

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.61-001.28-07-074:543.42/.51

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-371-387>

Дозозависимые изменения метаболома при радиационной нефропатии: современное состояние и перспективы поиска биомаркеров

Ю. В. Ширяева^{1,2}, Н. В. Михайлова¹, Д. В. Рыжкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ширяева Юлия Венеровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: shiryayeva_yu_v@almazovcentre.ru

РЕЗЮМЕ

Ионизирующее излучение оказывает выраженное нефротоксическое воздействие, инициируя каскад патофизиологических процессов, ведущих к развитию радиационной нефропатии (РН) и почечной недостаточности. Данный обзор посвящен анализу современного состояния исследований в области идентификации метаболомных биомаркеров, позволяющих проводить раннюю диагностику и прогнозирование радиационного повреждения почек при внешнем облучении. В работе систематизированы данные литературы, полученные с применением масс-спектрометрии (МС) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР), в отношении изменений профилей низкомолекулярных метаболитов в моче. Основное внимание уделено глубоким нарушениям пуринового обмена (преимущественно за счет накопления ксантина и гипоксантина), критическим сдвигам в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), отражающим митохондриальную дисфункцию, а также дисбалансу липидного профиля, включая накопление ацилкарнитинов. Эти метаболические перестройки выступают ключевыми индикаторами окислительного стресса и дисфункции проксимальных канальцев, причем степень их выраженности напрямую коррелирует с клинико-дозиметрическими параметрами. В обзоре детально рассмотрены критические дозовые пороги: умеренные функциональные сдвиги манифестируют при поглощенной дозе на почки более 4 Гр, тогда как необратимая структурная деградация и манифестная РН развиваются при превышении порога в 10 Гр. Авторы подчеркивают, что внедрение метаболомного профилирования в клиническую практику способно радикально повысить эффективность мониторинга состояния пациентов, перенесших радиационное воздействие. В отличие от классических белковых маркеров повреждения (NGAL, KIM-1), чувствительных лишь на поздних стадиях, динамические паттерны ацилкарнитинов, интермедиатов ЦТК и метаболитов пуринов позволяют проводить раннюю биодозиметрию. Это дает возможность не просто фиксировать факт лучевого поражения, но и оценивать полученную дозу радиации в первые же часы после экспозиции для своевременной нефропротекторной терапии.

Ключевые слова: биомаркеры радиационного воздействия, ионизирующее излучение, лучевая терапия, метаболом мочи, метаболомика, радиационная нефропатия

Для цитирования: Ширяева Ю. В., Михайлова Н. В., Рыжкова Д. В. Дозозависимые изменения метаболома при радиационной нефропатии: современное состояние и перспективы поиска биомаркеров. *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):371–387. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-371-387>; <https://elibrary.ru/fjvfjj>

Dose-dependent alterations in the metabolome during radiation nephropathy: current insights and biomarker discovery prospects

Yulia V. Shiryayeva^{1,2}, Ninel V. Mikhailova¹, Darya V. Ryzhkova¹

¹ Federal State Budgetary Institution “Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yulia V. Shiryayeva,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: shiryayeva_yu_v@almazovcentre.ru

ABSTRACT

Ionizing radiation has a pronounced nephrotoxic effect, initiating a cascade of pathophysiological processes leading to the development of radiation nephropathy (RN) and renal failure. This review is devoted to an analysis of the current state of research in the field of identifying metabolomic biomarkers that allow for early diagnosis and prediction of radiation-induced kidney damage under external irradiation. The paper systematizes literature data obtained using mass spectrometry (MS) and nuclear magnetic resonance (NMR) regarding changes in the profiles of lowmolecularweight metabolites in urine. The main focus is on profound disturbances in purine metabolism (primarily due to the accumulation of xanthine and hypoxanthine), critical shifts in the tricarboxylic acid cycle (TCA), reflecting mitochondrial dysfunction, as well as an imbalance in the lipid profile, including the accumulation of acylcarnitines. These metabolic alterations are key indicators of oxidative stress and proximal tubule dysfunction, and the degree of their severity directly correlates with clinical and dosimetric parameters. The review provides a detailed examination of critical dose thresholds: moderate functional changes manifest when the absorbed dose to the kidneys exceeds 4 Gy, while irreversible structural degradation and manifest RN develop when the threshold of 10 Gy is exceeded. The authors emphasize that the introduction of metabolomic profiling into clinical practice can radically improve the effectiveness of monitoring the condition of patients who have undergone radiation exposure. Unlike classical protein damage markers (NGAL, KIM1), which are sensitive only at late stages, dynamic patterns of acylcarnitines, TCA cycle intermediates, and purine metabolites make it possible to carry out early biodosimetry. This makes it possible not only to detect the fact of radiation damage but also to assess the received radiation dose in the very first hours after exposure, enabling timely nephroprotective therapy.

Keywords: biomarkers of radiation exposure, ionizing radiation, metabolomics, radiation nephropathy, radiation therapy, urine metabolome

For citation: Shiryayeva YuV, Mikhailova NV, Ryzhkova DV. Dose-dependent alterations in the metabolome during radiation nephropathy: current insights and biomarker discovery prospects. *Translational Medicine*. 2026;13(4):371–387. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-371-387>; <https://elibrary.ru/fjvfjj>

Список сокращений: 8-оксо-dG – 8-оксо-2'-дезоксигуанозин, АФК – активные формы кислорода, ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография, ГХ – газовая хроматография, КС – клеточное старение, КЭ – капиллярный электрофорез, МС – масс-спектрометрия, ОПП – острое повреждение почек, ОРС – острый радиационный синдром, РН – радиационная нефропатия, РФП – радиофармпрепарат, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЦТК – цикл трикарбоновых кислот, ХБП – хроническая болезнь почек, ЯМР – ядерно-магнитный резонанс, α -RLT – альфа-радиолигандная терапия, ACR – соотношение альбумин/креатинин, dC – 2'-дезоксцитидин, dT – тимидин, dU – 2'-дезоксидеуридин, dX – 2'-дезоксиксантозин, NHP – нечеловеческие приматы, NMN – N1-метилникотинамид, PBI – парциальное облучение тела, SASP – ассоциированный со старением секреторный фенотип, TBI – общее облучение тела, TML – триметил-L-лизин, UPLC-TOFMS – ультраэффективная жидкостная хроматография с времяпролетной масс-спектрометрией, UUN – азот мочевины в моче.

ВВЕДЕНИЕ

Радиационное повреждение почек – серьезное и малопредсказуемое осложнение лучевой терапии опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства. Почка играет значительную роль в постлучевой реакции, поскольку участвует в поддержании гомеостаза, кроветворении и обмене веществ.

Радиационная нефропатия (РН) и хроническая болезнь почек (ХБП) имеют общий патогенетический вектор – прогрессирующую деструкцию паренхимы, которая может привести к терминальной почечной недостаточности [1]. Признаки радиационно-индуцированной нефротоксичности проявляются поздно – это затрудняет раннюю диагностику и своевременное начало нефропротекторной терапии [2, 3].

Патогенез РН включает: прямое повреждение клеток канальцевого эпителия и эндотелия сосудов; окислительный стресс; активацию воспалительных каскадов; прогрессирующий фиброз почечной ткани [3, 4].

Традиционные маркеры функции почек – креатинин сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – малочувствительны на ранних стадиях повреждения, когда терапия наиболее эффективна [5, 6].

Проблема актуальна для пациентов после лучевой терапии, работников атомной промышленности, персонала медучреждений, контактирующего с источниками излучения. Хроническое низкодозовое облучение может вызывать постепенное накопление метаболических нарушений в почках, которые проявляются клинически спустя годы или десятилетия [7].

Метаболомика (анализ низкомолекулярных метаболитов <1 кДа) открывает новые возможности ранней диагностики радиационного повреждения почек. Благодаря высокопроизводительным технологиям можно выявлять специфические метаболические отпечатки повреждения задолго до появления симптомов [8].

Исследователи по всему миру активно внедряют метаболомные технологии в изучение радиационных поражений [9]. В рассмотренных работах продемонстрирована возможность выявления специфических метаболических паттернов в моче после воздействия различных доз ионизирующего излучения, так как моча является идеальной матрицей для массового скрининга благодаря неинвазивному способу сбора [10], а также возможности получения результатов в первые 48 ч. [11].

1. МЕТАБОЛОМНЫЕ ПЛАТФОРМЫ И МЕТОДОЛОГИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ

Современная метаболомика использует две основные технологические платформы для анализа метаболического профиля: спектрометрию ядерно-магнитного-резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрию (МС).

ЯМР-спектрометрия основана на регистрации профилей резонансного поглощения молекул в магнитном поле [12]. Несмотря на более низкую чувствительность по сравнению с МС, преимущества ЯМР-спектрометрии в том, что она является неразрушающей, количественной, хорошо воспроизводимой, быстрой и требует минимальной подготовки образца [13]. Этот метод особенно подходит для анализа собранных биожидкостей, таких как моча.

МС позволяет получать профили отношения массы к заряду (m/z) ионизированных молекул [14]. Для повышения чувствительности и производительности применяют гибридные подходы – сочетание МС с хроматографическими платформами.

Газовая хроматография (ГХ-МС): высокая чувствительность и воспроизводимость; оптимальна для анализа летучих и термостабильных метаболитов (органические кислоты, аминокислоты, сахара, жирные кислоты) [15].

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ-МС): эффективна для полярных и термолabile соединений (нуклеотиды, коферменты, продукты перекисного окисления липидов); золотой стандарт благодаря чувствительности к низкофоновым биомаркерам (фемтомольные концентрации) [16].

Ультраэффективная жидкостная хроматография с времяпролетной масс-спектрометрией (UPLC-TOFMS): наиболее эффективный метод обнаружения [17, 18].

Таблица 1. Временные интервалы изменения метаболомного профиля [4]**Table 1.** Time intervals of changes in the metabolomic profile [4]

Фаза	Интервал	Клинические симптомы
Латентный период	< 6 мес.	Клинические симптомы отсутствуют, но на молекулярном уровне уже запущены процессы повреждения ДНК и клеточного старения.
Острая фаза	6–18 мес.	Появляются признаки клубочковой патологии (протеинурия, азотемия). Именно здесь метаболомика может зафиксировать пик маркеров повреждения канальцев.
Хроническая фаза	> 18 мес.	Фиброз, атрофия почки и почечная недостаточность.

Капиллярный электрофорез (КЭ) в сочетании с масс-спектрометрией (КЭ-МС) идеально подходит для анализа сильно полярных метаболитов (аминокислот, органических кислот, нуклеотидов), которые плохо удерживаются на стандартных колонках [19]. Метод требует всего несколько нанолитров образца, что критично при ограниченном объеме биоматериала. КЭ менее чувствителен к «грязным» матрицам, чем жидкостная хроматография, что снижает риск засорения системы.

Узкие пики и высокая разрешающая способность позволяют разделять даже близкие по структуре изомеры и малые молекулы. В КЭ используются обычные кварцевые капилляры и минимальное количество буферных растворов (без дорогостоящих органических растворителей) [20]. КЭ-МС позволяет детектировать аналиты, недоступные для стандартных методов хроматографии, тем самым обеспечивая максимально широкое покрытие метаболомного профиля.

2. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И БИОМАРКЕРЫ

Экспериментальные и клинические исследования выявили ряд метаболитов с высокой диагностической ценностью в качестве биомаркеров РН. Эти метаболиты отражают различные патологические процессы, включая энергетический дефицит, окислительный стресс и нарушения транспортных функций канальцевого эпителия.

Важно разграничить временные интервалы, так как метаболомный профиль мочи будет меняться [4] (табл. 1).

2.1. Биомаркеры ключевых метаболитических нарушений

Традиционно функцию почек оценивали по уровням креатинина и азота мочевины [21]. Однако эти показатели недостаточно чувствительны для ранней

диагностики острых нарушений [22]. Креатинин растет с задержкой до 48–72 ч. и может оставаться в норме даже при потере до 50 % функции почек [5]. Нормализация данных мочи по креатинину может быть ошибочной, так как его уровень снижается после облучения [23]. В качестве альтернативы предлагается использовать параметр осмоляльности мочи. Авторы работ [11, 24] считают, что лучшей альтернативой признана нормализация по «общей сумме пиков». Цистатин С более чувствителен к легким нарушениям СКФ [25]. Исследования на мышинной модели [26] показали повышение цистатина С в группе с высокой дозой облучения, однако его широкое применение ограничено отсутствием масштабной валидации формул [27].

2.1.1. Нарушения метаболизма аминокислот

Радиационное повреждение почечных канальцев проявляется в изменении экскреции аминокислот. Повышение потери аланина и лизина с мочой указывает на нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах. Изменения уровней глицина, серина и треонина свидетельствуют о замедлении цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и нарушении энергообеспечения клеток [28]. Повышение уровня таурина указывает на повреждение клеточных мембран и гибель лимфоцитов [29]. Наблюдается дисрегуляция уровней цитруллина (маркер повреждения кишечника [30], влияющий на азотистый баланс), аргинина и пролина [16, 28].

2.1.2. Окислительный стресс и маркеры повреждения ДНК

Ионизирующее излучение повреждает ДНК, вызывая двунитевые разрывы напрямую или через активные формы кислорода (АФК) [31]. Свободные радикалы азота и кислорода, образующиеся при облучении, воздействуют на ДНК, превращая цитидин

в уридин и гуанозин в ксантозин [17]. Клетки, которые не погибли сразу, переходят в состояние клеточного старения (КС), оставаясь метаболически активными и секретируя провоспалительные факторы (SASP) [4]. Усиленная деградация нуклеиновых кислот в поврежденных клетках приводит к повышению уровня пуриновых и пиримидиновых оснований, а также их метаболитов в моче [15]. Радиация стимулирует активность ферментов в печени, например, тимидилатсинтазы, что увеличивает синтез тимидина. Тимидин (dT) – биомаркер радиационного воздействия, с дозозависимой корреляцией [14]. Метаболиты, связанные с секрецией SASP, такие как цитокины и липидные медиаторы, также могут быть потенциальными биомаркерами РН [4].

2.1.3. Нарушения липидного метаболизма и митохондриальной функции

Ионизирующее излучение вызывает генерацию АФК в почечной ткани и перекисное окисление липидов клеточных мембран [16, 32]. При радиационном

повреждении почек меняется профиль свободных жирных кислот, лизофосфолипидов и сфинголипидов; характерно снижение фосфатидилхолина и рост церамида – эти реакции наблюдаются у мышей, приматов и людей [33, 34].

Радиация нарушает транспорт жирных кислот в матрикс митохондрий: на 7-й день после облучения (10 Гр) растет экскреция L-карнитина и L-ацетилкарнитина [3, 16], что указывает на сбой энергетического обмена и риск дисфункции почечных канальцев. Кроме того, снижается уровень интермедиатов ЦТК (цитрата, альфа-кетоглутарата, сукцината) в моче из-за угнетения митохондриальных ферментов [35]. Эти вещества вместе с таурином вошли в панель из 4 биомаркеров для экспресс-диагностики массовых радиационных инцидентов [29]. Замедление ЦТК при облучении – защитная, но патологическая реакция организма, снижающая образование свободных радикалов митохондриями [36].

В таблице 2 представлена классификация биомаркеров радиационного поражения по механизмам воздействия.

Таблица 2. Классификация биомаркеров радиационного поражения по механизмам воздействия (по данным работ [3, 4, 11, 14–16, 21–36])

Table 2. Classification of biomarkers of radiation damage by mechanisms of action (based on the data from [3, 4, 11, 14–16, 21–36])

Категория процесса	Биомаркеры	Патофизиологическое значение
Уровень аминокислот	Аланин, лизин	Нарушение реабсорбции в проксимальных почечных канальцах
	Глицин, серин, треонин	Замедление ЦТК, нарушение энергообеспечения клеток
	Таурин, N-ацетилтаурин	Повреждение клеточных мембран, гибель лимфоцитов
	Цитруллин, аргинин, пролин	Дисрегуляция азотистого баланса и метаболических процессов
Маркеры окислительного повреждения ДНК	8-оксо-dG, dU, dX, dC, dT	Окислительное повреждение ДНК
Секреция SASP	Цитокины, липидные медиаторы	КС и секреция SASP
Профиль липидов	Свободные жирные кислоты, лизофосфолипиды, сфинголипиды, фосфатидилхолин, церамид	Перекисное окисление липидов клеточных мембран
Экскреция карнитинов	L-карнитин, L-ацетилкарнитин	Сбой в системе транспорта жирных кислот в матрикс митохондрий; нарушение энергетического обмена
Интермедиаты ЦТК	Цитрат, альфакетоглутарат, сукцинат	Угнетение ферментов ЦТК в митохондриях, нарушение метаболизма в почечных канальцах
Пуриновый обмен	Мочевая кислота	Продукт финального распада пуринов, указывает на интенсивный катаболизм клеток

3. МЕТАБОЛОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА МОДЕЛЯХ ГРЫЗУНОВ

Воздействие ионизирующего излучения на функциональное состояние органов и тканей, в том числе почек, хорошо изучено на экспериментальных моделях грызунов [30]. Мышиные и крысиные модели – основа радиационной метабомики: они позволяют стандартизировать условия (возраст, пол, генетика, диета) и выявлять специфичные метаболиты [37].

Крысы и мыши демонстрируют схожий метаболомный ответ на сублетальное облучение (доза 3 Гр) [38–39]. Исследование [36] выделяет три фазы лучевой болезни (на модели мышей, доза 5 Гр), каждой из которых соответствует свой профиль мочи (табл. 3). Анализ аминокислот в моче у крыс (дозы 2–8 Гр) эффективно разделяет группы облученных и необлученных особей, особенно через 72 ч. после облучения [28].

Ключевые выявленные метаболиты [17, 39, 40]: dT – пик экскреции через 6–24 ч. (возвращение к норме к 48 ч.), строго дозозависимый; креатин – повышение через 6 ч. (при дозе 0,5 Гр), высокий уровень сохраняется до 72 ч. (особенно при дозах > 7,5 Гр); моче-вая кислота, цитозин, карнитин, изоцитрат – также повышены в моче; дезаминированные производные пуринов и пиримидинов (dT, dU, dX, ксантин, ксантиозин) – пик концентрации через 8–12 ч., возврат к норме к 36 ч.; N-ацетилтаурин – значимо повышается в первые 24 ч. после облучения; N1-ацетилспермидин и N-гексаноилглицин – повышенный уровень сохраняется 48–72 ч. [39].

Рост уровней dT и цитозина связан с разрушением нуклеиновых кислот, а изменения изоцитрата указывают на модуляцию митохондриальной изоцитратдегидрогеназы – механизма защиты от радиационно-индуцированного апоптоза [40].

В таблице 4 представлены биомаркеры радиационного воздействия в моче грызунов.

Исследование на мышах [41] (дозы 8,53–8,72 Гр) показало, что радиационное поражение органов протекает с разной скоростью, а метаболомный профиль мочи меняется поэтапно. Ранние маркеры отражают эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, зафиксированный в сердце, поздние маркеры связаны с рубцеванием клубочков и фиброзом почек. Через 20–30 недель после облучения у мышей фиксировали значительное увеличение экскреции альбумина с мочой (признак радиационной нефропатии, РН) и уменьшение веса почек на 10,5 % к 30-й неделе [42].

Для комплексной оценки РН целесообразно сочетание метаболомного профилирования с анализом классических протеомных маркеров, таких как альбумин, что позволяет сопоставить функциональные метаболитические сдвиги со структурными нарушениями клубочковой фильтрации. Альбуминурия – золотой стандарт и ключевой клинический признак РН. В экспериментальной мышинной модели (облучение в дозе 10 Гр) динамика была следующей [42]. До 10 недель – без значимых изменений альбумина; на 20-й неделе – резкий рост уровня альбумина в моче; на 30-й неделе – сохранение высокого уровня альбуминурии, коррелирующее с атрофией почек.

В клинике альбуминурия указывает на переход поражения в стадию хронической болезни почек (ХБП) и риск терминальной почечной недостаточности после лучевой терапии опухолей брюшной полости и таза [43]. В статье [4] появление альбумина в моче также рассматривается как важный клинический симптом хронической радиационной нефропатии, проявляющийся более чем через 18 мес. после

Таблица 3. Три фазы лучевой болезни (на модели мышей, доза 5 Гр) [36]

Table 3. Three phases of radiation sickness (in a mouse model, dose of 5 Gy) [36]

Фаза	Длительность	Изменение уровня метаболитов
Продромальная фаза	6 ч. – 5 дней	Резкий рост концентрации почти всех изученных метаболитов. Это «острый метаболитический взрыв», связанный с первичным радиационным стрессом.
Латентный период	10–15 дней	Возврат большинства показателей к пре-дозовым значениям (нормализация). Это критический момент, когда клинических симптомов нет, но в организме идут процессы скрытого повреждения или репарации.
Фаза клинических проявлений	20–25 дней	Повторный рост уровней метаболитов, что сигнализирует о развитии системной полиорганной недостаточности.

Таблица 4. Биомаркеры радиационного воздействия в моче грызунов (по данным исследований [16, 39, 40])**Table 4.** Biomarkers of radiation exposure in the urine of rodents (according to research [16, 39, 40])

Биомаркер	Доза (Гр)	Время (пик/длительность)	Динамика	Ссылка
Тимидин (dT)	0,5–8,0	Пик: 6–24 ч. Норма к 36–48 ч.	↑ повышение	[16, 39, 40]
2'-дезоксисуридин (dU)	1,0–3,0	Пик: 8–12 ч. Норма к 24–36 ч.	↑ повышение	[16, 39]
Креатин	от 0,5 до 7,5+	Рост с 6 ч. Сохраняется до 72 ч.	↑ повышение	[40]
2'-дезоксцитидин (dC)	1,0–3,0	Первые 24 ч.	↓ снижение	[16]
N-ацетилтаурин	>3,0	Первые 24 ч.	↑ повышение	[39]
L-карнитин	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
Изоцитрат	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
N1-ацетилспермидин	3,0	Длительно (48–72 ч.)	↑ повышение	[39]
N-гексаноилглицин	3,0	Длительно (48–72 ч.)	↑ повышение	[39]
Цитозин	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
Мочевая кислота	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
Ксантин/Ксантозин	1,0–3,0	Пик: 8–12 ч. Норма к 36 ч.	↑ повышение	[16, 39]

облучения, однако специфические биомаркеры для диагностики и оценки тяжести РН у человека пока не разработаны [4].

Соотношение альбумин/креатинин (ACR) – основной биомаркер повреждения почек [44]: у контрольных животных: $44,9 \pm 3,64$ мкг/мг; после облучения 1×14 Гр: $100,4 \pm 12,2$ мкг/мг; после фракционированного облучения 5×6 Гр: $80,4 \pm 3,02$ мкг/мг.

Повышение ACR указывает на увеличение проницаемости гломерулярной фильтрации. Рост ACR отмечен у мышей с 10-й по 40-ю неделю после однократного облучения (4, 10, 14 Гр) [45].

В работе [46] предложен метод поиска биомаркеров с использованием нематоды *Caenorhabditis elegans*. Нематоды проявляли хемотаксис к моче крыс, подвергшихся облучению (12 Гр). Метаболомный анализ (UPLC-TOFMS) выявил профиль из 21 метаболита, включая изменения уровней лимонной и изолимонной кислот, ксантуреновой кислоты, 3-гексенала.

3.1. Общее облучение тела (ТБИ) и парциальное (частичное) облучение (РБИ)

Исследование [47] на мышах показало, что тип облучения (ТБИ/РБИ) влияет на метаболомный профиль мочи. Общими маркерами радиационного воздействия (независимо от области облучения) являются таурин и метаболиты ЦТК. Локальные области облучения (грудная клетка, живот, конечности) вызывают уникальные сдвиги. Наибольшее число изменений зафиксировано при облучении задних конечностей: снижение уровней цитрата, сукцината и альфа-кетоглутарата (признак митохондриальной дисфункции); рост уровня таурина и креатина (признак повреждения клеток и лимфоцитов).

В работе [48] исследовались три группы мышей, на которых демонстрировалось: общее облучение с высокой мощностью дозы (WBI HDR), с низкой мощностью (WBI LDR) и частичное облучение тела (РБИ) дозой 6,791 Гр. Наиболее выраженные изменения

(в основном снижение уровней метаболитов), отражающие острый окислительный стресс, зафиксированы на 2-й день после облучения. К 30-му дню нарушения сохранялись только в группе WBI HDR, остальные группы начали восстанавливаться. Выявлена корреляция между воспалением почек и ростом уровней маннозы, альфа-D-глюкозы, глюкозамин-6-фосфата, бутирилкарнитина. Также отмечено повышение альфа-токоферола, цис-аконитата, что ассоциировано с повреждением почек и системным воспалением.

В исследовании [49] разработаны и валидированы модели leg-out RPI на крысах для изучения острых и отсроченных радиационных повреждений органов (легкие, почки) при RPI с защитой костного мозга одной конечности. Модели воспроизводят последовательность повреждений, наблюдаемых у человека, и подходят для оценки эффективности радиопротекторов.

4. НЕЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ПРИМАТЫ (NHP)

Исследование [50] подтвердило универсальность метаболомного ответа на облучение у грызунов и приматов. Универсальными биомаркерами радиационного воздействия были определены таурин, N-ацетилтаурин и изетионовая кислота (продукт метаболизма таурина микрофлорой кишечника). В то же время у приматов выявлены уникальные маркеры – сульфаты тирозола и тирамина, указывающие на повреждение белков и метаболизма тирозина. N-ацетилсеротонин сульфат связан с метаболизмом мелатонина и может отражать попытку организма защититься от окислительного стресса. Адипиновая кислота показала колоссальный рост (в 54,6 раза) при дозе 8,5 Гр. Оптимальное время визуализации маркеров в моче приматов – 24–36 ч. после облучения [50].

Модель NHP – ключевая для валидации биомаркеров [22], так как физиология приматов наиболее близка к человеческой. У самцов макак выявлена группа маркеров, включая L-карнитин, ксантин, L-ацетилкарнитин и ксантозин, уровни которых в моче четко коррелируют с дозами облучения (2, 4, 6, 7 и 10 Гр) в течение 7 дней после воздействия. Зафиксировано резкое повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов в различных тканях, что позволяет считать их «универсальным индикатором» радиационного повреждения органов.

Исследование [51] NHP дает возможность разграничить фазы повреждения почек после облучения в дозах 10–11 Гр. Оно показывает, что радиационное поражение почек протекает в две стадии, которые можно отслеживать по уровню метаболитов в моче.

Острое повреждение почек (ОПП) (первые 50 дней): рост азота мочевины (UUN) и креатинина,

часто совпадает с острым радиационным синдромом (ОРС).

ХБП (после 100-го дня, до 180 дней): стабильная и нарастающая азотемия. Радиационная нефропатия развивается при дозе на обе почки >4–5 Гр [52]. Пики смертности коррелируют с фазами почечной недостаточности: первый – до 50-го дня (ОПП), второй – после 100-го дня (терминальная ХБП).

Статья [3] представляет долгосрочные биомаркеры в моче приматов (через 7 дней после облучения): L-карнитин (рост в 66 раз); L-ацетилкарнитин (рост в 137 раз). Рост уровней кинуреновой и ксантуреновой кислот является прямым индикатором развивающейся почечной недостаточности. Стойкое повышение уровней гипоксантина, ксантина и ксантозина через неделю после облучения подтверждает продолжающийся окислительный стресс и повреждение ДНК.

Исследования [37, 53] валидируют использование целевых панелей метаболитов для биодозиметрии в разные временные точки после облучения (до 60 дней). Панель из 6 соединений позволяет с высокой точностью классифицировать факт облучения. Наиболее специфичные маркеры – карнитин и ацетилкарнитин. В первые 24 ч. наблюдались максимальные отклонения: карнитин (рост в 208 раз), ацетилкарнитин (в 200 раз), креатин (в 18,5 раза). К 60-му дню большинство показателей возвращалось к норме.

Метаболомный ответ почек отличается от других органов [54]. Почки – радиорезистентны в краткосрочной перспективе (30 дней). Несмотря на это, облучение в дозах 4,0 и 5,8 Гр вызывает в них значимые метаболические сдвиги. Простагландин E2 является единственным метаболитом, значимо измененным во всех группах облучения (TBI и RPI). Треонат существенно нарушен во всех группах, кроме 4 Гр RPI. Креатин специфически изменен при дозе 4 Гр. dU – маркер, характерный именно для RPI.

В обзоре [30] также подчеркивается, что метаболомный ответ распределен неравномерно по тканям. Почки и печень демонстрируют самые мощные метаболические сдвиги. Ключевые метаболиты, коррелирующие с дозой и временем воздействия – ксантин, гипоксантин, ацилкарнитины, – отражают повреждение почечной ткани.

Исследование [55] показало, что среди шести изученных типов тканей (печень, почки, сердце, легкие, селезенка, тощая кишка) именно в почках наблюдается максимальное количество измененных метаболитов (115 признаков) через 60 дней после воздействия летальной дозы радиации (7,2 Гр). Выделена панель из 6 метаболитов, позволяющих отличить здоровых приматов от выживших после облучения с точностью >90 %. К таким метаболитам относятся:

ксантин, сфинганин, N-лактоилфенилаланин, фосфатидилэтанолламины, сфингомиелин, длинноцепочечные ацилкарнитины (стеароилкарнитин C18:0, линолеилкарнитин C18:2).

5. ТРАНСЛЯЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТАБОЛОМНЫХ БИОМАРКЕРОВ

Исследование [24] подтвердило преемственность радиационных маркеров от животных к человеку. У пациентов после тотального облучения тела (TBI, доза 1,25 Гр) обнаружены 7 основных маркеров (наиболее четкие изменения – через 6 ч. после облучения). Триметил-L-лизин (TML) – маркер нарушения окисления β -жирных кислот; ацетилкарнитин, деканоилкарнитин, октаноилкарнитин – конъюгаты для транспорта жирных кислот в митохондрии; гипоксантин, ксантин, мочевая кислота – продукты распада, связанные с окислительным стрессом.

Другие значимые биомаркеры радиационного воздействия на почки у человека [22, 23]: бета-dT – продукт распада ДНК, маркер радиационного повреждения нуклеиновых кислот; N-гексаноилглицин – отражает нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот (характерно для поражения почечных канальцев); цитруллин – маркер тяжести острого радиационного синдрома (ОРС) и повреждения эпителия тонкого кишечника (понижен до 4 мес. после тазовой лучевой терапии); таурин – потенциальный маркер повреждения тканей (почки, легкие), участвует в антиоксидантной защите; цитрат – повышение в тканях через 36 ч. после RBI (связано с нарушением работы аконитазы из-за окислительного стресса). У пациентов после радиотерапии наблюдался рост концентрации мочевой кислоты в моче в первые дни, повышение уровня ксантина и снижение гипоксантина в моче в первые 4–24 ч. после облучения (3,75 Гр).

В статье [30] выделяются соединения, которые наиболее стабильно изменяются в ответ на радиацию у различных видов (мыши, приматы, человек). К ним относятся маркеры азотистого и мышечного обмена – креатин и креатинин. Таурин отражает общее повреждение тканей и окислительный стресс. Маркеры повреждения ДНК: бета-dT, dU – прямые индикаторы разрушения нуклеиновых кислот. Продукты обмена пуринов: гипоксантин и ксантин; мочевая кислота – конечный продукт обмена пуринов, маркер острого радиационного ответа. Маркеры энергетического обмена и ЦТК: цитрат (лимонная кислота) и сукцинат. Снижение их уровня свидетельствует об угнетении митохондриальной функции. Треонин, аргинин, бетаин – аминокислоты, вовлеченные в системный метаболический ответ. Особое внимание в статье [30] уделено ацилкарнитинам, которые критически важны для транспорта жирных кислот в митохондрии. L-карнитин, ацетилкарнитин, пропионилкарнитин – демонстрируют значительный рост в уже через 24 ч. после облучения. Наиболее выраженные изменения длинноцепочечных ацилкарнитинов зафиксированы именно в тканях почек и печени, что делает их специфичными для оценки радиационной нефропатии.

Исследование галактического космического излучения (GCR) [56] показало, что почки – один из самых чувствительных к радиации органов в условиях космоса. Хроническая дисфункция почек возможна при дозах <0,5 Гр (эквивалент полета на Марс). При этом возникает значительное повышение экскреции оксалатов, фосфатов и мочевой кислоты во время полета. Тяжелые ионы вызывают уникальное повреждение митохондрий, приводящее к ускоренному нефролитиазу (камнеобразованию).

Тем не менее, авторы [4] указывают, что специфические биомаркеры для диагностики и оценки степени

Таблица 5. Биомаркеры радиационного воздействия у человека: изменения уровней после облучения и их клинико-диагностическое значение [4, 22–24, 30, 42]

Table 5. Biomarkers of radiation exposure in humans: changes in levels after irradiation and their clinical and diagnostic significance [4, 22–24, 30, 42]

Биомаркер	Изменение	Патологический процесс / Клиническое значение	Окно обнаружения	Ссылка
Бета-тимидин, 2'-дезоксисуридин	↑ повышение резкое	Прямой индикатор разрушения ДНК; самый ранний маркер радиационного воздействия в моче.	Первые 24 ч.	[22, 30]
Ксантин	↑ повышение	Усиленный катаболизм пуринов; маркер острого повреждения тканей.	Первые 24 ч.	[22, 23, 24]

Гипоксантин	↑ повышение	Промежуточный продукт распада АТФ и нуклеиновых кислот.	4–24 ч.	[22, 23, 24]
Ацетилкарнитин	↑ повышение	Нарушение бета-окисления жирных кислот в митохондриях; более выражен у мужчин.	4–24 ч.	[22, 24]
Триметил-L-лизин (TML)	↓ снижение	Истощение предшественника карнитина; специфический маркер митохондриального стресса у женщин.	24 ч. – 7 дней	[24]
Цитрат, сукцинат	↓ снижение	Угнетение ЦТК и энергетического обмена в клетках почек.	Первые 72 ч.	[23, 30]
Альбумин	↑ повышение	Нарушение клубочковой фильтрации; золотой стандарт хронической радиационной нефропатии.	3–6 мес.	[4, 42]
N-гексаноилглицин	↑ повышение	Сбой окисления жирных кислот в митохондриях. Специфический индикатор радиационно-индуцированного метаболического сдвига.	24 ч. – 7 дней	[22]
Таурин	↑ повышение	Общее повреждение тканей и окислительный стресс.	6–48 ч.	[22, 30]
Мочевая кислота	↑ повышение резкое	Катаболизм пуринов и распад ДНК/РНК.	12–72 ч.	[30]
Креатин	↑ повышение резкое	Нарушение реабсорбции в канальцах.	12–48 ч.	[30]
Цитруллин	↑ снижение	Эндотелиальная дисфункция и гибель клеток паренхимы.	48 ч. – 28 дней	[22, 23]
Церамиды, фосфатидилхолин	↑ повышение	Тяжелое повреждение липидного слоя мембран почечных канальцев.	24 ч. – 7 дней	[23]
Треонин	↑ повышение	Нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах.	24 ч. – 7 дней	[30]
Аргинин	↓ снижение	Сбой цикла мочевины и дефицит субстрата для синтеза NO.	48 ч. – 14 дней	[30]
Бетаин	↑ повышение	Повреждение мембран.	12 ч. – 48 часов	[30]

тяжести РН у человека на данный момент отсутствуют и нуждаются в идентификации. Патогенез изучался на моделях животных (крысы, приматы), и поиск надежных биомаркеров для человека остается одной из приоритетных задач для будущих исследований.

Исследование [23] (анализ 65 работ) выделило метаболиты со стабильными трендами – более 70 % совпадений между исследованиями. Данные представлены в таблице 5.

6. ГЕНДЕРНЫЙ ДИМОРФИЗМ

Исследования показали, что чувствительность к облучению зависит от пола. У самцов приматов [3] наблюдалась значительно более высокая экскреция L-карнитина, L-ацетилкарнитина, ксантина и ксантозина по сравнению с самками.

В человеческой популяции у мужчин [17, 24, 57] более выражен ответ в пуриновом обмене: значительное повышение уровней гипоксантина и ксантина в моче; снижение уровня ацетилкарнитина после облучения [24]. В то же время у женщин проявлялась более «сглаженная» реакция на облучение предположительно из-за защитного эффекта эстрогенов: наблюдалось только снижение уровня TML [24].

Примечательно, что самцы крыс [49] также более чувствительны к радиации ($LD_{50/120}$: 12,9 Гр у самцов против 13,5 Гр у самок). При этом у самцов наблюдается более длительный латентный период перед развитием почечной недостаточности.

Согласно обзору [8], метаболомный профиль также зависит от возраста и диеты. Это подтверждает необходимость разработки отдельных диагностических

панелей для разных групп населения при радиационных инцидентах.

7. БИОДОЗИМЕТРИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ МОЧИ

На основании проанализированных материалов, клинически значимые дозы радиации разделяются на несколько пороговых уровней в зависимости от биологического ответа организма человека и моделей млекопитающих.

7.1. Порог раннего метаболического ответа: <2 Гр

Это диапазон «малых и умеренных доз», при которых изменения происходят на уровне регуляции генов и первичного повреждения ДНК. Даже при дозах около 0,5–1,0 Гр в моче фиксируются изменения уровней бета- dT и ксантина [58], что позволяет подтвердить факт облучения в первые 24 ч.

7.2. Порог системного метаболического стресса: 2–6 Гр

Этот диапазон считается критическим для сортировки пострадавших. Доза 2 Гр является пороговой для разделения пациентов на группы наблюдения и активного лечения. При дозах выше 4 Гр метаболомный профиль мочи показывает резкий сдвиг в сторону митохондриальной дисфункции (рост ацетилкарнитина) [22, 56].

7.3. Порог органной недостаточности и летальности: 6–10 Гр

Дозы в этом диапазоне вызывают необратимые структурные повреждения. Критическая точка (6–8 Гр) – согласно исследованиям NHP [28], это порог между сублетальным и летальным поражением.

Доза в 10 Гр [42] является модельным стандартом для гарантированного развития тяжелой альбуминурии и атрофии почек в течение 20–30 недель после облучения.

Информация о клинической значимости доз внешнего облучения представлена в таблице 6.

Следует подчеркнуть, что диапазон малых доз (<2 Гр) наиболее детально изучен на человеческих лимфоцитах [58], в то время как прогностические пороги выживаемости (6–8 Гр) и маркеры тяжелой нефропатии (10 Гр) базируются на исследованиях приматов и мышей, с последующей экстраполяцией на клинические случаи человека. В исследовании [59] доза 4 Гр используется как условная граница для отсека слишком высоких значений облучения, при которых выживание считается маловероятным.

8. ВНУТРЕННЕЕ ОБЛУЧЕНИЕ

Исследования показывают, что внутреннее облучение (даже при низких мощностях доз) вызывает стойкие изменения в моче, частично пересекающиеся с эффектами внешнего облучения [60]. Однако также отмечается [61], что, например, концентрация цитруллина в моче может варьироваться в зависимости от типа излучения: при внутреннем облучении (β^-) уровень цитруллина в моче снижается, в то время как при внешнем рентгеновском облучении он растет.

Почки – основной орган накопления и выведения радиофармпрепаратов (РФП) и радионуклидов. Например, препарат на основе меченного ^{99m}Tc каркасного белка DARPIn9_29 аккумулируется в почках на уровне 80 ± 11 % от введенной дозы на грамм ткани через 6 ч. после введения [62].

При радиолигандной терапии на основе альфа-излучателей (α -RLT) нарушение функции почек наблюдается у 42 % пациентов [63]. Радиоактивно меченные пептиды фильтруются через клубочки

Таблица 6. Клиническая значимость доз внешнего облучения [22, 28, 42, 56, 58]

Table 6. The clinical significance of external radiation doses [22, 28, 42, 56, 58]

Доза (Гр)	Статус	Ключевой эффект для почек	Релевантные маркеры	Ссылка
<2	Субклиническая	Активация репарации ДНК	Ксантин, бета-тимидин	[58]
2–6	Средняя тяжесть	Митохондриальный стресс	L-карнитин, L-ацетилкарнитин, таурин	[24, 56]
6–8	Тяжелая	Высокий риск летальности, поражение ЖКТ	Цитруллин	[30]
>10	Крайне тяжелая	Необратимый фиброз, альбуминурия	Альбумин, полиненасыщенные жирные кислоты	[42]

и могут реабсорбироваться проксимальными канальцами, вызывая ОПП и ХБП [64]. Профиль биомаркеров в моче может меняться в зависимости от того, какой отдел нефрона (клубочек или каналец) пострадал сильнее [65]. Хотя работа [66] фокусируется на плазме, данные о цистатине С важны для понимания процессов в моче. Этот белок свободно фильтруется, а затем полностью реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах. Появление нерасщепленного цистатина С в моче является прямым доказательством радиационного повреждения именно проксимальных канальцев, где накапливаются РФП. Облучение происходит из-за реабсорбции в проксимальных канальцах и задержки РФП в интерстиции. Это приводит к медленному повреждению клеток, которое проявляется клинически лишь через 1–5 лет после лечения [67].

Исследование [68] подтверждает, что канальцы (особенно проксимальные) более чувствительны к радиации, чем клубочки. Это обосновывает поиск специфических маркеров повреждения канальцев именно в моче.

Исследование [64] было направлено на оценку потенциала неинвазивной диагностики посредством анализа биомаркеров канальцевого повреждения, выделяемых с мочой. Основной целью являлась разработка дополнительного диагностического инструмента для выявления субклинического повреждения почечных канальцев и прогнозирования долговременной нефротоксичности при α -RLT-терапии, однако оно было сосредоточено исключительно на белковых биомаркерах, таких как uNGAL, uEGF и uKIM. Тем не менее, работа [64] вводит такое важное определение, как субклиническое острое повреждение почек. Это состояние, когда канальцы уже повреждены (высокий NGAL в моче), но фильтрация еще сохранена (нормальный уровень креатинина).

Авторы [67] установили порог биологически эффективной дозы, выше которого риск резкого снижения клиренса креатинина в моче значительно возрастает: 28 Гр для пациентов с факторами риска и 40 Гр для лиц без них. У пациентов, получавших ^{90}Y -DOTATOC, потеря клиренса $>5\%$ через год наблюдалась в 12 случаях из 23, а $>10\%$ – в 8 случаях. Ежегодное снижение клиренса креатинина составило в среднем $7,3\%$ для ^{90}Y -DOTATOC и $3,8\%$ для ^{177}Lu -DOTATATE.

Исследование [60] показало, что внутреннее облучение цезием-137 влияет на пути распада аминокислот с разветвленной цепью (лейцин/изолейцин), которые поддерживают работу цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) в почках. При этом наблюдается значительный рост ряда метаболитов в моче.

Рост тиглилглицина – побочного продукта распада изолейцина указывает на дисфункцию митохондриального комплекса. Уровень таурина возрастает в 1,7 раза уже на второй день и до 5 раз к 20-му дню – это связывают с защитной ролью таурина против активных форм кислорода (АФК). Повышение экскреции мочевой кислоты коррелирует с общим радиационным повреждением. Также наблюдается рост изетионовой кислоты. Одновременно с этим снижается уровень цитрата и кетоглутарата, что свидетельствует о замедлении энергетического обмена в ЦТК. Концентрация ксантуреновой кислоты падает вдвое уже на второй день и не восстанавливается к 30-му дню.

Изменения метаболитов фиксируются даже при низких накопленных дозах ($\sim 1,95$ Гр). Максимальный пик экскреции таурина и мочевой кислоты приходится на 20-й день. К 30-му дню уровни метаболитов начинают приближаться к норме, но полного восстановления не происходит.

В отличие от цезия-137, стронций-90 (при дозовых нагрузках на скелет 1,2–5,2 Гр) [69] вызывает стойкое снижение ряда метаболитов. В частности, уровень рибофлавина и пантотеновой кислоты в моче снижается более чем в 3 раза. Поскольку эти соединения – кофакторы превращения пирувата в ацетил-КоА, их дефицит блокирует нормальную работу ЦТК. Гиппуровая кислота и мочевая кислота изменяются при разных типах облучения (гамма, рентген, внутренние излучатели) и могут служить базовыми индикаторами.

Для β -облучения стронцием-90 характерны снижение уровней цитрата и малата – это указывает на нарушение энергетического обмена в митохондриях. 3-гидроксипуруват, ацетоацетат и 4-аминобутират авторы [69] также считают наиболее специфичными маркерами именно для воздействия β -излучения стронция-90. При этом уровни креатинина в моче оставались относительно неизменными на протяжении всего исследования (30 дней), что подтверждает его неэффективность как раннего биомаркера радиационного поражения.

Исследование [70] выявило изменения метаболома мочи при воздействии урана (начиная с концентрации $0,15$ мг/л – в 5 раз выше рекомендаций ВОЗ). При хроническом заражении снижается уровень N1-метилникотинамида (NMN) – эндогенного маркера работы проксимальных канальцев, что указывает на раннюю функциональную дисфункцию почек до появления клинических признаков. Вместе с тем растет концентрация N1-метил-2-пиридон-5-карбоксамиды – продукта окисления NMN, увеличивается содержание 4-гидроксифенилацетилглицина (маркера

Таблица 7. Биомаркеры воздействия природного урана и их изменения [70]**Table 7.** Biomarkers of the effects of natural uranium and their changes [70]

Биомаркер	Тип изменения	Доза воздействия (мг/л)	Окно обнаружения
N1-метилникотинамид	↓ снижение	0,015–40	Обнаруживается при всех дозах, особенно выражено при высоких дозах
N1-метил-2-пиридонкарбоксамид	↑ повышение	0,15–40	Выявляется с 3-го месяца экспозиции
4-Гидроксифенилацетил-глицин	↑ повышение	0,15–40	Обнаруживается с 3-го месяца экспозиции
L-альфа-лизифосфатидилхолин	Изменение уровня	1,5–40	Выявляется при средних и высоких дозах
4-Пиридоксиновая кислота	Изменение концентрации	1,5 и выше	Обнаруживается при средних и высоких дозах

метаболизма тирозина) – в 1,5 раза. Метаболический сдвиг заметен через 6 мес. при дозе 40 мг/л; через 9 мес. – при более низких дозах. При этом стандартные биохимические маркеры (креатинин, глюкоза, белок) остаются в пределах нормы.

Работа [71] подтверждает неэффективность стандартных маркеров крови для диагностики экологического воздействия урана: сывороточный креатинин не показал статистически значимых различий между группами с разным уровнем облучения. Авторы отмечают, что основные неблагоприятные эффекты урана связаны в первую очередь с его химической токсичностью как тяжелого металла, а не с радиационным воздействием.

Биомаркеры воздействия природного урана представлены в таблице 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исследований за 2006–2026 гг. показывает, что метаболомика мочи – наиболее перспективный инструмент для неинвазивной диагностики радиационной нефропатии у человека. В отличие от протеомных и традиционных клинических маркеров (креатинин, СКФ), метаболомный профиль позволяет выявить патологические изменения на субклинической стадии – в первые 12–24 ч. после воздействия.

В отличие от протеомных маркеров, малые молекулы (метаболиты) позволяют фиксировать мгновенные сдвиги в физиологическом статусе организма, отражая прямые последствия ионизирующего излучения: окислительный стресс, повреждение ДНК и системный энергетический коллапс. Метаболомика позволяет мониторить долгосрочные изменения: метаболомные сдвиги фиксируются даже на 20-й

и 30-й дни после внутреннего облучения. Уровень накопления определенных метаболитов прямо коррелирует с поглощенной дозой облучения (Гр), что в перспективе позволит использовать анализ мочи как быстрый неинвазивный дозиметр.

Основные группы выявленных биомаркеров РН: продукты повреждения ДНК (например, dT и dU – верифицированы на грызунах); маркеры митохондриальной дисфункции; показатели нарушения β -окисления жирных кислот; изменения в обмене аминокислот.

Эксперименты на животных подтверждают применимость данных к человеку: на крысах реконструирована стадийность радиационно-индуцированных патологий, на макаках-резусах выявлен карнитиновый профиль, идентичный человеческому.

По данным 2024–2026 гг. (космические миссии NASA/SpaceX), почки признаны «критическим органом» при космических полетах из-за повреждения митохондрий под воздействием тяжелых ионов.

Важное открытие последних лет – гендерные различия в метаболическом ответе. Это делает необходимой разработку дифференцированных референсных значений для точной биодозиметрии.

Есть различия в метаболических профилях при разных типах облучения. Например, уровень цитруллина: снижается при внутреннем β -облучении и повышается при внешнем рентгеновском облучении.

На сегодня единственный валидированный органоспецифичный биомаркер – уровень цитруллина в плазме крови (отражает повреждение ЖКТ) [34]. Остальные метаболические показатели требуют дополнительной верификации.

Особую актуальность приобретает разработка профилактических стратегий и методов ранней

диагностики. Исследование подчеркивает необходимость комплексного подхода к оценке рисков и последствий радиационного воздействия на организм, особенно в контексте современной радионуклидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интеграция метаболомного профилирования мочи в клиническую практику позволит перейти от простой оценки поглощенной дозы к оценке реального биологического ущерба конкретному пациенту, обеспечивая основу для своевременного применения радиомитигаторов и защиты функции почек. Несмотря на высокую научную точность, большинство этих маркеров сейчас находятся на стадии клинической валидации. Они уже активно используются в научных исследованиях и при контроле лучевой терапии, но пока не заменили официальные цитогенетические методы в международных протоколах из-за сложности оборудования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Chhabra A, Stabinska J, Piccolo J, et al. Early detection of radiation induced nephropathy: external beam vs Ac-225 response. *Journal of Nuclear Medicine*. 2024;65:242258.
- Li M, Planells CR, Liu D, et al. Preclinical evaluation of biomarkers for the early detection of nephrotoxicity following alphaparticle radioligand therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2024;51:1395–1408. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06559-9>
- Pannkuka EL, Laiakisa EC, Authierb S, et al. Global metabolomic identification of long-term dose-dependent urinary biomarkers in nonhuman primates exposed to ionizing radiation. *Radiation Research*. 2015;184(2):121–133. <https://doi.org/10.1667/rr14091.1>
- Klaus R, Niyazi M and Sperandio BL, et al. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiation Oncology*. 2021;16:43. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01764-y>
- Веснина Ж. В. Новые и потенциальные биомаркеры острого повреждения почек. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63:7. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-388-396>, <https://elibrary.ru/yamefn>
- Niemann CU, Serkova NJ. Biochemical mechanisms of nephrotoxicity: application for metabolomics. *Informa Healthcare, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2007;3:4. <https://doi.org/10.1517/17425225.3.4.527>
- Чешик А. А. Отдаленные последствия низкодозовых радиационных воздействий. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2026;24(1):13–23
- Cheshik AA. Long-term effects of low-dose radiation exposure. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2026;24(1):13–23 (In Russ.)
- Qiu S, Cai Y, Yao H, et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8:132. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3>
- Roh C. Metabolomics in radiation-induced biological dosimetry: a mini-review and a polyamine study. *Biomolecules*. 2018;8:34. <https://doi.org/10.3390/biom8020034>
- Kalantari S, Nafar M. An update of urine and blood metabolomics in chronic kidney disease. *Biomarkers in Medicine*. 2019;13(7):577–596. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0008>
- Zhao M, Lau KKT, Zhou X, et al. Urinary metabolic signatures and early triage of acute radiation exposure in rat model. *Molecular BioSystems*. 2017;13(4):756–766. <https://doi.org/10.1039/c6mb00785f>
- Emwas AH, Roy R, McKay RT, et al. NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. *Metabolites*. 2019;9:123. <https://doi.org/10.3390/metabo9070123>
- Jouret F, Leenders J, Poma L, et al. Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of mouse kidney, urine and serum following renal ischemia/reperfusion injury. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0163021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163021>
- Hajnajafi K, Iqbal MA. Mass-spectrometry based metabolomics: an overview of workflows, strategies, data analysis and applications. *Proteome Science*. 2025;23:5. <https://doi.org/10.1186/s12953-025-00241-8>
- Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases. *Metabolites*. 2019;9:34. <https://doi.org/10.3390/metabo9020034>
- Menon SS, Uppal M, Randhawa S, et al. Radiation metabolomics: current status and future directions. *Frontiers in Oncology*. 2016;6:20. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00020>
- Tyburski JB, Patterson AD, Krausz KW, et al. Radiation metabolomics. Dose- and time-dependent urinary excretion of deaminated purines and pyrimidines after sublethal gamma-radiation exposure in mice. *Radiation Research*. 2009;172:42–57. <https://doi.org/10.1667/RR1703.1>
- Laiakis EC, Mak TD, Strawn SJ, et al. Global metabolomic responses in urine from atm deficient mice in response

- to 1d50/30 gamma irradiation doses. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2018;59(7):576–585. <https://doi.org/10.1002/em.22202>
19. Карцова Л. А., Макеева Д. В. Метод капиллярного электрофореза: биомедицинские приложения. *Лаборатория и производство*. 2023;2:24. <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2023.2.24.32.46>
 - Kartsova LA, Makeeva DV. Capillary electrophoresis method: biomedical applications. *Laboratory and production*. 2023;2:24. (In Russ.) <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2023.2.24.32.46>
 20. Езерская А. А., Пивовар М. Л. Капиллярный электрофорез: основные принципы, применение в фармацевтическом анализе. *Вестник фармации*. 2019;1:83.
 - Yezerskaya AA, Pivovar ML. Capillary electrophoresis: basic principles, application in pharmaceutical analysis. *Bulletin of Pharmacy*. 2019;1:83. (In Russ.)
 21. Казаченко А. В., Войтко Д. А., Просянников М. Ю. и др. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2023;1:174–187.
 - Kazachenko AV, Voitko DA, Prosyannikov MYu, et al. Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice. *Experimental and Clinical Urology*. 2023;1:174–187. (In Russ.)
 22. Shakyawar SK, Mishra NK, Vellichirammal NN, et al. A review of radiation-induced alterations of multi-omic profiles, radiation injury biomarkers, and countermeasures. *Radiation Research*. 2023. 199(1):89–111. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00187.1>
 23. Vicente E, Vujaskovic Zeljko, Jackson IL. A systematic review of metabolomic and lipidomic candidates for biomarkers in radiation injury. *Metabolites*. 2020;10:259. <https://doi.org/10.3390/metabo10060259>
 24. Laiakis EC, Mak TD, Anizan S, et al. Development of a metabolomic radiation signature in urine from patients undergoing total body irradiation. *Radiation Research*. 2014;181(4):350–361. <https://doi.org/10.1667/RR13567.1>
 25. Sharma M, Halligan BD, Wakim BT, et al. The urine proteome as a biomarker of radiation injury. *Proteomics Clin. Appl.* 2008;2:1065–1086. <https://doi.org/10.1002/prca.200780153>
 26. Pellegrini G, Siwowska K, Haller S. A short-term biological indicator for long-term kidney damage after radionuclide therapy in mice. *Pharmaceuticals*. 2017;10(2):57. <https://doi.org/10.3390/ph10020057>
 27. Erbas B, Tuncel M. Renal function assessment during peptide receptor radionuclide therapy. *Seminars of Nuclear Medicine*. 2016;46(5):462–478. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.006>
 28. Zhang Y, Zhou X, Li C, et al. Assessment of early triage for acute radiation injury in rat model based on urinary amino acid target analysis. *Molecular BioSystems*. 2014;10:1441–1449. <https://doi.org/10.1039/c3mb70526a>
 29. Tyagi R, Maan K, Khushu S, et al. Urine metabolomics based prediction model approach for radiation exposure. *Scientific Reports*. 2020;10(1):16063. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72426-4>
 30. Kaladi MR, Poldy A, Mukherjee S, et al. Multi-faceted approach for identifying biomarkers for radiation injury and regulatory approval of radiation medical countermeasures. *The European Physical Journal Special Topics*. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-025-01475-5>
 31. Wei J, Wang B, Wang H, et al. Radiation-induced normal tissue damage: oxidative stress and epigenetic mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;4:1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/3010342>
 32. Ruyscher DD, Niedermann G, Burnet NG, et al. Radiotherapy toxicity. *Nature reviews. Disease primes*. 2019;5:13. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5>
 33. Singh VK, Seed TM, Cheema AK. Metabolomics-based predictive biomarkers of radiation injury and countermeasure efficacy: current status and future perspectives. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021;21(7):641–654. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1933448>
 34. Пепанян А. А., Казарян П. А., Асоян А. У. и др. Мембранные аспекты патогенеза почечных осложнений при радиационном поражении. *Нефрология*. 2006;10(4):77–81. <https://elibrary.ru/jurdel>
 - Pepanyan AA, Ghazaryan PA, Asoyan AU, et al. Membrane aspects of the pathogenesis of renal complications in radiation damage. *Nephrology*. 2006;10(4):77–81. (In Russ.) <https://elibrary.ru/jurdel>
 35. Gramatyka M, Sokół M. Radiation metabolomics in the quest of cardiotoxicity biomarkers: the review. *International Journal of Radiation Biology*. 2020;96(3):349–359. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1704299>
 36. Khan AR, Rana P, Tyagi R, et al. NMR spectroscopy based metabolic profiling of urine and serum for investigation of physiological perturbations during radiation sickness. *Metabolomics*. 2011;7:583–592. <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0277-4>
 37. Satyamitra MM, Cassatt DR, Hollingsworth BA, et al. Metabolomics in radiation biodosimetry: current approaches and advances. *Metabolites*. 2020;10:328. <https://doi.org/10.3390/metabo10080328>
 38. Lanz C, Patterson AD, Slavik J, et al. Radiation metabolomics. 3. Biomarker discovery in the urine of gamma-irradiated rats using a simplified metabolomics protocol of gas chromatography-mass spectrometry combined with random forests machine learning algorithm. *Radiation Research*. 2009;172(2):198–212. <https://doi.org/10.1667/RR1796.1>
 39. Johnson CH, Patterson AD, Krausz KW, et al. Radiation Metabolomics. 4. UPLC-ESI-QTOFMS-Based metabolomics for urinary biomarker discovery in gamma-irradiated rats. *Radiation Research*. 2011;175:473–484. <https://doi.org/10.1667/RR2437.1>

40. Mak TD, Tyburski JB, Krausz KW, et al. Exposure to ionizing radiation reveals global dose and time-dependent changes in the urinary metabolome of rat. *Metabolomics*. 2014;11(5):1082–1094. <https://doi.org/10.1007/s11306-014-0765-4>
41. Unthank JL, Ortiz M, Trivedi H, et al. Cardiac and renal delayed effects of acute radiation exposure: organ differences in vasculopathy, inflammation, senescence and oxidative balance. *Radiation Research*. 2019;191:383–397. <https://doi.org/10.1667/RR15130.1>
42. Abecassis A, Hermano E, Sheva K, et al. Radiation-induced nephropathy in the murine model is ameliorated by targeting heparanase. *Biomedicines*. 2023;11:710. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030710>
43. Бала А. Ю., Черных Т. М. Микроальбуминурия у пациентов, имеющих риск развития хронической болезни почек. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019;22:2. <https://elibrary.ru/tibgey>
- Bala AU, Chernych TM. Microalbuminuria in patients, having the risk of developing chronic kidney disease. Applied information aspects of medicine. 2019;22:2. (In Russ.) <https://elibrary.ru/tibgey>
44. Ahmad A, Shi J, Ansari S, et al. Noninvasive assessment of radiation-induced renal injury in mice. *International Journal of Radiation Biology*. 2021;97:664–674. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876950>
45. Ahmad A, Shi J, Ansari S, et al. Radiation nephropathy: Mechanisms of injury and recovery in a murine model. *Radiotherapy and oncology*. 2023;187:109813. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109813>
46. Wu X, Zhu T, Li H, et al. Study on urine biomarkers of radiation-induced injury guided by *Caenorhabditis elegans* as a model organism. *Radiation Medicine and Protection*. 2021;2:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2021.08.001>
47. Maan K, Tyagi R, Dutta A, et al. Comparative metabolic profiles of total and partial body radiation exposure in mice using an untargeted metabolomics approach. *Metabolomics*. 2020;16:124. <https://doi.org/10.1007/s11306-020-01742-7>
48. Li Y, Bansal S, Singh B, et al. Distinct urinary metabolite signatures mirror in vivo oxidative stress-related radiation responses in mice. *Antioxidants*. 2025;14:24. <https://doi.org/10.3390/antiox14010024>
49. Fish BL, MacVittie TJ, Gao F, et al. Rat models of partial-body irradiation with bone marrow-sparing (leg-out PBI) designed for FDA approval of countermeasures for mitigation of acute and delayed injuries by radiation. *Health Phys*. 2021;121(4):419–433. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001444>
50. Johnson CH, Patterson AD, Krausz KW, et al. Radiation Metabolomics. 5. Identification of urinary biomarkers of ionizing radiation exposure in nonhuman primates by mass spectrometry-based metabolomics. *Radiation Research*. 2012;178(4):328–340. <https://doi.org/10.1667/rr2950.1>
51. Cohen EP, Hankey KG, Bennett AW, et al. Acute and chronic kidney injury in a non-human primate model of partial-body irradiation with bone marrow sparing. *Radiation Research*. 2017;188(6):661–671. <https://doi.org/10.1667/RR24857.1>
52. Moulder JE, Cohen EP. Radiation-induced multi-organ involvement and failure: the contribution of radiation effects on the renal system. *The British journal of Radiology*. 2005;27(1):82–88. <https://doi.org/10.1259/bjr/18309193>
53. Pannkuk EL, Laiakis EC, Gill K, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolomics of nonhuman primates after 4 GY total body radiation exposure: global effects and targeted panels. *J. Proteome Res*. 2019;18:2260–2269. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00101>
54. Carpenter AD, Li Y, Fatanmi OO, et al. Metabolomic profiles in tissues of nonhuman primates exposed to either total- or partial-body radiation. *Radiation Research*. 2026. 201(5):371–383. <https://doi.org/10.1667/RADE-23-00091.1>
55. Cheema AK, Mehta KY, Rajagopal MU, et al. Metabolomic studies of tissue injury in nonhuman primates exposed to gamma-radiation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:3360. <https://doi.org/10.3390/ijms20133360>
56. Siew K, Nestler KA, Nelson C, et al. Cosmic kidney disease: an integrated panomic, physiological and morphological study into spaceflight-induced renal dysfunction. *Nature Communications*. 2024;15:4923. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49212-1>
57. Hladik D, Bucher M, Endesfelder D, et al. The potential of omics in biological dosimetry. *Radiation*. 2022;2:78–90. <https://doi.org/10.3390/radiation2010006>
58. Kosowski E, Olson JD, Gardin J, et al. Long-term radiation signal persistence in urine and blood: a two-year analysis in non-human primates exposed to a 4 GY total-body gamma-radiation dose. *Radiation Research*. 2024;204(4):343–353. <https://doi.org/10.1667/RADE-23-00261.1>
59. Grant EJ, Yamamura Mariko, Brenner Alina V, et al. Radiation Risks for the incidence of kidney, bladder and other urinary tract cancers: 1958–2009. *Radiation Research*. 2020;195(2):140–148. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00158.1>
60. Goudarzi M, Weber W, Mak TD, et al. Development of urinary biomarkers for internal exposure by cesium-137 using a metabolomics approach in mice. *Radiation Research*. 2013;181(1):54–64. <https://doi.org/10.1667/RR13479.1>
61. Yang P, Bai H, Yan T, et al. Integrative multi-omics analysis of radionuclide-induced intestinal injury reveals the radioprotective role of L-citrulline through histone H3-mediated Cxcl3. *Journal of Translational Medicine*. 2025;23:180. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06197-9>
62. Брагина О. Д., Воробьева А. Г., Толмачев В. М. и др. *In vitro* и *in vivo* оценка радиохимического соединения на основе меченного ^{99m}Tc каркасного белка DARPIn9_29 для молекулярной визуализации злокачественных образований с гиперэкспрессией Her2/neu. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(1):37–41. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-1-37-41>

Bragina OD, Vorobyeva AG, Tolmachev VM, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a radiochemical compound based on the ^{99m}Tc -labeled DARPIn9_29 scaffold protein for molecular imaging of malignancies with Her2/neu overexpression. *Medical radiology and radiation safety*. 2020;65(1):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-1-37-41>

63. Widjaja L, Siegmund SC, Gildehaus J, et al. PET-based risk stratification for adverse events under [225Ac] Ac-PSMA radioligand therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-026-07788-4>

64. Li M, Robles-Planells C, Liu D, et al. Pre-clinical evaluation of biomarkers for the early detection of nephrotoxicity following alpha-particle radioligand therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2024;51:1395–1408. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06559-9>

65. Schüler E, Larsson M, Parris TZ, et al. Potential biomarkers for radiation-induced renal toxicity following 177Lu-octreotate administration in mice. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136204>

66. Erbas B, Tuncel M. Renal function assessment during peptide receptor radionuclide therapy. *Seminars in nuclear medicine*. 2016;46(5):462–478. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.006>

67. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: the role of associated risk factors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35:1847–1856. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0778-1>

68. Tian YG, Yue M, Nashun B, et al. The diagnostic value of [^{18}F]-FDG-PET/CT in assessment of radiation renal injury in Tibet minipigs model. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16:257. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1626-0>

69. Goudarzi M, Weber WM, Mak TD, et al. A comprehensive metabolomic investigation in urine of mice exposed to strontium-90. *Radiation Research*. 2015;183:665–674. <https://doi.org/10.1667/RR14011.1>

70. Grison S, Fave G, Maillot M, et al. Metabolomics reveals dose effects of low-dose chronic exposure to uranium in rats: identification of candidate biomarkers in urine samples. *Metabolomics*. 2016;12:154. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1092-8>

71. Okaneku J, Vearrier D, McKeever R, et al. Urine uranium concentrations and renal function in residents of the United States—2001 to 2010. *Clinical Toxicology*. 2015;53:931–934. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1094704>

Информация об авторах:

Ширяева Юлия Венеровна – ассистент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, shiryaeva_yu_v@almazovcentre.ru, ORCID 0009-0009-8427-5282;

Михайлова Нинель Вадимовна – канд. хим. наук, доцент, заведующая кафедрой химии и биохимии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, mikhaylova_n_v@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-5353-9697;

Рыжкова Дарья Викторовна – д-р мед. наук, профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ryzhkova_dv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-7086-9153.

Вклад авторов:

Ширяева Ю. В. – сбор и систематизация данных литературы, написание первичного текста статьи; Михайлова Н. В. – концепция исследования, подбор и анализ источников, редактирование текста; Рыжкова Д. В. – научно-методическое руководство, утверждение итоговой версии рукописи.

Authors information:

Yulia V. Shiryaeva, Assistant, Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, shiryaeva_yu_v@almazovcentre.ru, ORCID 0009-0009-8427-5282;

Ninel V. Mikhailova, PhD in Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Biochemistry, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, mikhaylova_n_v@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-5353-9697;

Darya V. Ryzhkova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ryzhkova_dv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-7086-9153.

Contribution of the authors:

Shiryaeva Yu. V. – data collection and systematization, writing the draft manuscript; Mikhailova N. V. – study concept, selection and analysis of literature sources, text editing; Ryzhkova D. V. – scientific supervision, approval of the final version of the manuscript.

Поступила в редакцию / Received: 11.06.2026

Принята к публикации / Accepted: 30.07.2026
