение поставленных государственных задач.