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

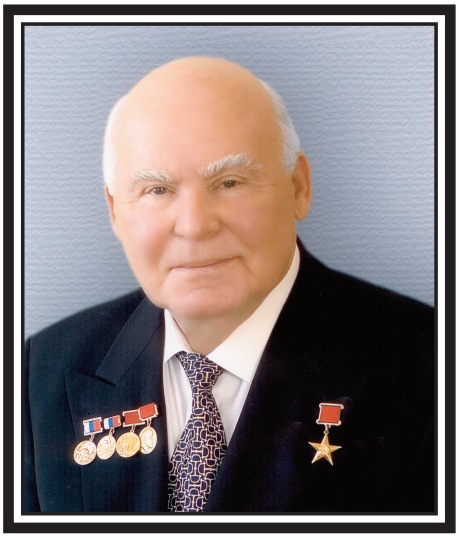
МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2023

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2023 68 5

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATSIONNAIA BEZOPASNOST



ИЛЬИН ЛЕОНИД АНДРЕЕВИЧ
15 марта 1928 — 7 октября 2023

7 октября 2023 года ушел из жизни великий ученый, основоположник радиационной медицины, Герой Социалистического Труда, лауреат Государственных премий СССР и РФ, дважды лауреат премии Правительства РФ почетный президент ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, академик РАН Ильин Леонид Андреевич.

Леонид Андреевич — выдающийся врач, ученый, педагог, человек. Он стоял у истоков радиационной медицины. Его фундаментальные и клинические исследования в области радиобиологии, радиационной защиты стали основой российской научной школы радиационной гигиены.

Леонид Андреевич Ильин посвятил свою жизнь служению Отечеству, медицине и науке. Своим самоотверженным трудом внёс весомый вклад в укрепление российской государственности и верховенство радиобиологической медицины, которая сегодня является олицетворением мирового стандарта безопасности.

Труды академика Ильина, а это более 450 статей, 20 книг, учебников, удостоены множества наград и государственных премий. И являются основой образования специалистов, работающих в области радиобиологической безопасности, экологии и защиты. Благодаря таланту академика Ильина как руководителя и ученого сегодня ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России может по праву гордиться выдающимися коллегами и высококвалифицированными специалистами, внесшими неоценимый вклад в развитие биофизики, радиационной и ядерной медицины, радиационной безопасности, аварийного реагирования, радиобиологии, современных методов диагностики заболеваний и инновационных биомедицинских технологий. Его книга «Ядерная война: медико-биологические последствия» переведена на 5 иностранных языков и стала настольной книгой многих глав ведущих держав мира.

Леонид Андреевич Ильин всегда был непреклонен в вопросах отстаивания ценностей истинной науки. Он не терпел коньюнктуры. Решимость и принципиальность, смелость и достоинство, умение отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали Л. А. Ильину высокий авторитет в международных научных кругах и глубокое уважение его соратников и коллег.

Уход из жизни Леонида Андреевича Ильина — это невосполнимая утрата для отечественной и мировой науки.

Редакционная коллегия журнала,
коллектив и руководство ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России
выражают искренние соболезнования родным и близким
Леонида Андреевича Ильина

НАУЧНЫЙ И ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2023. Том 68. № 5

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.

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

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

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.
Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru
Сайт журнала: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 11.10.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 13,25 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2023
Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 123098, Москва, ул. Живописная, 46

SCIENTIFIC AND INFORMATION-ANALYTICAL JOURNAL FOUNDED IN 1956

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

MEDICAL RADIOLOGY
AND
RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2023. Vol. 68. No 5

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.

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

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

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.
Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru
The journal website: http://medradiol.fmbafmbc.ru/
The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814
Signed to print 11.10.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 13,25 printed sheets. 1000 copies. Order 2023
Printed by SRC-FMBC. 123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2023. ТОМ 68. № 5

СОДЕРЖАНИЕ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2023. VOL 68. № 5

CONTENTS

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

С.А. Абдуллаев[1, 4], Д.В. Салеева[1], М.В. Душенко[1, 2], Н.Ф. Раева[1], А.И. Абдуллаева[1], Г.Д. Засухина[1, 3], А.Н. Осипов[1, 2]

ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЯ АИКАР *IN VIVO* ПРИ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

[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 общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН, Москва

[4] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино

Контактное лицо: Серажутдин Абдуллаевич Абдуллаев, e-mail: saabdullaev@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать влияние 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибозы (АИКАР) на выживаемость и на долю полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) костного мозга с микроядрами (МЯ) облученных мышей, а также на пострадиационную экскрецию с мочой внеклеточной ядерной ДНК (вк-яДНК) и митохондриальной ДНК (вк-мтДНК) у крыс.
Материал и методы: В исследовании использовались самцы мышей линии *Balb/c* 2-х месячного возраста и самцы крыс линии *Fisher-344* 3-месячного возраста. Для определения выживаемости мышей облучение рентгеновским излучением проводили в дозе 8 Гр, а для анализа доли ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга – в дозе 2 Гр. Крыс подвергали облучению рентгеновским излучением в дозе 5 Гр. АИКАР вводили животным внутрибрюшинно 400 мг/кг на вес тела. Препарат вводили за 30 мин до и через 20 мин после облучения животных. Анализы содержания фрагментов вк-мтДНК и вк-яДНК проводили методом ПЦР в режиме реального времени.
Результаты: Результаты исследования показали, что введение АИКАР вызывает статистически значимое повышение выживаемости облученных животных. Наибольший эффект регистрировался в группе мышей, получавших АИКАР через 20 мин после их облучения в летальной дозе. Введение АИКАР до облучения снижает долю ПХЭ с МЯ на 30 %, а после облучения – на 70 % по сравнению с контролем. АИКАР способствовал усиленной экскреции с мочой фрагментов вк-яДНК и вк-мтДНК у крыс после облучения.
Заключение: Результаты исследований показывают, что соединение АИКАР действует как радиомитигаторный эффектор и способствует активной экскреции ДНК поврежденных клеток из тканей животных в пострадиационный период.

Ключевые слова: *рентгеновское излучение, соединение АИКАР, выживаемость, микроядра, внеклеточная ДНК в моче, крысы, мыши*

Для цитирования: Абдуллаев С.А., Салеева Д.В., Душенко М.В., Раева Н.Ф., Абдуллаева А.И., Засухина Г.Д., Осипов А.Н. Защитные свойства соединения АИКАР *in vivo* при радиационном воздействии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 5–10. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-5-10

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

S.A. Abdullaev[1, 4], D.V. Saleeva[1], M.V. Dushenko[1, 2], N.F. Raeva[1], A.I. Abdullaeva[1], G.D. Zasukhina[1, 3], A.N. Osipov[1, 2]

Protective Properties of Compound AICAR *in Vivo* Exposed to Radiation

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

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

[3] N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Moscow, Russia

[4] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushchino, Russia

Contact person: S.A. Abdullaev, e-mail: saabdullaev@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To study the effect of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) on the survival rate of mice and proportion of polychromatophilic erythrocytes (PCE) in the bone marrow cells with micronuclei (MN), as well as post-irradiation urinary excretion of cell-free nuclear DNA (cf-nDNA) and mitochondrial DNA (cf-mtDNA) in rats.
Material and methods: Male *Balb/c* mice aged 2 months and *Fisher-344* male rats aged 3 months were used. To determine the survival rate of mice, X-irradiation was performed at a dose of 8 Gy, and to analysis the proportion of PCE in the bone marrow cells with MN, at a dose of 2 Gy. Rats were X-irradiated at a dose of 5 Gy. AICAR was administered to animals intraperitoneally at a dose of 400 mg/kg. The drug was administered 30 min before and 20 min after irradiation of the animals. The DNA content was measured by real-time PCR.
Results: The results of the study showed that the introduction of AICAR causes a statistically significant increase in the survival rate of irradiated animals. The greatest effect was shown in the group of mice treated with AICAR 20 min after their irradiation at a lethal dose. The introduction of AICAR before irradiation reduces the proportion of PCE with MN by 30 %, and after irradiation – by 70 %, in comparison to the control. AICAR promoted enhanced urinary excretion of cf-nDNA and cf-mtDNA fragments in rats after irradiation.
Conclusion: The results show that AICAR acts as a radiomitigation effector and promotes active DNA excretion of damaged cell from animal tissues in the post-radiation period.

Keywords: *X-rays, AICAR, survival rate, micronuclei, cell-free DNA in the urine, rats, mice*

For citation: Abdullaev SA, Saleeva DV, Dushenko MV, Raeva NF, Abdullaeva AI, Zasukhina GD, Osipov AN. Protective Properties of Compound AICAR *in Vivo* Exposed to Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):5–10. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-5-10

Введение

Поиски путей модификации радиочувствительности являются важнейшей фундаментальной проблемой с позиции как снижения последствий воздействия ионизирующих излучений (ИИ) на организм, так и повышения эффективности радиотерапии опухолей. Как известно, радиочувствительность живых организмов в значительной мере определяется активностью эндогенных защитных и репарационных систем. Эффективность функционирования репарационных систем зависит не только от их полноценности, но и от количества индуцируемых повреждений ДНК, их сложности, а также энергообеспеченности развития ответа на повреждение ДНК [1]. Активность систем репарации в клетках млекопитающих контролируется продуктами около 150 генов и множеством некодирующих РНК [2, 3]. В ответ на образование критических повреждений ДНК (двунитевые разрывы (ДР), сшивки ДНК-белок и ДНК-ДНК, кластерные повреждения) в клетках происходит активация и запуск целого каскада многочисленных молекулярно-биохимических процессов. Эти процессы включают в себя конформационные изменения хроматина с участием четырех АТФ-зависимых белковых комплексов ремоделирования, посттрансляционную модификацию гистонов (фосфорилирование, метилирование, ацетилирование, убиквитилирование, сумоилирование и поли-АДФ-рибозилирование) [4, 5]. Активируются различные системы репарации ДНК с участием индуцибельных ферментов, происходят изменения экспрессии более 2000 генов, в том числе, системы контроля точек клеточного цикла (checkpoint) [6–10].

Процесс репарации только одного ДР ДНК требует около 10 тыс. молекул АТФ [11, 12]. Отметим, что только при воздействии редкоионизирующего излучения в дозе 1 Гр в ДНК клетки млекопитающего могут образоваться до 40 ДР. Другим чрезмерно энергозатратным процессом в облученных клетках млекопитающих является поли-АДФ-рибозилирование множества белков посредством поли(АДФ-рибозил)-полимераз (ПАРП). В облученных клетках ПАРП, связываясь в течение 15–30 с с поврежденными участками ДНК, расщепляет субстрат (НАД$^+$) с высвобождением АДФ-рибозы. Последняя, соединяясь с хроматиновыми белками-мишенями, создает на них огромные разветвленные цепочки поли-АДФ-рибозы [13]. При увеличении повреждений ДНК только активации ПАРП могут приводить клетки к гибели в результате их энергетического истощения [14, 15], поскольку на образование одной молекулы НАД$^+$ расходуется четыре молекулы АТФ. АТФ требуется также для реализации программ гибели клеток, «не подлежащих» восстановлению (апоптоза, аутофагии, партанатоза и т.д.). Однако следует иметь в виду, что эти огромные потребности в АТФ возникают в клетках, у которых митохондрии (основной поставщик энергии) подверглись структурно-функциональным нарушениям с возникновением их дисфункций [16].

Из изложенного ясно, что в клетках облученного организма возникают повышенные потребности в энергообеспечении, без которых развитие ответа на повреждения ДНК и функционирования систем репарации ДНК и других восстановительных процессов невозможно.

Известно, что ключевую роль в поддержании энергетического гомеостаза в облученных малыми и сублетальными дозами ИИ клетках играет 5′-АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК). АМФК является полисубъединичным (гетеротримерным) комплексом – главным регулятором клеточного и системного энергетического гомеостаза. Усиленный расход АТФ способствует резкому увеличению соотношения АМФ/АТФ, которое приводит к активации АМФК [17–19]. Таким образом, увеличение концентрации АМФ указывает на энергетическое истощение клетки и является сигналом для активации АМФК. Активированная АМФК вызывает каскад внутриклеточных событий, прежде всего, усиление биогенеза митохондрий, аутофагии, и стимулирует производство энергии.

В ряде исследований показано, что дополнительной активации АМФК и митохондриального биогенеза в клетках удается достичь с помощью фармакологических соединений разного класса [20, 21]. Среди них значительный интерес представляет 5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибоза (АИКАР), аналог АМФ, который транспортируется в клетки и широко используется в экспериментах. Несмотря на то, что молекулярные механизмы действия АИКАР остаются не до конца изучены, известно, что это соединение обладает противовоспалительными, антиоксидантными и антиканцерогенными свойствами [22, 23].

Поэтому в настоящей работе было исследовано влияние соединения АИКАР на выживаемость мышей и долю полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) костного мозга с микроядрами (МЯ) облученных мышей, а также пострадиационную экскрецию с мочой внеклеточной ядерной ДНК (вк-яДНК) и митохондриальной ДНК (вк-мтДНК) у крыс.

Материал и методы

В исследовании использованы самцы мышей линии *Balb/c* 2-х месячного возраста и массой 22–25 г, а также самцы крыс линии *Fisher-344* 3-месячного возраста и массой 140–150 г, полученных из питомника лабораторных животных «Столбовая», рп Столбовая, р-н Чеховский, Московская область. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Директивой 2010/63/EU. В ходе эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Животных содержали в поликарбонатных клетках на установке ИВК (индивидуальная вентиляция клеток) с подачей стерильного воздуха (Фармбиолайн, Финляндия). Животные были акклиматизированы в течение 1 недели до начала экспериментов. Мышей и крыс кормили стандартным гранулированным кормом для лабораторных животных (ООО «Мест», Москва) для мышей и крыс ad libitum, со свободным доступом к чистой питьевой воде и были размещены по три крысы и по пять мышей в клетках при стандартном 12-часовом цикле свет/темнота при температуре 22 ± 2 °C и при влажности 45 ± 5 %.

Облучение животных проводили в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна на рентгеновской биологической установке РУСТ-М1 при напряжении 200 кВ, токе на трубке 2,5 мА, фильтре алюминиевом 1,5 мм. Мощность дозы рентгеновского облучения – 1 Гр/мин.

Мышей (по 5 особей вместе) и крыс (по 3 особи вместе) подвергали облучению в пластиковых контейнерах.

При этом для исследования выживаемости мышей облучение проводили в дозе 8 Гр, а для анализа доли ПХЭ костного мозга с МЯ – в дозе 2 Гр. Крыс подвергали облучению в дозе 5 Гр.

АИКАР (5-аминоимидазол-4-карбоксамид-рибоза) (Merck, Darmstadt, Германия) вводили животным внутрибрюшинно по 400 мг/кг массы тела. Препарат вводили за 30 мин до и через 20 мин после облучения.

Мышей наблюдали в течение 30 дней после облучения, и количество выживших мышей проверялось ежедневно в одно и то же время. Кривые выживания были получены для 30 животных на каждую кривую в каждом независимом эксперименте.

Цитогенетический анализ по определению доли ПХЭ костного мозга с МЯ проводили как было описано ранее [24]. Для проведения анализа мышей облучали в дозе 2 Гр и АИКАР вводили, как указано выше, внутрибрюшинно за 30 мин до и через 20 мин после облучения. В качестве контроля использовали необлученных мышей без введения и с введением АИКАР. Мышей умерщвляли путем цервикальной дислокации через 28 ч после облучения (образцы из контрольной группы также отбирали через 28 ч после введения АИКАР). Красный костный мозг бедренной кости вымывали с помощью фетальной сыворотки крупного рогатого скота. Суспензию центрифугировали в течение 7 мин при 1000 об/мин. После центрифугирования надосадочную жидкость удаляли и клетки повторно ресуспендировали в оставшейся сыворотке. Далее изготовляли мазки по стандартной методике, затем фиксировали их метанолом и проводили окрашивание по Романовскому–Гимзе. От каждой мыши были подготовлены по четыре слайда и, в общей сложности, были подсчитаны около 2000 ПХЭ. Подсчет ПХЭ с МЯ на слайдах осуществляли с помощью светового микроскопа с использованием иммерсионного масла при увеличении x1000.

Сбор мочи у необлученных и облученных крыс с введением АИКАР и без него проводили через 6, 12, 24, 72 ч с момента облучения. Сбор мочи также проводился у этих же крыс до их облучения и до введения им АИКАР (контрольные сборы мочи).

Сбор мочи у крыс проводили индивидуально в специальных метаболических клетках (Hatteras Instruments, США), снабженных стеклянными контейнерами. На дно контейнера вносили 0,5 мл раствора 0,1 М ЭДТА (pH 8,0) и покрывали слоем парафинового масла. Во всех случаях, сбор мочи у каждой крысы проводили в вечернее время, начиная с 18.00 ч при 22 ± 2 °C в течение 5,5–6,0 ч до достижения 5,0 мл объема жидкости в контейнере. Образцы мочи центрифугировали (5000 об/мин, 10 мин), и супернатант переносили в другую пробирку и замораживали при –20 °C в течение 20–24 ч до начала выделения ДНК. Замороженные образцы мочи перед выделением общей ДНК (мтДНК и яДНК), оттаивали при комнатной температуре, а затем помещали на лед. ДНК выделяли с использованием специальных наборов (Wizard Plus Minipreps DNA Purification System, Promega, США) в соответствии с инструкциями изготовителя. Каждый образец ДНК растворяли в 0,1 мл дистиллированной воды, дополнительно очищенной на миллипоре Ку. Количественное содержание ДНК определяли по реакции с реагентом PicoGreen согласно протоколу производителя (Molecular Probes, Eugene, США) с регистрацией флуоресценции на приборе Tecan Infinite 200 (Austria).

Содержание яДНК и мтДНК определяли методом ПЦР в реальном времени с использованием технологии TaqMan на приборе Prism 7500 (Applied Biosystems, США). Изменение относительного количества копий мтДНК определяли соотношением между числом копий митохондриального гена *p*РНК и гена GAPDH ядерной ДНК в одной и той же пробирке. Эффективность реакции ПЦР для амплификации яДНК и мтДНК измеряли с использованием стандартных кривых, используя серии разведений с 20, 10, 5, 2, 1, и 0,1 нг общей ДНК печени крыс на реакцию. В качестве основы для количественного анализа числа копий яДНК и мтДНК использовали пороговое значение цикла (Ct). Анализы ПЦР проводили в трех повторностях для каждого образца ДНК. Для амплификации гена 16S *p*РНК (73 п.о.) мтДНК использовали следующие праймеры: forward-5′-AAT GGT TCG TTT GTT CAA CGA TT-3′; reverse 5′-AGA AAC CGA CCT GGA TTG CTC-3′; и зонд-R6G-AAG TCC TAC GTG ATC TGA GTT-RHQ1. Для амплификации гена GAPDH (80 п.н.) яДНК, были использованы следующие праймеры: forward-5′-TGG CCT CCA AGG AGT AAG AAA C-3′; reverse 5′-GGC TCT CTC CTT GCT CTC AGT ATC-3′; и зонд-FAM-CTG GAC CAC CCA GCC CAG CAA-RTQ1. Праймеры и зонды для мтДНК и яДНК были выбраны с использованием базы данных BLAST (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi), по последовательностям, не допускающих ко-амплификации NUMT-псевдогенов в яДНК. Циклы ПЦР были следующими: 5 мин при 95 °C с последующими 40 циклами (95 °C в течение 30 с, отжиг и удлинение при 60 °C в течение 1 мин).

Статистические различия в экспериментах на выживание между группами мышей сравнивались по методу Каплана–Майера. Различия между данными, полученными до и после обработки крыс, анализировали с помощью теста Манна–Уитни U или непарного t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения (± SEM). Значение $p < 0{,}05$ считалось статистически значимым.

Результаты

На рис. 1 представлены результаты определения пострадиационной выживаемости мышей, облученных рентгеновскими фотонами в летальной дозе (8 Гр). Эти данные показывают, что в группе контрольных мышей, которые получали питьевую воду, средняя продолжительность жизни составила 6 сут, а максимальное время дожития 11 сут. Однако в группах при введении АИКАР мышам за 30 мин до облучения, а также в группах при введении препарата через 20 мин после их облучения, было зарегистрировано достоверное повышение выживаемости этих животных. Наибольшая выживаемость была в группе мышей, получавших АИКАР через 20 мин после их облучения в летальной дозе. Так, на 11-й день после облучения (8 Гр) была 100 % смертность в облученной группе мышей, в то время как в группе мышей, которым вводили АИКАР после облучения, 50 % мышей выживали. В этой группе 35 % мышей выжили на 30-ый день после их облучения.

Анализ доли ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга мышей, которым вводили АИКАР до и после их облучения рентгеновскими квантами показал в целом коррелирующие с их выживаемостью результаты (рис. 2). Продемонстрировано, что при введении АИКАР мышам после их облучения отмечается снижение доли ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга на 70 %, а при введении до облучения – на 30 % по сравнению с мышами, облученными без введения препарата. Эти данные, как и результаты по определению выживаемости облученных мышей, указывают, что АИКАР действует как пострадиационный митигаторный эффектор.

Наличие циркулирующей внеклеточной ДНК (вк-ДНК) в биологических жидкостях млекопитающих, таких как кровь и моча, обусловлено постоянно реализуемой клеточной гибелью в тканях.

На рис. 3 представлены анализы по изменению содержания вк-ДНК в моче у необлученных крыс в разные сроки после введения им АИКАР. Видно, что АИКАР вызывает увеличение содержания вк-ДНК в моче крыс. Этот повышенный уровень более выражен для вк-мтДНК и сохраняется в течение 12 ч после введения АИКАР. Статистически значимое повышение вк-яДНК регистрируется только к первому сроку (6 ч) анализов после введения АИКАР. Таким образом, введение АИКАР здоровым (необлученным) крысам способствует повышенной экскреции с мочой фрагментов вк-ДНК.

Результаты анализов содержания вк-яДНК и вк-мтДНК в моче крыс, собранные (через 6, 12, 24, 72 ч) после их облучения и введения АИКАР (сразу после облучения), представлены на рис. 4. Данные показали, что содержание фрагментов вк-яДНК и вк-мтДНК в моче облученных крыс достоверно повышалось в зависимости от времени сбора мочи после облучения и введения АИКАР. Повышенный уровень содержания вк-яДНК и вк-мтДНК в моче крыс сохранялся в течение 6, 12, 24 ч после их облучения и введения АИКАР. Однако к 72 ч после облучения и введения АИКАР содержание вк-ДНК в моче снижалось до уровня контрольных (необлученных) животных. Больше всего в этих анализах регистрировалось увеличение фрагментов вк-мтДНК в моче облученных крыс, получавших АИКАР. Появление фрагментов вк-ДНК может происходить не только по механизму апоптоза, но и с вовлечением других механизмов клеточной гибели. Известно также, что вк-ДНК в биологических жидкостях зачастую содержится в составе внеклеточных микровезикулярных структур – экзосом, апоптотических телец и др. Тем не менее, повышенная экскреция фрагментов вк-мтДНК (по сравнению с вк-яДНК) в моче облученных крыс, получавших АИКАР, скорее всего, является результатом селективного удаления дефектных митохондрий посредством митофагии.

Таким образом, введение АИКАР облученным животным способствует усилению экскреции вк-яДНК и вк-мтДНК с мочой.

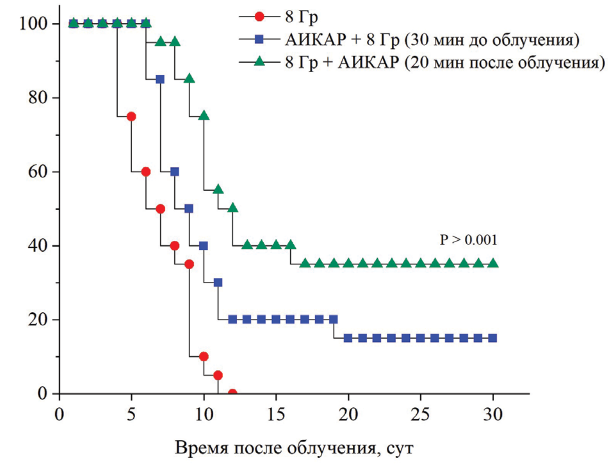


Рис. 1. Влияние АИКАР на выживаемость мышей при введении за 30 мин до и через 20 мин после рентгеновского облучения в дозе 8 Гр

Fig. 1. Effect of AICAR on mice survival rate administering 30 min before and after 20 min after X-irradiation at a dose of 8 Gy

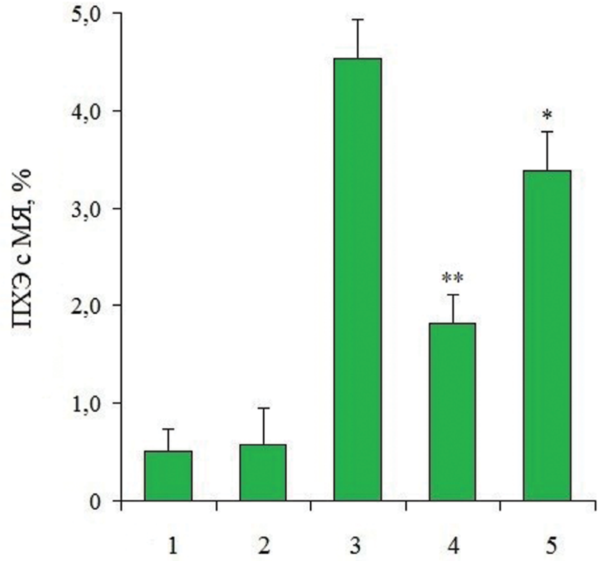


Рис. 2. Доля полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) с микроядрами (МЯ) в клетках костного мозга облученных мышей при введении АИКАР. 1 – контроль; 2 – после введения АИКАР; 3–2 Гр; 4–2 Гр + АИКАР через 20 мин после облучения; 5 – АИКАР за 30 минут до облучения + 2 Гр. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения (± SEM). Статистическая значимость была установлена на уровне $\rho < 0{,}05$ (*), $\rho < 0{,}01$ (**), $\rho < 0{,}05$ считалось статистически значимым различием

Fig. 2. Frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes (MNPCE) of bone marrow of irradiated mice administered AICAR. 1 – control; 2 – after AICAR administration; 3–2 Gy; 4–2 Gy + AICAR after 20 min; 5 – AICAR + 2 Gy after 30 min. The data are presented as mean ± SEM (n = 8). Statistical significance was set at $\rho < 0{,}05$ (*), $\rho < 0{,}01$ (**), $\rho < 0{,}05$ was considered statistically significant

Обсуждение

В настоящее время АИКАР рассматривается как метаболический модулятор, точный механизм действия которого в значительной степени остается еще не ясным [25]. Согласно полученным результатам, внутрибрюшинное введение АИКАР мышам до их рентгеновского облучения оказывало менее выраженный радиопротекторный эффект, как по тестам выживаемости, так и по анализу доли ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга. Однако АИКАР при введении мышам после их облучения способствует более выраженному повышению выживаемости этих животных, а также снижению доли ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга мышей (рис. 1 и 2). Способность АИКАР повышать выживаемость облученных мышей и снижать долю ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга, при введении его после облучения животных, указывает, что данное соединение действует как радиомитигатор.

В ряде исследований показано, что при воздействии ИИ на клетки эукариот *in vitro* и при облучении животных в митохондриях, в результате нарушения системы цепи переноса электронов, происходит отсроченная пострадиационная повышенная генерация активных форм кислорода (АФК), которые вызывают повреждения ядерного генома [26, 27]. Повышенную генерацию АФК в митохондриях облученных клеток можно наблюдать в течение длительного времени. Эти данные предполагают, что воздействие радиации вызывает митохондриальную дисфункцию, которая приводит к пролонгированному производству АФК и снижению синтеза АТФ [28].

Таким образом, поврежденные митохондрии становятся индукторами окислительного стресса, сохраняющегося на длительный пострадиационный период. Ранее было показано, что АИКАР способен снижать окислительный стресс в клетках [29]. АИКАР способствует выживанию нейронов и сохранению зрительной функции, стабилизируя уровни АТФ [30].

С другой стороны, снижение генерации АФК, вызываемое АИКАР, сопровождается также снижением повреждений ДНК, включая накопление двунитевых разрывов ДНК и мутаций [31].

Таким образом, АИКАР в клетках организма животных, облученных ионизирующей радиацией, по всей видимости, действует аналогично митохондриально-направленным соединениям, подавляющим пострадиационную генерацию АФК, способствующим снижению повреждений ядерного генома и повышению выживаемости животных.

Однако анализы по определению фрагментов вк-яДНК и вк-мтДНК в моче крыс, которые характеризуют активность клеточной гибели в тканях облученных животных, вопреки ожиданиям, дали иные результаты.

Если АИКАР оказывает радиомитигаторный эффект как по выживаемости мышей, так и по снижению доли ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга, то можно было ожидать снижения экскреции вк-ДНК, как результат снижения клеточной гибели в тканях облученных животных. Однако, наоборот, было показано, что при введении АИКАР животным после их облучения регистрируется повышенная экскреция фрагментов вк-яДНК и вк-мтДНК с мочой (рис. 4). Причем введение АИКАР необлученным (контрольным) крысам также приводит к небольшому, но статистически значимому увеличению вк-ДНК в их моче. Особенно это проявляется по вк-мтДНК (рис. 3). Наблюдаемое увеличение вк-ДНК в моче крыс после введения АИКАР вряд ли обусловлено дополнительным усилением радиационно-индуцированной клеточной гибелью, поскольку в данных условиях наблюдалось, что АИКАР способствует повышению выживаемости и снижению доли ПХЭ с МЯ в клетках костного мозга облученных мышей.

В настоящее время известно, что АИКАР не только блокирует повышенную генерацию АФК в поврежденных митохондриях, но и способствует активации АМФК [32, 33].

Важнейшей причиной активации АМФК в облученных клетках может являться увеличение содержания АМФ и уменьшение пула молекул АТФ в результате ее расхода и нарушения ее синтеза в митохондриях клеток облученных животных [34]. Можно предполагать, что АИКАР, активируя АМФК, стимулирует биогенез митохондрий посредством ко-активаторов PGC-1α [35], сопровождаемый удалением посредством митофагии поврежденных или нефункциональных органелл, для восстановления здоровой популяции митохондрий в клетках [36]. Наблюдаемое увеличение вк-ДНК в моче, возможно, сопряжено с элиминацией поврежденных клеток посредством аутофагических механизмов. Повышенный уровень мтДНК явно обусловлен активацией митофагии [37]. АИКАР, возможно, активирует удаление из тканей больше поврежденных клеток, которые могут являться потенциальными для злокачественной трансформации или развития иной патологии.

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют, что препарат АИКАР проявляет выраженный радиозащитный эффект, однако для выяснения механизмов его действия требуется проведение дополнительных исследований.

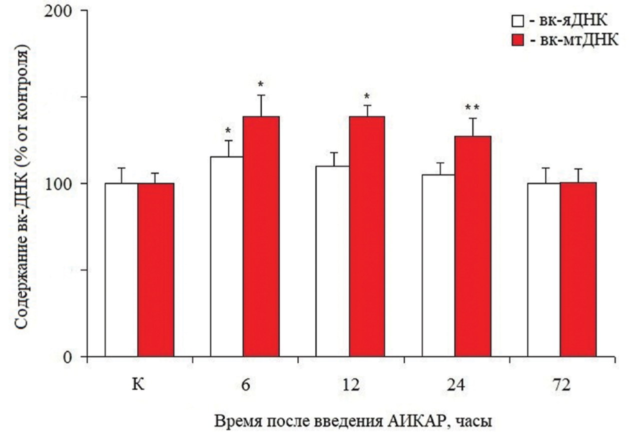


Рис. 3. Содержание вк-ДНК выделенной из образцов мочи необлученных крыс, собранных до введения АИКАР и через 6, 12, 24, 72 ч после введения АИКАР, (100%, контроль – К, до введения АИКАР). А – вк-яДНК; Б – вк-мтДНК. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения (± SEM). Статистическая значимость была установлена на уровне $\rho < 0,05$ (*), $\rho < 0,01$ (**), $\rho < 0,05$ считалось статистически значимым различием

Fig. 3. Content of cf-DNA extracted from the samples of the urine of non-irradiated rats, collected prior to administration of AICAR and after 6, 12, 24, 72 h following administration of AICAR (100%, C-control, prior to AICAR administration). The data are presented as mean ± SEM (n = 8). Statistical significance was set at $\rho < 0,05$ (*), $\rho < 0,01$ (**), $\rho < 0,05$ was considered statistically significant

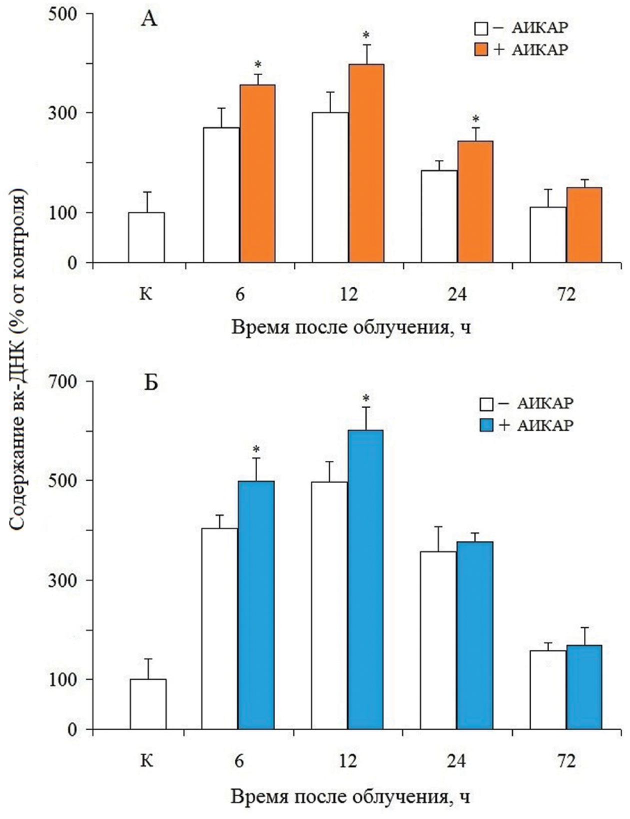


Рис. 4. Содержание фрагментов вк-ДНК в моче крыс при введении АИКАР сразу после облучения (сбор мочи через 6, 12, 24, 72 ч после облучения). А – вк-яДНК; Б – вк-мтДНК. Данные представлены в виде средней величины (для 8 животных) и стандартной погрешности среднего значения (± SEM), $\rho < 0,05$ (*) считалось статистически значимым различием

Fig. 4. Quantity of cf-DNA in the urine of rats which were administered AICAR immediately after irradiation (urine collection 6, 12, 24, 72 h following irradiation). A – cf-nDNA, B – cf-mtDNA. The data are presented as mean ± SEM (n = 8), $\rho < 0,05$ (*) was considered statistically significant

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Jackson S.P., Bartek J. The DNA-Damage Response in Human Biology and Disease. Nature. 2009;461;7267:1071-1078. doi: 10.1038/nature08467.
2. Iyama T., Wilson D.M., 3rd. DNA Repair Mechanisms in Dividing and Non-Dividing Cells. DNA Repair (Amst). 2013;12;8:620-636. doi: 10.1016/j.dnarep.2013.04.015.
3. Wan G., Liu Y., Han C., Zhang X., Lu X. Noncoding RNAs in DNA Repair and Genome Integrity. Antioxid Redox Signal. 2014;20;4:655-677. doi: 10.1089/ars.2013.5514.
4. Clapier C.R., Cairns B.R. The Biology of Chromatin Remodeling Complexes. Annu. Rev. Biochem. 2009;78:273-304. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.062706.153223.
5. House N.C., Koch M.R., Freudenreich C.H. Chromatin Modifications and DNA Repair: Beyond Double-Strand Breaks. Front. Genet. 2014;5:296. doi: 10.3389/fgene.2014.00296.
6. Christmann M., Kaina B. Transcriptional Regulation of Human DNA Repair Genes Following Genotoxic Stress: Trigger Mechanisms, Inducible Responses and Genotoxic Adaptation. Nucleic Acids Res. 2013;41;18:8403-8420. doi: 10.1093/nar/gkt635.
7. Ding L.H., Shingyoji M., Chen F., Hwang J.J., Burma S., Lee C., et al. Gene Expression Profiles of Normal Human Fibroblasts after Exposure to Ionizing Radiation: A Comparative Study of Low and High Doses. Radiat. Res. 2005;164;1:17-26. doi: 10.1667/rr3354.
8. Finn K., Lowndes N.F., Grenon M. Eukaryotic DNA Damage Checkpoint Activation in Response to Double-Strand Breaks. Cell. Mol. Life Sci. 2012;69;9:1447-1473. doi: 10.1007/s00018-011-0875-3.
9. Lim S., Kaldis P. Cdks, Cyclins and CKIs: Roles Beyond Cell Cycle Regulation. Development. 2013;140;15:3079-3093. doi: 10.1242/dev.091744.
10. Nosel I., Vaurijoux A., Barquinero J.F., Gruel G. Characterization of Gene Expression Profiles at Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation. DNA Repair (Amst). 2013;12;7:508-517. doi: 10.1016/j.dnarep.2013.04.021.
11. Bonner W.M., Redon C.E., Dickey J.S., Nakamura A.J., Sedelnikova O.A., Solier S., et al. GammaH2AX and Cancer. Nat. Rev. Cancer. 2008;8;12:957-967. doi: 10.1038/nrc2523.
12. Hoeijmakers J.H. DNA Damage, Aging, and Cancer. N. Engl. J. Med. 2009;361;15:1475-1485. doi: 10.1056/NEJMra0804615.
13. Caldecott K.W. Protein ADP-Ribosylation and the Cellular Response to DNA Strand Breaks. DNA Repair (Amst). 2014;19:108-113. doi: 10.1016/j.dnarep.2014.03.021.
14. Andrabi S.A., Umanah G.K., Chang C., Stevens D.A., Karuppagounder S.S., Gagne J.P., et al. Poly(ADP-ribose) Polymerase-Dependent Energy Depletion Occurs Through Inhibition of Glycolysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014;111;28:10209-10214. doi: 10.1073/pnas.1405158111.
15. David K.K., Andrabi S.A., Dawson T.M., Dawson V.L. Parthanatos, a Messenger of Death. Front. Biosci. (Landmark Ed). 2009;14;3:1116-1128. doi: 10.2741/3297.
16. Газиев А.И. пути сохранения целостности митохондриальной днк и функций митохондрий в клетках, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 2. С. 117-136. doi: 10.7868/s0869803113020045. [Gaziev A.I. Pathways for Maintenance of Mitochondrial DNA Integrity and Mitochondrial Functions in Cells Exposed to Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;2:117-136. doi: 10.7868/s0869803113020045. (In Russ.)].
17. Hardie D.G. AMP-Activated Protein Kinase: Maintaining Energy Homeostasis at the Cellular and Whole-Body Levels. Annu. Rev. Nutr. 2014;34:31-55. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161148.
18. Oakhill J.S., Steel R., Chen Z.P., Scott J.W., Ling N., Tam S., et al. AMPK Is a Direct Adenylate Charge-Regulated Protein Kinase. Science. 2011;332;6036:1433-1435. doi: 10.1126/science.1200094.
19. Wang Z., Liu P., Chen Q., Deng S., Liu X., Situ H., et al. Targeting AMPK Signaling Pathway to Overcome Drug Resistance for Cancer Therapy. Curr. Drug. Targets. 2016;17;8:853-864. doi: 10.2174/1389450116666150316223655.
20. Kim H.J., Kim Y.J., Seong J.K. AMP-Activated Protein Kinase Activation in Skeletal Muscle Modulates Exercise-Induced Uncoupled Protein 1 Expression in Brown Adipocyte in Mouse Model. J. Physiol. 2022;600;10:2359-2376. doi: 10.1113/JP282999.
21. Si W., Xie Y., Dong J., Wang C., Zhang F., Yue J., et al. AMPK Activation Enhances Neutrophil's Fungicidal Activity in Vitro and Improves the Clinical Outcome of Fusarium Solani Keratitis in Vivo. Curr. Eye Res. 2022;47;8:1131-1143. doi: 10.1080/02713683.2022.2078494.
22. Tripathi V., Jaiswal P., Assaiya A., Kumar J., Parmar H.S. Anti-Cancer Effects of 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide-1-beta-D-Ribofuranoside (AICAR) on Triple-negative Breast Cancer (TNBC) Cells: Mitochondrial Modulation as an Underlying Mechanism. Curr. Cancer Drug. Targets. 2022;22;3:245-256. doi: 10.2174/1568009622666220207101212.
23. Wu Y., Duan X., Gao Z., Yang N., Xue F. AICAR Attenuates Postoperative Abdominal Adhesion Formation by Inhibiting Oxidative Stress and Promoting Mesothelial Cell Repair. PLoS One. 2022;17;9:e0272928. doi: 10.1371/journal.pone.0272928.
24. Schmid W. The Micronucleus Test. Mutat. Res. 1975;31;1:9-15. doi: 10.1016/0165-1161(75)90058-8.
25. Visnjic D., Lalic H., Dembitz V., Tomic B., Smoljo T. AICAr, a Widely Used AMPK Activator with Important AMPK-Independent Effects: A Systematic Review. Cells. 2021;10;5. doi: 10.3390/cells10051095.
26. Kobashigawa S., Kashino G., Suzuki K., Yamashita S., Mori H. Ionizing Radiation-Induced Cell Death is Partly Caused by Increase of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Normal Human Fibroblast Cells. Radiat. Res. 2015;183;4:455-464. doi: 10.1667/RR13772.1.
27. Zhang B., Davidson M.M., Zhou H., Wang C., Walker W.F., Hei T.K. Cytoplasmic Irradiation Results in Mitochondrial Dysfunction and DRP1-Dependent Mitochondrial Fission. Cancer Res. 2013;73;22:6700-6710. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1411.
28. Azzam E.I., Jay-Gerin J.P., Pain D. Ionizing Radiation-Induced Metabolic Oxidative Stress and Prolonged Cell Injury. Cancer Lett. 2012;327;1-2:48-60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
29. Kawashima H., Ozawa Y., Toda E., Homma K., Osada H., Narimatsu T., et al. Neuroprotective and Vision-Protective Effect of Preserving ATP Levels by AMPK Activator. FASEB J. 2020;34;4:5016-5026. doi: 10.1096/fj.201902387RR.
30. Habib S.L., Yadav A., Kidane D., Weiss R.H., Liang S. Novel Protective Mechanism of Reducing Renal Cell Damage in Diabetes: Activation AMPK by AICAR Increased NRF2/OGG1 Proteins and Reduced Oxidative DNA Damage. Cell. Cycle. 2016;15;22:3048-3059. doi: 10.1080/15384101.2016.1231259
31. Krishnan U.A., Viswanathan P., Venkataraman A.C. AMPK Activation by AICAR Reduces Diet Induced Fatty Liver in C57BL/6 Mice. Tissue Cell. 2023;82:102054. doi: 10.1016/j.tice.2023.102054.
32. Pyla R., Hartney T.J., Segar L. AICAR Promotes Endothelium-Independent Vasorelaxation by Activating AMP-Activated Protein Kinase Via Increased ZMP and Decreased ATP/ADP Ratio in Aortic Smooth Muscle. J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. 2022;33;6:759-768. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0308.
33. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Beyond Metabolism: A Novel Genomic Stress Sensor Participating in the DNA Damage Response Pathway. Cancer Biol. Ther. 2014;15;2:156-169. doi: 10.4161/cbt.26726.
34. Hinkle J.S., Rivera C.N., Vaughan R.A. AICAR Stimulates Mitochondrial Biogenesis and BCAA Catabolic Enzyme Expression in C2C12 Myotubes. Biochimie. 2022;195:77-85. doi: 10.1016/j.biochi.2021.11.004.
35. Dombi E., Mortiboys H., Poulton J. Modulating Mitophagy in Mitochondrial Disease. Curr. Med. Chem. 2018;25;40:5597-5612. doi: 10.2174/0929867324666170616101741.
36. Yamano K., Matsuda N., Tanaka K. The Ubiquitin Signal and Autophagy: an Orchestrated Dance Leading to Mitochondrial Degradation. EMBO Rep. 2016;17;3:300-316. doi: 10.15252/embr.201541486.
37. Tripathi A., Scaini G., Barichello T., Quevedo J., Pillai A. Mitophagy in Depression: Pathophysiology and Treatment Targets. Mitochondrion. 2021;61:1-10. doi: 10.1016/j.mito.2021.08.016.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по теме ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна «Технология-3» (госзадание №123011300105-3).

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

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

Financing. The work was carried out on the topic of the A.I. Burnazyan Federal State Budgetary Research Center «Technology-3» (state task No. 123011300105-3).

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

Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-11-18

Е.Ю. Москалева[1], О.В. Высоцкая[1], Е.С. Жорова[2], Д.А. Шапошникова[1], В.П. Сапрыкин[3], И.В. Чешигин[1], О.Д. Смирнова[1], А.С. Жирник[1]

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ *γ*, *n*-ОБЛУЧЕНИЯ МЫШЕЙ: СНИЖЕНИЕ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ

[1] НИЦ «Курчатовский институт», Москва

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

[3] Московский физико-технический институт, Долгопрудный

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

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование длины теломер (ДТ) клеток костного мозга (КМ) и тимуса в качестве маркера репликативного старения в отдаленный период после окончания пролонгированного *γ*, *n*-облучения мышей в малых и умеренных дозах и анализ появления опухолей к моменту окончания эксперимента – через 14 мес.

Материал и методы: Мышей линий C57Bl/6 и CBA облучали в дозах 5–500 мГр на установке «ОР-М» с использованием Pu-Be радионуклидных источников при суммарной мощности поглощённой дозы нейтронов и гамма-квантов 2,13 мГр/ч, 75 % которой – 1,57 мГр/ч – приходилось на нейтроны со средней энергией 3,5 МэВ. Абсолютную ДТ в клетках КМ и тимуса определяли с помощью ПЦР в реальном времени через 2 и 14 мес после облучения и рассчитывали среднюю ДТ. Опухоли, обнаруженные при макроскопическом исследовании органов, подвергали гистологическому исследованию.

Результаты: Показано, что в клетках КМ и тимуса контрольных мышей линии CBA ДТ в 2 раза превышает ДТ, наблюдаемую у мышей линии C57Bl/6. Пролонгированное *γ*, *n*-облучение мышей линии C57Bl/6 через 14 мес приводило к пропорциональному дозе облучения снижению ДТ в КМ, статистически значимому при дозах 100 и 500 мГр. В тимусе снижение ДТ обнаружено только при дозе 500 мГр. У мышей линии CBA ДТ в клетках КМ была снижена независимо от дозы, начиная уже с 10 мГр, но в клетках тимуса статистически значимого снижения ДТ не обнаружено. Полученные результаты свидетельствуют об ускорении репликативного старения клеток КМ у мышей в отдаленный период после *γ*, *n*-облучения уже в низких дозах, а в клетках тимуса – только при дозе 500 мГр. Через 24 ч после облучения в дозах 100 и 500 мГр у мышей обеих линий было снижено количество лейкоцитов, которое восстанавливалось у мышей C57Bl/6 через неделю, а у CBA – через две недели. Через 14 мес после *γ*, *n*-облучения у мышей обеих исследованных линий обнаружено появление опухолей: у мышей CBA – аденокарциномы легкого при дозе 50 мГр (у 1 из 10) и карциносаркомы матки при дозе 500 мГр (у 1 из 10); у мышей C57Bl/6 – плоскоклеточной ороговевающей карциномы матки при дозе 500 мГр (у 2 из 10). При гистологическом исследовании печени мышей линии CBA после *γ*, *n*-облучения в дозе 500 мГр обнаружены глубокие дистрофические изменения, причины которого не ясны.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о высокой биологической опасности пролонгированного *γ*, *n*-облучения при дозах свыше 10 мГр, так как уже после облучения в этой дозе обнаружено ускорение репликативного старения клеток КМ в отдаленный период, и возрастание вероятности появления опухолей при облучении в дозе 50 мГр и выше.

Ключевые слова: *смешанное гамма-нейтронное излучение, длина теломер, костный мозг, тимус, отдаленные последствия, пролонгированное облучение, малые дозы, мыши*

Для цитирования: Москалева Е.Ю., Высоцкая О.В., Жорова Е.С., Шапошникова Д.А., Сапрыкин В.П., Чешигин И.В., Смирнова О.Д., Жирник А.С. Отдаленные последствия *γ*, *n*-облучения мышей: снижение длины теломер и развитие опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 11–18. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-11-18

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-11-18

E.Yu. Moskaleva[1], O.V. Vysotskaya[1], E.S. Zhorova[2], D.A. Shaposhnikova[1], V.P. Saprykin[3], I.V. Cheshigin[1], O.D. Smirnova[1], A.S. Zhirnik[1]

Late Effects of *γ*, *n*-Irradiation of Mice: Shortening of Telomeres and Tumors Development

[1] National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

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

[3] Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

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

ABSTRACT

Purpose: To investigate the telomere length (TL) of bone marrow and thymus cells as a marker of replicative aging late after the prolonged *γ*, *n*-irradiation of mice at low and moderate doses and analysis of the appearance of tumors by the end of the experiment − after 14 months.

Material and methods: C57Bl/6 and CBA mice were irradiated at doses of 10–500 mGy at the OR-M facility using Pu-Be radionuclide sources at a total absorbed dose rate of neutrons and gamma rays of 2.13 mGy/h, 75 % of which – 1.57 mGy/h – accounted for neutrons with an average energy of 3.5 MeV. Absolute TL in bone marrow and thymus cells was determined using real-time PCR 2 months and 1 year 2 months after irradiation, and the mean TL was calculated. Tumors found during the mice organs examination after autopsy were subjected to histological examination.

Results: It was shown that the TL in bone marrow and thymus cells of control CBA mice was 2 times higher than the TL observed in C57Bl/6 mice. Prolonged *γ*, *n*-irradiation of C57Bl/6 mice led to a dose-dependent decrease in TL in bone marrow cells 14 months after exposure, which was statistically significant at doses of 100 and 500 mGy. A decreased TL in the thymus was found only at a dose of 500 mGy. During this period, TL in bone marrow cells of CBA mice was reduced in dose-independent manner, starting from as low as 10 mGy, but no statistically significant decrease in TL was found in the thymus. The results obtained indicate the acceleration of replicative senescence of bone marrow cells in mice in the long term period after γ,n-irradiation already at low doses, and in thymus cells only at a dose of 500 mGy. Twenty-four hours after irradiation at doses of 100 and 500 mGy the number of leukocytes in mice of both lines was reduced, which was recovered in C57Bl/6 mice after a week, and in CBA mice – after two weeks. In 14 months after *γ*, *n*-irradiation, the appearance of tumors was found in mice of both studied lines: in CBA mice, lung adenocarcinoma at a dose of 50 mGy (in 1 out of 10) and uterine carcinosarcoma at a dose of 500 mGy (in 1 out of 10); in C57Bl/6 mice, keratinizing squamous cell carcinoma of the uterus at a dose of 500 mGy (2 out of 10) was seen in the absence of tumors in control mice. Histological examination of the liver of CBA mice after *γ*, *n*-irradiation at a dose of 500 mGy revealed deep dystrophic changes, the causes of which are not clear.

Conclusion: The results obtained indicate a high biological hazard of prolonged *γ*, *n*-irradiation at doses above 10 mGy, since after irradiation at this dose, an acceleration of replicative senescence of bone marrow cells in the long-term period was found, and the possibility of tumor formation increases after irradiation at a dose of 50 mGy and higher.

Keywords: *γ, n-irradiation, telomere length, bone marrow, thymus, late effects, prolonged exposure, neutrons, low doses, mice*

For citation: Moskaleva EYu, Vysotskaya OV, Zhorova ES, Shaposhnikova DA, Saprykin VP, Cheshigin IV, Smirnova OD, Zhirnik AS. Late Effects of *γ*, *n*-Irradiation of Mice: Shortening of Telomeres and Tumors Development. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):11–18. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-11-18

Введение

В медицинской радиологии изучение биологического действия нейтронов актуально в связи с развитием адронной терапии с применением протонов и нейтронов. Использование пучков протонов в терапии злокачественных опухолей сопровождается образованием вторичных нейтронов, которые могут оказывать негативное действие на нормальные ткани пациентов [1, 2]. Облучению вторичными нейтронами в низких дозах, кроме того, могут подвергаться космонавты при полетах на высоких орбитах и в дальних космических полетах и, в некоторых случаях, сотрудники ряда предприятий в результате профессионального облучения [3].

При облучении радиорезистентных опухолей быстрыми нейтронами в клинической практике получены хорошие результаты по локальному контролю роста опухолей и улучшению качества жизни больных при лечении местнораспространенного рака молочной железы и его рецидивов, при лечении резистентных опухолей слюнной железы, щитовидной железы и рака гортани [4]. Однако при такой терапии нормальные ткани также могут подвергаться действию низких доз нейтронов, что может приводить в отдаленный период к нежелательным последствиям, к которым относится ускоренное старение клеток облучённых тканей и их злокачественная трансформация.

Развитие опухолей у мышей и крыс в отдаленный период после облучения нейтронами обнаружено при таких низких дозах, как 100 и 200 мГр [5]. Частота развития опухолей разных типов у мышей четырёх линий в диапазоне 0,125–2 Гр была пропорциональна дозе облучения нейтронами [6]. Данные о влиянии облучения млекопитающих нейтронами в диапазоне малых и умеренных доз на процессы старения отсутствуют, хотя известно, что биологическое старение является благодатным фоном для снижения активности иммунной системы и развития ряда заболеваний, включая повышение частоты появления злокачественных новообразований.

Репрезентативным маркером репликативного старения клеток может служить длина теломер (ДТ) хромосом пролиферирующих клеток. Теломеры – участки ДНК на концах хромосом, которые состоят из повторяющихся некодирующих шестичленных последовательностей TTAGGG, связанных с белками, образующими шелтериновый комплекс, который защищает теломеры от повреждений. Основная функция теломер – защита концевых участков хромосомной ДНК от потери генетического материала в результате «недорепликации» концевых участков, которая происходит при каждом делении клетки. ДТ лейкоцитов периферической крови у человека снижается с возрастом [7] и может быть прогностическим маркером радиочувствительности и предрасположенности к заболеваниям [8–10]. В организме наиболее радиочувствительными являются быстро пролиферирующие клетки костного мозга и тимуса – органов, которые обеспечивают кроветворение и иммунопоэз.

В связи с этим целью работы явилось исследование ДТ в качестве маркера репликативного старения клеток костного мозга и тимуса в отдаленный период после окончания пролонгированного *γ*, *n*-облучения мышей в малых и умеренных дозах и анализ появления опухолей к моменту окончания эксперимента – через 14 мес.

Материал и методы

Лабораторные животные

В экспериментах использовали 60 самок мышей линий C57Bl/6 и 50 самок CBA в возрасте 7–8 недель, массой 18–21 г, полученных из питомника «Столбовая». Животных содержали по 5 особей в клетке, в стандартных условиях вивария, со свободным доступом к воде и пище. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с требованиями этического комитета НИЦ «Курчатовский институт».

Облучение мышей при действии пролонгированного γ, n-излучения

Перед облучением было сформировано 6 групп по 10 мышей линии C57Bl/6: контрольная и группы для облучения в дозах 5, 10, 50, 100 и 500 мГр и 5 групп по 10 мышей линии CBA: контрольная и группы для облучения в дозах 10, 50, 100 и 500 мГр. Облучение мышей в дозах 5–500 мГр проводили на установке «ОР-М» НИЦ «Курчатовский институт» с использованием пяти Pu-Be радионуклидных источников, расположенных соответствующим образом в пространстве, при котором было смоделировано поле нейтронов и гамма-квантов на передней стенке клетки с биообъектами, близкое к равномерному. Энергетические спектры и поглощённые дозы излучений измерены с помощью цифрового спектрометра-дозиметра нейтронов и гамма-квантов, являющегося составной частью радиометрического комплекса установки «ОР-М» НИЦ «Курчатовский институт». Подробное описание дозиметрических измерений и расчетов и технология облучения описаны ранее [11]. В контрольной точке на расстоянии 20 см от источников, соответствующей центру клетки с животными, суммарная мощность поглощённой дозы нейтронов со спектром деления и гамма-квантов с энергией выше 0,1 МэВ составляла 2,13 мГр/ч, при этом на нейтроны приходилось 75 % мощности поглощённой дозы – 1,57 мГр/ч.

Определение абсолютной длины теломер

Через 2 и 14 мес после окончания облучения контрольных и облученных животных подвергали эвтаназии с помощью цервикальной дислокации, извлекали костный мозг и тимус для определения ДТ. Клетки костного мозга вымывали из каждой бедренной кости мыши 0,5 мл фетальной бычьей сыворотки (HyClone, США) и собирали при центрифугировании. Осадок клеток костного мозга после промывания фосфатно-солевым буфером и тимус до исследования хранили при –80 °C. Абсолютную ДТ определяли с помощью ПЦР в реальном времени, как описано ранее в [12]. Геномную ДНК из собранных препаратов костного мозга и тимуса выделяли при использовании набора ExtractDNA Blood («Евроген», Россия). Праймеры для определения ДТ: teloF 5’-cggtttgtttgggtttgggtttgggtttgggtttgggtt-3’, teloR 5’-ggcttgccttacccttacccttacccttacccttaccct-3’. В качестве стандарта для определения ДТ использовали матрицу TelSta $(ttagggtttggg)_7$. Праймеры для однокопийного гена mβ-актина: ActF: 5’-cttagctgtgttcttgcactcc-3’, ActR: 5’-cagaaagccacaagaaacactc-3’. В качестве стандарта однокопийного гена использовали матрицу гена mβ-Актина: 5’-cttagctgtgttcttgcactccttgcatgtctcagatctatccatacagtttcacctg ccctgagtgtttcttgtggctttctg-3’. ДТ в каждом образце измеряли трижды и использовали среднее значение. По стандартным кривым определяли ДТ в тысячах пар нуклеотидов (т.п.н.) и количество копий *mβ*-Актина в реакции. Для расчёта средней ДТ на диплоидный геном мыши нормировали ДТ к количеству копий *mβ*-Actin: т.п.н. теломер/количество копий mβ-Actin, что соответствует ДТ в т.п.н./геном.

Гистологическое исследование

После извлечения у мышей костного мозга и тимуса проводили ревизию органов для макроскопического выявления опухолей (легкое, кишечник, селезенка, паховые лимфоузлы, почки, надпочечники, матка, яичники). В случае обнаружения новообразований органы извлекали и кусочки ткани фиксировали в 10 %-ом нейтральном формалине. Для исследования их подвергали обычной гистологической обработке с заливкой в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Исследование препаратов проводили на микроскопе AxioImager D2 (CarlZeiss, Германия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Origin. Результаты представлены в виде средних значений ± погрешность среднего. Значения считали статистически значимыми при $p<0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Для контроля степени нарушения кроветворения у мышей после окончания общего пролонгированного *γ, n*-облучения в дозах 5–500 мГр анализировали количество лейкоцитов периферической крови (табл. 1). Снижение этого показателя через 1 сут после воздействия обнаружено только при дозах 100 мГр (до 80,8±6,9 % и 82,0±5,6 % от контроля для линий C57Bl/6 и CBA соответственно) и 500 мГр (до 73,1±6,2 % и 57,3±3,4 % для C57Bl/6 и CBA соответственно). У мышей линии C57Bl/6 уже через 1 нед количество лейкоцитов не отличалось от уровня контроля, в то время как у мышей линии CBA после облучения в дозе 500 мГр в это время оно было ещё снижено до 73,3±5,6 % и возвращалось к уровню контроля только через 2 нед. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой радиочувствительности мышей линии CBA.

В последующие сроки исследования вплоть до 14 мес после воздействия количество лейкоцитов периферической крови облученных мышей обеих линий не отличалось от этого показателя у контрольных животных. Гибели контрольных и облученных животных за время исследования не было, вес облученных мышей не отличался от контроля.

Таблица 1

Количество лейкоцитов в периферической крови у мышей линий C57Bl/6 и CBA в динамике после окончания пролонгированного *γ, n*-облучения

The number of leukocytes in peripheral blood in C57Bl/6 and CBA mice in dynamics after the end of prolonged *γ, n*-irradiation

Группа	Количество лейкоцитов, 10^9/л				
	Время после облучения				
	1 сут	1 нед	2 нед	4 нед	14 мес
Мыши линии C57Bl/6					
Контроль	13,0±0,4	14,0±0,8	12,0±0,9	13,5±0,6	11,2±0,8
5 мГр	12,2±1,1	15,1±0,7	11,2±0,9	11,7±1,2	9,5±0,5
10 мГр	13,3±0,5	–	–	–	–
50 мГр	11,5±0,8	14,0±0,7	12,1±1,2	12,2±0,7	11,1±0,6
100 мГр	10,5±0,9*	11,9±0,8	13,3±1,0	12,9±1,1	11,2±0,6
500 мГр	9,5±0,8*	12,6±0,8	13,9±0,9	13,1±0,8	12,0±0,9
Мыши линии CBA					
Контроль	8,9±0,6	9,0±0,3	8,4±0,5	9,8±0,4	7,8±0,8
10 мГр	9,6±0,8	9,3±0,4	8,6±0,7	10,1±0,6	8,0±1,1
50 мГр	9,7±0,9	9,4±0,6	7,5±0,5	9,7±0,6	6,8±0,8
100 мГр	7,3±0,5*	9,9±0,6	9,4±0,8	10,1±0,8	9,7±1,2
500 мГр	5,1±0,3*	6,6±0,5*	8,3±0,5	9,4±0,8	8,2±0,7

Примечание: Приведены средние значения ± стандартная погрешность среднего. * – отличия статистически значимы по сравнению с контролем, $p<0{,}05$.

При исследовании ДТ показано, что в клетках костного мозга контрольных мышей линии C57Bl/6 в возрасте 4 и 16 мес этот показатель составил 21,5±2,9 и 22,4±5,2 т.п.н./геном, а в тимусе – 21,2±5,6 и 24,5±3,6 т.п.н./геном соответственно (рис. 1). Таким образом, ДТ в клетках костного мозга и тимуса у мышей C57Bl/6 была одинакова и не изменилась при увеличении возраста животных в интервале от 4 до 16 мес.

Через 2 мес после окончания пролонгированного *γ, n*-облучения ДТ в клетках этих органов у мышей C57Bl/6 не отличалась от контроля (рис. 1а, б), но спустя 14 мес после воздействия в клетках костного мозга было обнаружено пропорциональное дозе облучения снижение ДТ (уравнение линии регрессии y=18,8–14,3x, p=0,03, R=–0,91), которое при дозах 100 и 500 мГр было статистически значимым (рис. 1а). В тимусе мышей C57Bl/6 снижение ДТ также коррелировало с дозой облучения (уравнение линии регрессии y=24,2−0,02x, p=0,01, R=−0,96) в этот период, но статистически значимое снижение ДТ было установлено только при дозе 500 мГр (рис. 1б). Следует отметить, что в отдалённый период снижение ДТ в костном мозге и тимусе имело место при тех же дозах, при которых наблюдали снижение количества

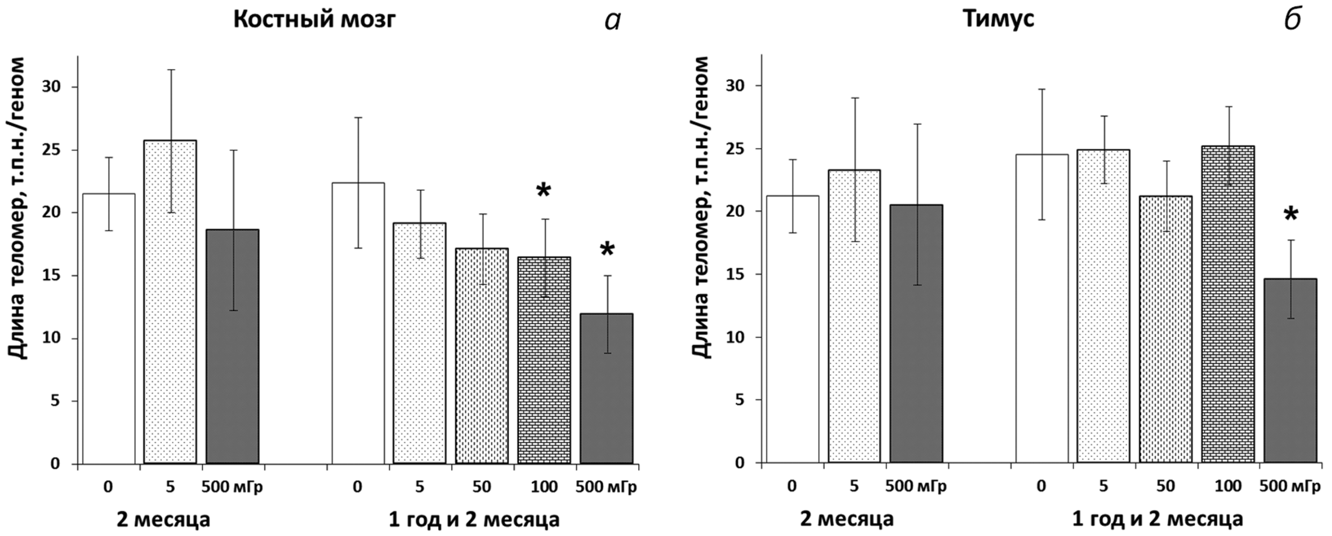


Рис. 1. Длина теломер в клетках костного мозга (а) и тимуса (б) мышей линии C57Bl/6 через 2 мес и через 14 мес после окончания пролонгированного γ, n-облучения в дозах 5–500 мГр

Fig. 1. Telomere length in bone marrow (а) and thymus (б) cells of C57Bl/6 mice 2 months and 14 months after the end of prolonged γ, n-irradiation at doses of 5–500 mGy

лейкоцитов в периферической крови животных через 1 сут после воздействия (табл. 1).

Повышение доли коротких теломер в культивируемых опухолевых клетках человека разных линий и в лимфоцитах периферической крови после γ-облучения клеток *in vitro* в дозах 10 Гр и 1 Гр соответственно было обнаружено через 10 сут после воздействия [13]. Снижение ДТ также было показано нами ранее в культивируемых мезенхимальных стволовых клетках, полученных из костного мозга мышей линии C57Bl/6, в отдаленный период – через 2 мес – после γ-облучения клеток в дозах 1 и 6 Гр [12]. Однако в экспериментах *in vivo* в настоящей работе снижение ДТ обнаружено только спустя более длительное время, что может быть связано как с более медленной пролиферацией клеток в организме, чем в культуре клеток, так и с постоянным выходом части зрелых клеток в периферическую кровь.

В клетках костного мозга и тимуса контрольных мышей линии CBA в возрасте 16 мес ДТ также была одинакова и составила 47,5±2,1 и 54,7±2,5 т.п.н./геном соответственно (рис. 2). Таким образом, ДТ у мышей линии CBA в 2 раза превышала ДТ, наблюдаемую у мышей линии C57Bl/6, что коррелирует с данными, полученными в отношении средней ДТ в клетках печени у животных этих двух линий [13]. Как известно, ДТ у мышей дикого происхождения значительно короче, чем у длительно скрещиваемых животных инбредных линий, и у инбредных линий мышей отсутствует корреляция ДТ с продолжительностью жизни. Поэтому ДТ в пролиферирующих клетках мышей коррелирует с продолжительностью жизни клеток, но не является фактором, определяющим продолжительность жизни животных [14]. Отметим, что у человека ДТ значительно короче: у здоровых детей 2–3 лет она составляет 15,56 т.п.н. [15], у взрослых мужчин и женщин в возрасте 35–45 лет – около 5,6 т.п.н., и ДТ постепенно снижается после 55 лет [7].

В отдаленный период после γ, n-облучения мышей линии CBA в дозах 10–500 мГр, так же как и у мышей линии C57Bl/6, обнаружено снижение ДТ в клетках костного мозга, но корреляция с дозой облучения в этом диапазоне доз отсутствовала. В клетках тимуса мышей CBA при этих дозах статистически значимого снижения ДТ не наблюдали (рис. 2). Особенности пострадиационных изменений ДТ у мышей линии CBA по сравнению

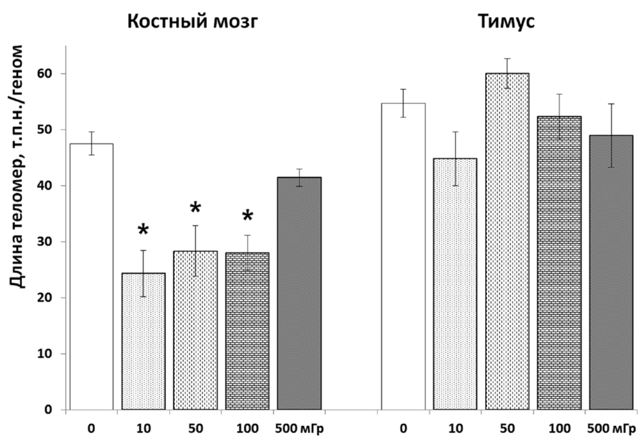


Рис. 2. Длина теломер в клетках костного мозга и тимуса мышей линии CBA через 14 мес после окончания пролонгированного γ, n-облучения в дозах 10–500 мГр

Fig. 2. Telomere length in bone marrow and thymus cells of CBA mice 14 months after the end of prolonged γ, n-irradiation at doses of 10–500 mGy

с мышами C57Bl/6 могут быть связаны с исходно более длинными теломерами у мышей CBA.

ДТ в клетках определяется генетическими особенностями организма и действием тех эндогенных и экзогенных повреждающих факторов, влияние которых испытывает человек или экспериментальные животные на протяжении жизни. Укорочение теломер, как отмечено выше, принято считать маркером репликативного старения клеток. Представленные в настоящей работе результаты позволяют заключить, что пролонгированное γ, n-облучение мышей уже в низких дозах в отдалённый период, соизмеримый с половиной продолжительности жизни мышей, приводит к развитию репликативного старения клеток костного мозга. Клетки тимуса более устойчивы к снижению ДТ, что может быть связано с их более медленной пролиферацией и выходом в кровоток. Укорочение теломер рассматривают как прогностический маркер увеличения риска развития заболеваний [16], в том числе рака [17].

Через 14 мес после облучения у мышей проводили ревизию внутренних органов для выявления опухолей у контрольных и облученных животных. У контрольных мышей опухоли обнаружены не были. Примеры новообразований, идентифицированных у облученных мышей, представлены на рис. 3, их гистологическое строение – на рис. 4–6, их частота – в табл. 2.

При гистологическом исследовании новообразований показано, что опухоли матки у мышей C57Bl/6 представляли собой плоскоклеточные ороговевающие карциномы (рис. 4а). У мышей линии CBA была обнаружена карциносаркома (рис. 4б, в), состоящая из элементов эпителиального компонента, который был представлен аденокарциномой разной степени дифференцировки (рис. 4б), и эндометриальной стромальной саркомой (рис. 4в). Выражен полиморфизм и атипизм клеток опухоли. Встречаются участки светлоклеточной карциномы. Отмечено значительное количество симпластов (рис. 4б).

Опухоль, обнаруженная в левом легком у мыши CBA после облучения в дозе 50 мГр (рис. 3), при гистологическом исследовании классифицирована как инвазивная бронхоальвеолярная аденокарцинома (рис. 5а). Опухоль представлена железистыми или железисто-фиброзными папиллярными образованиями, покрытыми призматическим эпителием. Железистые образования расположены

Таблица 2

Тип и частота развития патологических изменений у мышей самок C57Bl/6 и CBA через 14 мес после окончания пролонгированного γ, *n*-облучения в низких дозах

Type and the incidence of neoplasms in C57Bl/6 and CBA female mice 14 months after the end of prolonged γ, *n*-irradiation at low doses

Линия мышей	Доза облучения, мГр	Патологические изменения		
		Локализация	Тип	Частота
C57Bl/6	500	Матка	Опухоль – плоскоклеточная ороговевающая карцинома	2/10
CBA	50	Легкое	Опухоль – бронхоальвеолярная аденокарцинома	1/10
	100	Печень	Дистрофия	2/10
	500			6/10
	500	Матка	Опухоль – карциносаркома	1/10

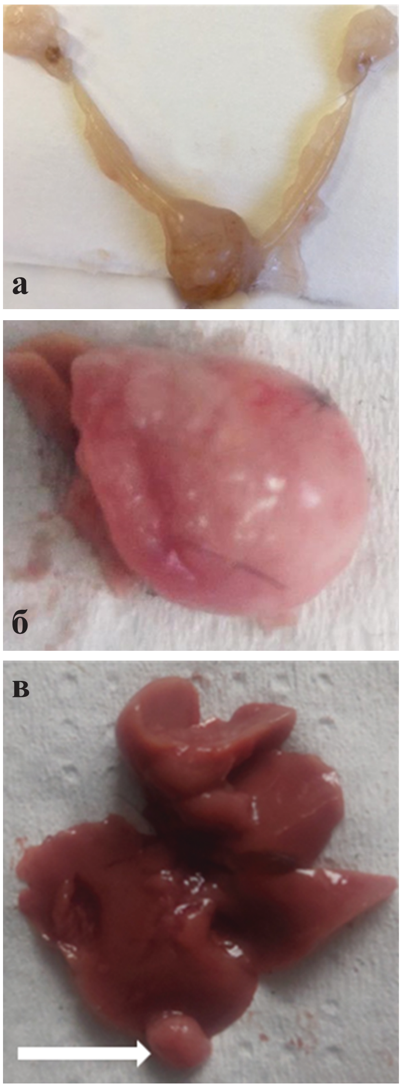


Рис. 3. Примеры патологических изменений, обнаруженных у мышей через 14 мес после γ, *n*-облучения: а – опухоль матки у мыши линии C57Bl/6 (500 мГр); б – увеличенная левая доля легкого мыши CBA (50 мГр); в – шарообразное образование в печени у мыши линии CBA (показано стрелкой)

Fig. 3. Examples of pathological changes found in mice 14 months after γ, *n*-irradiation: а – uterine tumor in a C57Bl/6 mouse (500 mGy); б – enlarged left lobe of the lung of the CBA mouse (50 mGy); в – spherical formation in the liver of a CBA mouse (shown by an arrow)

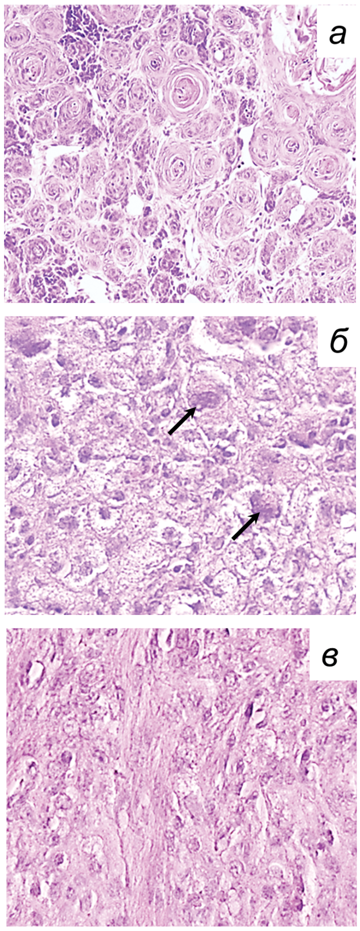


Рис. 4. Гистологическое строение опухолей матки, обнаруженных у мышей линий C57Bl/6 (а) и CBA (б, в) через 14 мес после γ, *n*-облучения в дозе 500 мГр. а – ороговевающая плоскоклеточная карцинома, объектив ×20; б – карциносаркома матки, фрагмент аденокарциномы (стрелками указаны симпласты), объектив ×40; в – карциносаркома матки, саркоматозный элемент, объектив ×40

Fig. 4. Histological structure of uterine tumors found in C57Bl/6 (а) and CBA (б, в) mice 14 months after γ, *n*-irradiation at a dose of 500 mGy. а – keratinizing squamous cell carcinoma, ×20 lens; б – uterine carcinosarcoma, fragment of adenocarcinoma (arrows indicate symplasts), ×40 lens; в – uterine carcinosarcoma, sarcomatous element, ×40 lens

относительно друг друга беспорядочно с небольшим количеством связующей стромы между ними. Отмечена атипическая гиперплазия эпителия с образованием многорядных структур. Наряду с гиперхромными клетками встречаются крупные светлые, иногда перстневидные клетки. Опухоль не отграничена капсулой и распространяется по альвеолам и лимфатическим путям в окружающие ткани.

В правом легком при гистологическом исследовании обнаружено очаговое геморрагическое пропитывание ткани (рис. 5б). Участки ателектаз перемежаются с очагами эмфизематозного расширения альвеол и истончения межальвеолярных перегородок. В паренхиме лёгкого отмечены участки гиперплазии и метаплазии бронхиального и альвеолярного эпителия со слабо выраженным образованием папиллярных структур (рис. 5б). Имеются скопления крупных атипичных клеток. Встречаются участки гиперплазии и метаплазии эпителия. Таким образом, в правом легком также обнаружен новый опухолевый узел, который может происходить в результате метастазирования клеток из первичного опухолевого узла в левом легком или появляться в результате мультицентрического формирования опухоли.

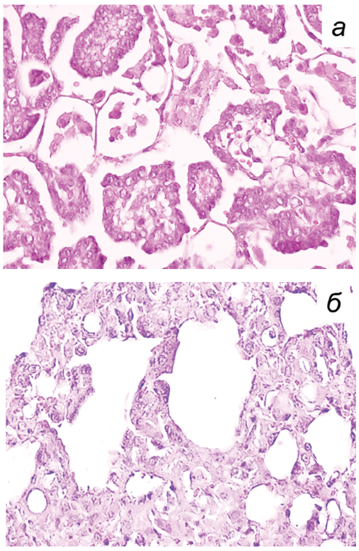


Рис. 5. Опухолевые (а) и предопухолевые (б) изменения в лёгком мыши линии CBA через 14 мес после пролонгированного γ, n-облучения в дозе 50 мГр, объектив ×40. а – левое легкое, бронхоальвеолярная аденокарцинома; б – правое легкое, гиперпластические и метапластические изменения паренхимы

Fig. 5. Tumor (а) and pre-tumor (б) changes in the lung of a CBA mouse 14 months after prolonged γ, n-irradiation at a dose of 50 mGy, ×40 lens. а – left lung, bronchoalveolar adenocarcinoma; б – right lung, hyperplastic and metaplastic changes in the parenchyma

При исследовании печени мышей СВА с необычными округлыми образованиями (рис. 3в) и изменённой структурой долек обнаружена резко выраженная гиалиново-капельная и гидропическая дистрофия паренхимы (рис. 6). У мышей линии C57Bl/6 таких образований не наблюдали.

Архитектоника органа нарушена, выражена дискомплексация печёночных балок. Гепатоциты набухшие, увеличены в объёме, границы нечеткие. Их содержимое имеет вид зерен, капель, вакуолей. Цитоплазма заполнена эозинофильными гиалиноподобными белковыми каплями и глыбками разных размеров, иногда сливающихся. Для гидропической дистрофии характерно появление в клетке вакуолей, наполненных цитоплазматиче-

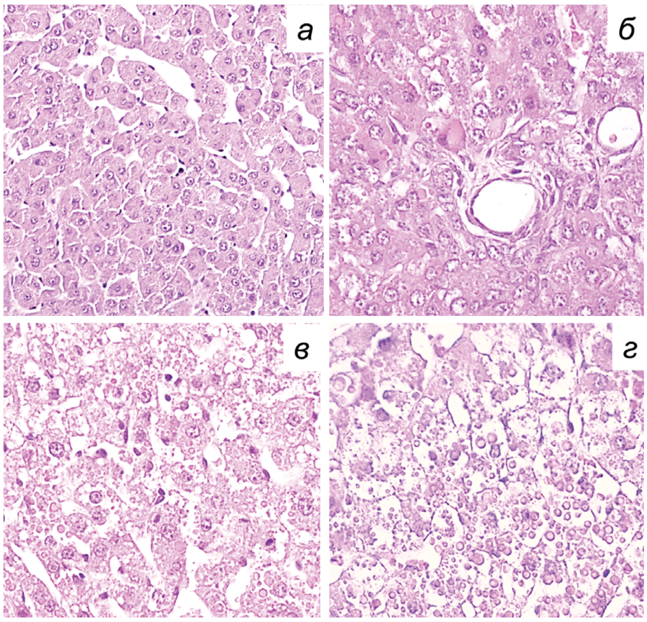


Рис. 6. Дистрофические изменения печени мыши линии CBA после γ, n-облучения в дозе 500 мГр. а – начальные изменения в виде зернистой дистрофии гепатоцитов; б – прогрессирование гиалиново-капельной и вакуольной дистрофии; в – резко выраженная гиалиново-капельная и гидропическая дистрофия; г – балонная дистрофия; а, б, и г –объектив ×40, в – объектив ×20.

Fig. 6. Dystrophic changes in the liver of CBA mice after γ, n-irradiation at a dose of 500 mGy. а – initial changes in the form of granular dystrophy of hepatocytes; б – progression of hyaline-droplet and vacuolar dystrophy; в – pronounced hyaline-droplet and hydropic dystrophy; г – balloon dystrophy; а, б, and г – ×40 lens, в – ×20 lens

ской жидкостью. В цитоплазме гепатоцитов видно множество мелких вакуолей. Некоторые печеночные клетки в состоянии баллонной дистрофии. Гидропическая, или вакуольная, дистрофия может быть следствием гиалиново-капельной дистрофии. Часть гепатоцитов подвергается некрозу, цитоплазма сплошь занята вакуолями, ядра пикнотичные. Очаги опухолевого роста отсутствуют.

Таким образом, при микроскопическом исследовании печени показано, что новообразования, обнаруженные в печени облученных в дозе 500 мГр мышей линии CBA при макроскопическом исследовании, представляют собой не опухоли, а участки гипертрофии ткани на фоне дистрофических изменений печени неясного генеза, вызванных γ, n-облучением. Причины появления таких изменений не ясны.

Проведенное гистологическое исследование новообразований, возникших у облученных мышей обеих исследованных линий через 14 мес после воздействия, позволяет констатировать, что в отдаленный период после пролонгированного γ, n-облучения в дозах 5–500 мГр злокачественные опухоли в разных органах при макроскопическом исследовании обнаружены только после облучения в дозах 50 и 500 мГр. Кроме того, у мышей линии CBA после облучения в дозах 100 и 500 мГр были констатированы дистрофические изменения печени (табл. 2). При дозах менее 50 мГр опухоли обнаружены не были.

Для оценки риска канцерогенного действия γ, n-излучения необходимо оценивать частоту появления опухолей, возникающих у мышей на протяжении всей жизни при гистологическом исследовании всех органов павших животных и одновременном определении продолжительности их жизни. В таких исследованиях показана высокая частота развития опухолей после γ, n-облучения и её зависимость от генетических особенностей и пола животных. Так, частота возникновения опухолей печени у необлученных контрольных мышей составила 0 % для обоих полов у мышей C57BL/6N, 11,7 % у самцов и 0 % у самок C3B6F1 и 39,5 % у самцов и 11,4 % у самок мышей C3H/HeN через 13 мес наблюдения, а после однократного облучения нейтронами деления ^{252}Cf в дозах 12,5; 50 и 200 сГр частота появления опухолей была пропорциональна полученной дозе у самцов и самок, у самок она была ниже. Частота появления опухолей печени была наиболее высокой у мышей C3H/HeN обоего пола, затем следовали мыши B6C3F1 и C3B6F1. Мыши C57BL/6 были наиболее устойчивы к индукции опухолей печени после облучения нейтронами, но частота спонтанных и индуцированных лимфом у них была высокой, особенно у самцов. Кроме того, у этих мышей были обнаружены опухоли надпочечников, у самок – спонтанные и индуцированные опухоли яичников, а также другие более редкие варианты опухолей [6].

В настоящем исследовании животных подвергали эвтаназии через 14 мес от начала эксперимента в возрасте 16 мес, что соответствует примерно половине продолжительности жизни мышей, хотя увеличение частоты появления опухолей после облучения нейтронами обнаруживают, когда возраст животных превышает 500 сут, начало гибели животных – после 700 сут [18]. Микроскопическое исследование всех органов контрольных и облучённых мышей после эвтаназии для выявления очагов злокачественной трансформации нами не проводилось, поэтому действительное количество опухолей, особенно лимфом, возникающих после *γ, n*-облучения животных в использованных нами дозах на протяжении всей жизни, в действительности может быть значительно более высоким. Несмотря на то, что представленные результаты не позволяют оценить риск развития опухолей при указанных условиях облучения мышей нейтронами, они убедительно свидетельствуют о высокой биологической опасности пролонгированного *γ*, *n*-облучения мышей уже в дозе 50 мГр и выше. При этой дозе в отдаленный период после облучения показано репликативное старение клеток костного мозга, а при дозе 500 мГр – и тимуса, и возрастает вероятность появления опухолей. Кроме того, необходимо отметить, что ранее нами было показано возникновение цитогенетических нарушений в клетках костного мозга уже после облучения мышей в дозе 10 мГр и выше, которые могут лежать в основе злокачественной трансформации клеток [11].

Представленные результаты позволяют полагать, что исследование ДТ в лейкоцитах периферической крови человека может оказаться полезным прогностическим показателем для мониторинга риска появления неблагоприятных пострадиационных изменений в организме в отдалённый период после профессионального или аварийного смешанного облучения.

Выводы

1. Пролонгированное *γ*, *n*-облучение мышей линий C57Bl/6 и CBA в дозе 50 мГр и выше вызывает ускорение репликативного старения клеток костного мозга, регистрируемого по снижению ДТ.
2. В тимусе мышей ускорение репликативного старения клеток обнаружено только после *γ*, *n*-облучения в дозе 500 мГр.
3. В отдаленный период – через 14 мес – после окончания пролонгированного *γ*, *n*-облучения в дозе 50 мГр у мышей линии CBA обнаружена злокачественная опухоль легкого, а после облучения в дозе 500 мГр у мышей линий C57Bl/6 и CBA обнаружено появление злокачественных опухолей матки.
4. В печени мышей линии CBA после облучения в дозе 500 мГр обнаружены глубокие дистрофические изменения, причины которых не ясны.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gerweck L.E., Huang P., Lu H.M., Paganetti H., Zhou Y. Lifetime Increased Cancer Risk in Mice Following Exposure to Clinical Proton Beam-Generated Neutrons // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. V.89, No. 1. P. 161–166. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.057.
2. Schneider U., Hälg R. The Impact of Neutrons in Clinical Proton Therapy // Front. Oncol. 2015. No. 5. P. 235. DOI: 10.3389/fonc.2015.00235.
3. Stricklin D.L., VanHorne-Sealy J., Rios C.I., Scott Carnell L.A., Taliaferro L.P. Neutron Radiobiology and Dosimetry // Radiat Res. 2021. V.195, No. 5. P. 480–496. DOI: 10.1667/RADE-20-00213.1.
4. Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Симонов К.А., Попова Н.О., Гольдберг В.Е. Отдалённые результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местнораспространённым раком молочной железы // Радиация и риск. 2018. Т.27, № 1. С. 107–114. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-107-114.
5. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens. Radiation. V.100D. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2012. ISBN 978 92 832 1321 5.
6. Ito A., Takahashi T., Watanabe H., Ogundigie P.O., Okamoto T. Significance of Strain and Sex Differences in the Development of 252Cf Neutron-Induced Liver Tumors in Mice // Jpn. J. Cancer Res. 1992. V.83, No. 10. P. 1052–1056. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1992.tb02721.x.
7. Honig L.S., Kang M.S., Cheng R., Eckfeldt J.H., Thyagarajan B., Leiendecker-Foster C., et al. Heritability of Telomere Length in a Study of Long-Lived Families // Neurobiology of Aging. 2015. V.36, No. 10. P. 2785–2790. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.017.
8. Mirjolet C., Boidot R., Saliques S., Ghiringhelli F., Maingon Ph., Créhange G. The Role of Telomeres in Predicting Individual Radiosensitivity of Patients with Cancer in the Era of Personalized Radiotherapy // Cancer Treat Rev. 2015. V.41, No. 4. P. 354–360. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.02.005.
9. Ayouaz A., Raynaud C., Heride C., Revaud D., Sabatier L. Telomeres: Hallmarks of Radiosensitivity // Biochimie. 2008. V.90, No. 1. P. 60–72. DOI: 10.1016/j.biochi.2007.09.011.
10. Wu L., Xie X., Liang T., Ma J., Yang L., Yang J., et al. Integrated Multi-Omics for Novel Aging Biomarkers and Antiaging Targets // Biomolecules. 2021. V.12, No. 1. P. 39. DOI: 10.3390/biom12010039.
11. Москалева Е.Ю., Романцова А.Н., Семочкина Ю.П., Родина А.В., Чешигин И.В., Дегтярев А.С., и др. Анализ появления микроядер в эритроцитах и активности пролиферации клеток костного мозга после пролонгированного облучения мышей быстрыми нейтронами в низких дозах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 6. С. 26–33. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-26-33.
12. Высоцкая О.В., Глухов А.И., Семочкина Ю.П., Гордеев С.А., Москалева Е.Ю. Аактивность теломеразы, экспрессия гена mTert и длина теломер в отдаленный период после γ- и γ,n-облучения в мезенхимальных стволовых клетках и в опухолях, образовавшихся из этих клеток // Биомедицинская химия. 2020. Т.66, № 3. С. 265–273. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-26-33.
13. Sishc B.J., Nelson C.B., McKenna M.J., Battaglia C.L., Herndon A., Idate R., et al. Telomeres and Telomerase in The Radiation Response: Implications for Instability, Reprograming, and Carcinogenesis // Front Oncol. 2015. No. 5. P. 257. DOI: 10.3389/fonc.2015.00257.

14. Hemann M.T., Greider C.W. Wild-Derived Inbred Mouse Strains Have Short Telomeres // Nucleic Acids Res. 2000. V.28, No. 22. P. 4474–4478. DOI: 10.1093/nar/28.22.4474.
15. Дёмина И.А., Семченкова А.А., Кагирова З.Р., Попов А.М. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018. Т.17, № 4. С. 68–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-68-74.
16. Zeid D., Mooney-Leber S., Seemiller L.R., Goldberg L.R., Gould T.J. Terc Gene Cluster Variants Predict Liver Telomere Length in Mice // Cells. 2021. V.10, No. 10. P. 2623. DOI: 10.3390/cells10102623.
17. Kong C.M., Lee X.W., Wang X. Telomere Shortening in Human Diseases // FEBS J. 2013. V.280, No. 14. P. 3180–3193. DOI: 10.1111/febs.12326.
18. Zander A., Paunesku T., Woloschak G.E. Analyses of Cancer Incidence and Other Morbidities in Neutron Irradiated B6CF1 Mice // Plos One. 2021. V.16, No. 3: e0231511. DOI: 10.1371/journal.pone.0231511.

REFERENCES

1. Gerweck L.E., Huang P., Lu H.M., Paganetti H., Zhou Y. Lifetime Increased Cancer Risk in Mice Following Exposure to Clinical Proton Beam-Generated Neutrons. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014;89;1:161–166. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.057.
2. Schneider U., Hälg R. The Impact of Neutrons in Clinical Proton Therapy. Front. Oncol. 2015;5:235. DOI: 10.3389/fonc.2015.00235.
3. Stricklin D.L., VanHorne-Sealy J., Rios C.I., Scott Carnell L.A., Taliaferro L.P. Neutron Radiobiology and Dosimetry. Radiat Res. 2021;195;5:480–496. DOI: 10.1667/RADE-20-00213.1.
4. Velikaya V.V., Startseva Z.A., Lisin V.A., Simonov K.A., Popova N.O., Goldberg V.E. Late Effects of Combined Modality Treatment with Adjuvant Neutron Therapy for Locally Advanced Breast Cancer. Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk. 2018;27;1:107–114. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-1-107-114 (In Russ.).
5. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens. Radiation. V.100D. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2012. ISBN 978 92 832 1321 5.
6. Ito A., Takahashi T., Watanabe H., Ogundigie P.O., Okamoto T. Significance of Strain and Sex Differences in the Development of 252Cf Neutron-Induced Liver Tumors in Mice. Jpn. J. Cancer Res. 1992;83;10:1052–1056. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1992.tb02721.x.
7. Honig L.S., Kang M.S., Cheng R., Eckfeldt J.H., Thyagarajan B., Leiendecker-Foster C., et al. Heritability of Telomere Length in a Study of Long-Lived Families. Neurobiology of Aging. 2015;36;10:2785–2790. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.017.
8. Mirjolet C., Boidot R., Saliques S., Ghiringhelli F., Maingon Ph., Créhange G. The Role of Telomeres in Predicting Individual Radiosensitivity of Patients with Cancer in the Era of Personalized Radiotherapy. Cancer Treat Rev. 2015;41:4:354–360. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.02.005.
9. Ayouaz A., Raynaud C., Heride C., Revaud D., Sabatier L. Telomeres: Hallmarks of Radiosensitivity. Biochimie. 2008;90;1:60–72. DOI: 10.1016/j.biochi.2007.09.011.
10. Wu L., Xie X., Liang T., Ma J., Yang L., Yang J., et al. Integrated Multi-Omics for Novel Aging Biomarkers and Antiaging Targets. Biomolecules. 2021;12;1:39. DOI: 10.3390/biom12010039.
11. Moskaleva E.Yu., Romantsova A.N., Semochkina Yu.P., Rodina A.V., Cheshigin I.V., Degtyarev A.S., et al. Analysis of the Appearance of Micronuclei in the Erythrocytes and Activity of Bone Marrow Cells Proliferation after the Prolonged Low Dose Fast Neutrons Irradiation of Mice. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;6:26–33. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-6-26-33 (In Russ.).
12. Vysotskaya O.V., Glukhov A.I., Semochkina Yu.P., Gordeev S.A., Moskaleva E.Yu. Telomerase Activity, mTert Gene Expression and the Telomere Length in Mouse Mesenchymal Stem Cells in the Late Period after γ- and γ,n-Irradiation and in Tumors Developed from These Cells. Biomedical Chemistry. 2021;15;1:80–88. DOI: 10.1134/S199075082101008X (In Russ.)].
13. Sishc B.J., Nelson C.B., McKenna M.J., Battaglia C.L., Herndon A., Idate R., et al. Telomeres and Telomerase in The Radiation Response: Implications for Instability, Reprograming, and Carcinogenesis. Front Oncol. 2015;5:257. DOI: 10.3389/fonc.2015.00257.
14. Hemann M.T., Greider C.W. Wild-Derived Inbred Mouse Strains Have Short Telomeres. Nucleic Acids Res. 2000;28;22:4474–4478. DOI: 10.1093/nar/28.22.4474.
15. Demina I.A., Semchenkova A.A., Kagirova Z.R., Popov A.M. Flow Cytometric Measurement of Absolute Telomere Length. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2019;17;4:68–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-68-74 (In Russ.).
16. Zeid D., Mooney-Leber S., Seemiller L.R., Goldberg L.R., Gould T.J. Terc Gene Cluster Variants Predict Liver Telomere Length in Mice. Cells. 2021;10;10:2623. DOI: 10.3390/cells10102623.
17. Kong C.M., Lee X.W., Wang X. Telomere Shortening in Human Diseases. FEBS J. 2013;280;14:3180–3193. DOI: 10.1111/febs.12326.
18. Zander A., Paunesku T., Woloschak G.E. Analyses of Cancer Incidence and Other Morbidities in Neutron Irradiated B6CF1 Mice. Plos One. 2021. V.16, No. 3: e0231511. DOI: 10.1371/journal.pone.0231511.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. НИЦ «Курчатовский институт».
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. SIC «Kurchatov Institute».
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-19-27

В.В. Востротин

ИНТЕГРАЦИЯ МОДЕЛЕЙ OIR МКРЗ В ДОЗИМЕТРИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ iDose 2

Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск

Контактное лицо: Вадим Владимирович Востротин, e-mail: vostrotin@subi.su

РЕФЕРАТ

Введение: Дозиметрическая система iDose 2 является инструментом по оценке доз внутреннего облучения персонала при текущем индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК). В данной системе по серии измерений активности радионуклидов в биологических объектах (в том числе не превышающих предел обнаружения методики измерения) и информации о временах контактов и типах соединений производятся оценки ожидаемых эффективных доз (ОЭД) внутреннего облучения, а также их неопределённостей на основе байесовского подхода. В дозиметрическую систему iDose 2 возможно без изменения исходного кода интегрировать практически любые биокинетические модели поведения радионуклидов в организме человека, представленных в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) с постоянными коэффициентами перехода между компартментами.
Цель: Интеграция новых комбинированных биокинетических моделей для списка радионуклидов: H-3, Sr-90, Cs-137, Pu-238, Pu-239 и Am-241 из Публикаций 100, 130, 134, 137 и 141 МКРЗ (условно названных серией Occupational Intakes of Radionuclides (OIR)), для перорального и ингаляционного путей поступления при АМАД=1 и 5 мкм.
Материал и методы: Для каждого варианта биокинетической модели функции удержания/выведения радионуклидов находились через собственные вектора и собственные числа матрицы, описывающей систему ОДУ.
Результаты: Всего было интегрировано 65 новых биокинетических моделей и 180 функций удержания/выведения радионуклидов в виде суммы экспонент и проведён контроль качества.

Ключевые слова: *внутреннее облучение, биокинетическая модель, индивидуальный дозиметрический контроль, поступление радионуклидов, Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ), дозиметрическая система iDose 2, интеграция моделей*

Для цитирования: Востротин В.В. Интеграция моделей OIR МКРЗ в дозиметрическую систему iDose 2 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 19–27. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-19-27

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-19-27

V.V. Vostrotin

Integration of ICRP OIR Models Into the iDose 2 Dosimetry System

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

Contact person: V.V. Vostrotin, e-mail: vostrotin@subi.su

ABSTRACT

Introduction: The iDose 2 dosimetry system is a tool for assessing the doses of internal irradiation of workers under the current individual dosimetry control (IDC). In this system, according to a series of measurements of the activity of radionuclides in biological objects (including those not exceeding the detection limit of the measurement technique) and information on contact times and types of compounds, estimates of the committed effective dose equivalent (CEDE) of internal irradiation, as well as their uncertainties, are made based on the Bayesian approach. It is possible to integrate practically any biokinetic models of the behavior of radionuclides in the human body, presented in the form of a system of ordinary differential equations (ODEs) with constant transition coefficients between compartments, into the iDose 2 dosimetry system without changing the source code.
Purpose: Integration of new combined biokinetic models for the list of radionuclides: H-3, Sr-90, Cs-137, Pu-238, Pu-239 and Am-241 from Publications 100, 130, 134, 137 and 141 of the ICRP (conventionally called the series Occupational Intakes of Radionuclides (OIR)), for ingestion and inhalation routes of intake with AMAD = 1 and 5 microns.
Material and methods: For each variant of the biokinetic model, the functions of retention/removal of radionuclides were found through the eigenvectors and eigenvalues of the matrix describing the ODE system.
Results: A total of 65 new biokinetic models and 180 functions of radionuclide retention/removal in the form of a sum of exponents were integrated and quality control was carried out.

Keywords: *internal exposure, biokinetic model, individual dosimetry control, Occupational Intakes of Radionuclides (OIR), ICRP, dosimetry system iDose 2, integration of models*

For citation: Vostrotin VV. Integration of ICRP OIR Models Into the iDose 2 Dosimetry System. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):19–27. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-19-27

Введение

Методические указания МУ 2.6.1.065-2014 «Дозиметрический контроль профессионального внутреннего облучения. Общие требования» [1] содержат требования к системе индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) внутреннего облучения работников, определяющие периодичность измерения активности радионуклидов в биологических объектах (моча, кал, лёгкие, всё тело и др.) и способы интерпретации совокупности результатов измерений для последующей оценки ожидаемых эффективных доз (ОЭД). Пункт 58 МУ 2.6.1.065-2014 требует, чтобы все расчеты индивидуальных доз выполнялись для математической модели стандартного работника, включающей модели Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ), использованные при разработке Норм радиационной безопасности (НРБ-99/2009)[2], и предназначенной для обеспечения стандартизованной основы для определения индивидуальной дозы профессионального внутреннего облучения. При подготовке НРБ-99/2009 в части расчётов дозовых коэффициентов перехода от величины поступления к ОЭД для работников использовался целый ряд Публикаций №№ 30 (части 1–4), 54, 66, 67 и 68 МКРЗ [3–10], содержащих описания биокинетических моделей поведения радионуклидов в организме человека при ингаляционном или пероральном поступлении.

В ЮУрИБФ в течение 2013–2015 гг. были разработаны и в 2016 году утверждены на уровне ФМБА Методические указания по методам контроля МУК 2.6.5.045-2016 «Указания по методам контроля (мук) для определения доз внутреннего облучения персонала при стандартных и специальных условиях. Методика выполнения расчётов» [11]. Была разработана специальная компьютерная программа iDose 2 [12–14], являющаяся де-факто дозиметрической системой оценки внутреннего облучения работников при текущем ИДК. Дозиметрическая система iDose 2 позволяла вести базу данных результатов измерений, проводить их интерпретацию и хранить результаты расчётов ОЭД и их неопределённостей, а также содержала базу данных коэффициентов экспоненциальных функций для перехода от величины поступления к доле активности в различных биологических объектах и связанных с выбранной биокинетической моделью дозовых коэффициентах (ДК), выраженных в Зв/Бк. Это позволило расширять возможности дозиметрической системы iDose 2, не внося изменений в её исходный код. На способ оценки ОЭД был получен патент Российской Федерации RU 2650075 C2 [15]. Данные оценки могли проводиться с включением в анализ «недостоверных» результатов, т.е. не превышающих предел обнаружения активности методики измерения, для следующих радионуклидов: H-3, Pu-238, Pu-239, Am-241. Историческое сравнение возможностей дозиметрической системы iDose 2 с аналогичной дозиметрической системой на основе компьютерных программ семейства ММК [16, 17] представлено в статье [12].

В 2018 г. для Pu-239 был расширен спектр возможных размеров частиц от 0,001 до 10 мкм, выраженных через активностный медианный термодинамический или аэродинамический диаметры (АМТД или АМАД) [18]. В 2019 г. в изначальный список радионуклидов были добавлены Sr-90 и Cs-137 [19]. В 2020 г. была добавлена возможность оценки не только ОЭД, а также величин поступлений, отнесённых в течение календарного года к разным путям и/или типам соединений [20]. Полный перечень радионуклидов, связанных с ним моделей, типов соединений и размеров частиц, а также измеряемых биологических объектах, заложенных в дозиметрическую систему iDose 2 на конец 2021 г. представлен в табл. 1.

В 2015 г. МКРЗ выпустила Публикацию №130 [21], регламентирующую новый порядок оценок ингаляционного и перорального поступления радионуклидов в организм работников и ОЭД внутреннего облучения. В данной публикации содержатся требования к использованию новой модели пищеварительного тракта из Публикации № 100 МКРЗ [22], а также новых взвешивающий тканевых коэффициентов из Публикации №103 МКРЗ [23]. Основная часть Публикации №130 посвящена пересмотру модели дыхательного тракта из Публикации № 66 МКРЗ [8]. В период с 2016 по 2019 гг. МКРЗ выпустила Публикации №№134, 137 и 141 [24–26], содержащие параметры абсорбции в кровь из пищеварительного тракта при пероральном поступлении, параметры абсорбции из дыхательного тракта при ингаляционном поступлении, параметры биокинетиче-

Таблица 1

**Полный перечень радионуклидов, связанных с ним моделей,
типов соединений и размеров частиц, заложенных в дозиметрическую систему iDose 2 (на конец 2021 г.)**

**A complete list of radionuclides, associated models,
types of compounds and particle sizes embedded in the iDose 2 dosimetry system (as of the end of 2021)**

Радионуклид	Путь поступления	Тип соединения при ингаляции	Химическое соединение	АМТД/ АМАД, мкм	ДК, Зв/Бк	Коды биологических объектов*
H-3	Ингаляционный	Газ (Г2)	HT	–	1,8E-15	U, W
		Пар (Г1)	HTO		1,8E-11	
	Пероральный/ Перкутанный	–	HTO	–	1,8E-11	U, W
Sr-90	Ингаляционный	Быстрые (Б)	–	1	2,4E-8	U, F
		Медленные (М)	–	1	1,5E-7	
	Пероральный	–	–	–	2,8E-8	
Cs-137	Ингаляционный	Б	–	1	4,8E-9	B
	Пероральный	–	–	–	1,4E-8	
Pu-238	Ингаляционный	Промежуточные (П)	Нитрат	1	4,3E-5	U, F
		М	Оксид	1	1,5E-5	
Pu-239	Ингаляционный	П	Нитрат	1	4,7E-5	U, F
		М	Оксид	1	1,5E-5	
		20 % П + 80 % М	Смесь в разной пропорции	1	2,14E-5	
		50 % П + 50 % М		1	3,10E-5	
		80 % П + 20 % М		1	4,03E-5	
Pu-239	Ингаляционный	П	Нитрат	От 0,001 до 10	От 2,0E-5 до 2,1E-4	U, F
		М	Оксид	От 0,001 до 10	От 5,9E-6 до 7,4E-5	
Am-241	Ингаляционный	П	–	1	3,9E-5	L, V, S

Примечание: * U – моча, W – конденсат паров выдыхаемого воздуха, F – кал, B – всё тело, L – лёгкие, V – печень, S – скелет ских моделей системного пула[1] и дозовые коэффициенты для широкого спектра радионуклидов и их соединений. Перечень соединений был расширен в сравнении с предыдущей классификацией, заложенной в Публикациях №№ 66 и 68 МКРЗ. В Публикациях №№ 134, 137 и 141 в таблицах содержатся численные расчёты ОЭД, выраженные в Зв, полученные от единичных активностей радионуклидов в биологических пробах в период от 1 до 365 сут при однократном пероральном и ингаляционном поступлении. Данные табличные расчёты могли быть использованы как для быстрой оценки ОЭД по единичному результату измерения активности радионуклида в биологическом объекте, так и для контроля качества собственных расчётов функций выведения и удержания по сложным биокинетическим моделям поведения радионуклида в организме человека. Публикации №№ 130, 134, 137 и 141 были условно названы МКРЗ серией Occupational Intakes of Radionuclides (OIR).

Целью данной работы являлась представление основных результатов интеграции новых комбинированных биокинетических моделей для списка радионуклидов: H-3, Sr-90, Cs-137, Pu-238, Pu-239 и Am-241, представленных в Публикациях 100, 130, 134 и 141 МКРЗ, для перорального и ингаляционного путей поступления (при АМАД=1 и 5 мкм) в дозиметрическую систему iDose 2. Детальное описание методов и полученных результатов представлено в разделе 8 промежуточного отчёта НИР «Совершенствование методов контроля и изучение особенностей формирования доз внутреннего облучения персонала ПО «Маяк и населения прилегающих территорий», шифр «Луч-22»[27].

Материал и методы

Структура общей биокинетической модели транспорта радионуклидов в организме человека, заимствованная из Публикации №130 МКРЗ, представлена на рис. 1.

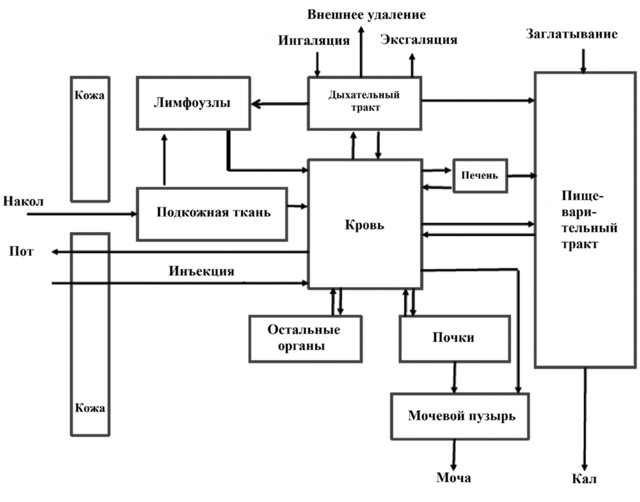


Рис. 1. Структура общей биокинетической модели поведения активности радионуклидов в организме человека, заимствованная из Публикации № 130 МКРЗ.

Fig. 1. The structure of the general biokinetic behavior model of radionuclide activity in the human body taken from ICRP Publication 130

Общая биокинетическая модель поведения активности в организме является универсальной. На практике, в зависимости от пути поступления, использовались различные комбинированные биокинетические модели, состоящие из нескольких частей. При пероральном поступлении радионуклида комбинированная модель состояла из двух частей: модели системного пула и включённой в её состав модели пищеварительного тракта из Публикации № 100 МКРЗ. При ингаляционном поступлении радионуклида в комбинированную модель добавлялась третья часть – модель дыхательного тракта из Публикаций №№ 66 и 130 МКРЗ. Организм человека в биокинетической модели был представлен в виде набора органов и их содержимого. Каждый орган человека и его содержимое были представлены в виде одного или нескольких компартментов в зависимости от уровня необходимой детализации. Модели пищеварительного и дыхательного трактов являлись общими для всех радионуклидов.

Параметр f_A в модели пищеварительного тракта, определяющий долю всасывания активности из тонкой кишки в кровь, зависел от радионуклида и типа его соединения. Численные значения параметра f_A приведены в Публикациях №№ 134, 137 и 141 МКРЗ. Следует отметить, что в случае $f_A = 1$ скорость всасывания из тонкой кишки в кровь будет равна бесконечности. Чтобы обойти возможные трудности при расчётах, МКРЗ в собственной компьютерной программе OIR_2022_Data_Viewer[2] использовала вместо единицы значение $f_A = 0{,}99$. При интеграции моделей в дозиметрическую систему iDose 2, за исключением Cs-137, использовался более близкий к единице коэффициент $f_A = 0{,}9999$.

Поступление радионуклидов в дыхательный тракт человека может происходить в виде аэрозольных частиц, газа или пара. Согласно модели дыхательного тракта, с аэрозольными частицами происходят три основных процесса: первоначальное отложение в различных отделах; механический клиренс внутри отделов дыхательного тракта с последующим заглатыванием в пищеварительный тракт; абсорбция из отделов дыхательного тракта в кровь с последующим перераспределением между органами системного пула. При поступлении радионуклида в виде газа или пара мукоцилиарный клиренс отсутствует.

В случае ингаляционного поступления аэрозольных частиц использовался первый вариант абсорбции активности из дыхательный тракта в кровь, связанный с моделированием быстрой с долей f_r и медленной фазы с долей $1–f_r$ и, в случае необходимости, моделированием связывания частиц в отделах со скоростью s_b. Параметры абсорбции из дыхательного тракта в кровь не зависят от размеров частиц, поэтому могут быть использованы как для АМАД=1 мкм, так и АМАД=5 мкм.

Для достижения цели, поставленной во введении, использовался изначально разработанный в рамках НИР «Импульс-13» [28] подход, заключающийся в численном методе решения любой построенной комбинированной биокинетической модели поведения радионуклида в организме человека, представленной в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) первого порядка с постоянными коэффициентами при заданном начальном условии:

$$\begin{cases} \dot{\boldsymbol{x}}(t) = A \times \boldsymbol{x}(t) \\ \boldsymbol{x}_0 = \boldsymbol{x}(0) \end{cases} \tag{1}$$

где t – время, пошедшее с момента однократного поступления в организм человека, сут; $\dot{\boldsymbol{x}}(t)$ – вектор производных по времени активностей радионуклида в компартментах организма, выраженных в Бк/сут; A – фик-

[1] Под системным пулом подразумевался набор органов человека за исключением органов дыхательного тракта. С этой точки зрения пищеварительный тракт входит в состав системного пула.

[2] Компьютерная программа находилась в составе сопроводительных материалов https://www.icrp.org/docs/ICRP 2022 OIR Electronic Annex Distribution Set.zip (проверено 22.09.2022, размер архива ~100 Мб).

сированная квадратная матрица, определяющая систему ОДУ, размерностью $N \times N$, содержащая постоянные скорости перемещения между компартментами и постоянные скорости радиоактивного распада в них, выраженных в сут$^{-1}$; N – число компартментов в организме человека для выбранной комбинированной математической модели; $\boldsymbol{x}(t)$ – вектор активностей радионуклида, выраженных в Бк, в различных компартментах организма в момент времени t.

Для каждой комбинированной биокинетической модели составлялась матрица скоростей переходов между компартментами, которая затем преобразовывалась в необходимую матрицу A путём суммирования скоростей переходов из компартментов и добавления этих сумм в диагональные элементы со знаком минус. На завершающем шаге преобразования матрицы в диагональные элементы со знаком минус добавлялись скорости радиоактивного распада для выбранного радионуклида. Постоянные скорости распада радионуклидов и характеристики излучения были взяты из онлайн базы данных МАГАТЭ Live Chart Of Nuclides[3].

Рассматривался случай однократного поступления активности 1 Бк, которая могла находиться как в одном компартменте, например – в содержимом полости рта при пероральном поступлении или в крови при ингаляционном поступлении в виде пара или газа, так и частично отложиться в нескольких компартментах (носоглотка, бронхи, бронхиолы и альвеолярно-интерстициальный отдел) при ингаляционном поступлении в виде аэрозольных частиц.

Решение системы (1) искалось для i-го компартмента численно в виде суммы экспонент вида:

$$x_i = \sum_{k=1}^{N} a_{k,i} \times exp(b_k t), i = 1 \ldots N \qquad (2)$$

где $a_{k,i}$ – коэффициенты, пропорциональные собственным векторам транспонированной матрицы A^{T}. Значения данных коэффициентов пропорциональности зависело от вектора начальных условий $\boldsymbol{x}_0$ и находилось через решение системы линейных алгебраических уравнений размерностью $\boldsymbol{N}$. b_k – собственные значения транспонированной матрицы A^{T}, выраженные в сут$^{-1}$.

В дальнейшем коэффициенты $a_{k,i}$ для функции удержания суммировались по соответствующим компартментам $a_k = \sum_i a_{k,i}$ и приводились к долям делением на 1 Бк поступившей активности радионуклидов, а для трития – к долевой объёмной активности делением на 1 Бк поступившей активности и дополнительным делением на суточный объём биологического объекта (Публикация №89 МКРЗ, стандартный мужчина, суточный объём мочи равен 1,6 л [29]). Для функции выведения коэффициенты $a_{k,i}$ умножались на скорость выведения из соответствующего i-го компартмента в компартмент экскретов: из содержимого мочевого пузыря в мочу или из содержимого сигмовидной и прямой кишки в кал.

Для поиска значений a_k и b_k были написаны исходные коды в виде скриптов в программе R версии 4.0.2 (Taking Off Again). На завершающем этапе, для ускорения расчётов ОЭД, из совокупности полученных коэффициентов были исключены пары, не вносящие значимый вклад в итоговую функцию удержания или выведения. При этом погрешность редуцированных функций не превышала 0,1 % относительно исходных на промежутке времени от 1 до 18250 сут.

[3] https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html (проверено 17.10.2022).

Результаты и обсуждение

Интеграция моделей OIR для H-3

Радионуклид является чистым бета-излучателем со средней энергией 5,7 кэВ. Период полураспада H-3 составляет 12,32 лет, скорость распада равна 1,540E-4 сут$^{-1}$. После распада H-3 превращается в стабильный нуклид He-3. Модели внелёгочного пула для H-3 при поступлении в форме НТО и органически связанного трития (ОСТ), а также численные значения скоростей перехода между компартментами, представлены в публикации № 134 МКРЗ.

ИДК внутреннего облучения тритием на практике основан на измерениях объемной активности (ОА) H-3 в разовой пробе мочи или в конденсате паров выдыхаемого воздуха, выраженных в Бк/л. Ранее в дозиметрической системе iDose 2 с этой целью для H-3 использовалась функция удержания активности радионуклида во всём теле, отнесённая к стандартному объёму воды в организме 42 л из Публикации № 23 МКРЗ [30]. При этом предполагалось, что ОА H-3 в воде организма и в моче равны, а ОА в парах выдыхаемого воздуха на 10 % меньше. Для оценки ОА, выводимой с мочой, выраженной в Бк/л, по моделям из Публикации №134 МКРЗ, необходимо умножить активность радионуклида в крови $A_{blood}(t)$, выраженную в Бк, на скорость выведения 0,7 сут$^{-1}$, а также умножить на долю 0,55, переходящую в содержимое мочевого пузыря и разделить на объём суточного количества мочи (СКМ), отнесённый к одним суткам. Для стандартного мужчины ОА H-3, выводимая с мочой будет равна:

$$OA_{urine}(t) = A_{blood}(t) \times \frac{0{,}7 \text{ сут}^{-1} \times 0{,}55}{1{,}6 \text{ л/сут}}, \text{ Бк/л} \qquad (3)$$

где 1,6 л/сут – объём СКМ стандартного мужчины, согласно Публикации № 89 МКРЗ, делённый на время.

Функция удержания в виде суммы экспонент для относительной ОА H-3 в моче при однократном поступлении 1 Бк будет совпадать с формулой (3) за исключением размерности, которая будет выражена в л$^{-1}$. Объём воды в конденсате паров стандартного мужчины, выведенной за сутки, равен 0,69 л/2= 0,345 л, согласно Публикации № 89 МКРЗ. Вследствие того, что отношения долей в общей экскреции к суточным количествам для мочи и конденсата выдыхаемого воздуха равны с погрешностью ~1 %,
т.е. $\frac{0{,}55}{1{,}6} \approx \frac{0{,}12}{0{,}345}$, можно приближенно считать, что ОА H-3 в моче $OA_{urine}(t)$ и конденсате выдыхаемого воздуха $OA_{exh}(t)$ для стандартного мужчины по модели Публикации №134 МКРЗ будут равны:

$$OA_{exh}(t) \approx OA_{urine}(t) \qquad (4)$$

Соответственно будут приближённо равны и функции удержания для относительной ОА H-3 в моче и в конденсате паров выдыхаемого воздуха, выраженные в л$^{-1}$.

Параметры начального отложения в дыхательном тракте при ингаляционном поступлении H-3 в форме газа или пара (типы V и F) представлены в Публикации № 134 МКРЗ. Для типа соединений V не было необходимости в моделирования поведения активности в дыхательном тракте, следовало учесть только долю первоначального отложения в дыхательном тракте, которая мгновенно переходила в кровь. Для соединения типа F перемещение 80 % активности (отделы BB, bb и AI) из дыхательного тракта в кровь происходило со скоростью 100 сут$^{-1}$, что практически также является мгновенным. Оставшиеся 20 % активности от отложения в отделе ET_2 распределялись пополам: 10 % со скоростью 100 сут$^{-1}$ переходило в кровь и 10 % со скоростью также 100 сут$^{-1}$ переходило в пищевод пищеварительного тракта (со скоростями 90 сут$^{-1}$ в быструю фазу, 10 сут$^{-1}$ в медленную фазу). Так как из тонкой кишки происходила полная абсорбция в кровь (f_A=1), то 10 % активности в пищеводе переходило в конечном итоге в кровь со скоростью ~20 сут$^{-1}$. Таким образом на практике для неспецифичных форм газа и пара, отнесённых к типу F, следует использовать ту же биокинетическую модель, что и для тритированной воды (НТО), отнесённой к типу V.

Параметры абсорбции H-3 из дыхательного тракта в кровь для различных типов соединений при ингаляционном поступлении радионуклида в форме аэрозольных частиц и параметры абсорбции H-3 из пищеварительного тракта в кровь при пероральном поступлении, а также дозовые коэффициенты для ингаляционного и перорального путей поступления H-3 в организм работника, были заимствованы из Публикации №134 МКРЗ и компьютерной программы OIR_2022_Data_Viewer. Общее количество компартментов при моделировании поведения соединений H-3 в организме варьировалось от 5 до 36.

Интеграция моделей OIR для Sr-90

Радионуклид является чистым бета-излучателем со средней энергией 0,196 МэВ. Период полураспада Sr-90 составляет 28,91±0,03 лет, скорость распада 6,56E-5 сут$^{-1}$. Дочерним радионуклидом является Y-90 с периодом полураспада 64,05±0,03 ч, скорость распада 2,60E-1 сут$^{-1}$. Y-90 является также чистым бета-излучателем со средней энергией 0,932 МэВ. Модель внелёгочного пула для всех изотопов стронция, в том числе для Sr-90, а также скорости перехода между компартментами представлены в публикации №134 МКРЗ.

ИДК внутреннего облучения от Sr-90 и дочернего Y-90 основана на интерпретации серии измерений активности радионуклида в СКМ. В случае измерения ОА Sr-90 в моче, выраженной в Бк/л, её необходимо привести к активности в СКМ умножением на объём суточной мочи стандартного мужчины, равный 1,6 л или на объём суточной мочи стандартной женщины, равный 1,2 л, из Публикации № 89 МКРЗ. Относительная скорость экскреции Sr-90 с мочой при однократном поступлении (функция выведения в виде суммы экспонент) равна активности радионуклида в содержимом мочевого пузыря $A_{UBC}(t)$, делённой на величину поступления I и умноженной на скорость выведения из него:

$$\frac{dA_{\text{urine}}(t)}{dt} \times \frac{1}{I} = \frac{A_{UBC}(t)}{I} \times 12 \text{ сут}^{-1} = \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t}, \text{ доля/сут}, \quad (5)$$

где Z – количество значимых компонент функции выведения.

Для расчёта доли активности Sr-90 в СКМ при однократном поступлении использовалась интегрирующая формула:

$$\frac{A_{CKM}(t)}{I} = \int_{t-1}^{t} \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t} dt = \sum_{k=1}^{Z} \frac{a_k}{b_k} (e^{b_k t} - e^{b_k (t-1)}), \text{ доля} \quad (6)$$

При расчётах функций выведения Sr-90 с мочой использовались две комбинированные модели: при пероральном поступлении – модель внелёгочного пула, содержащая в себе модель пищеварительного тракта, при ингаляционном поступлении – модель дыхательного тракта плюс та же самая модель внелёгочного пула, содержащая модель пищеварительного тракта.

Параметры абсорбции Sr-90 из дыхательного тракта в кровь для различных типов соединений при ингаляционном поступлении радионуклида в форме аэрозольных частиц и параметры абсорбции Sr-90 из пищеварительного тракта в кровь при пероральном поступлении, а также дозовые коэффициенты для ингаляционного и перорального путей поступления Sr-90 в организм работника были заимствованы из Публикации №134 МКРЗ и компьютерной программы OIR_2022_Data_Viewer. Общее количество компартментов при моделировании поведения соединений Sr-90 в организме варьировалось от 21 до 43.

Интеграция моделей OIR для Cs-137

Радионуклид является чистым β-излучателем со средней энергией 0,187 МэВ. Период полураспада Cs-137 составляет 30,08±0,09 лет, скорость распада 6,31E-5 сут$^{-1}$. С вероятностью 94,4 % распадается в метастабильный Ba-137m, имеющий период полураспада 2,55 минуты, характеристическую γ-линию 663 кэВ и превращающийся в стабильный Ba-137. С вероятностью 5,6 % Cs-137 превращается сразу в стабильный Ba-137. Модель внелёгочного пула для всех изотопов цезия, в том числе для Cs-137, а также скорости перехода между компартментами, представлены в Публикации № 137 МКРЗ.

ИДК внутреннего облучения от Cs-137 и дочернего Ba-137m основана на интерпретации серии измерений активности радионуклида в СКМ, лёгких или во всём теле. В практике лаборатории № 3 ЮУрИБФ контроль осуществляется по измерениям активности Cs-137 во всём теле. Доля активности (функция удержания) во всём теле рассчитывалась как сумма активностей во всех компартментах биокинетической модели, за исключением экскретов: мочи, пота и кала, отнесённых к величине поступления I:

$$\frac{A_{WB}(t)}{I} = \frac{1}{I} \left\{ \sum_{i,i \neq \{Urine,\ Sweat,\ Feces\}} A_i(t) \right\} = \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t}, \text{ доля} \quad (7)$$

где Z – количество значимых компонент функции удержания во всём теле.

Из всех комбинированных биокинетических моделей рассматривался только случай перорального поступления соединений, отнесённых к хлоридам, нитратам, сульфатам и неспецифическим соединениям с коэффициентом абсорбции из тонкой кишки в плазму крови f_A=1 с дозовым коэффициентом 1,4E-8 Зв/Бк. При расчётах функции удержания во всём теле значение коэффициента незначительно уменьшалось до f_A=0,99 для избежания деления на ноль при расчёте скорости перехода из содержимого тонкого кишечника в плазму крови.

Интеграция моделей OIR для Pu-238 и Pu-239

Радионуклиды Pu-238 и Pu-239 являются практически чистыми α-излучателями, с усреднёнными энергиями 5,49 МэВ и 5,15 МэВ соответственно. Период полураспада Pu-238 составляет 87,7±0,01 лет, скорость распада 2,16E-5 сут$^{-1}$. Период полураспада Pu-239 составляет 24 110±30 лет, скорость распада 7,87E−8 сут$^{-1}$. Модель внелёгочного пула для всех изотопов плутония, а также скорости перехода между компартментами представлены в Публикации № 141 МКРЗ.

ИДК внутреннего облучения от Pu-238 или Pu-239 основана на интерпретации серии измерений активности радионуклида в СКМ, суточном количестве кала (СКК) или лёгких. Типичное значение предела обнаружения активности в лёгких по рентгеновскому излучению, по данным публикации № 141 МКРЗ, составляет 1000 Бк для Pu-238 и 4000 Бк для Pu-239 на современном измерительном оборудовании. Доля активности радионуклидов в СКМ при однократном поступлении в организм может быть вычислено, как и для Sr-90, по формулам (5) и (6). Для СКК использовался аналогичный подход. Относительная скорость экскреции Pu-238 или Pu-239 с калом при однократном поступлении (функция выведения в виде суммы экспонент) равна активности радионуклида в содержимом сигмовидной и прямой кишки $A_{RS}(t)$, делённой на величину поступления I и умноженной на скорость выведения из них:

$$\frac{dA_{feaces}(t)}{dt} \times \frac{1}{I} = \frac{A_{RS}(t)}{I} \times 2 \text{ сут}^{-1} = \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t}, \text{ доля/сут} \quad (8)$$

где Z – количество значимых компонент функции выведения с калом.

Для расчёта доли активности Pu-238 или Pu-239 в СКК при однократном поступлении, так же как и для СКМ, необходимо использовать интегрирующую формулу:

$$\frac{A_{CKK}(t)}{I} = \int_{t-1}^{t} \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t} dt = \sum_{k=1}^{Z} \frac{a_k}{b_k} (e^{b_k t} - e^{b_k (t-1)}), \text{ доля} \quad (9)$$

Доля активности (функция удержания) в лёгких рассчитывалась как сумма активностей в бронхах, бронхиолах, торакальных (лёгочных) лимфоузлах, альвеолярно-интерстициальном отделе, 9,5E-3 доли[4] мягких тканей (ST_0+ST_1+ST_2) и в 1/8 доли крови, отнесённых к величине поступления, отнесённых к величине поступления:

$$\frac{A_{LUNG}(t)}{I} = \frac{1}{I} \{A_{BB}(t) + A_{bb}(t) + A_{AI}(t) + A_{TH^{LN}}(t) +$$

$$+0{,}0095(A_{ST_0}(t) + A_{ST_1}(t) + A_{ST_2}(t)) + \frac{A_{blood}(t)}{8}\} =$$

$$= \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t}, \text{ доля} \quad (10)$$

где Z – количество значимых компонент функции удержания в лёгких.

При расчётах функций выведения радионуклидов с мочой и калом, а также функций удержания в лёгких использовались две комбинированные модели: при пероральном поступлении – модель внелёгочного пула, содержащая в себе модель пищеварительного тракта, при ингаляционном поступлении – модель дыхательного тракта плюс та же самая модель внелёгочного пула, содержащая модель пищеварительного тракта.

Параметры абсорбции плутония из дыхательного тракта в кровь для различных типов соединений при ингаляционном поступлении радионуклида в форме аэрозольных частиц и параметры абсорбции из пищеварительного тракта в кровь при пероральном поступлении, а также дозовые коэффициенты для ингаляционного и перорального путей поступления Pu-238 и Pu-239 в организм работника, были заимствованы из Публикации № 141 МКРЗ и компьютерной программы OIR_2022_Data_Viewer. Общее количество компартментов при моделировании поведения соединений Pu-238 и Pu-239 в организме варьировалось от 29 до 57.

[4] Данная компонента была обнаружена на стадии контроля качества расчётов в сравнении с программой OIR_2022_Data_Viewer.

Сравнение оценок ОЭД при использовании новых OIR моделей МКРЗ и стандартной модели МКРЗ (в связке Публикаций №№ 30, 66 и 67) для соединений типов М (Промежуточные) и S (Медленные) Pu-239 при АМАД=1 мкм на основе единичного измерения его активности в СКМ или СКК представлено в работе А.Б. Соколовой с соавт [31].

Интеграция моделей OIR для Am-241

Радионуклид Am-241 является α-излучателем с усреднённой энергией 5,49 МэВ, а также γ-излучателем с основной энергетической линией 59,5 кэВ с выходом 35,8 %. Период полураспада Am-241 составляет 432,6±0,6 лет, скорость распада 4,39E-6 сут$^{-1}$. Модель внелёгочного пула для изотопов Am, а также скорости перехода между компартментами, представлена в публикации № 141 МКРЗ.

ИДК внутреннего облучения от Am-241 основан на интерпретации серии измерений активности радионуклида в СКМ, СКК, лёгких, печени или скелете. Доля активности радионуклида в СКМ при однократном поступлении в организм может быть вычислена, как для Sr-90 по формулам (5) и (6), в СКК – как для плутония – по формулам (8) и (9). Доля активности в лёгких может быть вычислена, так же как и для плутония по формуле (10).

Доля активности (функция удержания) в печени рассчитывалась как сумма активностей в отделах печени 1 и 2, и в 1/10 доли крови, отнесённых к величине поступления, отнесённых к величине поступления:

$$\frac{A_{LIV}(t)}{I} = \frac{1}{I} \left\{A_{LIV_1}(t) + A_{LIV_2}(t) + \frac{A_{blood}(t)}{10}\right\} =$$

$$= \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t}, \text{ доля} \quad (11)$$

где Z – количество значимых компонент функции удержания в печени.

Доля активности (функция удержания) в скелете рассчитывалась как сумма активностей в трёх трабекулярных отделах (поверхность, объём и мозг), аналогичных трёх кортикальных отделах и в 7 % крови, отнесённых к величине поступления, отнесённых к величине поступления:

$$\frac{A_{SK}(t)}{I} = \frac{1}{I} \left\{A_{TR\_S}(t) + A_{TR\_V}(t) + A_{TR\_M}(t) + A_{C\_S}(t) + A_{C\_V}(t) +\right.$$

$$\left. + A_{C\_M}(t) + 0{,}07\, A_{blood}(t)\right\} = \sum_{k=1}^{Z} a_k e^{b_k t}, \text{ доля} \quad (12)$$

где Z – количество значимых компонент функции удержания в скелете.

При расчётах функций выведения радионуклида с мочой и калом, а также функций удержания в лёгких, печени и скелете использовались две комбинированные модели: при пероральном поступлении – модель внелёгочного пула, содержащая в себе модель пищеварительного тракта, при ингаляционном поступлении – модель дыхательного тракта плюс та же самая модель внелёгочного пула, содержащая модель пищеварительного тракта.

Параметры абсорбции Am-241 из дыхательного тракта в кровь для различных типов соединений при ингаляционном поступлении радионуклида в форме аэрозольных частиц и параметры абсорбции из пищеварительного тракта в кровь при пероральном поступлении, а также дозовые коэффициенты для ингаляционного и перорального путей поступления Am-241 в организм работника, были заимствованы из Публикации № 141 МКРЗ и компьютерной программы OIR_2022_Data_Viewer. Общее количество компартментов при моделировании поведения соединений Am-241 в организме варьировалось от 26 до 54.

Контроль качества расчётов функций выведения и удержания

Для контроля качества функций выведения и удержания выбранных радионуклидов были выполнены расчёты доли активности в биологических объектах по всем биокинетическим моделям. В качестве опорных значений использовалась доля активности в биообъектах для различных времён 1,2, ..., 100 с шагом 1 сут; 110,120, … 1100 с шагом 10 сут; 1200,1300 … 3600 с шагом 100 сут, и так далее до 18250 сут (всего около 245 значений), рассчитанных в программе OIR_2022_Data_Viewer, разработанной МКРЗ, с точностью до 2 значащих цифр после запятой. Для каждой комбинации «биокинетическая модель» + «биологический» объект была сделана оценка точности. Среднее смещение собственных оценок не превышало ±1 % от оценок OIR_2022_Data_Viewer. Исключение составляли расчёты для первых суток по биокинетическим моделям H-3, где расхождение достигало 23 %. Полученные в остальных случаях минимальные и максимальные относительные погрешности оценок ±5 % были обусловлены округлением чисел в программе OIR_2022_Data_Viewer до двух значащих цифр. Типичный результат контроля качества (Pu-239, диоксид, АМАД=5 мкм, СКК) представлен на рис. 2.

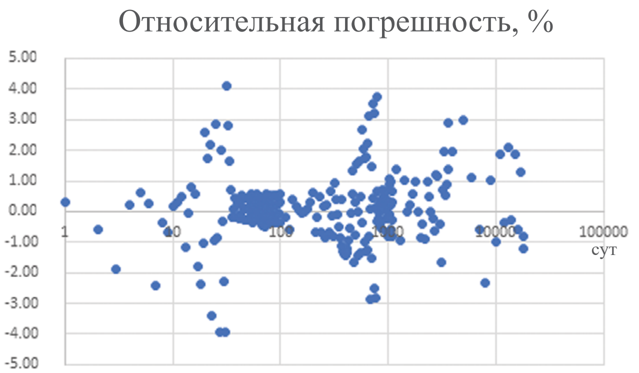


Рис. 2. Контроль качества оценок функции выведения Pu-239 в СКК, тип соединений – диоксид, АМАД=5 мкм. По оси абсцисс – время в сутках, по оси ординат – относительное расхождение в процентах между iDose 2 и OIR_2022_Data_Viewer.

Fig. 2. Quality control of estimates of the function of excretion of Pu-239 in the daily amount of feces, the type of compounds is dioxide, AMAD = 5 microns. On the abscissa axis is the time in days, on the ordinate axis is the relative error in percentages between iDose 2 and OIR_2022_Data_Viewer.

Заключение

В результате проделанной работы в дозиметрическую систему iDose 2 были интегрированы биокинетические модели H-3, Sr-90/Y-90, Pu-238, Pu-239 и Am-241 и соответствующие дозовые коэффициенты для случаев перорального и ингаляционного поступления в организм работников, представленные в OIR серии из Публикаций МКРЗ № 100, 134, 137 и 141. Для Cs-137 рассмотрен только случай перорального поступления хлорида, нитрата и сульфата цезия или неспецифических соединений.

Проведён контроль качества оценок долей активности радионуклидов в биологических объектах при однократном поступлении в широком диапазоне времени от 1 до 18250 сут. Среднее смещение собственных оценок не превышало ±1 % от оценок, представленных в компьютерной программе OIR_2022_Data_Viewer, разработанной в МКРЗ. Полученные минимальные и максимальные погрешности оценок ±5 % были обусловлены округлением в ней до двух значащих цифр после запятой.

Таким образом, функционал дозиметрической системы iDose 2, разработанной в ЮУрИБФ, позволяющей производить оценки нормируемых величин внутреннего облучения и их неопределённостей, был значительно расширен за счёт интеграции новых биокинетических моделей OIR из Публикаций МКРЗ. Информация об итоговом наборе биокинетических моделей в дозиметрической системе iDose 2 на конец 2022 года представлен в табл. 2.

Таблица 2

Информация об итоговом наборе биокинетических моделей в дозиметрической системе iDose 2 и связанных с ними биологических объектах (на конец 2022 года)

Information on the final set of biokinetic models in the iDose 2 dosimetry system and related biological objects (as of the end of 2022)

Радионуклид	Виды моделей МКРЗ	Количество биокинетических моделей	Коды биологических объектов*	Количество функций удержания/ выведения
H-3	Старые	3	U, W	6
	OIR	15		30
	Всего	18		36
Sr-90	Старые	3	U, F	6
	OIR	8	U	8
	Всего	11	U, F	14
Cs-137	Старые	2	B	2
	OIR	1		1
	Всего	3		3
Pu-238	Старые	2	U, F	4
	OIR	18	U, F, L	54
	Всего	20	U, F, L	60
Pu-239	Старые	25	U, F	50
	OIR	14	U, F, L	42
	Всего	39	U, F, L	92
Am-241	Старые	1	L, V, S	3
	OIR	9	U, F, L, V, S	45
	Всего	10	U, F, L, V, S	48
	Итого	101	–	253

Примечание: * U – моча, W – конденсат паров выдыхаемого воздуха, F – кал, B – всё тело, L – лёгкие, V – печень, S – скелет

Математическая обработка серии результатов измерений активности радионуклидов в биологических объектах на основе байесовского подхода, заложенная изначально в дозиметрическую систему iDose 2, представленная в МУК 2.6.5.045 – 2016 и статье [12], осталась без изменений. Всего на конец 2022 года можно было проводить оценки ОЭД и их неопределённости с использованием 101 биокинетической модели (из них 65 OIR) и 253 функций удержания/ выведения активности радионуклидов (из них 180 OIR).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дозиметрический контроль профессионального внутреннего облучения. Общие требования: Методические указания МУ 2.6.1.065-2014. М.: ФМБА России, 2014.
2. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
3. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Part 1 // ICRP. 1979.
4. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Part 2 // ICRP.1980.
5. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Part 3 // ICRP. 1981.
6. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers: An Addendum. Part 4 // ICRP. 1988.
7. ICRP. Publication 54. Individual Monitoring for Intakes of Radionuclides by Workers // ICRP. 1989.
8. ICRP. Publication 66. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection // ICRP. Pergamon Press, 1994.
9. ICRP. Publication 67. Age-Dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides. Ingestion Dose Coefficients. Part 2 // ICRP. Pergamon Press, 1993.
10. ICRP. Publication 68. Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers // ICRP. 1994.
11. Востротин В.В. Указания по методам контроля (мук) для определения доз внутреннего облучения персонала при стандартных и специальных условиях. Методика выполнения расчётов: Методические указания по методам контроля МУК 2.6.5.045. 2016. М.: ЮУрИБФ, 2016.
12. Востротин В.В., Жданов А.Н., Ефимов А.В. Индивидуальный дозиметрический контроль (ИДК) внутреннего облучения профессиональных работников с помощью компьютерной программы «iDose 2» на основе Байесовского подхода // Вопросы радиационной безопасности. 2016. № 2, С. 45-54.
13. Востротин В.В., Жданов А.Н., Ефимов А.В. Тестирование системы индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) внутреннего облучения профессиональных работников при ингаляционном поступлении нерастворимых соединений плутония с помощью компьютерной программы iDose 2 // Вопросы радиационной безопасности. 2016. № 3. С. 78-83.
14. Востротин В.В., Жданов А.Н., Ефимов А.В. Апробация компьютерной программы iDose 2 применительно к задачам индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) внутреннего облучения персонала ФГУП ПО «МАЯК» при ингаляционном поступлении плутония // Анри. 2017. № 4. С. 45-54.
15. Востротин В.В. и др. Способ индивидуального дозиметрического контроля внутреннего облучения профессиональных работников с помощью компьютерной программы «iDose 2» // Патент RU 2650075 C2. 2018.
16. Молоканов А.А. Расчёт ожидаемых эффективных доз внутреннего облучения персонала по результатам измерений активности радионуклидов в биопробах с использованием компьютерной программы ММК-01: Методика выполнения расчётов МВР 2.6.1.60-2002. М.: 2005.
17. Молоканов А.А. Методика расчета эффективной дозы внутреннего облучения персонала по результатам измерений активности радионуклидов в теле человека и в биопробах (базовый вариант). ММК-02. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2012.
18. Отчет о научно-исследовательской работе. методическое обеспечение практики индивидуального дозиметрического контроля профессионального внутреннего облучения персонала и радиационно-гигиеническая оценка территории его проживания (заключительный) / Рук. Ефимов А.В. М.: ЮУрИБФ, 2018. 104 с.
19. Отчет о научно-исследовательской работе. развитие методического обеспечения практики индивидуального дозиметрического контроля профессионального внутреннего облучения персонала радиационно опасных предприятий (заключительный) / Рук. Ефимов А.В. М.: ЮУрИБФ, 2019. 73 с.
20. Отчет о научно-исследовательской работе. последовательное развитие основ и практики дозиметрии профессионального внутреннего облучения (заключительный) / Рук. Сыпко С.А. М.: ЮУрИБФ, 2020. 136 с.
21. ICRP. Publication 130. Occupational Intakes of Radionuclides. Part 1 // ICRP. 2015.
22. ICRP. Publication 100. Human Alimentary Tract Model for Radiological Protection // ICRP. 2006.
23. ICRP. Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // ICRP. 2007.
24. ICRP. Publication 134. Occupational Intakes of Radionuclides. Part 2 // ICRP. 2016.
25. ICRP. Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides. Part 3 // ICRP. 2017.
26. ICRP. Publication 141. Occupational intakes of Radionuclides. Part 4 // ICRP. 2019.
27. Отчет о научно-исследовательской работе. Совершенствование методов контроля и изучение особенностей формирования доз внутреннего облучения персонала ФГУП «ПО «Маяк» и населения прилегающих территорий / Рук. Ефимов. М.: ЮУрИБФ, 2022. 253 с.
28. Отчет о научно-исследовательской работе. развитие организационного и методического обеспечения индивидуального дозиметрического контроля профессионального внутреннего облучения (заключительный) / рук. Ефимов А.В. М.: ЮУрИБФ, 2013. 111 с.
29. ICRP. Publication 89. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values // ICRP. Pergamon Press, 2002.
30. ICRP. Publication 23. Report on the Task Group on Reference Man // ICRP. Pergamon Press, 1975.
31. Соколова А.Б., Ефимов А.В., Джунушалиев А.Б. Анализ соответствия действующей системы индивидуального дозиметрического контроля внутреннего облучения, обусловленного поступлением плутония, актуальным рекомендациям МКРЗ // Радиационная гигиена. 2022. Т.15, № 3. С. 50-57.

REFERENCES

1. Dosimetry Control of Occupational Internal Exposure. General Requirements. Guidelines MU 2.6.1.065-2014. Moscow Publ., 2014 (In Russ.).
2. Radiation Safety Standards (NRB-99/2009): Sanitary Rules and Regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. Moscow Publ., 2009 (In Russ.).
3. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Part 1. ICRP. 1979.
4. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Part 2. ICRP.1980.
5. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. Part 3. ICRP. 1981.
6. ICRP. Publication 30. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers: An Addendum. Part 4. ICRP. 1988.
7. ICRP. Publication 54. Individual Monitoring for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP. 1989.
8. ICRP. Publication 66. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP. Pergamon Press, 1994.
9. ICRP. Publication 67. Age-Dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides. Ingestion Dose Coefficients. Part 2. ICRP. Pergamon Press, 1993.
10. ICRP. Publication 68. Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP. 1994.
11. Vostrotin V.V. Guidelines on Control Methods MUK 2.6.5.045 - 2016. Instructions on Control Methods for Determining Internal Exposure Dose for Personnel under Standard and Special Conditions. Methodology for Performing Calculations. Moscow Publ., 2016 (In Russ.).
12. Vostrotin V.V., Zhdanov A.N., Efimov A.V. Individual Dosimetry Monitoring (IDC) of Internal Exposure of Professional Workers Using the Computer Program «iDose 2» Based on the

Bayesian Approach. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Journal of Radiation Safety Issues. 2016;2:45-54 (In Russ.).

13. Vostrotin V.V., Zhdanov A.N., Efimov A.V. Testing the System of Individual Dosimetry Monitoring (IDC) of Internal Exposure of Professional Workers During Inhalation Intake of Insoluble Plutonium Compounds Using the iDose 2 Computer Program. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti* = Journal of Radiation Safety Issues. 2016;3:78-83 (In Russ.).
14. Vostrotin V.V., Zhdanov A.N., Efimov A.V. Approbation of the iDose 2 Computer Program in Relation to the Tasks of Individual Dosimetry Control (IDC) of Internal Irradiation of Personnel of FSUE PO “MAYAK” During Inhalation of Plutonium. ANRI. 2017;4:45-54 (In Russ.).
15. Vostrotin V.V., et al. A Method of Individual Dosimetric Control of Internal Irradiation of Professional Workers Using the Computer Program “iDose 2”. Patent RU 2650075 C2. 2018 (In Russ.).
16. Molokanov A.A. Method of Performing Calculations of MVR 2.6.1.60-2002. Calculation of the Expected Effective Doses of Internal Irradiation of Personnel Based on the Results of Measurements of the Activity of Radionuclides in Bioassays Using the MMK-01 Computer Program. Moscow Publ., 2005 (In Russ.).
17. Molokanov A.A. Methodology for Calculating the Effective Dose of Internal Irradiation of Personnel Based on the Results of Measurements of the Activity of Radionuclides in the Human Body and in Bioassays (Basic Version). MMK-02. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2012 (In Russ.).
18. Methodological Support of the Practice of Individual Dosimetric Control of Professional Internal Irradiation of Personnel and Radiation-Hygienic Assessment of the Territory of His Residence (Final). Report on Research Work. Moscow Publ., 2018. 104 p. (In Russ.).
19. Development of Methodological Support for the Practice of Individual Dosimetric Control of Professional Internal Exposure of Personnel of Radiation Hazardous Enterprises (Final). Report on Research Work. Moscow Publ., 2019. 73 p. (In Russ.).
20. Consistent Development of the Basics and Practice of Dosimetry of Professional Internal Irradiation (Final). Report on Research Work. Moscow Publ., 2020. 136 p. (In Russ.).
21. ICRP. Publication 130. Occupational Intakes of Radionuclides. Part 1. ICRP. 2015.
22. ICRP. Publication 100. Human Alimentary Tract Model for Radiological Protection. ICRP. 2006.
23. ICRP. Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP. 2007.
24. ICRP. Publication 134. Occupational Intakes of Radionuclides. Part 2. ICRP. 2016.
25. ICRP. Publication 137. Occupational Intakes of Radionuclides. Part 3. ICRP. 2017.
26. ICRP. Publication 141. Occupational intakes of Radionuclides. Part 4. ICRP. 2019.
27. Improvement of Control Methods and Study of the Peculiarities of the Formation of Internal Radiation Doses of the Personnel of FSUE “PO “Mayak” and the Population of Adjacent Territories. Report on Research Work. Moscow Publ., 2022. 253 p. (In Russ.).
28. Development of Organizational and Methodological Support for Individual Dosimetric Control of Professional Internal Irradiation. (Final). Report on Research Work. Moscow Publ., 2013. 111 p. (In Russ.).
29. ICRP. Publication 89. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP. Pergamon Press, 2002.
30. ICRP. Publication 23. Report on the Task Group on Reference Man. ICRP. Pergamon Press, 1975.
31. Sokolova A.B., Efimov A.V., Dzhunushaliyev A.B. Analysis of Compliance of the Current System of Individual Dosimetric Control of Internal Irradiation Caused by Plutonium Intake with the Relevant Recommendations of the ICRP. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2022;15;3:50-57 (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках НИР «Совершенствование методов контроля и изучение особенностей формирования доз внутреннего облучения персонала ФГУП «ПО «Маяк» и населения прилегающих территорий», шифр «Луч-22», финансируемой ФМБА России.

Участие авторов. Концептуальная разработка, создание скриптов R, математические расчёты и их контроль качества выполнены одним автором.

Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the research project “Improving control methods and studying the peculiarities of the formation of internal radiation doses of the personnel of FSUE “PO “Mayak” and the population of adjacent territories”, cipher “Luch-22”, funded by the FMBA of Russia.

Contribution. Conceptual development, creation of R scripts, mathematical calculations and their quality control were carried out by one author.

Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-28-33

**Н.К. Шандала, Ю.В. Гущина, А.В. Титов, Ю.С. Бельских, В.А. Серегин,
Т.А. Дороньева, Д.В. Исаев, В.Г. Старинский, А.А. Шитова**

РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОБСТАНОВКА В РАЙОНЕ ВВОДИМОГО В ЭКСПЛУАТАЦИЮ РУДНИКА № 6 ПАО «ПРИАРГУНСКОЕ ГОРНО-ХИМИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ»

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

Контактное лицо: Юлия Валерьевна Гущина, e-mail: yuliyagushina@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование радиоэкологической обстановки в районе рудника № 6 ПАО «Приаргунское производственное горно-химическое объединение имени Е.П. Славского» перед вводом его в эксплуатацию.
Материал и методы: При радиационном обследовании для измерения мощности амбиентного эквивалента дозы использовался метод пешеходной гамма-съемки с помощью портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» (Россия) и дозиметра-радиометра МКС-АТ6101с (Белоруссия). Для исследования удельной активности радионуклидов в почве проводился отбор проб в соответствии с ГОСТ 17.4.3.01-2017. Активность гамма-излучающих радионуклидов измерялась на стационарном гамма-спектрометре фирмы Canberra (США). Измерение активности ^{210}Po и ^{210}Pb проводилось на радиометрической установке УМФ-2000 (Россия) после их радиохимического выделения из проб. Оценка доз облучения биобъектов выполнены с использованием дозовых коэффициентов, приведенных в Публикации 136 МКРЗ с учетом рекомендаций Р52.18.820-2015.
Результаты: Результаты исследования показали, что мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения варьирует в широком диапазоне от 0,1 до 4,9 мкЗв/ч. Среднее значение на фоновых территориях составляет 0,14±0,02 мкЗв/ч. Удельная активность природных радионуклидов вне пределов отвалов горных пород, за исключением ^{40}K, на отдельных участках превышает фоновые значения до 10 раз. Экологический риск для рассмотренных наземных биообъектов (травянистые растения, кустарник, почвенный червь и мышевидные грызуны) не превышает 10^{-2}.
Заключение: На территории имеются участки техногенного радиационного загрязнения. Наибольшие уровни мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения имеют место вблизи отвалов горных пород. На остальной территории имеются локальные участки с радиоактивным загрязнением. Дозы облучения биообъектов не оказывают значимого влияния на заболеваемость, репродукцию и продолжительность жизни наземных биообъектов.

Ключевые слова: *радиоэкологическое обследование, рудник, удельная активность, биообъект, естественные радионуклиды, отвалы*

Для цитирования: Шандала Н.К., Гущина Ю.В., Титов А.В., Бельских Ю.С., Серегин В.А., Дороньева Т.А., Исаев Д.В., Старинский В.Г., Шитова А.А. Радиоэкологическая обстановка в районе вводимого в эксплуатацию рудника № 6 ПАО «Приаргунское горно-химическое производственное объединение» // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 28–33. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-28-33

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-28-33

**N.K. Shandala, I.V. Gushchina, A.V. Titov, I.S. Belskikh, V.A. Seregin,
T.A. Doroneva, D.V. Isaev, V.G. Starinskiy, A.A. Shitova**

Radiation Situation Around Commissioning Mine No. 6 of PJSC ‘Priargunskiy Mining and Chemical Production Association’

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

Contact person: I.V. Gushchina, e-mail: yuliyagushina@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Study of the radioecological situation around mine No. 6 of PJSC ‘Priargunsky Industrial Mining and Chemical Association’ named after E.P. Slavskiy" before commissioning.
Material and Methods: During the radiation survey, to measure the ambient dose equivalent rate, the pedestrian gamma survey method was used using the portable spectrometric complex MKS-01A ‘Multirad-M’ (Russia) and the dosimeter-radiometer MKS-AT6101s (Belarus). To study the specific activity of radionuclides in the soil, samples were taken in accordance with GOST 17.4.3.01-2017. The activity of gamma-emitting radionuclides was measured on a stationary gamma spectrometer manufactured by Canberra (USA). The activity of ^{210}Po and ^{210}Pb was measured on the radiometric system UMF-2000 (Russia) after their radiochemical extraction from samples. Dose assessment of exposure to biological objects was made using dose coefficients established in ICRP Publication 136, considering recommendations R52.18.820-2015.
Results: The results of the study showed that the ambient dose equivalent rate of gamma radiation varied in a wide range from 0.1 to 4.9 μSv/h. The average value in the background areas is 0.14±0.02 μSv/h. The specific activity of natural radionuclides outside the rock dumps, except for ^{40}K, in some areas exceeds the background values up to 10 times. The ecological risk for the considered terrestrial biological objects (grass, shrub, soil worm and mouse-like rodents) does not exceed 10^{-2}.
Conclusion: There are areas on the territory with traces of anthropogenic activity, which led to man-made radiation contamination. The highest levels of ambient dose equivalent of gamma radiation occur near rock dumps. The rest of the territory has local areas with radioactive contamination. Doses of exposure to biological objects don’t have a significant effect on the incidence, reproduction, and life expectancy of terrestrial biological objects.

Keywords: *radioecological survey, mine, the specific activity, bioobject, gamma radiation, natural radionuclides*

For citation: Shandala NK, Gushchina IV, Titov AV, Belskikh IS, Seregin VA, Doroneva TA, Isaev DV, Starinskiy VG, Shitova AA. Radiation Situation Around Commissioning Mine No. 6 of PJSC 'Priargunskiy Mining and Chemical Production Association'. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):28–33. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-28-33

Введение

Рудник № 6 ПАО «Приаргунское производственное горно-химическое объединение имени Е.П. Славского» (ПАО «ППГХО», входит в контур управления АО «Атомредметзолото» (АО «АРМЗ») – горнорудного дивизиона Госкорпорации «Росатом») располагается в Краснокаменском районе Читинской области, в 5 км к юго-востоку от г. Краснокаменска, на северо-восточном склоне Тулукуйской пади. Решение о расконсервации рудника было принято в 2017 г. в целях дальнейшего освоения Аргунского и Жерлового месторождений урана Стрельцовского рудного поля [1].

Решение о предварительной разведке месторождений Аргунское и Жерловое было принято еще в 1979 г., а старт строительства рудника № 6 – в 1981 г. Детальная разведка месторождений проводилась в период 1981–1992 гг. Значительный перерыв во времени от начала поисков до открытия месторождений объясняется тем, что рудные залежи не выходят на дневную поверхность и залегают на глубине более 140 м [2]. Вследствие этого вскрытие шахтного поля решено было проводить вертикальными стволами шахт 13В, 13К, 19 РЭШ и 20В.

Горные работы по строительству рудника № 6 были приостановлены в 1990 г. из-за социально-экономических трудностей. Все объекты были законсервированы [3].

Рудник, окончание строительства которого запланировано на 2026 г., позволит обеспечить сырьевые потребности атомной промышленности России [4].

Рудник будет включать комплекс объектов, предназначенных для подземной добычи урановых руд с целью последующей их переработки на гидрометаллургическом заводе (рис. 1) [5].

Уранодобывающие предприятия имеют ряд особенностей, связанных с обеспечением радиационной безопасности, ввиду поступления в экосистемы большого количества радионуклидов. При подземном горном способе добычи урана к организованным источникам радиоактивного загрязнения относят вскрывающие и вспомогательные выработки (стволы, штольни, шурфы), через которые осуществляются выбросы в атмосферу отработанного воздуха и выдача на поверхность руды и пустой породы.

Основными источниками выброса радиоактивных веществ в атмосферу рудника № 6 в период эксплуатации будут являться [5]:

– объекты ствола 19РЭШ (надшахтное здание, вентиляционный канал с диффузором, участок погрузки руды в автотранспорт);
– объекты ствола 13К (надшахтное здание, вентиляционный канал с диффузором, участок погрузки руды в автотранспорт);
– ствол 20Р (вентиляционный канал с диффузором).

Максимальные выбросы радиоактивных веществ при нормальной эксплуатации рудника ожидаются от объектов ствола 19РЭШ. Предполагается, что от остальных источников выбросы будут в 2 раза ниже.

Измерение мощности дозы гамма-излучения и определение содержания радионуклидов в приповерхностном слое почвы (до 10 см) до ввода в эксплуатацию рудника № 6 в рамках радиационного мониторинга позволили охарактеризовать степень существующего загрязнения на данном объекте. По результатам полевых и лабораторных исследований выполнена оценка доз облучения биологических объектов с учетом международных и отечественных практических рекомендаций для определения уровня облучения с целью возможного ограничения радиационного воздействия и проведения природоохранных мероприятий.

Материал и методы

В процессе исследований в 2020 г. были выполнены измерения следующих параметров радиационной обстановки:

– мощность амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД) на высоте 1 м от поверхности почвы;
– удельная активность радионуклидов в поверхностном 10-сантиметровом слое почвы.

Исследования проводились на территории планируемой санитарно-защитной зоны (СЗЗ), вне промышленных площадок объектов рудника и существующих отвалов горных пород.

Для измерения значений МАЭД применялся метод непрерывной пешеходной гамма-съемки с шагом около 5 м с помощью портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» с блоком детектирования БДКС-63-01А (Россия) и дозиметра-радиометра «МКС-АТ6101с» БДГК-11М (Белоруссия) с привязкой к географическим координатам с использованием глобальной навигационной системы GPS. Диапазон регистрируемых энергий гамма-излучения оборудования составляет от 0,04 до 3 МэВ. Предел допустимой основной относительной погрешности измерений в диапазоне МАЭД от 0,03 до 2,0 мкЗв/ч составляет не более 20–25 %.

Измерение удельной активности ^{238}U, ^{235}U, ^{226}Ra, ^{232}Th, ^{210}Pb, ^{137}Cs и ^{40}K в пробах почвы проводилось на гамма-спектрометре с полупроводниковым блоком детектирования BE5030, (Canberra, США). Для установления равновесия между материнскими и дочерними радионуклидами счетные образцы выдерживались в герметичной ёмкости в течение 1 мес.

Измерение удельной активности ^{210}Po и ^{210}Pb проводилось на альфа-бета-радиометре УМФ-2000 (Россия) после их радиохимического выделения из проб в соответствии с МУК 4.3.051–2011[1].

Оценка доз облучения биобъектов выполнена с использованием дозовых коэффициентов, приведенных в Публикации 136[2] МКРЗ, с учетом рекомендаций Р52.18.820-2015[3]. Суммарная мощность дозы облучения

[1] «Свинец-210 и полоний-210. Определение удельной активности в пробах почвы, растительности и пищевых продуктов после электролитического осаждения на никелевом диске» [MUK 4.3.051-2011. "Lead-210 and Polonium-210. Determination of the specific activity in samples of soil, plants and foodstuffs after the electrolytic deposition on the nickel disc" (In Russia)].

[2] ICRP, 2017. Dose coefficients for nonhuman biota environmentally exposed to radiation. ICRP Publication 136. Ann. ICRP 46(2).

[3] Рекомендации Р52.18.820-2015. Оценка радиационно-экологического воздействия на объекты природной среды по данным мониторинга радиационной обстановки. [Recommendations R52.18.820-2015. Assessment of Radiation and Environmental Impact on Natural Environment Objects Based on Radiation Situation Monitoring Data (In Russia)].

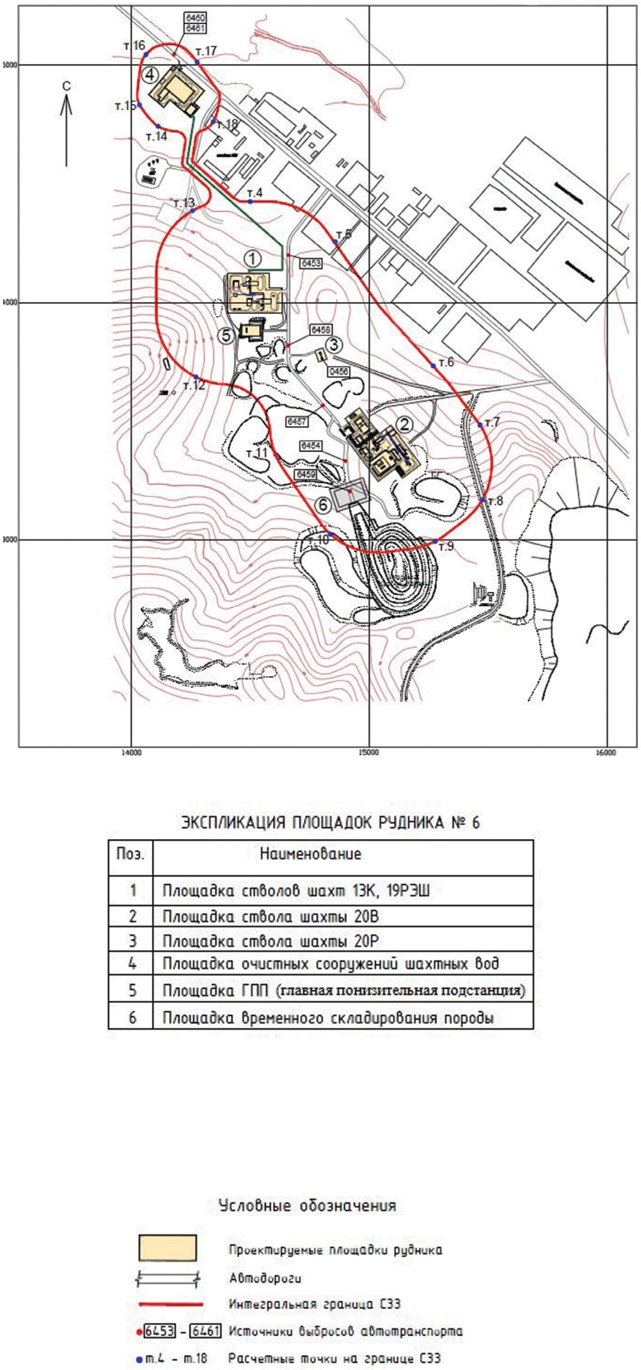


Рис. 1. Объекты рудника № 6 [5]
Fig. 1. Objects of mine No. 6 [5]

биобъекта определялась объединением мощности дозы облучения от всех рассматриваемых радионуклидов. Показатель радиационного экологического риска количественно оценивали как отношение мощности дозы облучения биобъекта к уровню безопасного облучения.

Результаты и обсуждение

На рис. 2, 3 представлены фотографии некоторых обследуемых территорий. В табл.1 приведена характеристика состояния данных участков.

В ходе радиационного обследования было проведено 4766 измерений МАЭД и удельной активности радионуклидов в 29 пробах почвы.

Результаты измерения МАЭД представлены на рис. 4, 5 и в табл. 2, 3.

Рис. 2. Район площадки стволов шахт 19РЭШ, 13К и 20Р
Fig. 2. Site area of mine shafts 19RESh, 13K and 20R

Рис. 3. Очистные сооружения объекта
Fig. 3. Facility treatment plant

Таблица 1

Характеристика участков территории в районе рудника № 6
Characteristics of the land plots in the area of mine No. 6

Территория	Состояние территории
Район стволов шахты 20В	Территория захламлена бытовым мусором, железобетонными конструкциями и скелетами животных. Имеются остатки от сооружений. На западной части расположены отвалы горных пород.
Район площадки стволов шахт 19РЭШ, 13К и 20Р	Территория захламлена бытовым и строительным мусором, железобетонными конструкциями.
Район очистных сооружений	Нижняя часть склона. Поверхность ровная, покрытая густой травой. Используется для выпаса скота.

Параметры распределений МАЭД на различных территориях представлены в табл. 2.

Ниже представлены результаты статистического распределения значений МАЭД с частотой проявления в районах стволов шахты 20В (рис. 5а), площадки стволов шахт 19РЭШ, 13К и 20Р (рис. 5б), а также очистных сооружений (рис. 5в).

Из-за наличия на исследуемой территории участков с признаками антропогенной деятельности, приведшей к радиационному загрязнению, значения МАЭД варьируют в широком диапазоне – от 0,1 до 4,9 мкЗв/ч:

– В районе стволов шахты 20В значения МАЭД находятся в основном в диапазоне от 0,1 до 0,4 мкЗв/ч.

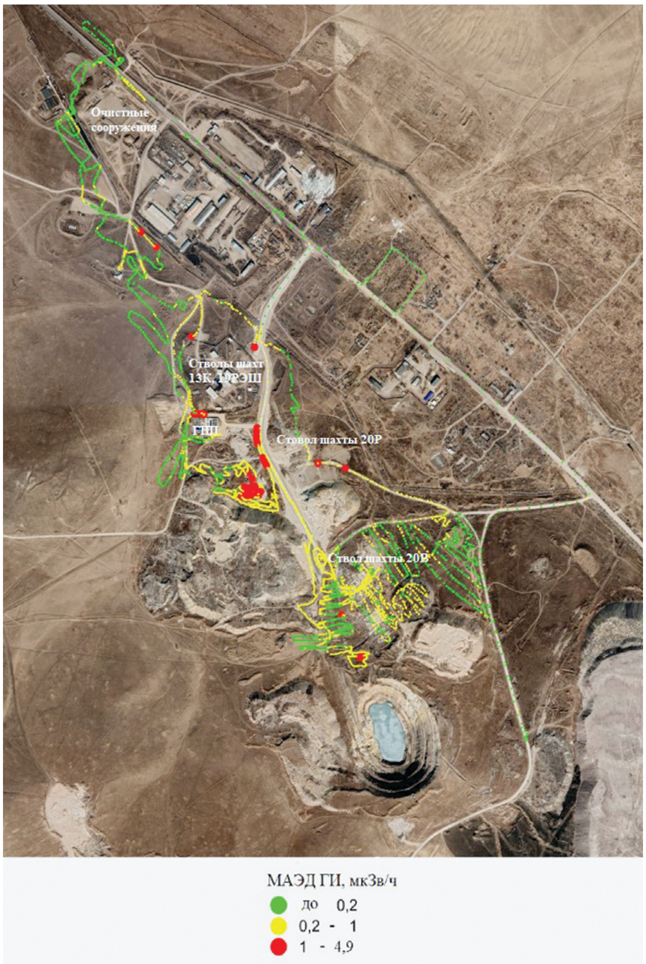


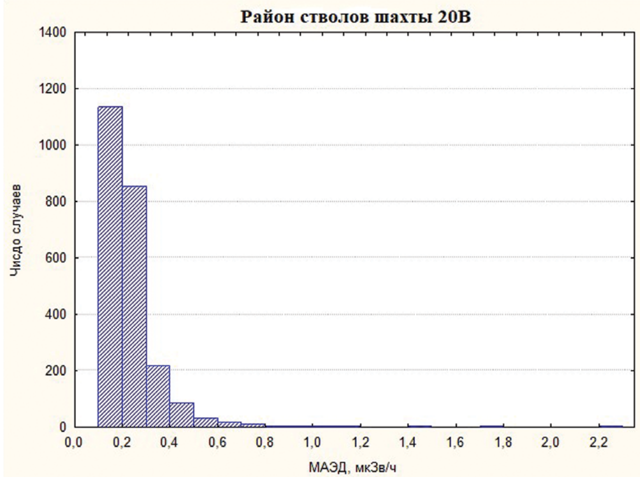
Рис. 4. Значения МАЭД в районе рудника № 6
Fig. 4. ADER values in the area of mine No

Таблица 2
Значения мощности дозы гамма-излучения в районе рудника № 6
Gamma dose rate values in the area of mine No. 6

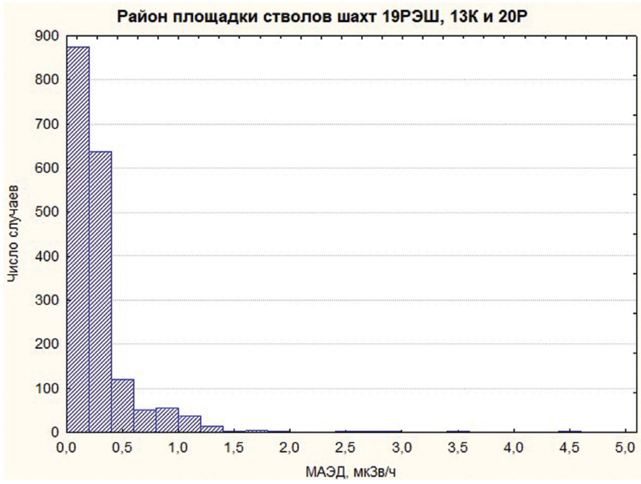
Территория	Количество измерений	Параметры распределения МАЭД, мкЗв/ч			
		Среднее	Медиана	Диапазон варьирования	Стандартное отклонение
Район очистных сооружений	582	0,16	0,14	0,10–1,1	0,070
Район стволов шахты 20В	2364	0,24	0,20	0,11–2,3	0,12
Район площадки стволов шахт 19РЭШ, 13К и 20Р	1820	0,33	0,20	0,12–4,9	0,42

Максимальные значения зафиксированы на участке, расположенном в южной части территории, и вблизи отвалов (до 2,3 мкЗв/ч).

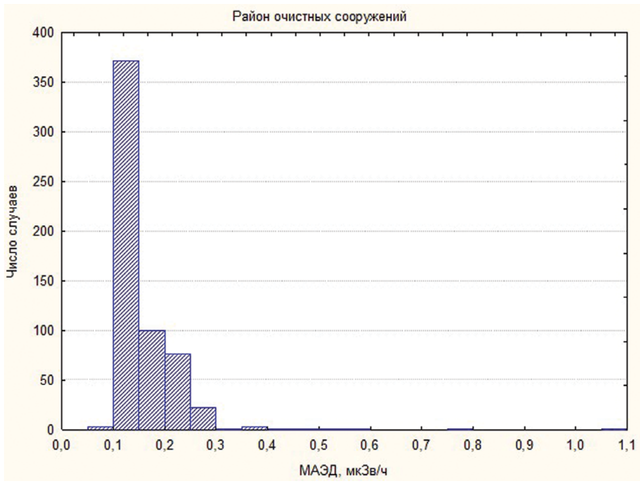
– В районе площадки стволов шахт 19РЭШ, 13К и 20Р максимальные значения МАЭД – до 4,9 мкЗв/ч – наблюдаются вдоль дорог, у отвалов горных пород и у главной понизительной подстанции.
– В районе очистных сооружений значения МАЭД в основном не превышают 0,25 мкЗв/ч. Максимальные значения – до 0,4 мкЗв/ч – имели место на двух небольших по площади участках в южной части территории вдоль дороги.



а



б



в

Рис. 5. Распределение значений МАЭД и частота их проявлений
Fig. 5. Distribution of ADER values and the frequency of their manifestations

Среднее значение МАЭД на территориях, не подвергшихся техногенному загрязнению, составляет 0,14±0,02 мкЗв/ч. Эта величина принята в качестве фонового значения для данной местности.

На участках территории с техногенным загрязнением удельная активность ^{238}U, ^{235}U, ^{226}Ra, ^{232}Th и ^{210}Pb до 7 раз выше фоновых значений, а удельная активность ^{210}Po – более 10 раз (табл. 3).

Таблица 3

Диапазоны варьирования удельной активности радионуклидов в почве в районе рудника вне отвалов горных пород

Ranges of variation of specific activity of radionuclides in the soil in the mine area outside the rock dumps

Территория	Диапазон варьирования удельной активности радионуклидов, Бк/кг							
	^{238}U	^{226}Ra	^{235}U	^{210}Pb	^{210}Po	^{232}Th	^{40}K	^{137}Cs
Район стволов шахты 20В	38–300	33–240	2,9–30	56–360	32–410	46–170	530–880	0,7–2,8
Район площадки стволов шахт 19РЭШ, 13К и 20Р	27–240	26–170	2,6–19	31–190	17–220	36–96	480–1000	0,5–11
Район очистных сооружений	38–230	44–220	3,3–17	60–400	45–230	40–56	490–800	2,5–5,9
Фоновые территории	70±20	38±15	3,6±1,1	68±30	72±30	41±3	610±100	4,4±1,0

Таблица 4

Дозы облучения биообъектов (вне отвалов горных пород) в районе рудника № 6

Doses of exposure to bio-objects (outside the rock dumps) in the area of mine No. 6

Референтный биообъект	Мощность дозы облучения, мГр/сут			Радиационный экологический риск
	Внешнее облучение	Внутреннее облучение	Суммарная	
Район стволов шахты 20В				
Травянистые растения	$(2,7–19)\times10^{-4}$	$(8,4–56)\times10^{-4}$	$(1,1–7,6)\times10^{-3}$	$(1,1–7,6)\times10^{-4}$
Кустарник	$(2,6–19)\times10^{-4}$	$(8,8–62)\times10^{-4}$	$(1,2–8,1)\times10^{-3}$	$(1,2–8,1)\times10^{-4}$
Почвенный червь	$(7,2–51)\times10^{-4}$	$(1,2–8,4)\times10^{-3}$	$(1,9–13,6)\times10^{-3}$	$(1,9–13,6)\times10^{-4}$
Мышевидные грызуны	$(6,8–49)\times10^{-4}$	$(3,3–23)\times10^{-4}$	$(1,0–7,2)\times10^{-3}$	$(1,0–7,2)\times10^{-3}$
Район площадки стволов шахт 19РЭШ, 13К и 20Р				
Травянистые растения	$(2,1–14)\times10^{-4}$	$(7,1–41)\times10^{-4}$	$(9,2–55)\times10^{-4}$	$(0,9–5,5)\times10^{-4}$
Кустарник	$(2,1–14)\times10^{-4}$	$(5,2–39)\times10^{-4}$	$(7,4–53)\times10^{-4}$	$(0,74–5,3)\times10^{-4}$
Почвенный червь	$(5,7–37)\times10^{-4}$	$(9,6–62)\times10^{-4}$	$(1,5–9,9)\times10^{-3}$	$(1,5–9,9)\times10^{-4}$
Мышевидные грызуны	$(5,4–36)\times10^{-4}$	$(2,6–17)\times10^{-4}$	$(8,0–53)\times10^{-4}$	$(0,8–5,3)\times10^{-3}$
Район очистных сооружений				
Травянистые растения	$(3,5–18)\times10^{-4}$	$(9,7–46)\times10^{-4}$	$(1,3–64)\times10^{-4}$	$(0,13–6,4)\times10^{-4}$
Кустарник	$(3,5–18)\times10^{-4}$	$(9,0–45)\times10^{-4}$	$(1,3–6,2)\times10^{-3}$	$(0,13–6,2)\times10^{-4}$
Почвенный червь	$(9,4–47)\times10^{-4}$	$(1,5–7,6)\times10^{-3}$	$(2,5–12,3)\times10^{-3}$	$(2,5–12,3)\times10^{-4}$
Мышевидные грызуны	$(9,0–45)\times10^{-4}$	$(4,2–21)\times10^{-4}$	$(1,3–6,6)\times10^{-3}$	$(1,3–6,6)\times10^{-3}$

По значениям удельной активности природных радионуклидов в пробах, почвы отобранные вне отвалов горных пород, не классифицируются как радиоактивные отходы. Значение суммы отношения удельной активности радионуклидов к критериям отнесения к твердым радиоактивным отходам[4] варьирует от 0,1 на фоновых территориях, до 0,62 на территориях, имеющих техногенное загрязнение.

Для оценки доз облучения биообъектов в качестве референсных были выбраны мышевидные грызуны (наземные млекопитающие), почвенные черви, травянистая растительность и кустарники.

Дозы облучения наземных биообъектов оценивались на основании допущения об их постоянном нахождении на исследуемой территории. Рассчитывались следующие компоненты дозы: внутреннее облучение от инкорпорированных радионуклидов, внешнее облучение от подстилающей поверхности (почвы).

Результаты оценки доз представлены в табл. 4.

В качестве границ безопасного уровня радиационного воздействия на биообъекты (БУОБ) принимаются значения мощности дозы хронического облучения, равные 1,0 мГр/сут для млекопитающих, позвоночных животных и сосны обыкновенной и 10 мГр/сут для растений (кроме сосны обыкновенной) и беспозвоночных животных.

Оцененные значения мощности дозы облучения биообъектов ниже 10 % от значений БУОБ. При таких значениях мощности дозы отсутствуют сведения о статистически значимых детерминированных эффектах воздействия ионизирующего излучения на заболеваемость, репродукцию и продолжительность жизни рассмотренных видов биообъектов (Публикация 108[5] МКРЗ, Рекомендации Р 52.18.820-2015).

Полученные результаты согласуются с результатами оценок мощности дозы облучения референсных организмов – наземных биообъектов – вблизи рудника № 6 ПАО «ППГХО», приведенными в работе [6].

В отличие от радиационного риска для человека, показатель экологического риска для биообъектов представляет собой безразмерный коэффициент, равный дозе облучения, нормируемой на безопасный для популяции пороговый уровень облучения организмов, а не стохастическую величину (Публикация 108 МКРЗ).

Как следует из данных табл. 4, радиационный экологический риск для рассмотренных наземных биообъектов не превышает 10^{-2} и не отличается от риска на других территориях СЗЗ ПАО «ППГХО» (4.10^{-3}–5.10^{-2} [7]).

Заключение

Обследование, проведенное в 2020 г. на территории в районе рудника № 6 (вне промплощадок объектов), показало, что:

[4] Постановление Правительства РФ от 19 октября 2012 г. N 1069 "О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, критериях отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов".

[Decree of the Government of the Russian Federation dated October 19, 2012, No. 1069 "On the criteria for Classifying Solid, Liquid and Gaseous Waste as Radioactive Waste, the Criteria for Classifying Radioactive Waste as Special Radioactive Waste and Removed Radioactive Waste, and the Criteria for Classifying Removed Radioactive Waste" (as amended and supplemented) (In Russia)].

[5] ICRP, 2008. ICRP Publication 108. Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants //Ann. ICRP. 2008. V. 38, N 4–6. 251 p.

1. Имеются участки с признаками антропогенной деятельности, которая привела к радиационному загрязнению. Вследствие этого значения МАЭД в районе рудника № 6 варьируют в широком диапазоне – от 0,1 до 4,9 мкЗв/ч (при фоновых значениях 0,14±0,02 мкЗв/ч). Максимальные уровни зарегистрированы на территории отвалов пустой породы, расположенных к югу от площадки стволов шахт 19РЭШ и 13К. Высокие значения МАЭД – более 1 мкЗв/ч – имеют место также на отдельных участках вдоль дорог.
2. Проведение гамма-съемки с шагом 5–10 м позволяет обнаружить локальные загрязненные участки небольшой площади со значениями МАЭД, в два и более раз превышающими естественный фон.
3. На участках территории с техногенным загрязнением почвы удельная активность ^{238}U, ^{235}U, ^{226}Ra, ^{232}Th и ^{210}Pb до 7 раз выше фоновых значений, а удельная активность ^{210}Po – до 10 раз. По значениям удельной активности природных радионуклидов почвы, отобранные вне отвалов горных пород, не относятся к радиоактивным отходам.
4. Экологический риск для рассмотренных наземных биообъектов (трава, кустарник, почвенный червь и мышевидные грызуны) не превышает 10^{-2}. Значения мощности дозы облучения ниже 10 % от значений БУОБ. При таких значениях мощности дозы облучения наземных биообъектов отсутствуют сведения о статистически значимых детерминированных эффектах влияния радиации на заболеваемость, репродукцию и продолжительность жизни рассмотренных видов биообъектов [8, 9].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рудник № 6 ППГХО может начать свою работу уже в следующем году // Атомная энергия 2.0. 28 июля 2017. URL: https://www.atomic-energy.ru/news/2017/07/28/78049.
2. Ищукова Л.П., Авдеев Б.В., Губкин Г.Н. Геология Урулюнгуевского рудного района и молибден-урановых месторождений Стрельцовского рудного поля. М.: ЗАО Геоинформмарк, 1998. 526 с.
3. URL: https://priargunsky.armz.ru/ru/newspaper/tenders?id=2&p=1 (дата обращения: 10.04.2023).
4. Новый урановый рудник № 6 ППГХО будет введен в эксплуатацию в 2026 году // Атомная энергия 2.0. 24 сентября 2021. URL: https://www.atomic-energy.ru/news/2021/09/24/117771 (Дата обращения: 10.04.2023).
5. Освоение Аргунского и Жерловского месторождений. Строительство рудника № 6 ПАО «ППГХО», расположенного в Забайкальском крае. Проектная документация. Р.12. Иная документация в случаях, предусмотренных федеральными законами. Подраздел 4 // Проект санитарно-защитной зоны. Текстовая часть. Графическая часть. 100-845-СЗЗ. Т.12.4. 2015.
6. Панченко С.В., Линге И.И., Крышев И.И. и др. Радиоэкологическая обстановка в регионах расположения предприятий Росатома / Под ред. Линге И.И., Крышева И.И. М.: САМ полиграфист, 2015. 296 с.
7. Крышев И.И., Павлова Н.Н., Сазыкина Т.Г., Крышев А.И., Косых И.В., Бурякова А.А., Газиев И.Я. Оценка радиационной безопасности окружающей среды в зоне наблюдения объектов использования атомной энергии // Атомная энергия. 2021. Т.130, №. 2, 2021. С. 111-116.
8. Крышев И.И., Сазыкина Т.Г. Критерии оценки экологического риска. Эколого-геофизические аспекты ядерных аварий. М.: Гидрометеоиздат, 1992. С. 160–168.
9. Ecological Risk Assessment / Ed. Suter G.W. II. CRC Press, 2016. 680 p.

REFERENCES

1. Mine No. 6 of PIMCU May Start Operation as Early as Next Year. Atomic Energy 2.0. July 28, 2017. URL: https://www.atomic-energy.ru/news/2017/07/28/78049 (In Russ.).
2. Ischukova L.P., Avdeyev B.V., Gubkin G.N. Geology of the Urulyunguy Ore Region and the MolybdenumUranium Deposits of the Streltsovsky Ore Field. Moscow Publ., 1998. 526 pp. (In Russ.).
3. URL: https://priargunsky.armz.ru/ru/newspaper/tenders?id=2&p=1 (Date of access: 04.10.2023) (In Russ.).
4. PIMCU›s New Uranium Mine No. 6 Will Be Commissioned in 2026. Atomic Energy 2.0. September 24, 2021 URL: https://www.atomic-energy.ru/news/2021/09/24/117771 (Date of access: 04/10/2023) (In Russ.).
5. Development of the Argunskoye and Zherlovskoye deposits. Construction of Mine No. 6 of PJSC PIMCU, Located in the Trans-Baikal Territory. Project Documentation. Section 12. Other Documentation in Cases Provided for by Federal Laws. Subsection 4. Project of a Health Protection Zone. Text Part. The Graphical Part. 100-845-SZZ. V.12.4. 2015 (In Russ.).
6. Panchenko S.V., Linge I.I., Kryshev I.I. Radioecological Situation in the Regions Where Rosatom Enterprises Are Located. Ed. Linge I.I., Kryshev I.I. Moscow Publ., 2015. 296 p. (In Russ.).
7. Kryshev I.I., Pavlova N.N., Sazykina T.G., Kryshev A.I., Kosykh I.V., Buryakova A.A., Gaziyev I.Ya. Assessment of Radiation Safety of the Environment in the Supervision Area of Nuclear Facilities. Atomic Energy. 2021;130;2:111-116 (In Russ.).
8. Kryshev I.I., Sazykina T.G. Criteria for Assessing Environmental Risk. Ecological and Geophysical Aspects of Nuclear Accidents. Moscow, Gidrometeoizdat Publ., 1992. P. 160–168 (In Russ.).
9. Ecological Risk Assessment. Ed. Suter G.W. II. CRC Press, 2016. 680 p.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование работы осуществлялось по Государственному контракту №10.002.19.2 с Федеральным медико-биологическим агентством в рамках реализации Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016-2020 годы и на период до 2030 года».

Участие авторов. Н.К. Шандала – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи. Ю.В. Гущина – написание и научное редактирование текста статьи. А.В. Титов – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи. Ю.С. Бельских – проведение полевых исследований, статистическая обработка данных. В.А. Серегин – сбор материала, статистическая обработка данных. Т.А. Дороньева – выполнение лабораторных экспериментов. Д.В. Исаев – проведение полевых исследований, статистическая обработка данных. В.Г. Старинский – сбор материала, статистическая обработка данных. А.А. Шитова – выполнение лабораторных экспериментов.

Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

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

Financing. Financing of the work was carried out under State Contract No. 10.002.19.2 with the Federal Biomedical Agency as part of the implementation of the Federal Target Program "Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016-2020 and for the period up to 2030".

Contribution. N.K. Shandala – development of the concept and design of the study, writing the text of the article. Yu.V. Gushchina – writing and scientific editing of the text of the article. A.V. Titov – development of the concept and design of the study, writing the text of the article.
Yu.S. Belskikh – conducting field research, statistical data processing.
V.A. Seregin – collecting material, statistical data processing. T.A. Doroneva – performing laboratory experiments. D.V. Isaev – conducting field research, statistical data processing. V.G. Starinsky – collecting material, statistical data processing. A.A. Shitova – performing laboratory experiments.

Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-34-37

А.А. Косенков

КОГДА КРИСТАЛЛИЗОВАННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ МОЖЕТ БЫТЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНО «НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ» ЛИЧНОСТНЫМ КАЧЕСТВОМ ОПЕРАТОРОВ

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

Контактное лицо: Александр Александрович Косенков, e-mail: kossenkov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Обсуждение случая противоположно направленных влияний показателей кристаллизованного и флюидного интеллекта в решающем правиле, предназначенном для прогнозирования профессиональной успешности операторов блочного щита управления (БЩУ) атомных электростанций (АЭС).
Материал и методы: Анализируются результаты обследования операторов БЩУ трех атомных станций, работавших в штатном режиме эксплуатации. Из их числа в результате экспертной оценки с применением метода ранжирования были сформированы группы наиболее и наименее успешных операторов. Все операторы прошли психодиагностическое обследование с использованием методики многостороннего исследования личности (ММИЛ), 16-факторного личностного опросника (16-ФЛО) и теста «прогрессивные матрицы» Равена в условиях дефицита времени. Для получения наилучшего линейного дискриминатора, позволяющего прогнозировать профессиональную успешность операторов БЩУ на основе результатов психодиагностического тестирования, был применен метод канонического корреляционного анализа.
Результаты: По результатам экспертной оценки были выделены группы операторов с наибольшей и наименьшей профессиональной успешностью. После обработки данных с помощью канонического корреляционного анализа было получено решающее правило, позволяющее прогнозировать профессиональную успешность операторов на основе системы признаков (значений психодиагностических показателей, умноженных на коэффициенты). Неожиданным явилось то, что высокие значения по фактору «B» 16-ФЛО оказались «вредными» для прогноза профессиональной успешности, то есть повышали вероятность отнесения оператора к группе наименее успешных специалистов.
Заключение: Фактор «B» 16-ФЛО рассматривался как инструмент для оценки преимущественно кристаллизованного, а тест Равена – флюидного интеллекта. При этом не существует методик, позволяющих измерять данные показатели в чистом виде. Учитывая это, автор полагает, что истинная роль фактора «B» в решающем правиле не отражала нежелательность у операторов БЩУ развитого кристаллизованного интеллекта. Наиболее вероятно, что его противопоставление «желательному» показателю (числу правильно решенных задач теста Равена) позволяло выделить роль именно флюидного интеллекта (либо каких-либо его аспектов более низкого уровня), как качества, профессионально важного для конкретной операторской деятельности.

Ключевые слова: *операторы АЭС, кристаллизованный интеллект, флюидный интеллект, психодиагностика, тест Равена, 16-ФЛО, фактор B, прогнозирование профессиональной успешности, канонический корреляционный анализ, экспертная оценка*

Для цитирования: Косенков А.А. Когда кристаллизованный интеллект может быть профессионально «нежелательным» личностным качеством операторов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 34–37. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-34-37

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-34-37

A.A. Kosenkov

When the Factor of Crystallized Intelligence Can Be a Professionally "Undesirable" Personal Quality of Operators

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

Contact person: A.A. Kosenkov, e-mail: kossenkov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To discuss the case of oppositely directed influences of the indicators of crystallized and fluid intelligence in the decisive rule designed to predict the professional success of the nuclear power plants (NPPs) operators.
Material and methods: This paper analyzes the results of psychodiagnostic examinations of operators of main control rooms (MCR) of NPPs that functioned under normal conditions. All individuals were administered the J. Raven's "Progressive matrices", the Russian language adaptation of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) and the Sixteen Personality Factor Questionnaire (16PF, form A). A cross-expert review using the ranking method revealed two groups of operators with relatively higher and lower levels of professional success. The method of canonical correlation analysis has been used to obtain the best linear discriminator for predicting the professional success of MCR operators based on indicators of psychodiagnostic tests.
Results: Based on the results of the expert assessment, two groups of operators with the highest and lowest professional success were identified. Decisive rule were obtained that make it possible to predict the professional success of operators based on a system of signs (values of the psychodiagnostic tests scales multiplied by coefficients) after the data processing using canonical correlation analysis. Unexpected result was that the high values of 16PF factor «B» turned out to be «undesirable» for the prediction of professional success, that is, these values increased the probability of assigning the operator to the group of the lowest successful specialists.
Conclusion: Factor «B» of 16PF was considered as a tool for assessing predominantly crystallized intelligence, and the Raven's test – for the fluid one. At the same time, there are no methods that allow measuring these indicators in their purest form. Taking this fact into account,

the author believes that the true role of factor B in the decisive rule did not reflect the undesirability of advanced crystallized intelligence among MCR operators. It is most likely that its opposition to the «desirable» indicator (the number of correctly solved tasks of the Raven's test) made it possible to single out the role of fluid intelligence (or some of its lower-level aspects) as a professionally important quality for the particular operator activity.

Key words: *NPP operators, crystallized intelligence, fluid intelligence, psychodiagnostics, Raven's test, 16PF, factor B, professional success prediction, canonical correlation analysis, expert evaluation*

For citation: Kosenkov AA. When the Factor of Crystallized Intelligence Can Be a Professionally "Undesirable" Personal Quality of Operators. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):34–37. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-34-37

Введение

Методы многомерного статистического анализа являются важными инструментами в психофизиологии и психологии труда [1-3], в частности для математической обработки результатов исследований, имеющих в своей основе профессиографические цели. Например, использование таких инструментов позволяет сократить число исходных переменных на основе их классификации и определения структуры взаимосвязей между ними (факторный анализ), либо разработать решающее правило, позволяющее прогнозировать профессиональную успешность сотрудников с целью профессионального отбора и профориентации (метод канонических корреляций).

Однако даже при тщательной подготовке к исследованию, включающей анализ деятельности персонала и подбор методик, адекватно отражающих профессионально важные качества, сложность интерпретации полученных интегральных показателей может существенно различаться. Пример, иллюстрирующий получение простых для понимания производных показателей был изложен автором ранее [4]; в работе были получены легко узнаваемые факторы экстраверсии и флюидного интеллекта, имевшие статистически значимую связь с успешностью профессиональной деятельности операторов АЭС.

В настоящей статье с позиций психологии труда и когнитивной психологии рассматривается парадоксальный на первый взгляд результат исследования, полученный при разработке линейного дискриминатора, позволяющего прогнозировать успешность профессиональной деятельности оперативного персонала блочного щита управления (БЩУ) АЭС на основе показателей психодиагностических методик. Противоречие ожидаемому результату заключалось в том, что показатели «число правильных решений» в тесте Равена с одной стороны и 16-ФЛО (фактор «В») с другой стороны вошли в формулу с противоположным знаком.

Материал и методы

Операторы БЩУ трех атомных станций, работавших в штатном режиме эксплуатации, прошли психодиагностическое обследование с использованием методики многостороннего исследования личности (ММИЛ), 16-факторного личностного опросника Кэттела (16-ФЛО, форма А) и теста «прогрессивные матрицы» Равена в условиях дефицита времени (на выполнение интеллектуальных задач было отведено 20 минут). Обсуждаемые в данной статье показатели, основанные на результатах решения логических задач, относятся к двум основным факторам интеллектуальных способностей, которые выделил Рэймонд Кэттел (Raymond Cattell), флюидному и кристаллизованному интеллекту [5].

Из числа операторов в результате экспертной оценки с применением метода ранжирования были сформированы группы наиболее (n=33) и наименее (n=23) успешных операторов. В качестве экспертов выступали другие сотрудники АЭС, которые постоянно взаимодействовали с оцениваемыми операторами, а именно: их руководители, коллеги по работе на БЩУ, а также представители смежных подразделений. Процедура экспертной оценки была комбинированной и проводилась в два этапа. На первом этапе эксперт работал со списками операторов отдельно по каждой должности, в которых он оценивал их профессиональные знания и навыки, способность работы в сложных (нестандартных и потенциально аварийных) ситуациях и «характер», то есть личностные качества, которые способствуют или мешают эффективному сотрудничеству. Второй этап заключался в ранжировании операторов каждой из должностей по интегральному признаку успешности профессиональной деятельности. В группы наиболее и наименее успешных операторов были включены те их них, которые получили соответствующие и непротиворечивые оценки по результатам опроса всех экспертов. Для получения наилучшего линейного дискриминатора, позволяющего прогнозировать профессиональную успешность операторов БЩУ на основе показателей психодиагностических тестов, был применен метод канонического корреляционного анализа с использованием статистического пакета BMDP (Bio-Medical Data Package).

Результаты и обсуждение

Лучшие операторы статистически значимо отличались от худших по обоим учитываемым показателям теста Равена: они правильно решили большее задач за 20 мин, а процент ошибок у них был ниже (табл. 1).

Таблица 1

Усредненные значения показателей тестов интеллекта в группах наиболее и наименее успешных операторов БЩУ (значения фактора «В» 16-ФЛО приведены в «сырых» баллах)

Average values of the intelligence tests scores in the groups of the most and least successful main control rooms' operators (the values of the 16PF factor B are given in «raw» scores)

№	Показатель	Тест	Наиболее успешные $\bar{x} \pm \delta$	Наименее успешные $\bar{x} \pm \delta$	Уровень значимости, p
1	Фактор «В», B(C)	16-ФЛО	8,55±2,22	8,26±2,32	–
2	Число правильных решений, Пр(R)	Тест Равена	45,21±7,11	37,39±8,86	< 0,01
3	Процент ошибок, % ош(R)		9,94±9,09	18,84±13,45	< 0,05

Примечание: * значения фактора В 16-ФЛО приведены в «сырых» баллах

В то же время из приведенных результатов следует, что работа на БЩУ предъявляет к операторам достаточно строгие требования к развитию кристаллизованного интеллекта (фактор «В» 16-ФЛО); значения по этому показателю в группах, полярных по признаку профессиональной успешности практически не различались.

В связи с этим неожиданными для автора выглядят результаты канонического корреляционного анализа, имевшего цель построения решающего правила для прогнозирования успешности профессиональной деятельности операторов БЩУ по результатам психодиагностического тестирования. С помощью этого метода был получен наилучший дискриминатор или интегральный психодиагностический критерий разделения (ИПКР) наиболее и наименее успешных операторов БЩУ.

Как видно из формулы (1), число правильных решений теста Равена с одной стороны и процент ошибочных решений этого теста и фактор «B» 16-ФЛО с другой стороны вошли в нее с противоположными знаками.

$$\begin{aligned}ИПКР = Const &- 0{,}1\times Hs(M) + 0{,}18\times Hy(M) + \\ &+ 0{,}15\times Pd(M) + 0{,}16\times Ma(M) + 0{,}2\times B(C) - \\ &- 0{,}18\times G(C) - 0{,}32\times I(C) - 0{,}09\times M(C) - \\ &- 0{,}15\times Q2(C) - 0{,}1\times Пр(R) + 0{,}07 \times Ош(R)\end{aligned} \quad (1)$$

где Const – константа, а индексы (M), (C) и (R) обозначают принадлежность показателя соответственно к психодиагностическим тестам ММИЛ, 16-ФЛО и «прогрессивные матрицы» Равена. Для вошедших в формулу шкал ММИЛ и 16-ФЛО приводятся варианты их названий, предложенные автором концепции психической адаптации Ф.Б. Березиным [6]. Шкалы ММИЛ: Hs(M) – шкала 1, соматизация тревоги, Hy(M) – шкала 3, вытеснение факторов, вызывающих тревогу, Pd(M) – шкала 4, реализация эмоциональной напряженности в непосредственном поведении, Ma(M) – шкала 9, отрицание тревоги, гипоманиакальные тенденции. Для первичных факторов 16-ФЛО приведены названия верхних полюсов (высокие значения): B(C) – «B» – высокий интеллект, «G» – сила супер-эго (ответственность, добросовестность), «I» – воображение (склонность полагаться на воображение), «M» – «Афины» (индивидуализм, свободомыслие), «Q2» – высокая самодостаточность (ориентировка на собственные критерии). Полные названия показателей теста Равена приведены в табл. 1.

Среднее значение ИПКР для наиболее успешных операторов БЩУ равнялась –1,48, а для наименее успешных – +2,14. Как и ожидалось, высокие значения по показателю «число правильных решений» теста Равена повышали вероятность отнесения оператора к группе наиболее успешных, а по «проценту ошибок» – к группе наименее успешных операторов БЩУ. Неожиданным оказалось то, что фактор «B» 16-ФЛО (число правильно решенных входящих в него логических задач), также как и «Процент ошибок» теста Равена вошел в формулу (1) с положительным знаком. Это означает, что высокие значения по этому показателю увеличивают вероятность неблагоприятного прогноза профессиональной успешности для работы в должности операторов БЩУ.

Однако простая гипотеза о том, что высокое значение по фактору «B» является профессионально «вредным» показателем для операторов БЩУ АЭС, не выдерживает критики даже при поверхностном рассмотрении, учитывая тот факт, что группы наиболее и наименее успешных операторов продемонстрировали практически одинаковые и высокие результаты по этому показателю. По-видимому, психологические параметры, вошедшие в формулу для расчета линейного дискриминатора, следует рассматривать не изолированно, а в их соотношении; особенно это касается родственных показателей, отражающих различные аспекты одного и того же предмета исследования, в данном случае – интеллектуальных особенностей операторов БЩУ АЭС.

Заключение

Тест Равена рассматривался как инструмент для оценки преимущественно флюидного [7, 8], а фактор «B» 16-ФЛО – кристаллизованного интеллекта [9]. Если флюидный интеллект относительно независим от опыта и уровня образования и определяется способностью к решению новых задач, то в основе кристаллизованного интеллекта лежат опыт и знания, а также способность их применять на практике [10, 11]. Следует отметить, что не существует методик, позволяющих измерять данные показатели в чистом виде, в частности, между показателями «число правильно решенных задач» в тестах Равена и 16-ФЛО регистрируется устойчивая статистически значимая положительная корреляционная связь. Учитывая это, а также высокие значения фактора «B» в обеих группах, можно предположить, что способность усваивать и адекватно использовать алгоритмы действий для решения различных (в том числе – профессиональных) задач является необходимым условием для работы на БЩУ АЭС. При этом для выполнения операторских функций на самом высоком уровне требуется обладание рядом других индивидуально-личностных особенностей, включая способность к решению новых и нестандартных задач.

Таким образом, истинная роль фактора «B» в решающем правиле не отражала нежелательности у операторов БЩУ развитого кристаллизованного интеллекта. Наиболее вероятно, что его противопоставление «желательному» показателю (числу правильно решенных задач теста Равена) позволило выделить роль именно флюидного интеллекта (либо некоторых его аспектов более низкого уровня), как качества, профессионально важного для конкретной операторской деятельности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мельников В.М., Ямпольский Л.Т. Введение в экспериментальную психологию личности. М.: Просвещение, 1985. 319 с.
2. Бобров А.Ф. Информационные технологии в медицине труда // Медицина труда и промышленная экология. 2003. № 9. С. 20-26.
3. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов. М.: Флинта, 2003. 336 с.
4. Косенков А.А. Соотношение уровней экстраверсии и флюидного интеллекта как предиктор профессиональной успешности операторов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 5. С. 18-22. DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-5-18-22.
5. Cattell R.B., Horn J.L. A Check on the Theory of Fluid and Crystalized Intelligence with Descriptions of New Subtest Designs // Journal of Educational Measurement. 1978. No. 15. P. 139-164.
6. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. М.: Березин Феликс Борисович, 2011. 320 с.
7. Ржанова И.Е., Бритова В.С., Алексеева О.С., Бурдукова Ю.А. Флюидный интеллект: обзор зарубежных исследований // Клиническая и специальная психология. 2018. Т.7, № 4. С. 19–43. DOI: 10.17759/psyclin.2018070402. https://psyjournals.ru/journals/cpse/archive/2018_n4/cpse_2018_n4_Rzhanova_et_al.pdf (Дата обращения: 07.04.2023).
8. Гаврилова Е.В. Индивидуальные различия в лингвистических способностях и их связь с флюидным и кристаллизованным интеллектом // Современная зарубежная психология. 2018. Т.7, № 2. С. 16–27. DOI:10.17759/jmfp.2018070202.
9. Выбойщик И.В. Личностный многофакторный опросник Р. Кэттелла: Учебное пособие / Под ред. Выбойщика И.В.,

Шакуровой З.А.. Челябинск: ЮУрГУ, 2000. 54 с.
10. Horn J.L. Intelligence—Why It Grows, Why It Declines // Human Intelligence. Routledge. P. 53–74. DOI:10.1201/9780429337680-5.
11. Лаптева Е.М. Современные исследования кристаллизованного интеллекта: методы диагностики и связи с когнитивными и личностными переменными // Вестник ЮУрГУ. 2017. Т.10, № 4. С. 56–67. DOI:10.14529/psy170406.

REFERENCES

1. Melnikov V.M., Yampolsky L.T. Introduction To Experimental Psychology of Personality. Moscow, Prosveshcheniye Publ., 1985. 319 p. (In Russ.).
2. Bobrov A.F. Information Technologies in Industrial Medicine. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya* = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2003;9:20-26 (In Russ.).
3. Ermolayev O.Yu. Mathematical Statistics for Psychologists. Textbook. Moscow, Flinta Publ., 2003 336 p. (In Russ.).
4. Kosenkov A.A. The Ratio of the Extraversion and Fluid Intelligence Levels as a Predictor of the Operators' Successful Professional Activity. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation. 2021,66;5:18-22 (In Russ.). DOI:10.12737/1024-6177-2021-66-5-18-22.
5. Cattell R.B., Horn J.L. A Check on the Theory of Fluid and Crystalized Intelligence with Descriptions of New Subtest Designs. Journal of Educational Measurement. 1978;15:139-164.
6. Berezin F.B., Miroshnikov M.P., Sokolova E.D. Method of Multilateral Study of Personality. Structure, Basis of Interpretation, Some Areas of Application. Moscow, Berezin Feliks Borisovich Publ., 2011. 320 p. (In Russ.).
7. Rzhanova I.E., Britova V.S., Alekseyeva O.S., Burdukova Yu.A. Fluid Intelligence: Review of Foreign Studies. *Klinicheskaya i Spetsial'naya Psikhologiya* = Clinical Psychology and Special Education. 2018;7;4:19–43 (In Russ.). DOI:10.17759/psycljn.2018070402.
8. Gavrilova E.V. Individual Differences in Foreign Language Aptitude and Its Relation to Fluid and Crystallized Intelligence. Journal of Modern Foreign Psychology, 2018;7;2:16-27 (In Russ.).
9. Vyboyshchik I.V., Shakurova Z.A. Cattell's Personal Multifactorial Questionnaire. Chelyabinsk Publ., 2000. 54 p. (In Russ.).
10. Horn J.L. Intelligence—Why It Grows, Why It Declines. Human Intelligence. Routledge. P. 53–74. DOI:10.1201/9780429337680-5.
11. Lapteva E.M. Modern Studies of the Crystallized Intelligence: Diagnostic Tools and Associations with the Personality Variables. Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology. 2017;10;4:56–67 (In Russ.) DOI:10.14529/psy170406.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с одним автором.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with one participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-38-43

С.А. Рыжов[1, 2, 3], Б.Я. Наркевич[1, 4], А.В. Водоватов[5, 6]

К ВОПРОСУ ОБ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ТЕРМИНОВ «ПРЕДЕЛ ДОЗЫ» И «РАДИАЦИОННАЯ АВАРИЯ» ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ НОРМ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

[1] Ассоциация медицинских физиков России, Москва

[2] Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

[3] Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, Москва

[4] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

[5] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены им. профессора П.В. Рамзаева Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

[6] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Борис Ярославович Наркевич, e-mail: narvik@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ существующей в НРБ-99/2009 и предложенной в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» трактовок терминов «предел дозы» и «радиационная авария» при разработке новой версии этого нормативного документа.

Материал и методы: Рассмотрены особенности интерпретации указанных терминов как в НРБ-99/2009, так и в ряде отечественных и международных справочников и глоссариев по радиационной безопасности, в том числе и предложения, опубликованные в № 4 журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» за 2023 год.

Результаты: Предложенная в указанном журнале интерпретация численных значений пределов дозы представляется мало обоснованной, тогда как традиционная их трактовка остается более предпочтительной. Дополнение понятия радиационной аварии термином «аварийная ситуация» с собственным его разъяснением авторами статьи противоречит рекомендациям МАГАТЭ. Показана необходимость учета специфики радиационных аварий в медицине при интерпретации термина «радиационная авария».

Выводы: 1. Отсутствует необходимость пересмотра традиционной трактовки численных значений пределов дозы. 2. Существующую в НРБ-99/2009 формулировку понятия радиационной аварии целесообразно заменить на формулировку того же понятия из глоссария МАГАТЭ по радиационной безопасности. 3. С учетом необходимости правильной интерпретации понятия радиационной аварии в медицине в новую версию НРБ следует добавить термины «радиационный инцидент», «непреднамеренное (аварийное) медицинское облучение» и «радиационное происшествие» с соответствующими их расшифровками.

Ключевые слова: *нормы радиационной безопасности, предел дозы, радиационная авария, интерпретация терминов, радиационный инцидент, радиационное происшествие, непреднамеренное (аварийное) медицинское облучение*

Для цитирования: Рыжов С.А., Наркевич Б.Я., Водоватов А.В. К вопросу об интерпретации терминов «предел дозы» и «радиационная авария» при разработке новых норм радиационной безопасности. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 38–43. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-38-43

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-38-43

S.A. Ryzhov[1,2,3], B.Ya. Narkevich[1,4] , A.V. Vodovatov[5,6]

To the Question of the Interpretation of the Terms “Dose Limit” and “Radiation Accident” in the Development of New Norms of Radiation Safety

[1] Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia

[2] Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

[3] Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

[4] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

[5] P.V. Ramzaev Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint-Petersburg, Russia

[6] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Contact persons: Boris Yaroslavovich Narkevich, e-mail: narvik@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To analyze the existing in NRB-99/2009 and proposed in the journal “Medical Radiology and Radiation Safety” interpretations of the terms “dose limit” and “radiation accident” when developing a new version of this regulatory document.

Material and methods: The features of the interpretation of these terms are considered both in NRB-99/2009 and in a number of domestic and international reference books and glossaries on radiation safety, including proposals published in No. 4 of the journal “Medical Radiology and Radiation Safety” for 2023.

Results: The interpretation of the numerical values of the dose limits proposed in the indicated journal seems to be poorly substantiated, while their traditional interpretation remains more preferable. The addition of the concept of a radiation accident with the term “emergency” with its own explanation by the authors of the article contradicts the recommendations of the IAEA. The necessity of taking into account the specifics of radiation accidents in medicine when interpreting the term “radiation accident” is shown.
Conclusions: 1. There is no need to revise the traditional interpretation of the numerical values of dose limits. 2. It is expedient to replace the wording of the concept of a radiation accident existing in NRB-99/2009 with the wording of the same concept from the IAEA glossary on radiation safety. 3. Taking into account the need for a correct interpretation of the concept of a radiation accident in medicine, the terms “radiation incident”, “unintentional (accidental) medical exposure” and “radiation accident” with their corresponding interpretations should be added to the new version of the NRB.

Keywords: *radiation safety standards, dose limit, radiation accident, interpretation of terms*

For citation: Ryzhov SA, Narkevich BYa, Vodovatov AV. To the Question of the Interpretation of the Terms “Dose Limit” and “Radiation Accident” in the Development of New Norms of Radiation Safety. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):38–43. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-38-43

Введение

Последние несколько лет в Российской Федерации проводится интенсивная подготовка пакета новых нормативных документов по радиационной безопасности, в частности актуализация действующих Норм радиационной безопасности и Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности. В журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» регулярно публикуются предложения ведущих отечественных специалистов по совершенствованию этих основополагающих документов, в том числе и по русскоязычной терминологии в области обеспечения радиационной безопасности. В частности, особый интерес представляют предложения в статье А.В. Симакова и соавт., напечатанной в предыдущем номере журнала [1]. В ней рассмотрена необходимость правильной трактовки понятий «предел дозы» и «радиационная авария» и предложен собственный подход к интерпретации и практическому применению этих важных терминов.

Цель нашего исследования – анализ предложений авторов работы [1] и разработка собственных предложений по интерпретации тех же понятий.

Предел дозы

В Приложении 7 действующей в настоящее время версии НРБ-99/2009 [2] представлена следующая трактовка термина «предел дозы»:

«Предел дозы – значение эффективной или эквивалентной дозы техногенного облучения населения и персонала за счет нормальной эксплуатации радиационного объекта, которое не должно превышаться. Соблюдение предела годовой дозы предотвращает возникновение детерминированных эффектов, а вероятность стохастических эффектов сохраняется при этом на приемлемом уровне».

В табл. 3.1 основного текста НРБ-99/2009 приведены численные значения пределов доз для персонала и населения в следующей форме: 1) Персонал (группа А) – 20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год; 2) Население – 1 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 5 мЗв в год.

Авторы работы [1] указывают, что на практике пределом дозы для персонала обычно считают только 20 мЗв/год, тогда как 50 мЗв/год рассматривается как дополнительное дозовое ограничение. Основываясь на приведенной выше формулировке понятия предела дозы в действующей версии НРБ-99/2009, авторы [1] считают такой поход ошибочным и предлагают считать пределом дозы только 50 мЗв/год, но не 20 мЗв/год. В связи с этим они предлагают следующие формы численных значений пределов дозы: 1) Персонал (группа А) – 50 мЗв/год, но не более 20 мЗв/год в среднем за любые последовательные 5 лет; 2) Население – 5 мЗв/год, но не более 1 мЗв/год в среднем за любые последовательные 5 лет.

Такая интерпретация численных значений пределов дозы в НРБ-99/2009 представляется нам ошибочной по следующим причинам:

Во-первых, авторы работы [1] совершают чисто формальную ошибку, не считая значение 20 мЗв/год пределом дозы. Дело в том, что табл. 3.1. в НРБ-99/2009 имеет заголовок «Основные пределы доз». Это означает, что все без исключения численные значения, указанные в табл. 3.1, являются именно пределами доз, то есть значения 20 мЗв/год для персонала и 1 мЗв/год для населения формально не могут быть охарактеризованы как дозовые ограничения.

Во-вторых, многолетняя широкая практика применения пределов эффективной дозы для персонала показала, что значение предела 20 мЗв/год в среднем за любые последовательные 5 лет имеет несомненный приоритет перед использованием годового предела в 50 мЗв:

- При проектировании радиационной защиты для объектов использования атомной энергии, например радиологических корпусов, конфигурация и толщина защиты рассчитывается исходя именно из норматива 20 мЗв/год, а не 50 мЗв/год, чтобы обеспечить безопасную работу персонала в течение всего многолетнего срока эксплуатации радиационного объекта. При использовании значения 50 мЗв/год любой проект не сможет пройти профильную экспертизу.
- При установлении контрольных уровней профессионального облучения персонала администрация учреждения всегда исходит из более жесткого норматива, то есть исходя из 20 мЗв/год. Например, в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина установлен контрольный уровень по эффективной дозе 10 мЗв/год.
- При планировании тех или иных технологий с применением источников ионизирующих излучений (ИИИ) также исходят из необходимости использования норматива 20 мЗв/год, а не 50 мЗв/год, чтобы обеспечить эксплуатацию не в течение лишь двух лет за пятилетний цикл, а непрерывную работу в течение всего срока эксплуатации технологии.
- В соответствии с нормативным документом [3] работы во вредных условиях труда при воздействии ИИИ более предпочтительны по подклассу 3.2 (вредные условия труда 2-ой степени, от 10 до 20 мЗв/год по эффективной дозе), поскольку они обусловливают возникновение профессиональных заболеваний только легкой степени тяжести, тогда как вредные условия труда подкласса 3.3 (вредные условия труда 3-ей степени, от 20 до 50 мЗв/год) обусловливают развитие профессиональных заболеваний легкой и средней степени тяжести с потерей профессиональной трудоспособности. И опять же

здесь норматив 20 мЗв/год доминирует над нормативом 50 мЗв/год.

- На практике получение работником дозы профессионального облучения свыше контрольного уровня и, тем более, свыше 20 мЗв/год всегда рассматривается как нарушение установленной технологии работ, после чего производят обязательное расследование причин такого нарушения и принимают соответствующие меры по его устранению.

Отсюда можно видеть, что формально оставаясь пределом дозы, норматив 50 мЗв/год фактически превращается в дозовое ограничение, практическая значимость которого минимальна, в результате чего его следует считать лишь вспомогательным.

Результаты анализа годовых эффективных доз облучения персонала показывают, что превышения предела дозы в 20 мЗв в Российской Федерации носят единичный характер и, как правило, ассоциированы с радиационными авариями и/или происшествиями [4, 5]. За период 2016–2021 гг. число таких происшествий находилось на уровне 15–20 случаев в год, при общей численности персонала группы А на уровне 230–260 тыс. чел., составляя тысячные доли процента. Таким образом, целесообразность смягчения, то есть увеличения основного предела дозы отсутствует.

Более того, современные тренды развития международной системы радиационной защиты в большинстве случаев направлены на ужесточение (а не смягчение) требований, в том числе и пределов доз. В качестве примера следует привести рекомендацию МКРЗ по переходу предела эквивалентной дозы в хрусталике глаза от 150 к 20 мЗв/год (снижение в 7,5 раз). При этом отмечается, что изменения в основных пределах доз должны быть основаны на результатах радиационно-эпидемиологических исследований [6].

В связи с этим предложения авторов работы [1] относительно пределов дозы следует считать малообоснованными и поэтому ошибочными, а все численные значения из табл. 3.1. НРБ-99/2009 целесообразно перенести в новую версию НРБ с учетом текущих рекомендаций МАГАТЭ и МКРЗ.

Однако следует отметить, что в ряде стран до настоящего времени не используется предложенный МАГАТЭ и МКРЗ основной предел дозы 20 мЗв/год, принятый в Российской Федерации. В таких случаях действительно обоснованным является использование предела в 50 мЗв, но в течение каждого года эксплуатации, что очевидно приведет к снижению достигнутого уровня радиационной безопасности, а значит подобные предложения требуют отдельного профессионального и широкого обсуждения, а также проведения крупных научных работ в том числе по анализу затрат и выгод от оптимизации радиационной защиты [7]. При этом, как правило, для расчета защиты помимо пределов дозы (dose limits) вводится понятие граничной дозы (dose constraint) и/или коэффициента запаса при проектировании радиационных объектов, как это принято в Российской Федерации. Вероятно, при изменении норм радиационной безопасности следует рассмотреть возможность отказа от использования коэффициентов запаса в пользу учета показателей граничной дозы.

Радиационная авария

В Приложении 7 НРБ-99/2009 [2] понятие радиационной аварии трактуется следующим образом:

«**Радиационная авария** – потеря управления ИИИ, вызванная неисправностью оборудования, неправильными действиями работников (персонала), стихийными бедствиями или иными причинами, которые могли привести или привели к облучению людей выше установленных норм или к радиоактивному загрязнению окружающей среды».

В работе [1] такое определение понятия радиационной аварии подвергается обоснованной критике вследствие того, что оно не охватывает всех возможных ситуаций, связанных с радиационной аварией, то есть не является исчерпывающим. Вполне возможны и реально встречаются ситуации, когда возникают предпосылки к радиационной аварии, но сама радиационная авария не происходит, поскольку предпринимаются меры по устранению этих предпосылок. Чтобы сделать определение понятия радиационной аварии более полным, авторы работы [1] предлагают оставить разъяснение радиационной аварии без изменений, но при этом дополнить его термином «аварийная ситуация» со следующей расшифровкой этого понятия:

«**Аварийная ситуация** – ситуация, возникшая вследствие превышения пределов безопасной эксплуатации, характеризующаяся наличием условий, создающих реальные предпосылки к возможности радиационного воздействия, и которая не привела к облучению людей выше установленных норм и радиоактивному загрязнению окружающей среды, но требует принятия оперативных мер для предотвращения радиационной аварии».

Однако такое дополнение следует признать ошибочным, поскольку термин «аварийная ситуация» относится к так называемым занятым терминам, то есть является омонимом. Дело в том, что в международных рекомендациях и, прежде всего, в глоссариях МАГАТЭ по радиационной безопасности [8, 9] термин «аварийная ситуация» расшифровывается следующим образом:

«**Аварийная ситуация** – нештатная ситуация или нештатное событие, которое требует принятия оперативных мер для смягчения опасности или неблагоприятных последствий для жизни, здоровья людей, имущества и окружающей среды».

Отсюда видно, что трактовка МАГАТЭ понятия аварийной ситуации принципиально отличается трактовки в работе [1], поскольку она характеризует радиационную ситуацию, возникшую уже после произошедшей радиационной аварии, тогда как в [1] – еще до возникновения радиационной аварии.

Чтобы избежать ошибочного использования термина «аварийная ситуация», считаем целесообразным заменить этот термин и его расшифровку в работе [1] на другое понятие, а именно на понятие радиационного инцидента, приведенное в глоссариях [8, 10]:

«**Радиационный инцидент** – любое непреднамеренное или необдуманное событие при использовании источников ионизирующего излучения, которое приводит или может привести к облучению любого человека или окружающей среды за пределами диапазона, обычно ожидаемого для конкретной практики, включая события, возникшие в результате ошибки оператора, отказа оборудования или отказа систем управления, которые требуют расследования».

Радиационный инцидент является более общим понятием, поскольку радиационная авария идентифицируется как уже состоявшееся событие, а радиационный инцидент – как состоявшееся или только как возможное событие. В медицинской радиологии для последней ситуации установлено понятие радиационного инцидента *near-miss* (краткий перевод на русский язык отсутствует). Это незапланированное событие, которое не привело к радиационной аварии, но потенциально могло к ней привести, если бы его не удалось своевременно предотвратить.

Далее, в работе [1] предлагается расшифровку термина «радиационная авария» из Приложения 7 НРБ-99/2009 оставить без изменений и включить его в новую версию НРБ.

Однако необходимо подчеркнуть, что существующая теперь формулировка разъяснения данного термина будет адекватной только для ситуаций в так называемой технической радиологии, то есть в тех отраслях сферы деятельности человека, где ИИИ применяются для решения тех или иных технических задач (промышленность, энергетика, оборона и т.д.), но не позволяет учитывать специфику радиационных аварий в медицине или, точнее, в медицинской радиологии. При этом нужно, чтобы понятие радиационной аварии распространялось не только на персонал медицинских учреждений, но и на пациентов, проходящих те или иные рентгенорадиологические процедуры. Если для персонала трактовки понятий радиационной аварии и радиационного инцидента могут оставаться традиционными, то для пациентов ситуация с радиационными авариями существенно сложнее.

Рассмотрим, в чем состоит специфика радиационных аварий в медицине именно для пациентов.

Во-первых, дозы, получаемые пациентами при рентгенорадиологических процедурах, не нормируются в принципе [2]. Вследствие этого термин «радиационная авария» формально неприменим к медицинскому облучению, поскольку нельзя превысить не установленную норму. Но такой отрицающий подход к аварийному облучению пациентов следует охарактеризовать как недопустимый, так как при большинстве радиационных аварий возникают существенные риски для здоровья пациентов. Поэтому необходимо либо устанавливать нормы для медицинского облучения, что неприемлемо с медицинской точки зрения и противоречит международным рекомендациям и НРБ-99/2009, либо изменять формулировку определения радиационной аварии.

Во-вторых, в медицинской радиологии, точнее в лучевой терапии, радиационной аварией признают не только переоблучение пациентов с возникновением клинически значимых последствий, прежде всего в виде радиационно-индуцированных детерминированных эффектов (поражения кожи, хрусталика глаза, гемопоэза и др.). К радиационным авариям в лучевой терапии относят также и недооблучение пациентов, то есть ситуации, когда реальная доза облучения опухолевого очага настолько ниже запланированной дозы, что это приводит к резкому росту вероятности отсутствия положительного эффекта лечения или к возникновению рецидива заболевания. Такая ситуация представляет собой не меньшую угрозу для жизни и здоровья пациента, чем его переоблучение.

Оба эти фактора обусловливают необходимость изменения формулировки понятия РА, чтобы сделать его пригодным для использования не только в технической, но и в медицинской радиологии.

В работе [11] был проведен анализ степени подобной пригодности для нескольких определений радиационной аварии, приведенных в различных нормативных документах и методических рекомендациях. Был сделан вывод, что наиболее применимой к случаям аварийного медицинского облучения является формулировка, данная МАГАТЭ в стандарте [12]:

«**Радиационная авария** – любое непреднамеренное событие, включая эксплуатационные ошибки, отказы оборудования или другие происшествия, последствия или потенциальные последствия которых не являются пренебрежимо малыми с точки зрения защиты или безопасности».

В данном определении нет указания на необходимость превышения предела дозы, что правильно, но понятие «пренебрежимо малого последствия» неопределенное, субъективное и требует дополнительного разъяснения. Иначе приведенная формулировка может обусловить существенные различия в трактовке и, следовательно, в идентификации и учете аварийных ситуаций. В качестве меры пренебрежимо малого воздействия, по нашему мнению, следует ориентироваться на показатель радиационного риска, превышающий 1×10^{-6}.

Кроме того, в глоссариях МАГАТЭ [8, 9] имеется другое, несколько отличающееся определение радиационной аварии:

«**Радиационная авария** – любое непреднамеренное событие, включая эксплуатационные ошибки, отказы оборудования или другие происшествия, последствия или потенциальные последствия которых не могут игнорироваться с точки зрения защиты или безопасности». К сожалению, данное определение имеет те же недостатки, что и предыдущее.

Таким образом, оба определения МАГАТЭ наиболее универсальны и лучшим образом подходят для описания радиационных аварий как в технике, так и в медицине, однако следует дополнительно разъяснить понятия «пренебрежимо малого последствия» и/или «события, которое нельзя игнорировать» в отношении случаев аварийного медицинского облучения.

С целью такого разъяснения дополнительно к приведенным выше определениям РА МАГАТЭ ввело в терминологическую систему по радиационным авариям понятие непреднамеренного или аварийного медицинского облучения (раздел 3–180 стандарта [13]). Согласно минимально отредактированному нами переводу с английского данная формулировка выглядит следующим образом:

«**Непреднамеренное (аварийное) медицинское облучение** – требующая обязательного расследования ситуация, к которой должны быть отнесены любые терапевтические или диагностические процедуры, проводимые либо не тому пациенту, либо не для той области тела пациента, либо не тем радиофармацевтическим препаратом, либо с разовой или суммарной дозой, существенно отличающейся от запланированной врачом-радиологом, либо приводящая к необоснованным побочным эффектам, а также любые отказы оборудования, сбои, ошибки или другие неожиданные явления с возможностью воздействия на пациента, отличающегося от штатного воздействия при проведении данной терапевтической или диагностической процедуры».

Все эти и другие факторы и причины возникновения аварийного медицинского облучения детализированы и подробно проанализированы в Публикации 105 МКРЗ раздельно для лучевой диагностики, ядерной медицины, лучевой терапии и интервенционной радиологии [14].

Альтернативная система была предложена авторами для рентгеновской компьютерной томографии в работе [15]. При этом радиационные аварии были разделены на три категории в зависимости от степени тяжести наступившего события: 1) собственно радиационные аварии (уже произошла потеря контроля над источником с переоблучением населения/персонала выше установленных пределов доз, или в результате которых облучение пациентов превысило стандартную дозу более чем в 10 раз или привело к развитию детерминированных эффектов); 2) радиационные происшествия (потеря контроля над источником без переоблучения населения/персонала, или облучение пациентов в дозе, превышающей стандартную от 3 до 10 раз); 3) радиационные инциденты (системные ошибки, связанные с клинически необоснованным проведением исследований).

Вполне очевидно, что в рамках единого определения понятия радиационной аварии все эти требования и сопутствующую информацию уместить невозможно. В связи с этим в рамках происходящей в настоящее время переработки Федерального закона № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения» авторами данной работы в статью 1 «Основные положения» и, соответственно, в новую версию НРБ были предложены следующие термины и их расшифровки:

- **Радиационная авария** – любое непреднамеренное событие, включая эксплуатационные ошибки, отказы оборудования или другие происшествия, последствия или потенциальные последствия которых не являются пренебрежимо малыми с точки зрения защиты или безопасности».
- **Радиационный инцидент** – любое непреднамеренное или необдуманное событие при использовании источников ионизирующего излучения, которое приводит или может привести к облучению любого человека или окружающей среды за пределами диапазона, обычно ожидаемого для конкретной практики, включая события, возникшие в результате ошибки оператора, отказа оборудования или отказа систем управления, которые требуют расследования.
- **Радиационное происшествие** – потеря управления техногенным источником ионизирующего излучения, которая привела к облучению людей и (или) радиоактивному загрязнению окружающей среды, не превышающим величины, регламентированные нормами радиационной безопасности.
- **Непреднамеренное (аварийное) медицинское облучение** – ситуации, связанные с проведением медицинских рентгенорадиологических процедур, которые привели к медицинскому облучению пациента, существенно отличающемуся от запланированного.

Помимо этого, авторами данной статьи неоднократно поднимались вопросы необходимости регистрации событий, близких к аварийным (возможное, но реально не случившееся событие, near-miss) [11], учет которых позволит предупредить аварийные ситуации на других объектах.

Данные термины являются компромиссными и направлены на описание всего спектра нештатных ситуаций, возникающих при эксплуатации техногенных источников ионизирующего излучения, в том числе и медицинских. После утверждения актуализированной версии Федерального закона № 3-ФЗ в рамках переработки НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010 возможно интегрировать более детальную и специфичную классификацию радиационных аварий, инцидентов и происшествий, специфичных для медицинского облучения.

Выводы

1. В новую версию НРБ целесообразно перенести из прежней версии определение термина «предел дозы» без изменений с учетом текущих рекомендаций МАГАТЭ и МКРЗ.
2. В практике применения основных пределов дозы из табл. 3.1 предпочтение следует отдавать нормативам 20 мЗв/год и 1 мЗв/год в среднем за любые 5 лет для персонала (группа А) и для населения соответственно, тогда как нормативы 50 мЗв/год для персонала и 5 мЗв/год для населения интерпретировать как дополнительные дозовые ограничения.
3. Существующую в НРБ-99/2009 формулировку понятия радиационной аварии целесообразно заменить в новой версии на формулировку того же понятия из глоссария МАГАТЭ по радиационной безопасности.
4. С учетом необходимости правильной интерпретации понятия радиационной аварии в медицине в новую версию НРБ следует добавить термины «радиационный инцидент», «непреднамеренное (аварийное) медицинское облучение» и «радиационное происшествие» с соответствующими их расшифровками.
5. Более детальная классификация аварийных и нештатных ситуаций в технике и в медицине должна быть представлена в новой редакции ОСПОРБ и/или в отдельных нормативно-методических документах, посвященных учету и реагированию на возникающие аварийные ситуации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Симаков А.В., Клочков В.Н., Абрамов Ю.В. Обоснование предложений к новым нормам радиационной безопасности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т.68, № 4. С. 20–23.
2. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. М.: Роспотребнадзор. 2009.
3. Руководство Р 2.2.2006 – 05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. М.: Минтруд. 2005.
4. Барковский А.Н., Ахматдинов Р.Р., Библин А.М. и др. Облучение персонала и населения зон наблюдения радиационных объектов в 2021 году. Радиационная гигиена. 2022. Т.15, № 4. С. 106-121. https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-4-106-121.
5. Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в Российской Федерации за 2021 год (радиационно-гигиенический паспорт Российской Федерации). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020.
6. Nobuyuki Hamada, Yuki Fujimichi. Classification of Radiation Effects for Dose Limitation Purposes: History, Current Situation and Future Prospects // J. Radiat. Res. 2014. V.55, No. 4. P. 629-640. https://doi.org/10.1093/jrr/rru019.
7. ICRP. Cost-Benefit Analysis in the Optimization of Radiation Protection. ICRP Publication 37 // Ann. ICRP. 1983. V.10, No. 2-3.
8. Глоссарий МАГАТЭ по вопросам безопасности. STI/PUB/1830. МАГАТЭ, Вена. 2023.
9. IAEA. Nuclear Safety and Security Glossary. IAEA: Vienna, 2022. ISBN 978–92–0–141122–8.
10. Глоссарий терминов, аббревиатур и понятий по медицинской радиологии, медицинской физике и радиационной безопасности. Составители: Наркевич Б.Я., Ратнер Т.Г., Рыжов С.А., Моисеев А.Н. М.: Изд. АМФР, 2022.
11. Рыжов С.А. Радиационные аварии и ошибки в медицине. Термины и определения // Медицинская физика. 2019. № 1. С. 73–90.
12. IAEA Safety Standards Series. No. GSR Part 3. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. STI/PUB/1578. IAEA: Vienna, 2014.
13. Lessons Learned from Accidental Exposures in Radiotherapy. STI/PUB/1084. IAEA: Vienna, 2000.
14. Радиационная защита в медицине. Публикация 105 МКРЗ. СПб., 2011.
15. Vodovatov A.V., Ryzhov S.A., Chipiga L.A., et al. Perspective Approaches to Classification of Radiation Accidents in Radiology on the Example of Computed Tomography. AIP Conference Proceedings 2356, 020028. 2021. https://doi.org/10.1063/5.0053135.

REFERENCESC

1. Simakov A.V., Klochkov V.N., Abramov Yu.V. Substantiation of Proposals for New Radiation Safety Standards. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;4 (In Russian).
2. SanPiN 2.6.1.2523-09. Radiation Safety Standards NRB-99/2009. Moscow Publ., 2009 (In Russian).
3. Guideline P 2.2.2006 – 05. Guide on Hygienic Assessment of Factors of Working Environment and Work Load. Moscow Publ., 2005 (In Russian).
4. Barkovskiy A.N., Akhmatdinov R.R., Biblin A.M., et al. Radiation Exposure of Personnel and Public of Radiation Control Areas of Radiation Hazardous Facilities in the Russian Federation in 2021. Radiation Hygiene. 2022;15;4:106-121. https://doi.org/10.21514/1998-426X-2022-15-4-106-121 (In Russian).
5. Results of Radiation-Hygienic Certification in the Russian Federation for 2021 (Radiation-Hygienic Passport of the Russian Federation). Moscow Publ., 2020 (In Russian).
6. Nobuyuki Hamada, Yuki Fujimichi. Classification of Radiation Effects for Dose Limitation Purposes: History, Current Situation and Future Prospects. J. Radiat. Res. 2014;55;4: 629-640. https://doi.org/10.1093/jrr/rru019.
7. ICRP. Cost-Benefit Analysis in the Optimization of Radiation Protection. ICRP Publication 37. Ann. ICRP. 1983;10;2-3.
8. IAEA Glossary of Safety Issues. STI/PUB/1830. IAEA, Vienna. 2023.
9. IAEA. Nuclear Safety and Security Glossary. IAEA, Vienna, 2022. ISBN 978–92–0–141122–8.
10. Glossary of Terms, Abbreviations and Concepts in Medical Radiology, Medical Physics and Radiation Safety. Compiled by: Narkevich B.Ya., Ratner T.G., Ryzhov S.A., Moiseyev A.N. Moscow Publ., 2022. ISBN 978-5-7262-2896-9 (In Russian).
11. Ryzhov S.A. Radiation Accidents and Errors in Medicine. Terms and Definitions. Medical Physics. 2019;1:73-90 (In Russian).
12. IAEA Safety Standards Series. No. GSR Part 3. Radiation Protection and Safety of Radiation Sources. STI/PUB/1578. IAEA, Vienna, 2014.
13. Lessons Learned from Accidental Exposures in Radiotherapy. STI/PUB/1084. IAEA, Vienna, 2000.
14. Radiation Protection in Medicine. ICRP Publication 105. St. Petersburg Publ., 2011 (In Russian).
15. Vodovatov A.V., Ryzhov S.A., Chipiga L.A., et al. Perspective Approaches to Classification of Radiation Accidents in Radiology on the Example of Computed Tomography. AIP Conference Proceedings 2356, 020028. 2021. https://doi.org/10.1063/5.0053135.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-44-49

И.А. Галстян, А.Ю. Бушманов, Н.А. Метляева, М.В. Кончаловский, В.Ю. Нугис, Ф.С. Торубаров, О.В. Щербатых, З.Ф. Зверева, Л.А. Юнанова

СОСТОЯНИЕ КОСТНОМОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОБЛУЧЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТЬЮ ДОЗЫ

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

Контактное лицо: Ирина Алексеевна Галстян, e-mail: igalstyan@rambler.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение состояния кроветворения по данным цитологического и гистологического исследований в разные периоды течения ХЛБ, вызванной профессиональным пролонгированным облучением с различной мощностью дозы, развившейся в когорте бывших работников радиационно опасного предприятия, проходивших стационарное обследование в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период до 1995 г.
Материал и методы: Проведено изучение результатов цитологического и гистологического исследований костного мозга у бывших работников ПО «Маяк», подвергавшихся длительному производственному облучению с мощностью дозы 0,008−0,07 Гр/сут (15 чел), 0,003–0,007 Гр/сут (12 чел) и менее 0,001 Гр/сут (25 чел), в периоды формирования, исходов, ближайших, а также отдаленных последствий ХЛБ. На этапе изучения результатов гистологического исследования костного мозга в третью группу были добавлены результаты исследования еще 54 больных ХЛБ, облученных с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут.
Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics.23 посредством критериев Краскала−Уоллиса и U-критерия Манна−Уитни для независимых выборок. Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.
Результаты: При мощности дозы 0,008−0,07 Гр/сут в периоде формирования ХЛБ в миелограмме выявляются сужение гранулоцитарного и расширение красного ростков, ускорение созревания гранулоцитов при нормальных индексе созревания эритроцитов и лейко-эритробластическом соотношении. В периферической крови – агранулоцитоз. В периоде исходов и ближайших последствий – сужение гранулоцитарного, расширение эритроцитарного ростков, ускорение созревания нейтрофилов при остальных неизмененных показателях миелограммы. В крови – агранулоцитоз, анемический синдром. В отдаленные сроки в случае восстановления кроветворной функции – сужение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы, находящихся в пределах референсных величин. Однако при подобном течении ХЛБ у 60 % больных в периодах исходов и отдаленных последствий развились миелодиспластический синдром с трансформацией в острый лейкоз и апластическая анемия.
При мощности дозы облучения 0,003−0,007 Гр/сут в периоде формирования ХЛБ в миелограмме выявлялись расширение гранулоцитарного ростка при неизмененных остальных показателях. В периоде исходов и ближайших последствий обнаружено ускорение созревания гранулоцитов и увеличение лейко-эритробластического отношения. В отдаленные сроки обнаружено сужение гранулоцитарного и расширение эритроцитарного ростков, легкое ускорение созревания гранулоцитов. В трепанате: полиморфноклеточный костный мозг – у 11 больных из 25, гипопластичный – у 9 из 25, признаки гиперплазии – у 5 из 25. В отдаленные сроки у 2 больных из этой группы развились онкогематологические заболевания.
При мощности облучения менее 0,001 Гр/сут в течение всех периодов ХЛБ в миелограммах больных отмечались нормальные величины гранулоцитарного и эритроцитарного ростков. В периоде формирования ХЛБ нормальная величина гранулоцитарного ростка достигалась за счет ускоренного созревания нейтрофилов. Лейко-эритробластическое отношение в периоде отдаленных последствий было значительно выше нормы (5,29 и 4,5 соответственно). В трепанате костного мозга: у 32 больных из 64 – полиморфноклеточный костный мозг, у 22 из 64 – гипопластичный костный мозг, у 7 из 64 – гиперплазия костного мозга.
Выводы: Закономерные изменения кроветворной ткани и периферической крови при ХЛБ могут служить диагностическими критериями, на основании которых можно предположить мощность дозы облучения, которому подвергся пациент, а также на их основании можно прогнозировать исход и отдаленные последствия ХЛБ, развившейся вследствие этого облучения.

Ключевые слова: *профессиональное облучение, тканевые реакции, мощность дозы облучения, хроническая лучевая болезнь, костномозговой синдром, миелограмма, трепанобиоптат*

Для цитирования: Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Торубаров Ф.С., Щербатых О.В., Зверева З.Ф., Юнанова Л.А. Состояние костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью, облученных с различной мощностью дозы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 44–49. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-44-49

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-44-49

I.A. Galstian, A.Yu. Bushmanov, N.A. Metlyaeva, M.V. Konchalovsky, V.Yu. Nugis, F.S. Torubarov, O.V. Shcherbatykh, Z.F. Zvereva, L.A. Yunanova

State of Bone Marrow Hematopoiesis in Chronic Radiation Disease Patients, Irradiated with Different Dose Rates

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

Contact person: I.A. Galstyan, e-mail: igalstyan@rambler.ru

ABSTRACT

Purpose: to study the features of the state of the bone marrow according to cytological and histological studies at different periods of the course of CRD, caused by exposure to different dose rates, which developed as a result of professional prolonged exposure in a cohort of

former employees of a radiation hazardous enterprise who underwent inpatient examination at the clinic of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biomedical Center in the period up to 1995.
Material and methods: the study of the results of cytological and histological studies of the bone marrow was carried out in former workers of the Mayak Production Association who were exposed to long-term industrial exposure with a dose rate of 0.008−0.07 Gy / day (15 people), 0.003−0.007 Gy / day (12 people) and less than 0.001 Gy/day (25 people), during periods of formation, outcomes, immediate and long-term consequences of CRS. At the stage of studying the results of histological examination of the bone marrow, 54 more patients with CRS were added to the third group, irradiated with a dose rate of less than 0.001 Gy / day.
Statistical processing of the material was carried out using the IBM SPSS Statistics software package.23 using the Kruskal–Wallis test and the Mann–Whitney U-test for independent samples. The results obtained were considered statistically significant at $p < 0.05$.
Results: At a dose rate of 0.008−0.07 Gy / day during the formation period, the myelogram revealed narrowing of the granulocyte and expansion of the red germs, acceleration of maturation of granulocytes with a normal erythrocyte maturation index and leuko-erythroblast ratio. In peripheral blood – agranulocytosis. In the period of outcomes and immediate consequences − narrowing of the granulocytic, expansion of erythrocyte germs, acceleration of maturation of neutrophils with other myelogram parameters within normal limits. In the blood − agranulocytosis, anemic syndrome. In the long term, in the case of restoration of hematopoietic function, narrowing of the granulocytic germ with other myelogram parameters within the reference values. However, with a similar course of CRS in 60 % of patients in periods of outcomes and long-term consequences, the development of myelodysplastic syndrome with transformation into acute leukemia or aplastic anemia is possible.
At an irradiation dose rate of 0.003−0.007 Gy / day in the period of CRD formation, the myelogram revealed an expansion of the granulocytic germ, with other indicators within the normal range. In the period of outcomes and immediate consequences, an acceleration of maturation of granulocytes and an increase in the leuko-erythroblastic ratio were found. In the long term, a narrowing of the granulocytic and expansion of the erythrocyte sprouts, a slight acceleration of the maturation of granulocytes were found. Hystological examination: polymorphocellular bone marrow – in 11 out of 25 patients, hypoplasia – in 9 out of 25, signs of hyperplasia – in 5 out of 25. In the long term, 2 patients from this group developed oncohematological diseases.
At an irradiation power of less than 0.001 Gy / day, during all periods of CRD, normal values of granulocytic and erythrocyte sprouts were noted in the myelograms of patients. In the period of CRD formation, the normal size of the granulocytic germ was achieved due to the accelerated maturation of neutrophils. The leuko-erythroblastic ratio in the period of long-term consequences was significantly higher than the norm (5.29 and 4.5, respectively). Hystological examination: 32 out of 64 patients had polymorphocellular bone marrow, 22 out of 64 had hypoplastic bone marrow, 7 out of 64 had bone marrow hyperplasia.
Conclusion: regular changes in hematopoietic tissue and peripheral blood in CRD can serve as diagnostic criteria, based on which it is possible to assume the dose rate of radiation to which the patient was exposed, and also on their basis, it is possible to predict the outcome and long-term consequences of CRD that developed as a result of this exposure.

Keywords: *occupational exposure, tissue reactions, radiation dose rate, chronic radiation disease, bone marrow syndrome, cytological examination of bone marrow, histological examination of bone marrow*

For citation: Galstian IA, Bushmanov AYu, Metlyaeva NA, Konchalovsky MV, Nugis VYu, Torubarov FS, Shcherbatykh OV, Zvereva ZF, Yunanova LA. State of Bone Marrow Hematopoiesis in Chronic Radiation Disease Patients, Irradiated with Different Dose Rates. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):44–49. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-44-49

Введение

Цитопенические состояния различной степени выраженности являются основными клиническими проявлениями радиационного костномозгового синдрома (КМС) в периоде формирования хронической лучевой болезни (ХЛБ). ХЛБ развивается при относительно равномерном, хроническом или фракционированном облучении в дозах, превышающих допустимые, и характеризуется формированием комплекса синдромов, выраженность которых определяется мощностью дозы облучения, суммарной дозой, радиочувствительностью органов и тканей, соотношением процессов повреждения и восстановления [1−3].

Для ХЛБ характерно сочетание не резко выраженных, медленно нарастающих изменений в органах и тканях с высокой физиологической репарационной способностью, с обычно сопровождающими их реакциями регуляторно-адаптивных систем. Считается, что тканевые реакции развиваются в случае хронического облучения при мощности дозы 0,7−1,0 Гр за год при суммарной дозе 2−3 Гр за 2−3 года и выше [2, 4].

Сроки развития клинических проявлений определяются темпом накопления пороговой величины дозы и составляют от 1−2 до 5−8 лет [1−4]. Как всякое лучевое поражение, ХЛБ имеет латентный период, то есть клиническая картина заболевания развивается спустя некоторое время после начала облучения. Кроме того, в течении заболевания четко выделяются периоды формирования, восстановления, исходов [1−3].

Период формирования ХЛБ характеризуется умеренной гипоплазией гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза чаще всего с сохранностью красного кровяного ростка. Нередко при этом имеются признаки его раздражения и ускоренного созревания эритрокариоцитов. При очень высокой мощности облучения у двух больных в исходе ХЛБ описано развитие апластической анемии [1−3].

В большинстве наблюдавшихся случаев ХЛБ исходом заболевания было полное восстановление гемопоэтической ткани, либо сохранение парциальной гипоплазии гемопоэза. Кроме того, при очень высокой мощности облучения и больших накопленных суммарных дозах у отдельных больных в исходе ХЛБ и в периоде отдаленных последствий наблюдалось развитие лейкозов[1−3].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей состояния костного мозга по данным цитологического и гистологического исследований в различные периоды течения ХЛБ, вызванной облучением с различной мощностью дозы.

Материал и методы

Для изучения особенностей течения КМС ХЛБ в зависимости от мощности дозы хронического облучения были сформированы 3 группы, состоявшие из бывших работников ПО «Маяк», подвергавшихся в производственных условиях внешнему радиационному воздействию с различным темпом накопления суммарной дозы, у которых был установлен диагноз ХЛБ и которым в условиях специализированного стационара проводились цитологическое и гистологическое исследования костного мозга.

У 15 больных (14 мужчин и 1 женщина) ХЛБ развилась в результате облучения с мощностью дозы 0,008−0,07 Гр/сут (суммарная доза 1,72−9,6 Гр, длительность работы – 6−60 мес), возраст начала работы – в среднем 25,8 ± 3,1 лет. У 9 из них в периодах исходов и отдаленных последствий заболевания развился миелодиспластический синдром с дальнейшей трансформацией в острый лейкоз. Апластическая анемия развилась у одного больного.

У 12 больных (10 мужчин и 2 женщины) ХЛБ развилась в результате облучения с мощностью дозы 0,003–0,007 Гр/сут (суммарная доза – 1,2–6,7 Гр, длительность работы –12–96 мес), возраст начала работы – в среднем 26,0 ± 2,0 лет. Миелодиспластический синдром в отдаленном периоде ХЛБ был диагностирован у одного больного. Апластическая анемия также была выявлена у одного больного.

У 17 больных (15 мужчин и 2 женщин) ХЛБ развилась в результате внешнего радиационного воздействия с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут (суммарная доза – 0,04–1,83 Гр, длительность работы 24–168 мес), возраст начала работы – в среднем 23,55 ± 1,07 лет.

Для этих 44 больных проанализирована 51 миелограмма. У некоторых больных цитологическое исследование костного мозга проводилось повторно.

Миелограммы анализировались по трем основным периодам клинического течения ХЛБ: период формирования (I группа – 3 миелограммы, II – 3, III – 4), период исходов и ближайших последствий (I – 14, II – 3, III – 0), период отдаленных последствий (I – 5, II – 5, III – 14). Из анализа были исключены 32 миелограммы (10 больных) с признаками развивающегося онкогематологического заболевания. К этим признакам относились: количество бластных клеток более 3 %, количество миелобластов более 5 %, а также наличие явных признаков омоложения белого ростка при наличии анемии в периферической крови.

Трепанобиопсия для исследования костного мозга стала использоваться в специализированной клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна только в конце 60-х годов XX века. Соответственно все рассмотренные результаты исследования относятся к периоду отдаленных последствий ХЛБ. Кроме трепанатов больных вышеназванных трех групп были дополнительно проанализированы заключения трепанобиопсии в периоде отдаленных последствий ХЛБ 54 больных, облучавшихся при работе на производстве с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут, среди них 37 мужчин и 17 женщин.

Анализу был подвергнут 91 трепанобиоптат (I группа – 2, II – 25, III – 10 + 54 дополнительных), полученный при обследовании больных в периоде отдаленных последствий ХЛБ. У отдельных больных трепанобиопсии костного мозга проводились повторно.

Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics.23 посредством критериев Краскала–Уоллиса и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0{,}05$.

Результаты

Состояние костномозгового кроветворения больных ХЛБ, подвергавшихся облучению с различной мощностью дозы, по данным цитологического исследования

На первом этапе исследования был проведен анализ миелограмм (табл. 1).

В периоде формирования основных клинических проявлений ХЛБ статистически значимые различия между показателями миелограмм первой и второй групп больных не выявлены. Однако обращает на себя внимание значительное сужение вследствие повреждающего действия радиации нейтрофильного и соответствующее расширение красного ростка у больных первой группы (31,97 % и 44 % соответственно) Во второй группе эти показатели остаются в пределах нормы (58,27 %, 25,47 % соответственно). Отмечается ускорение созревания нейтрофилов у больных этих двух групп (индекс созревания нейтрофилов (ИСН) – 1,3 и 1,5 соответственно). Это ускорение позволяет компенсировать гибель клеток-предшественников гранулоцитов в костном мозге больных второй группы, но оказывается недостаточным для полной компенсации утраты клеток нейтрофильного ряда больных первой группы.

Во втором периоде выявляется статистически достоверное различие в величине гранулоцитарного ростка (39,84 % и 62,07 %), ускорение созревания нейтрофилов (ИСН 1,01 и 0,94) у больных первой и второй групп. Соответственно ущерб, нанесенный кроветворной системе пациентов из первой группы настолько велик, что ускоренное созревания нейтрофилов не позволяет его компенсировать вскоре после прекращения облучения. У больных, облученных с меньшей мощностью дозы, ускорение созревания приводит к полной компенсации радиационной гибели клеток гранулоцитарного ряда, о чем говорит и увеличение лейко-эритробластического отношения (ЛЭО) до 4,9 при верхней границе нормы – 4,5 во второй группе. Величина красного ростка, индекс созревания эритроцитов (ИСЭ) – в пределах нормы.

В периоде отдаленных последствий обнаружено сужение белого ростка в первой и второй группах (34,86 %, 41,66 %). Костномозговые индексы – в пределах нормальных величин. По-видимому, уменьшение количества клеток гранулоцитарного ряда в этом периоде обусловлено сокращением объема кроветворной ткани вследствие развития постлучевой гипоплазии и фиброза костного мозга, что подтверждается данными исследования трепанобиоптатов.

При мощности дозы облучения менее 0,001 Гр/сут (менее 0,25 Гр/год) в течение обоих периодов ХЛБ в миелограммах больных отмечались нормальные величины гранулоцитарного и эритроцитарного ростков. В периоде формирования ХЛБ нормальная величина гранулоцитарного ростка достигалась за счет ускоренного созревания нейтрофилов, на что указывает ИСН, выходящий за верхний предел референсных величин. При этом ЛЭО в периоде отдаленных последствий ХЛБ в этой группе больных было значительно выше нормы (5,29 и 4,5 соответственно). Это означает, что хотя формально величина кроветворных ростков находилась в допустимых пределах, на самом деле величина гранулоцитарного ростка стремилась к верхней границе нормы, а величина эритроцитарного – к нижней границе. ИСЭ находился в пределах референсных величин.

При длительном облучении с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут течение заболевания было относительно благоприятным, с практически полным восстановлением кроветворения в отдаленном периоде.

Состояние костномозгового кроветворения больных ХЛБ, подвергавшихся облучению с различной мощностью дозы, по данным гистологического исследования

В группе больных ХЛБ, облученных с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут, заключения по исследованиям трепанобиоптатов представлены только для 2 больных. В 1975 г. у больного, облучавшегося с мощностью дозы 0,009 Гр/сут, обнаружен полиморфноклеточный костный мозг, у другого при мощности дозы 0,01 Гр/сут в

Таблица 1

Основные показатели миелограммы, характеризующие состояние красного и гранулоцитарного ростков в различные периоды ХЛБ, развившейся при облучении с различной мощностью дозы

The main indicators of the myelogram, characterizing the state of red and granulocytic germs in different periods of CRD, which developed during irradiation with different dose rates

Период ХЛБ	Показатель миелограммы	Мощность дозы облучения (Гр/сут)			Референсный интервал
		0,008-0,07	0,003–0,007	<0,001	
Формирование	Все нейтрофилы	31,97±8,61	58,27±2,98	60,20±3,41	52,7-68,9
	Все эритрокариоциты	44,00±17,46	25,47±2,45	21,25±1,65	14,5-26,5
	ИСН	1,33±0,59	1,50±0,26	1,06±0,03**	0,5-0,9
	ИСЭ	0,80±0,05	0,83±0,01	0,74±0,06**	0,7-0,9
	ЛЭО	2,07±1,22	2,90±0,38	3,56±0,29	2,1-4,5
Исходы и ближайшие последствия	Все нейтрофилы	39,84±4,40*	62,07±3,58*	–	52,7-68,9
	Все эритрокариоциты	25,41±3,28	16,74±2,21	–	14,5-26,5
	ИСН	1,01±0,14	0,94±0,05	–	0,5-0,9
	ИСЭ	0,74±0,04	0,88±0,02	–	0,7-0,9
	ЛЭО	3,49±0,70	4,90±0,75	–	2,1-4,5
Отдаленные последствия	Все нейтрофилы	34,86±6,26	41,66±10,20	57,93±2,12	52,7-68,9
	Все эритрокариоциты	23,38±3,58	31,64±8,11	17,16±1,76	14,5-26,5
	ИСН	0,81±0,34	0,98±0,12	0,66±0,09**	0,5-0,9
	ИСЭ	0,86±0,04	0,85±0,02	0,90±0,01**	0,7-0,9
	ЛЭО	3,32±0,64	2,94±1,01	5,29±0,61	2,1-4,5

Примечание: * $p < 0{,}05$, ** $p < 0{,}01$; ИСН – индекс созревания нейтрофилов; ИСЭ – индекс созревания эритрокариоцитов; ЛЭО – лейко-эритробластическое отношение

1973 г. также выявлен полиморфноклеточный костный мозг, а в 1975 г. – очаговая гипоплазия костного мозга.

Среди 25 больных, облученных с мощностью дозы 0,001−0,008 Гр/сут, у 11 чел обнаружен полиморфноклеточный костный мозг, соответствующий физиологической норме. У 9 больных выявлена гипоплазия костного мозга, у 5 обнаружены признаки гиперплазии костного мозга. У 12 чел из 25 выявлены признаки дисплазии или атрофии костной ткани (рис. 1).

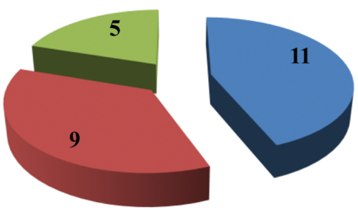


Рис. 1. Состояние кроветворной ткани в отдаленном периоде ХЛБ, развившейся от облучения с мощностью дозы 0,001−0,007 Гр/сут

Fig. 1. The state of hematopoietic tissue in the long-term period of CRS, developed from irradiation with a dose rate of 0.001−0.007 Gy / day

В группе из 10 чел, подвергшихся облучению с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут, в период с 1967 по 1981 гг. у 4 чел гистологическая картина костного мозга соответствует физиологической норме, у 5 обнаружен гипопластический костный мозг, у 1 – гиперпластический костный мозг. У 3 чел из 10 обнаружены признаки остеобластической перестройки.

В дополнительной группе из 54 больных ХЛБ, облучавшихся с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут нормальный полиморфноклеточный костный мозг обнаружен у 28 (51,8 %) чел (17 мужчин, 11 женщин), у 17 (31,5 %) чел (16 мужчин, 1 женщина) описан костный мозг с наклонностью к гипоплазии. У 5 пациентов из них выявлена микроочаговая гипоплазия. У 6 (11,1 %) человек обнаружена наклонность к гиперплазии костного мозга (2 мужчин, 4 женщины). У 17 (31,5 %) чел обнаружены признаки перестройки костной ткани. У 3 пациентов исследование было проведено с техническими погрешностями, заключение по препарату дать невозможно.

Суммарно среди 64 больных полиморфноклеточный костный мозг обнаружен у 32 (4+28) чел, гипопластичный – у 22 (5+17) чел и костный мозг с наклонностью к гиперплазии – у 7 (1+6) чел (рис. 2).

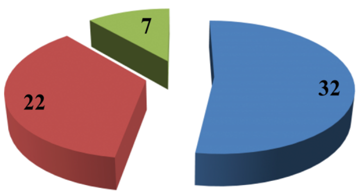


Рис. 2. Состояние кроветворной ткани в отдаленном периоде ХЛБ, развившейся от облучения с мощностью дозы менее 0,001Гр/сут

Fig. 2. The state of hematopoietic tissue in the long-term period of CRS, developed from irradiation with a dose rate of less than 0.001 Gy / day

Обсуждение

Анализ течения КМС при ХЛБ, вызванной у бывших работников ПО «Маяк» хроническим лучевым воздействием различной мощности, позволил выявить следующие клинические особенности (табл. 2). В эту таблицу внесены также данные об изменениях показателей периферической крови, обнаруженные у больных ХЛБ, описанные нами в более ранней статье [5].

В случае подтверждения диагноза ХЛБ клинические особенности течения КМС могут позволить ориентировочно определить мощность дозы облучения и прогнозировать течение последующих периодов заболевания и его последствий.

При облучении человека с мощностью дозы 0,008−0,07 Гр/сут (более 2 Гр/год), можно ожидать развития ХЛБ со своеобразным клиническим течением КМС, проявляющимся агранулоцитозом и анемическим синдромом в периодах формирования и исходов ХЛБ, а также отсутствием восстановления кроветворной функции после прекращения облучения. В периоде формирования ХЛБ при цитологическом исследовании костного мозга выявляется сужение гранулоцитарного и расши-

Таблица 2

Особенности клинических проявлений КМС ХЛБ, вызванной хроническим облучением с различной мощностью дозы

Features of clinical manifestations of BMS CRS caused by chronic irradiation with different dose rates

Период клинического течения ХЛБ	Мощность дозы хронического облучения (Гр/сут)		
	0,008−0,07	0,001−0,008	Менее 0,001
Период формирования	В миелограмме выявляется сужение гранулоцитарного и расширение красного ростков, ускорение созревания гранулоцитов (увеличение ИСН) при нормальных ИСЭ и ЛЭО. В периферической крови: тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения вплоть до агранулоцитоза	Расширение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. Умеренная стойкая или преходящая лейко- и нейтропения, не достигающая степени агранулоцитоза, преходящая тромбоцитопения	Расширение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. Преходящие умеренные нейтро- и тромбоцитопения
Период исходов и ближайших последствий	Сужение гранулоцитарного, расширение эритроцитарного ростков, ускорение созревания нейтрофилов (увеличение ИСН) при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. В периферической крови – тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения вплоть до агранулоцитоза. Анемический синдром. При наличии подобных радиационно индуцированных изменений в 60 % случаев можно прогнозировать развитие миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый лейкоз или апластической анемии	Легкое увеличение ИСН и ЛЭО при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. Умеренные, чаще преходящие лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения в периферической крови. Прогноз благоприятный, выздоровление. В редких случаях – развитие миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый лейкоз или апластической анемии	В миелограмме – увеличение ЛЭО при остальных показателях в пределах нормы. Неглубокие, чаще преходящие тромбоцито- и нейтропения в периферической крови. Прогноз благоприятный, выздоровление
Период отдаленных последствий	Сужение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы в пределах референсных величин. Преходящие умеренные тромбоцито-, лейко- и нейтропении	Сужение гранулоцитарного и расширение эритроцитарного ростков, легкое ускорение созревания гранулоцитов (увеличение ИСН). Остальные показатели миелограммы в пределах нормы. В трепанате – полиморфноклеточный или гипопластичный костный мозг; реже – признаки гиперплазии	Легкое увеличение ЛЭО при остальных показателях миелограммы – в пределах референтных величин. Показатели периферической крови – в пределах нормы. Могут наблюдаться легкие, преходящие лейко-, нейтро- и тромбоцитопении. В трепанате – полиморфноклеточный костный мозг или его очаговая гипоплазия

рение красного ростков, ускорение созревания гранулоцитов (увеличение ИСН) при нормальных ИСЭ и ЛЭО.

В том случае, если после прекращения облучения в периоде восстановления ХЛБ наряду с присутствием в костном мозге признаков регенерации сохраняются агранулоцитоз и анемия, следует думать о большой вероятности (60 %) развития у больного апластической анемии или миелодиспластического синдрома (МДС) с возможной последующей трансформацией в острый лейкоз.

Неэффективный гемопоэз в виде увеличения частоты деления клеток с нарушением их созревания и функциональной неполноценностью клеточных элементов становится основой патогенеза миелодисплазии [6]. Главной ее характеристикой является резистентная к лечению цитопения с повышенным содержанием бластных клеток в костном мозге. Признак нарушения регенерации костного мозга при формировании радиационного КМС – развитие агранулоцитоза в периоде формирования ХЛБ. В этом случае радиационный КМС протекает с появлением в костном мозге типичных нарушений дифференцировки клеток всех ростков кроветворения и увеличением частоты митотического деления клеточных элементов, что, является признаками дисплазии. Нарушения, прежде всего появляются в эритроидном ростке:

– в костном мозге выявляются эритробласты с нагруженными железом митохондриями, которые имеют вид перенуклеарных гранул, сидеробласты, резко увеличивается количество митозов;
– отмечается мегалобластное созревание клеток, напоминающее таковое при дефиците B_{12} и фолатов;
– в гранулоцитарном ростке определяется омоложение цитологического состава, отмечается диссоциация между созреванием ядра и цитоплазмы, резко снижается количество зрелых гранулоцитов, что приводит к развитию агранулоцитоза.

Дальнейшее течение заболевания демонстрирует постепенное увеличение бластных клеточных элементов с высокой вероятностью трансформации в острый лейкоз.

Предполагается, что опухоль возникает после повреждения или истощения пула стволовых кроветворных клеток. При развитии МДС костный мозг частично или полностью замещается потомками неопластической стволовой клетки, которая сохраняет способность к дифференциации [7].

В случае глубокого поражения пула стволовых кроветворных клеток и развития агранулоцитоза восстановление кроветворной функции костного мозга возможно только в тех случаях, когда контакт с гамма-облучением был коротким и не превышал 12 мес [6].

При полном отсутствии признаков восстановления кроветворной функции в течение длительного времени после прекращения лучевого воздействия у пациента развивается апластическая анемия.

При выявлении у длительно облучавшегося пациента умеренной стойкой или преходящей нейтропении, не достигающей степени агранулоцитоза, преходящей тромбоцитопении, при показателях эритроцитов в пределах нормы, сужении гранулоцитарного и нормальной величине красного ростка, нормальных величинах костномозговых индексов, полиморфноклеточном костном мозге или его очаговой гипоплазии можно думать о развитии ХЛБ от внешнего облучения с мощностью дозы 0,001−0,008 Гр/сут. Прогноз при этой форме заболевания благоприятный.

При выявлении у хронически облучавшегося пациента при нормальных показателях лейкоцитов в периферической крови и несколько увеличенном индексе созревания нейтрофилов в неизмененной миелограмме преходящих неглубоких нейтро- и тромбоцитопении, очаговой гипоплазии в трепанате можно предположить развитие ХЛБ при минимальной мощности облучения (менее 0,001 Гр/сут) с благоприятным прогнозом.

Таким образом, закономерные изменения кроветворной ткани и периферической крови при ХЛБ могут служить диагностическими критериями, на основании которых можно предположить мощность дозы облучения, которому подвергся пациент, а также на их основании можно прогнозировать исход и отдаленные последствия ХЛБ, развившейся вследствие этого облучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина, 1971. 384 с.
2. Гуськова А.К. Хроническая лучевая болезнь от равномерного облучения // Радиационные поражения человека / Под ред. Барабановой А.В., Баранова А.Е., Бушманова А.Ю., Гуськовой А.К. М.: Слово, 2007. С. 85-102.
3. Окладникова Н.Д. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним или преимущественно внешним гамма-облучением. Т. 2. // Радиационная медицина. М.: ИздАТ. 2001, С. 253-274.
4. Аклеев А.В. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга. 2012. 464 с.
5. Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Торубаров Ф.С., Щербатых О.В., Зверева З.Ф., Юнанова Л.А. Динамика показателей периферической крови в различные периоды течения хронической лучевой болезни, вызванной радиационным воздействием с различной мощностью дозы. В печати.
6. Миелодиспластический синдром: Клинические рекомендации. 2020, 94 с. Электронный ресурс: https://docviewer.yandex.ru/view/131721953/?page=1&* (Дата обращения 9.07.2020).
7. Суворова Л.А., Вялова Н.А., Барабанова А.В., Груздев Г.П. Пострадиационное восстановление костного мозга человека и морфодинамика пула недифференцированных клеток // Тер. Арх. 1981. Т.53, № 9. С. 218-239.

REFERENCES

1. Guskova A.K., Baysogolov G.D. *Luchevaya Bolezn Cheloveka* = Radiation Sickness of Man. Moscow, Meditsina Publ., 1971. 384 p. (In Russ.).
2. Guskova A.K. Chronic Radiation Sickness from Uniform Irradiation. *Radiatsionnyye Porazheniya Cheloveka* = Human Radiation Damage. Ed. Barabanova A.V., Baranov A.E., Bushmanov A.Yu., Guskova A.K. Moscow, Slovo Publ., 2007. P. 85-102 (In Russ.).
3. Okladnikova N.D. Chronic Human Radiation Syndrome Caused by External or Predominantly External Gamma Radiation. V.2. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Moscow, IzdAT Publ., 2001. P. 253-274 (In Russ.).
4. Akleev A.V. *Khronicheskiy Luchevoy Sindrom u Zhiteley Pribrezhnykh Sel Reki Techa* = Chronic Radiation Syndrome in Residents of Coastal Villages of the Techa River. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2012. 464 p. (In Russ.).
5. Galstyan I.A., Bushmanov A.Yu., Metlyaeva N.A., Konchalovskiy M.V., Nugis V.Yu., Torubarov F.S., Shcherbatykh O.V., Zvereva Z.F., Yunanova L.A. *Dinamika Pokazateley Perifericheskoy Krovi v Razlichnyye Periody Techeniya Khronicheskoy Luchevoy Bolezni, Vyzvannoy Radiatsionnym Vozdeystviyem s Razlichnoy Moshchnostyu Dozy* = Dynamics of Peripheral Blood Parameters in Different Periods of Chronic Radiation Syndrome Caused by Radiation Exposure with Different Dose Rates. In print. (In Russ.).
6. Myelodysplastic Syndrome. Clinical Recommendations. 2020, 94 p. URL: https://docviewer .yandex.ru/view/131721953/?page=1&*. (Date of Access: 9.07.2020) (In Russ.).
7. Suvorova L.A., Vyalova N.A., Barabanova A.V., Gruzdev G.P. Radiation Restoration of Human Bone Marrow and Morphodynamics of the Pool of Undifferentiated Cells. *Ter. Arch*. 1981;53;9:218-239. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-50-59

З.Ф. Зверева[1], Ф.С. Торубаров[1], Н.П. Ванчакова[2], С.Н. Лукьянова[1], Е.В. Мирошник[1], Е.А. Денисова[1]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТНЫХ ДИАПАЗОНОВ ЭЭГ И ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЭНЕРГООБМЕНА ПРИ НИЗКОМ УРОВНЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНО-ОПАСНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ И ПРОИЗВОДСТВ

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

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Контактное лицо: Зоя Фёдоровна Зверева, e-mail: zvereva01@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительная оценка функционального состояния и энергетических процессов головного мозга у работников ядерно-опасных предприятий и производств с высоким и низким уровнем психофизиологической адаптации (ПФА). Сравнивались показатели спектральной мощности частотных диапазонов ЭЭГ и церебрального энергообмена при низком и высоком уровнях ПФА, низкой и высокой функциональной активности (ФА) условно выделенных структурно-функциональных образований (СФО), характеризующих: психический уровень функционирования – СФО-1, психофизиологический уровень – СФО-2, физиологический – СФО-3.
Материал и методы: 311 архивных ЭЭГ – 159 лиц с низким уровнем ПФА (50,8±4,6; 13 жен.); 152 ЭЭГ лиц с высоким уровнем ПФА (48,8±1,5; 12 жен.). Оценивали: мощность частотных диапазонов ЭЭГ методом компьютерного анализа по алгоритму быстрого преобразования Фурье; церебральный энергообмен с помощью показателя величины межполушарных различий мощности биопотенциалов ЭЭГ гомологичных отведений.
Результаты: При низком уровне ПФА выявились более высокая активность корковых структур и более высокий церебральный энергообмен. В СФО изменения проявлялись по-разному. Усиление активности корковых структур отмечалось в СФО-1 и СФО-3 во всех зонах коры, включая височные, связанные с лимбико-ретикулярным комплексом. В СФО-2 активность корковых структур ослаблялась как в передних, так и задних отделах коры, активность височных зон не изменялась. Усиление церебрального энергообмена отмечалось в СФО-1 и СФО-2. Оно выявлялось в передних отделах коры и не определялось в задних. В СФО-3 церебральный энергообмен не изменялся – ни в передних, ни в задних отделах коры.
Заключение: В обеспечении активности головного мозга при низком уровне ПФА принимают участие различные СФО мозга, что находит отражение в характеристиках частотных спектров ЭЭГ и показателях церебрального энергообмена заинтересованных отделов мозга. Процессы, связанные с участием структурно-функционального образования, отражающего психический уровень функционирования (СФО-1), характеризуются при низком уровне ПФА усилением активности передних отделов коры, что сопровождается усилением церебрального энергообмена. Углубление исследований в этом направлении может способствовать выявлению дополнительных компенсаторных механизмов головного мозга, направленных на обеспечение функциональной активности, требуемой для осуществления профессиональной деятельности лицами с низким уровнем ПФА.

Ключевые слова: *персонал, ядерно-опасные производства, психофизиологическая адаптация, центральная нервная система, ЭЭГ, биоэлектрическая активность, церебральное энергообеспечение*

Для цитирования: Зверева З.Ф., Торубаров Ф.С., Ванчакова Н.П., Лукьянова С.Н., Мирошник Е.В., Денисова Е.А. Сравнительная характеристика частотных диапазонов ЭЭГ и церебрального энергообмена при низком уровне психофизиологической адаптации у работников ядерно-опасных предприятий и производств // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 50–59. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-50-59

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-50-59

Z.F. Zvereva[1], F.S. Torubarov[1], N.P. Vanchakova[2], S.N. Lukyanova[1], E.V. Miroshnik[1], E.A. Denisova[1]

Comparative Characteristics of EEG Frequency Bands and Cerebral Energy Exchange at a Low Level of Psychophysiological Adaptation in Employees of Nuclear Hazardous Enterprises and Productions

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

[2] First St. Petersburg State Medical University. I.P. Pavlova, St. Petersburg, Russia

Contact person: Z.F. Zvereva, e-mail: zvereva01@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Comparative assessment of the functional state and energy processes of the brain in workers of nuclear hazardous enterprises and industries with high and low levels of psychophysiological adaptation (PPA). The parameters of the spectral power of the EEG frequency ranges and cerebral energy exchange at low and high levels of PPA, low and high functional activity (FA) of conditionally isolated structural and functional formations (SFF) characterizing: mental level of functioning − SFF-1, psychophysiological level − SFF-2, physiological − SFF-3 were compared.
Material and methods: 311 archived EEG – 159 individuals with a low level of PPA (50.8±4.6; 13 women); 152 EEG individuals with a high level of PPA (48.8±1.5; 12 women). The power of the frequency ranges of the EEG was evaluated by computer analysis using the fast Fourier transform algorithm; cerebral energy exchange using the value of the hemispheric differences in the power of biopotentials of EEG homologous leads.

Results: At a low level of PPA, higher activity of cortical structures and higher cerebral energy exchange were revealed. In the SFF the changes manifested themselves in different ways. Increased activity of cortical structures was noted in SFF-1 and SFF-3 (in all areas of the cortex, including temporal, associated with the limbic-reticular complex). In SFF-2, the activity of cortical structures weakened both in the anterior and posterior parts of the cortex, the activity of the temporal zones did not change. Increased cerebral energy exchange was noted in SFF-1 and SFF-2. It was detected in the anterior parts of the cortex, and was not detected in the posterior. In SFF-3, the cerebral energy exchange did not change – neither in the anterior nor posterior parts of the cortex.
Conclusion: Various SFF of the brain take part in ensuring brain activity at a low level of PPA, which is reflected in the characteristics of EEG frequency spectra and indicators of cerebral energy exchange of the brain regions concerned. The processes associated with the participation of structural and functional education reflecting the mental level of functioning (SFF-1) are characterized at a low level of PPA by increased activity of the anterior cortex, which is accompanied by increased cerebral energy exchange. The deepening of research in this direction may contribute to the identification of additional compensatory mechanisms of the brain aimed at ensuring the functional activity required for the exercise of professional activity by persons with a low level of PPA.

Keywords: *staff, nuclear hazardous enterpreises, psychophysiological adaptation, central nervous system, EEG, bioelectrical activity, cerebral energy supply*

For citation: Zvereva ZF, Torubarov FS, Vanchakova NP, Lukyanova SN, Miroshnik EV, Denisova EA. Comparative Characteristics of EEG Frequency Bands and Cerebral Energy Exchange at a Low Level of Psychophysiological Adaptation in Employees of Nuclear Hazardous Enterprises and Productions. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):50–59. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-50-59

Введение

Изучение особенностей работы головного мозга (ГМ) у работников ядерно-опасных предприятий и производств (ЯОПП) при различных уровнях ПФА – важная государственная проблема, связанная с обеспечением профессиональной надежности персонала [1]. Это обусловлено уязвимостью психики человека при высокой напряженности и ответственности, которыми отличается профессиональная деятельность работников ЯОПП [1, 2]. Нарушения функционального состояния (ФС) центральной нервной системы (ЦНС), приводящие к низкому уровню ПФА, являются маркёрами снижения качества и надёжности профессиональной деятельности персонала [1, 2].

Оценка уровня ПФА у работников ЯОПП осуществляется по результатам комплексного психофизиологического обследования (ПФО), проводимого в рамках обязательных медицинских осмотров [3]. При проведении ПФО используются группы показателей, характеризующие отдельные аспекты деятельности ЦНС – психические, психофизиологические, физиологические. По совокупности полученных данных формируется интегральная оценка – уровень ПФА [1–3]. В ранее проведенной нами работе была представлена концептуальная модель ПФО персонала ЯОПП [5]. Выделены и обозначены три структурно-функциональных образования (СФО) головного мозга, наиболее активно участвующих в формировании различных уровней функционирования ЦНС:

– СФО-1 – характеризующее психический уровень, отражающее преимущественно корковые функции головного мозга (ГМ);
– СФО-2 – характеризующее психофизиологический уровень, отражающее корково-подкорковые взаимодействия в головном мозге;
– СФО-3 – характеризующее физиологический уровень, отражающее центральную регуляцию сердечно-сосудистой системы (ССС) и тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) [5].

Основной методический приём, который был использован в работе, сводился к разносторонней оценке ЭЭГ. Наиболее применяемым методом компьютерного анализа ЭЭГ был спектральный анализ по алгоритму быстрого преобразования Фурье, который определяет абсолютную мощность в мкВ^2/Гц каждого частотного диапазона активности головного мозга [6]. Как известно, ритмы и мощность биопотенциалов (БП) ГМ регулируются целым комплексом структур: ретикулярной формации (РФ) среднего мозга, синхронизующими системами продолговатого мозга, моста и неспецифических ядер промежуточного мозга [6]. Современные фундаментальные представления об информативности ЭЭГ не оставляют сомнения о правомерности её использования для оценки ФС ГМ в целом и его отдельных СФО в различных ситуациях, при этом главная роль отводится частотным диапазонам ЭЭГ.

Важное значение при изучении ПФА придаётся вопросам церебрального энергообмена ГМ [7], лежащего в основе его функциональной пластичности [8]. В частности, при изучении адаптивных реакций у лиц, проживающих в сложных природно-климатических условиях Арктической зоны, было выявлено усиление церебрального энергообмена [9], которое более значительно проявлялось при высоком уровне тревоги [10]. Показано также, что интенсивная интеллектуальная нагрузка сопровождается более значительным усилением церебрального энергообмена [11]. Установлены различия в степени усиления церебрального энергообмена в разных зонах коры при умственной нагрузке разного типа [12].

Церебральный энергообмен у работников ЯОПП с низким уровнем ПФА практически не изучался. Не отмечено также работ по совместному анализу изменений церебрального энергообмена и функциональной активности (ФА) ЦНС при низком уровне ПФА. Это может помочь при изучении механизмов головного мозга, направленных на обеспечение ФА, требуемой для обеспечения профессиональной деятельности при низком уровне ПФА.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка функционального состояния и энергообмена головного мозга у работников ЯОПП с высоким и низким уровнем ПФА.

Задачи:

1. Сравнить показатели мощности частотных диапазонов ЭЭГ при низком и высоком уровнях ПФА, используя СФО-1, СФО-2, СФО-3 при низкой и высокой ФА.
2. Сравнить показатели церебрального энергообеспечения при низком и высоком уровнях ПФА, используя СФО-1, СФО-2, СФО-3 при низкой и высокой ФА.
3. Представить характеристики частотных диапазонов ЭЭГ и церебрального энергообмена при низком уровне ПФА, низкой ФА каждого из СФО ЦНС относительно этих же показателей при высоком уровне ПФА.

Объект и методы исследования

Объект исследования – архивные ЭЭГ, записанные у работников ЯОПП при проведении ПФО. В исследование включались ЭЭГ лиц, которые по результатам медицинских осмотров и ПФО не имели противопоказаний к продолжению работы на предприятиях атомной отрасли. Проанализированы 311 ЭЭГ и сформированы 2 группы: 159 ЭЭГ лиц с низким уровнем ПФА (50,8±4,6 лет; 146 муж., 13 жен.); 152 ЭЭГ лиц с высоким уровнем ПФА (48,8±1,5 лет; 140 муж., 12 жен.). Группы были однородные по половому составу (7,5 % женщин среди лиц с низким уровнем ПФА; 8,5 % среди лиц с высоким уровнем ПФА). В каждой из групп были выделены ЭЭГ лиц с низкой и высокой ФА СФО-1, СФО-2, СФО-3 (табл.1):

Таблица 1

Количество ЭЭГ лиц с низким и высоким уровнями ПФА, низкой и высокой ФА СФО-1, СФО-2, СФО-3

Number of EEGs in persons with low and high levels of PPA, low and high FA SFF-1, SFF-2, SFF-3

Уровень активности			
Низкий	Кол-во лиц	Высокий	Кол-во лиц
ПФА	159	ПФА	152
СФО-1	48	СФО-1	117
СФО-2	53	СФО-2	71
СФО-3	110	СФО-3	87

ПФО проводили на АПК «ПФС-КОНТРОЛЬ» [2, 3, 13]. ФА СФО-1 оценивалась с помощью психологических методик: многостороннего исследования личности (ММИЛ; адаптированный вариант MMPI [3, 13−15]); 16-факторный личностный опросник Кеттела (16-ФЛО, форма А [3, 13, 16]); прогрессивные матрицы Равенна [3, 13, 17]; уровень субъективного контроля – УСК [3, 13, 18]. ФА СФО-2 оценивалось с помощью следующих методик: простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР), реакция на движущийся объект (РДО) [3, 13, 19]. Для оценки ФА СФО-3 использовалась методика вариабельности сердечного ритма (ВСР) [3, 13, 20].

ЭЭГ регистрировали на аппарате ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» (МЕДИКОМ МТД, Таганрог) по стандартной схеме «10–20 %» в состоянии пассивного бодрствования и во время стандартных нагрузок (открывание глаз, ритмически мелькающий свет, гипервентиляция). Электроды помещали в зонах коры: Fp_1, Fp_2, F_3, F_4, F_7, F_8, T_3, T_4, T_5, T_6, C_3, C_4; P_3, P_4; O_1,O_2. Отведение использовалось монополярное, индифферентные электроды фиксировались на мочках ушей. Оцифровка сигналов – 1024, скорость развёртки – 30 мм/сек. Регистрировали диапазоны: 0−3,5 Гц – δ; 4,0−7,0 Гц – θ; 8,0−13,0 – α; 14−24 Гц – β_1; 25−35 Гц – β_2.

Для оценки церебрального энергообмена использовался показатель величины межполушарных различий мощности биопотенциалов (БП) ЭЭГ гомологичных отведений», определяемый в передних и задних отделах коры [21]. Для вычисления показателя безартефактные отрезки фоновой записи (1,5–2 мин) обрабатывали по программам ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» и получали цифровые значения 10 фрагментов спектральной мощности БП ЭЭГ для отведений передних (Fp_1–Fp_2, F_3–F_4, F_7–F_8) и задних (C_3–C_4, P_3–P_4, O_1–O_2) отделов коры. Затем в каждой паре гомологичных отведений вычисляли разницу между значениями от условной средней в % по формуле [(А−Б)/(А+Б) × 100 %, где А – мощность БП ЭЭГ в отведении левого полушария, Б – мощность БП ЭЭГ в отведении правого полушария]. Далее абсолютные значения полученных величин усредняли во всех диапазонах (α, δ, θ, β_1, β_2) отдельно для передних и задних отделов коры и рассматривали как показатели церебрального энергообеспечения [21].

Статистическая обработка данных осуществлялась по программам STATISTICA 6 для Windows и Biostat (STATISTICA, StatSoft Inc., США; Biostat, AnalystSoft, США). Обработка по программе STATISTICA 6 включала расчет средних арифметических (M) и ошибок (m). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента, уровень значимости p<0,05.

Обработка по программе Biostat включала расчет критерия χ^2, уровень значимости p<0,05.

Результаты

Анализ изменений показателей мощности БП ЭЭГ при низком и высоком уровнях ПФА, низкой и высокой ФА СФО-1, СФО-2, СФО-3 представлен в табл. 3−6. При низком уровне ПФА, соответственно, низкой ФА СФО в ряде корковых зон были выявлены статистически значимые отличия в ЭЭГ (в таблицах это показано затемнением полей).

При низком уровне ПФА (табл.3) более низкие (относительно высокого уровня) показатели мощности отмечались:

- в δ-диапазоне – в височных и лобных зонах коры левого и правого полушарий;
- в θ-диапазоне – в височных зонах обеих гемисфер;
- в α-диапазоне – в височных зонах, частично лобных, и в теменно-затылочных зонах полушарий;
- в β_1-диапазоне – в височных, лобных, а также центральных зонах обеих гемисфер.

В β_2-диапазоне – в отличие от вышеописанного – отмечались более высокие (относительно высокого уровня ПФА) показатели мощности в височных и лобных зонах обеих гемисфера.

Увеличение показателей мощности β_2-диапазона, в генерации которого участвуют десинхронизующие активирующие системы РФ ствола, рассматривается как признак усиления активности корковых структур [6].

Снижение мощности α-диапазона трактуется в ряде литературных источников как признак усиления активности корковых структур. Например, показано, что при повышении функциональной активности мозга (напряжённое внимание, страх) мощность α-ритма уменьшается [22, 23]. Аналогично активная обработка сенсорной информации в зрительных (затылочных) зонах коры сопровождается уменьшением мощности α-диапазона [24].

В генерации β_1-диапазона участвуют те же структуры, что и в генерации α- [6]. Поэтому снижение мощности β_1-диапазона может рассматриваться как признак усиления активности корковых структур.

В генерации θ-диапазона участвуют образования лимбико-ретикулярного комплекса (ЛРК), в наибольшей степени – гиппокамп [6, 25]. В соответствии с существующими представлениями, образования ЛРК, находятся в реципрокных отношениях со структурами РФ ствола. Увеличение мощности θ-диапазона рассматривается как свидетельство усиления активности ЛРК и ослабления активирующих влияний из РФ ствола [6, 25]. Уменьшение мощности θ-диапазона, соответственно, – как признак ослабления активности ЛРК и усиления активирующих влияний из РФ ствола на кору ГМ [6, 25].

БП δ-диапазона в норме (в ЭЭГ здоровых людей) регистрируются в небольшом количестве [6]. Увеличение мощности БП этого диапазона свидетельствует о снижении тонуса коры, формируемого восходящими влияни-

Таблица 2

Показатели мощности БП ЭЭГ при низком и высоком уровнях психофизиологической адаптации

Power indicators of EEG BP at low and high levels of PPA

Диапазоны ЭЭГ	Показатели мощности / полушария / отведения Низкий / высокий уровни ПФА															
	Левое полушарие								Правое полушарие							
	O_1	P_3	C_3	T_5	T_3	F_7	F_3	Fp_1	O_2	P_4	C_4	T_6	T_4	F_8	F_4	Fp_2
Низкий уровень ПФА																
Дельта δ	7,2±0,3	8,5±0,08	9,5±0,7	5,6±0,05*	5,5±0,02*	6,6±0,01*	10,4±0,07*	11,3±0,06*	8,0±0,07	8,7±0,1	9,2±0,3	6,1±0,02*	6,6±0,04*	6,7±0,04*	9,8±0,08*	10,7±0,05*
Тета θ	8,4±0,04	9,9±0,05	11,3±0,02	6,1±0,04*	6,3±0,07*	6,2±0,07*	11,8±0,01	11,3±0,04	10,2±0,04	11,0±0,09	11,8±0,01	7,2±0,03	6,5±0,08*	6,2±0,03*	11,4±0,08	10,5±0,04
Альфа α	53,7±1,5*	40,2±0,9*	27,8±3,7	19±0,5*	14,3±0,6*	12,3±0,4*	22,8±0,3*	20,1±2,5	58,4±6,4	42,1±4,3	28,3±0,7	20,4±0,1*	15,3±0,5*	13,2±0,07*	22,7±0,3	20,2±0,4
Бета β_1	13,1±0,08	14,8±0,4	12,0±0,01*	9,2±0,04*	8,9±0,9	7,6±0,02*	12,1±0,06*	10±0,02*	14,1±0,1	14,6±0,04	13,3±0,03	9,4±0,04*	8,7±0,01*	7,4±0,06*	9,3±0,2	10,0±0,5
Бета β_2	4,1±0,02	4,8±0,4	4,6±0,2	3,4±0,03	3,1±0,05	4,3±0,01	4,2±0,02	4,0±0,07	4,0±0,08	3,7±0,1	4,2±0,07	3,1±0,01	3,4±0,04	3,5±0,3	4,1±0,6	3,7±0,01
Высокий уровень ПФА																
Дельта δ	7,8±0,7	9,3±0,5	9,9±0,4	7,4±0,06	7,3±0,02	8,3±0,04	12,1±0,02	13±0,08	7,9±0,02	8,7±0,05	9,7±0,07	7,5±0,04	7,4±0,03	8,8±0,02	11,4±0,06	12,5±0,01
Тета θ	8,9±0,06	10,8±0,07	11,7±0,02	7,1±0,04	7,4±0,06	7,3±0,07	11,7±0,01	11,0±0,3	9,5±0,02	10,8±0,03	12,3±0,07	7,9±0,05	8,1±0,07	7,9±0,02	11,±0,06	10,7±0,04
Альфа α	63,8±0,8	46,6±0,2	28,9±2,5	23,8±0,7	17,4±3,7	14,1±0,4	24,9±0,3	23,0±0,1	59,5±2,3	44,6±1,5	30,8±4,6	24,8±0,9	20,6±0,6	15,3±0,4	23,9±1,1	21,3±3,5
Бета β_1	13,6±0,4	13,9±0,2	15,4±0,08	14,6±0,07	13,5±0,3	12,9±0,09	11,3±0,02	10,9±0,06	13,7±0,4	9,9±0,02	11,5±0,08	10,1±0,06	9,6±0,03	9,3±0,09	8,4±0,4	8,9±0,7
Бета β_2	4,3±0,4	4,4±0,3	4,9±0,6	4,8±0,05*	4,7±0,03*	4,1±0,6	5,2±0,06*	5,2±0,01*	4,4±0,07	3,8±0,2	4,2±0,05	4,5±0,05*	3,6±0,6	3,6±0,03	4,5±0,01	4,8±0,03*

Примечание: * – статистически значимые различия между низким и высоким уровнями ПФА

Таблица 3

Показатели мощности БП ЭЭГ при низкой и высокой функциональной активности СФО-1

Power indicators of EEG BP at low and high FA SFF-1

Диапазоны ЭЭГ	Показатели мощности / полушария / отведения Низкий / высокий уровни ФА СФО-1															
	Левое полушарие								Правое полушарие							
	O_1	P_3	C_3	T_5	T_3	F_7	F_3	Fp_1	O_2	P_4	C_4	T_6	T_4	F_8	F_4	Fp_2
Низкая ФА СФО-1																
Дельта δ	6,8±0,01*	7,2±0,03*	8,5±0,02*	4,7±0,04*	4,8±0,07*	5,6±0,04*	9,9±0,06*	10,2±0,02*	6,9±0,03*	7,4±0,05*	8,4±0,09*	5,6±0,07*	5,5±0,08*	5,8±0,02*	9,4±8,5*	10,1±0,01*
Тета θ	7,2±0,07*	9,1±0,07*	11,1±0,09	5,5±0,04*	6,0±0,02*	5,8±0,05*	11,8±0,05	11,00,07	9,3±0,02	10,7±0,4	12,4±0,04	7,6±0,03*	7,1±0,08*	7,3±0,05*	11,7±0,09	10,9±0,03
Альфа α	49,5±0,6	37,6±2,2	25,7±6,2	20,8±0,4*	13,6±0,7*	11,2±3,9	18,1±3,5	18,9±5,1	51,6±7,5	37,1±2,2	26,7±3,4	21,4±0,3*	14,2±0,8*	12,8±0,1*	18,5±7,2	20,5±3,6
Бета β_1	11,2±0,04*	13±0,06	12,3±0,05	8,8±0,02*	7,7±0,08*	7,2±0,09*	10,4±0,05	9,3±0,02	11,0±0,02*	12,0±0,05*	11,6±0,07*	7,9±0,04*	7,4±0,01*	6,5±0,03*	9,9±0,08	8,7±0,07*
Бета β_2	4,7±0,2	4,7±0,09	4,9±0,07	4,5±0,01	3,7±0,1	4,1±0,04	3,3±0,06	3,1±0,04	4,1±0,5	3,8±0,7	4,1±0,4	3,8±0,03	3,7±0,02	3,5±0,2	4,1±0,02	4,4±0,07
Высокая ФА СФО-1																
Дельта δ	7,9±0,07	9,2±0,03	9,7±0,04	7,8±0,05	7,4±0,01	8,5±0,01	12,5±0,07	13,6±0,08	7,8±0,05	8,5±0,03	9,6±0,03	7,7±0,06	7,7±0,07	8,8±0,09	11,7±0,02	13,2±0,07
Тета θ	8,1±0,09	11,3±0,06	10,6±0,03	8,2±0,05	8,5±0,01	7, 9±0,05	11,1±0,06	12,3±0,04	11,3±0,2	10,1±0,7	11,4±0,05	8,2±0,05	7,9±0,05	7,7±0,05	11,6±0,05	10,9±0,05
Альфа α	59,1±0,4	42,06±4,1	28,3±0,7	24,9±0,5	18,6±0,4	14,1±1,5	20,1±2,3	22,4±4,2	54,4±0,9	41,6±4,4	30,1±0,7	24,2±0,4	21,3±0,6	15,7±0,3	21,5±0,9	24,8±0,2
Бета β_1	14,1±0,08	14,9±0,04	12,7±0,01	10,6±0,05	9,9±0,07	9,1±0,09	10,9±0,02	9,9±0,04	13,8±0,09	14,8±0,02	13,8±0,05	12,2±0,03	10,6±0,05	8,8±0,05	11,7±0,06	10±0,01
Бета β_2	4,9±0,06	4,5±0,16	4,8±0,2	4,3±0,3	4,4±0,06*	4,7±0,07*	4,8±0,02*	4,2±0,04*	3,9±0,06	3,6±0,3	3,9±0,06	4,2±0,05	3,4±0,4	3,6±0,04	4,1±0,1	4,2±0,5

Примечание: * – статистически значимые различия между низким и высоким уровнями ФА СФО-1

Таблица 4

Показатели мощности БП ЭЭГ при низкой и высокой ФА СФО-2

Power indicators of BP EEG at low and high FA SFF-2

Диапазоны ЭЭГ	Показатели мощности / полушария / отведения Низкая / высокая ФА СФО-2															
	Левое полушарие															
	O_1	P_3	C_3	T_5	T_3	F_7	F_3	Fp_1	O_2	P_4	C_4	T_6	T_4	F_8	F_4	Fp_2
Низкая ФА СФО-2																
Дельта δ	8,5±0,1	9,9±0,3	11,2±1,1	6,5±0,7	7,1±0,4	7,8±1,6	11,4±0,9	12,2±2,0	9,4±0,7	10,7±0,4	11,3±2,3	6,7±0,4	7,8±0,9	7,4±2,5	10,1±1,9	11,5±3,8
Тета θ	9,4±0,3	11,7±0,2	13,2±1,3	6,2±1,6	6,4±0,4	6,8±0,7	12,8±0,8	12,0±1,1	10,5±1,3	12,1±0,4	13,1±0,8	7,7±1,7	7,5±3,1	6,8±0,5	12,2±0,1	10,7±0,3
Альфа α	70,7±6,1	58,8±2,5	47,2±7,1	46,4±3,5	29,1±6,4	31,2±4,7	22,5±5,2	23,9±3,8	68,8±5,4	54,2±6,9	44,5±3,1	30,5±4,3	25,8±7,1	34,6±5,0	23,2±3,7	23,1±0,7
Бета β_1	13,8±3,6	16±4,4	15,8±2,1	9,6±0,6	9,1±1,5	7,7±0,5	12,6±0,8	10,5±0,04	14,7±2,7	16,3±3,4	14,3±0,3	11,0±2,4	9,1±1,0	8,1±2,4	11,7±3,5	9,9±1,9
Бета β_2	4,2±0,5	3,5±0,03	3,1±0,08	3,7±1,5	3,9±0,7	3,6±0,1	3,9±0,1	4,1±0,07	4, 1±0,06	3,9±0,08	4,6±1,5	4,1±2,3	3,4±0,08	3,5±0,1	4,3±2,7	4,2±2,8
Высокая ФА СФО-2																
Дельта δ	7,4±0,02*	8,9±0,02*	9,4±0,02*	6,6±0,1	5,6±0,8	7,8±0,09	11,2±0,6	11,9±2,8	7,5±0,02*	8,3±0,02*	9,1±0,02*	6,6±0,7	6,7±0,06	8,1±0,04	10,6±0,08	11,7±1,6
Тета θ	8,3±0,02*	9,3±0,02*	10,0±0,02*	6,3±	6,6±	6,5±	10,3±0,02*	10,0±0,02*	8,1±0,02*	9,3±0,02*	10,4±0,02*	6,9±1,9	6,6±2,1	7,1±0,7	10,3±0,02*	9,4±0,02*
Альфа α	69,7±6,5	60,2±4,2	47,2±1,8	46,4±2,3	26,0±5,8	33,1±3,4	21,6±2,6	20,9±1,9	67,4±4,5	61,2±5,7	47,6±2,3	33,3±7,1	21,8±2,4	24,6±8,4	21,2±1,7	21,0±2,1
Бета β_1	14,6±2,8	14,5±0,6	12,3±0,02*	10,0±4,2	9,6±3,5	8,6±1,3	10,3±0,02*	9,8±2,1	14,4±0,07	14,6±2,1	13,2±0,7	10,9±0,7	9,3±0,03	8,6±1,8	11,7±2,5	9,7±0,04
Бета β_2	4,0±2,3	5,2±0,02*	5,6±0,02*	3,3±0,6	3,4±0,09	4,7±0,02*	3,9±0,05	4,0±0,9	4,1±2,5	3,6±4,1	3,9±3,2	3,6±0,2	3,1±0,1	3,6±0,9	4,1±0,06	4,0±0,04

Примечание: * – статистически значимые различия между низким и высоким уровнями ФА СФО-2

Таблица 5

Показатели мощности БП ЭЭГ при низкой и высокой функциональной активности СФО-3

EEG BP power indicators at low and high FA SFF-3

Диапазоны ЭЭГ	Показатели мощности / полушария / отведения Низкая / высокая ФА СФО-3															
	Левое полушарие															
	O_1	P_3	C_3	T_5	T_3	F_7	F_3	Fp_1	O_2	P_4	C_4	T_6	T_4	F_8	F_4	Fp_2
Низкая ФА СФО-3																
Дельта δ	7,2±1,5	8,3±0,3	9,2±0,08	9,8±0,04*	5,4±0,07*	6,2±0,08*	11±0,08*	5,6±0,01*	8,1±0,1	8,6±0,09	8,9±0,03*	6,1±0,08*	6,4±0,04*	6,6±0,03*	9,2±0,07*	10,2±0,01*
Тета θ	8,4±0,07*	9,9±0,02*	11,1±2,4	6,2±0,02*	6,3±0,06*	6,3±0,04*	11,5±0,1	11,3±0,04	10,5±2,3	11,0±0,7	11,5±0,07*	7,1±0,01*	7,0±0,01*	6,3±0,02*	11±0,03*	10,4±0,09
Альфа α	52,6±3,2*	37,3±2,7*	26,3±0,8*	17,4±2,4*	13,5±0,7*	12,4±0,1*	22,7±0,5*	20,7±0,3*	56,8±1,5*	40,3±3,5*	27,4±4,2*	19,0±5,7*	14,8±2,4*	13,1±3,6*	22,4±1,2*	20,0±3,2*
Бета β_1	13,1±0,08*	15,3±0,3	14,5±0,7	9,4±0,05*	9,3±0,1	7,9±0,01*	12,7±0,08	11,6±0,5	14,8±0,06	14,9±0,4	13,1±0,04*	9,4±0,06*	8,5±0,02*	7,4±0,01*	11,4±4,7	10,4±2,1
Бета β_2	4,4±0,3	4,9±0,08	4,1±0,9	3,9±0,1	4,5±0,07	4,2±0,04	3,3±0,2	5,3±0,09	4,5±1,9	3,8±0,1	4,4±0,06	4,4±0,5	3,7±0,4	3,8±0,09	4,7±0,6	4,9±0,5
Высокая ФА СФО-3																
Дельта δ	8,5±2,0	9,1±1,8	9,5±0,9	11,7±0,4	7,1±0,08	8,5±0,02	13,5±0,07	7,5±0,04	8,3±0,2	8,9±0,8	11,0±0,04	7,9±0,07	7,8±0,03	8,9±0,5	11,8±0,07	13,1±0,03
Тета θ	10,6±4,6	12,1±3,7	12,9±0,6	7,8±0,3	7,7±0,07	7,6±0,03	12,4±1,7	11,6±0,9	11,0±2,5	12,3±4,8	14,7±2,1	8,7±0,4	8,3±0,2	8,2±0,1	12,8±4,1	11,5±2,7
Альфа α	83,5±5,3	60±4,9	36,1±6,1	30±4,1	21,1±5,8	16,7±3,1	28,5±2,1	24,5±0,7	72,3±6,8	56,4±2,9	39±4,5	30,5±2,1	25,3±4,2	18,1±0,7	30,1±2,4	26,3±0,8
Бета β_1	16,6±0,01	16,9±2,1	14,6±0,3	11,1±0,06	10,3±0,2	9,5±0,01	12,5±0,1	11,2±0,04	15,0±0,2	16,3±0,6	15,5±0,06	12,5±0,1	10,4±0,07	9,1±0,8	13,3±3,8	10,9±1,4
Бета β_2	4,7±1,2	5,1±0,4	4,6±0,1	5,6±0,06*	5,2±0,02*	5,8±0,01*	5,5±0,08*	5,4±0,2	4,3±0,4	3,8±0,7	4,4±0,4	4,1±0,03	3,5±0,06	3,6±0,3	4,4±0,08	4,4±0,2

Примечание: * – статистически значимые различия между низким и высоким уровнями ФА СФО-3 ями РФ ствола, неспецифических ядер таламуса и образований ЛРК [26, 27]. Соответственно, уменьшение мощности δ-диапазона может расцениваться как признак усиления тонуса коры и её активации восходящими влияниями из подкорковых структур ГМ.

В совокупности, как можно заключить, изменения показателей мощности при низком уровне ПФА (относительно высокого) – увеличение мощности β_2-диапазона и уменьшение δ, θ, α, β_1-диапазонов – свидетельствовали об усилении активности корковых структур, которое отмечалось во всех отделах полушарий, чаще – в височных зонах (проявлялось во всех 5 диапазонах), реже в лобных (в 4), теменно-затылочных и центральных (в 2).

Следующий этап исследования – анализ изменений в СФО-1 при низком уровне ПФА (табл. 3) – установил, что изменения БП ЭЭГ были сходными с описанными выше. Уменьшение показателей мощности БП при низкой ФА СФО-1 отмечалось:

– в δ-диапазоне – в височных, лобных, теменно-затылочных и центральной зонах обеих гемисфер;
– в θ-диапазоне – в височных и теменно-затылочных зонах полушарий;
– в α-диапазоне – в височных зонах полушарий;
– в β_1-диапазоне – в височных и затылочной зонах левого полушария, и в височных, лобных, теменно-затылочных и центральной зонах правого полушария.

В β_2-диапазоне отмечалось увеличение показателей мощности БП (относительно высокой ФА) в височных и лобных зонах левого полушария.

Изменения показателей мощности при низком уровне ПФА и низкой ФА СФО-1, а именно – увеличение мощности β_2- и уменьшение мощности δ, θ, α, β_1 диапазонов – свидетельствовало об усилении активности корковых структур, которое чаще отмечалось в височных зонах (в 5 диапазонах), реже в лобных (в 3 диапазонах), теменно-затылочных и центральных (в 3).

При низкой ФА СФО-2 активность корковых структур изменялось по-иному (табл. 4). В δ, θ, β_1 диапазонах в ряде корковых зон отмечалось не снижение, а увеличение мощности БП ЭЭГ. Такие изменения можно рассматривать, в соответствии с вышеприведенными данными, как признак ослабления активности корковых структур.

В δ-диапазоне увеличение мощности БП ЭЭГ, свидетельствовавшее об ослаблении активности корковых структур, отмечалось в теменно-затылочных и центральной зонах полушарий.

В θ-диапазоне – в теменно-затылочных и лобных зонах полушарий.

В β_1-диапазоне – в центральной и одной из лобных зон левого полушария.

В β_2-диапазоне отмечалось увеличение мощности БП, свидетельствовавшее об усилении активности корковых структур в центральной, теменной и лобно-височной зонах (C_3, C_4, P_3, P_4, F_7, F_8) левого полушария.

Следует отметить, что в височных зонах – T_3, T_5, T_4, T_6 – изменений мощности БП ЭЭГ не отмечалось.

В СФО-3 при низком уровне ПФА (табл. 5) изменения БП ЭЭГ были сходными с изменениями в СФО-1. Уменьшение показателей мощности БП ЭЭГ отмечалось:

– в δ-диапазоне – в височных и лобных зонах обеих гемисфер;
– в θ-диапазоне – в височных и теменно-затылочных зонах левого полушария, и в височных зонах правого полушария;
– в α-диапазоне – в височных, лобных, теменно-затылочных и центральной зонах обеих гемисфер;
– в β_1-диапазоне – в височных и затылочной зонах левого полушария, а также в центральной и височных зонах правого полушария.

В β_2-диапазоне отмечалось увеличения мощности БП ЭЭГ в височных и, частично, лобных зонах левого полушария.

Таким образом, изменения показателей мощности при низкой ФА СФО-3 – увеличение мощности в β_2-диапазоне и уменьшение в δ, θ, α, β_1-диапазонах – свидетельствовали об усилении активности корковых структур, которое чаще выявлялось в височных зонах (в 5 диапазонах), реже в лобных (в 3), теменно-затылочных и центральных (в 3).

Подытоживая, можно заключить, что при низком уровне ПФА, и, соответственно, при низкой ФА СФО-1, СФО-3 во всех диапазонах наблюдались сходные изменения показателей мощности, свидетельствовавшие об усилении активности корковых структур в обеих гемисферах. Усиление активности обязательно отмечалось в зонах, связанных с образованиями ЛРК – височных (T_5, T_6, T_3, T_4) и лобно-височных (F_7, F_8).

Изменения активности корковых структур при низком уровне ПФА, сходные с изменениями при низкой ФА СФО-1, СФО-3, и отличавшиеся от изменений при низкой ФА СФО-2, проиллюстрированы на рис. 1. Из рисунка видно, что при низком уровне ПФА, низкой ФА СФО-1 и СФО-3 в корковых структурах передних и задних отделов полушарий – включая височные зоны – отмечалось снижение мощности БП ЭЭГ. Оно свидетельствовало об усилении активности корковых структур, в том числе височных зон, связанных с образованиями ЛРК [6, 25]. При низкой ФА СФО-2 в передних и задних отделах коры отмечалось повышение мощности БП ЭЭГ, свидетельствовавшее об ослаблении активности коры ГМ. В височных зонах, связанных с ЛРК, изменений показателей мощности – или изменений активности коры головного мозга – не выявлялось.

Изменения показателей церебрального энергообмена при низком и высоком уровнях ПФА, низкой и высокой ФА СФО-1, СФО-2, СФО-3 показаны на рис. 2. Как видно из рисунка, показатели церебрального энергообмена в передних отделах коры были больше, чем в задних. Такие соотношения выявляются в норме, у здоровых людей [21].

Из рисунка также видно, что при низком уровне ПФА, и низкой ФА СФО-1, СФО-2 в передних отделах коры отмечалось увеличение показателей церебрального энергообмена относительно высокого уровня ПФА, высокой ФА СФО, (p<0,05; t-критерий). В СФО-3 при низкой ФА показатели церебрального энергообмена в передних отделах коры не изменялись относительно высокой ФА, (p>0,05; t-критерий). Это означало, что при низком уровне ПФА, соответственно, низкой ФА СФО-1, СФО-2 церебральный энергообмен в передних отделах коры усиливался, при низкой ФА СФО-3 – не изменялся.

В задних отделах коры показатели церебрального энергообмена при разных состояниях не различались по величине. Это означало, что в задних отделах коры церебральный энергообмен при низком уровне ПФА и при низкой ФА СФО-1, СФО-2, СФО-3 не изменялся (относительно высокого уровня ПФА, и высокой ФА СФО).

Таким образом, церебральный энергообмен усиливался при низком уровне ПФА и низкой ФА СФО-1, СФО-2 в передних отделах коры, и не изменялся в задних. В СФО-3 церебральный энергообмен при низкой ФА не изменялся ни в передних, ни в задних отделах коры.

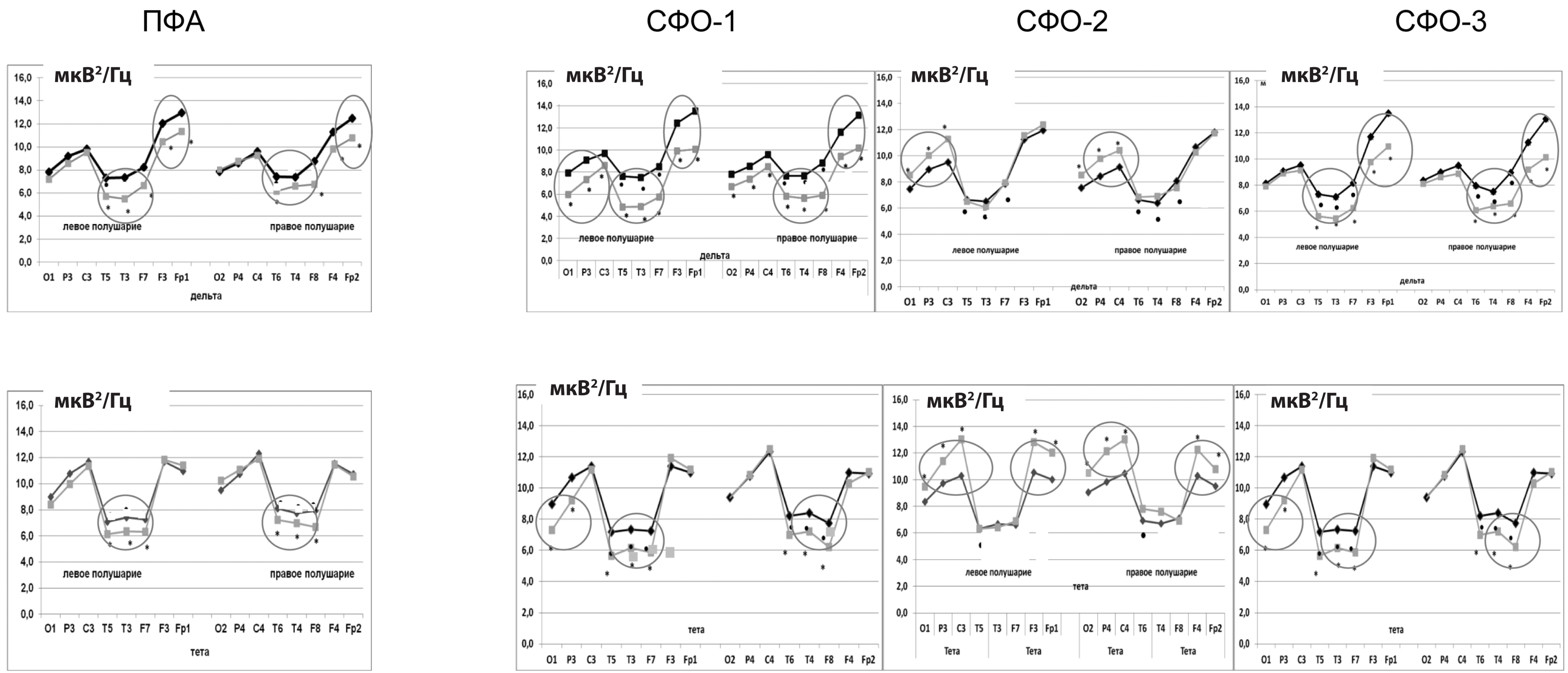


Рис. 1. Распределение показателей мощности дельта и тета − диапазонов ЭЭГ по коре полушарий при низком и высоком уровнях ПФА

высокий уровень ПФА; высокая ФА СФО ЦНС; низкий уровень ПФА; низкая ФА СФО ЦНС;

• – статистически значимые различия между низким и высоким уровнями ПФА; низкой и высокой ФА СФО; *t*-критерий, $p < 0,05$;

Fig. 1. Distribution of power indicators of the EEG delta and theta ranges in the hemispheric cortex at low and high levels of PPA

high levels of PPA; high FA SFF CNS; low PPA; low FA SFF CNS;

• – statistically significant differences between low and high PPA levels; low and high FA SFF; *t*- criterion, $p < 0,05$;

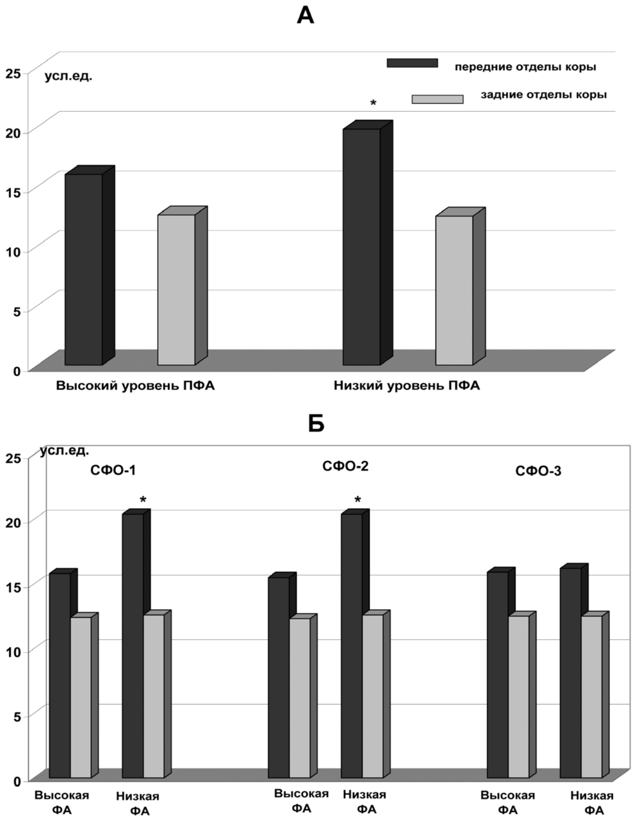


Рис. 2. Показатели церебрального энергообеспечения (в усл. ед.) в передних и задних отделах коры:
А – при низком и высоком уровнях ПФА;
Б – при низкой и высокой ФА СФО-1, СФО-2, СФО-3.

Fig. 2. Indicators of cerebral energy supply (in conventional units) in the anterior and posterior sections of the cortex:
А – at low and high levels of PPA;
Б – at low and high levels of PPA

Обсуждение

Сравнительный анализ показателей мощности БП ЭЭГ и церебрального энергообмена выявил более высокую активность корковых структур и более высокий церебральный энергообмен при низком уровне ПФА. В разных СФО эти изменения проявлялись по-разному. Уменьшение показателей мощности, свидетельствовавшее об усилении активности корковых структур, отмечалось в СФО-1 и СФО-3. Оно наблюдалось во всех отделах коры, включая височные зоны, связанные с образованиями ЛРК [6, 25]. В СФО-2 – в отличие от СФО-1 и СФО-3 – отмечалось ослабление активности корковых структур в передних (лобных) и задних (теменно-затылочных) отделах коры, активность височных зон не изменялась.

Усиление церебрального энергообмена выявлялось в СФО-1 и СФО-2. Оно отмечалось в передних отделах коры, и не определялось в задних. В СФО-3 церебральный энергообмен не изменялся – ни в передних, ни в задних отделах коры.

Уровень ФА СФО-1 оценивался с помощью психологических методик, характеризующих психологические особенности обследованных лиц: индивидуальные черты и эмоциональные состояния (ММИЛ) [14, 15]; свойства характера, склонности и интересы (Кеттелл) [16]); когнитивные функции (уровень IQ – тест Равенна) [17]; уровень интернальности-экстернальности, или степени готовности человека брать на себя ответственность за происходящее с ним и вокруг него (тест УСК [18]). Перечисленные характеристики отражают личность человека, которая рассматривается как система устойчивых социально обусловленных психологических свойств, определяющая отношение человека к общественным явлениям и людям [28]. Эти характеристики формируются во взаимосвязи с высшими психическими функциями, к которым относят сознание, гнозис, праксис, речь, память, мышление, эмоции, перцептивные процессы [28, 29]. Именно поэтому указанные представления позволили условно выделить СФО-1 как образование, отражающее деятельность преимущественно коры.

Как показали результаты, в СФО-1 при низкой ФА усиливалась биоэлектрическая активность во всех отделах коры и увеличивался энергообмен в передних отделах. Усиление отмечалось в лобных зонах, относящихся, согласно А.Р. Лурии [30], к функциональному блоку ГМ, осуществляющему программирование регуляцию и контроль психической деятельности. Усиление активности корковых структур отмечалось, кроме того, в теменных и затылочных областях, относящихся к блоку, осуществляющему приём, переработку и хранение информации [30], а также в височных зонах, связанных с образованиями ЛРК, которые регулируют эмоциональные процессы и тесно связанные с ними вегетативные функции [6, 25].

В ГМ обследованных, в соответствии с полученными нами результатами, в условиях низкой ФА СФО-1 происходило одновременное усиление активности корковых структур, регулирующих когнитивные функции и осуществляющих приём, переработку, хранение информации, а также подкорковых образований ЛРК, ответственных за эмоциональные и вегетативные процессы [6, 25, 30]. Можно предположить, что описанные выше корково-подкорковые взаимоотношения, обусловленные работой ЛРК, явились причиной повышения энергообмена в передних отделах коры ГМ.

Аналогичные результаты были получены и в СФО-3 при низкой ФА с помощью показателей ВСР, отражающих центральную регуляцию ССС и тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) [19]. Процессы, осуществляющиеся с участием преимущественно подкорковых образований, сопровождались усилением биоэлектрической активности тех же зон коры, что и в случае низкой ФА СФО-1. Однако, церебральный энергообмен при этом не изменялся. Можно предположить, согласно теории Джеймса-Ланге, что в данном случае ведущее значение имели процессы, связанные с изменениями в структурах центральной регуляции ССС и тонуса ВНС [19]. Реципрокные отношения между лимбической и восходящей активирующей системами [6, 25] также могли иметь отношение к формированию характеристик при низкой ФА СФО-3, но не играли основной роли.

Результаты, отличные от вышеописанных, получены при анализе низкой ФА СФО-2, участвующего в формировании зрительно-моторных реакций. Эти реакции отражают степень активности корковых структур зрительного и моторного анализаторов [18, 19], и осуществляются преимущественно путём корково-подкоркового взаимодействия [6]. При низкой ФА СФО-2, в отличие от СФО-1 и СФО-3, наблюдалось ослабление активности корковых структур в лобных, теменных и затылочных областях. Активность височных зон, связанных с образованиями ЛРК, регулирующими эмоциональные и вегетативные процессы, не изменялась [6, 25]. Можно предположить, что корково-подкорковые взаимодействия при низкой ФА СФО-2 осуществлялись иным способом – путём ослабления активности лобных и теменно-затылочных областей коры. Определённую роль в этом могли играть и реципрокные отношения между лимбической и восходящей активирующей системами.

Энергообмен при низкой ФА СФО-2 был выше в передних отделах коры, как при низкой ФА СФО-1. Однако причины могли быть обусловлены отличиями корково-подкорковых взаимодействий, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Сравнительный анализ частотных спектров ЭЭГ и церебрального энергообмена в коре ГМ при низком уровне ПФА и низкой ФА условно выделенных СФО показал общее и различное в степени их участия в поддержании функциональной активности головного мозга при низком уровне ПФА.

Процессы, связанные с участием преимущественно коры ГМ (СФО-1), при низком уровне ПФА обеспечивались за счет усиления церебрального энергообмена в передних отделах коры. Это можно рассматривать как компенсаторный механизм, который позволяет обеспечить уровень функционирования ГМ, достаточный для осуществления профессиональной деятельности лицами с низким уровнем ПФА. Важно отметить, что при высоком уровне ПФА таких процессов не наблюдалось.

Изменения в частотных спектрах отделов коры ГМ были сходными при низком уровне ПФА, низкой ФА СФО-1 и СФО-3. Церебральный энергообмен, однако, при низкой ФА СФО-3 в передних отделах коры не изменялся.

В СФО-2 при низкой ФА наблюдалось не увеличение, а, напротив, снижение активности корковых структур в лобных и других областях. Эти изменения сопровождались усилением энергообмена в передних отделах коры.

Углубление исследований в этом направлении может способствовать выявлению дополнительных компенсаторных механизмов головного мозга, направленных на обеспечение функциональной активности, требуемой для осуществления профессиональной деятельности лицами с низким уровнем ПФА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Самойлов А.С., Бушманов А.Ю., Бобров А.Ф., Щебланов В.Ю., Седин В.И., Калинина М.Ю. Психофизиологические аспекты обеспечения надёжности профессиональной деятельности работников организаций атомной отрасли // Техническая академия Росатома: Материалы III отраслевой научно-практической конференции. АНО ДПО. 2018. С. 62-76.
2. Бобров А.Ф., Бушманов А.Ю., Седин В.И., Щебланов В.Ю. Системная оценка результатов психофизиологических обследований // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. Т.53, № 3. С. 13-19.
3. Организация и проведение психофизиологических обследований работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии, при прохождении работниками медицинских осмотров в медицинских организациях ФМБА России: Методические рекомендации Р ФМБА России 2.2.9.84-2015. М., 2015. 10 с.
4. Ильин Е. П. Психофизиология состояний человека. СПб.: Питер, 2005. 412 с.
5. Торубаров Ф. С., Бушманов А. Ю., Зверева З. Ф., Кретов А. С., Лукьянова С. Н., Денисова Е. А. Концепция психофизиологического обследования персонала объектов использования атомной энергии в медицинских организациях // Медицина экстремальных ситуаций. 2021. Т.23, № 1. С. 8-13.
6. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): Руководство для врачей. М.: МЕДпрессинформ, 2017. 360 с.
7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор. 2003. 288 с.
8. Foster C., Steventon J.J., Helme D., Tomassini V., Wise R.G. Cerebral Metabolic Changes During Visuomotor Adaptation Assessed Using Quantitative fMRI // Front Physiol. 2020. No. 11 P. 428.
9. Грибанов А. В., Аникина Н.Ю, Гудков А.Б. Церебральный энергообмен как маркер адаптивных реакций человека в природно-климатических условиях Арктической зоны Российской Федерации // Экология человека. 2018. № 8. С. 32-40.
10. Грибанов А.В., Котцова О.Н., Аникина Н.Ю., Панков М.Н., Корельская И.Е. Сезонные изменения церебрального энергообмена при разном уровне тревожности у молодых людей в арктической зоне российской федерации // Человек. Спорт. Медицина. 2021. Т.21, № 4. С. 73-80.
11. Кирсанов В. М. Динамика энергетического потенциала мозга в условиях использования активных форм обучения // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. 2011. Т.77, № 7. С. 85-92.
12. Trimmel M., Strässler F., Knerer K. Brain DC Potential Changes of Computerized Tasks and Paper/Pencil Tasks // Int. J. Psychophysiol. 2001. V.40, No. 3. P. 187-194.
13. Руководство по оценке и интерпретации результатов мониторинга психофизиологического состояния работников организаций, эксплуатирующих особо радиационно опасные и ядерно опасные производства и объекты в области использования атомной энергии. М.: ФМБА России, 2014. 40 с.
14. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л., Наука, 1988. 270 с.
15. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е. Д. Методика многостороннего исследования личности (ММИЛ): структура, основы интерпретации, некоторые области применения. М.: Березин Феликс Борисович. 2011. 320 с.
16. Cattel R.B., Eber H.W. Handbook for the Sixteen Personality Factor Questionnaire. Illinois,1964.
17. Raven J.C. A Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Tests. London: H.K. Levis @ Go. Ltd, 1988.
18. Секоян И.Э. «Локус контроля» Джулиана Роттера с позиций психометрии // Независимый психиатрический журнал. 2008. № 3. С. 18-25.
19. Лоскутова Т.Д. Оценка функционального состояния центральной нервной системы человека по параметрам простой двигательной реакции // Физиологический журнал СССР. 1975. Т.61., № 1. С. 3-12.
20. Баевский Р.М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2003. № 4. С. 473-487.
21. Зверева З.Ф. Характер межполушарного распределения мощности биопотенциалов головного мозга в норме и при его латерализованном поражении: Автореф. дис… д-ра мед. наук. 2004. 36 с.
22. Пасекова О.Б., Степанова Г.П., Воронков Ю.И. Межполушарные различия показателей спектральной мощности альфа-ритма энцефалограммы при велоэргометрии // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2015. Т. 49. № 5. С. 21-24.
23. Варварова С.И., Зяблова П.В. Изменения электрической активности фронтальных зон мозга под влиянием когнитивной тревожности у человека // Молодежный инновационный вестник. 2020. Т.9, № 2. С. 179-180.
24. Новикова С.И. Ритмы ЭЭГ и когнитивные процессы // Современная зарубежная психология. 2015. Т.4, № 1. С. 91-108. ISSN: 230464977 (online).
25. Болдырева Г.Н. Участие структур лимбико-диэнцефального комплекса в формировании межполушарной асимметрии ЭЭГ человека. Г.25 // Функциональная межполушарная асимметрия / Под ред. Боголепова Н.Н., Фокина В.Ф. М.: Научный мир, 2004. С. 558-577.
26. Данилова Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. М.: Изд-во МГУ, 1992. 192 с.
27. Хомская Е.Д. Нейропсихология. СПб.: Питер, 2005. 496 с.
28. Выготский Л.С. Развитие высших психических функций. М.: Просвещение, 2008. 500 с.
29. Леонтьев А.А. Ключевые идеи Л. Выготского – вклад в мировую психологию XX столетия // Психологический журнал. 2005. № 4. С. 5-11.
30. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. СПб.: Питер, 2007. 621 с.
31. Липунова О.В. Роль эмоциональной сферы в структуре адаптивного поведения личности // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=7831 (дата обращения: 15.03.2023).
32. Психология адаптации и социальная среда: современные подходы, проблемы, перспективы / Под. ред. Дикая Л.Г., Журавлев А.Л. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2007. 624 с.
33. Кузьмин И.А. Теоретический анализ проблемы происхождения эмоций в психологии // Дайджест социальных исследований. 2022. № 1. С. 42-53.
34. Потехина Ю.П., Филатов Д.С. Роль лимбической системы в генезе психовисцеросоматических расстройств // Российский остеопатический журнал. 2017. Т.36-37, № 1-2. С. 78-87.
35. Гельгорн Э., Луфборроу Д.Ж. Эмоции и эмоциональные расстройства. Нейрофизиологическое исследование / Пер. с англ. Виноградовой О.С.; Под ред. Анохина П.К. М.: МИР, 1966. 672 с.

REFERENCES

1. Samoylov A.S., Bushmanov A.Yu., Bobrov A.F., Shcheblanov V.Yu., Sedin V.I., Kalinina M.Yu. Psychophysiological Aspects of Ensuring the Reliability of Professional Activity of Employees of Nuclear Industry Organizations. Technical Academy of Rosatom. Materials of the III Branch Scientific and Practical Conference. ANO DPO. 2018. p. 62-76 (In Russ.).
2. Bobrov A.F., Bushmanov A.Yu., Sedin V.I., Shcheblanov V.Yu. System Evaluation of the Results of Psychophysiological Examinations. Medicine of Extreme Situations. 2015;53;3:13-19 (In Russ.).
3. Organization and Conduct of Psychophysiological Examinations of Employees of Organizations Operating Particularly Radiation-Hazardous and Nuclear-Hazardous Production Facilities and Facilities in the Field of Atomic Energy Use, when Employees Undergo Medical Examinations in Medical Organizations of the FMBA of Russia. Methodological Recommendations of the Russian FMBA 2.2.9.84-2015. Moscow Publ., 2015. 10 p. (In Russ.).
4. Ilin E. P. Psychophysiology of Human States. St. Petersburg, Piter Publ., 2005. 412 p.
5. Torubarov F.S., Bushmanov A.Yu., Zvereva Z.F., Kretov A.S., Lukyanova S.N., Denisova E.A. The Concept of Psychophysiological Examination of Personnel of Nuclear Energy Facilities in Medical Organizations. Medicine of Extreme Situations. 2021;23;1:8-13 (In Russ.).
6. Zenkov L.R. Clinical Electroencephalography (with Elements of Epileptology). A Guide for Doctors. Moscow, MEDpressinform Publ., 2017. 360 p. (In Russ.).
7. Fokin V.F., Ponomareva N.V. Energetic Physiology of the Brain. Moscow, Antidor Publ., 2003. 288 p. (In Russ.).
8. Foster C., Steventon J.J., Helme D., Tomassini V., Wise R.G. Cerebral Metabolic Changes During Visuomotor Adaptation Assessed Using Quantitative fMRI. Front Physiol. 2020;11:428.
9. Gribanov A.V., Anikina N.Yu., Gudkov A.B. Cerebral Energy Exchange as a Marker of Adaptive Human Reactions in the Natural and Climatic Conditions of the Arctic Zone of the Russian Federation. Human Ecology. 2018;8:32-40 (In Russ.).
10. Gribanov A.V., Kottsova O.N., Anikina N.Yu., Pankov M.N., Korelskaya I.E. Seasonal Changes in Cerebral Energy Exchange at Different Levels of Anxiety in Young People in the Arctic Zone of the Russian Federation. Man. Sport. Medicine. 2021;21;4:73-80 (In Russ.).
11. Kirsanov V. M. Dynamics of the Energy Potential of the Brain in the Conditions of Using Active Forms of Learning. Scientific Notes of the P. F. Lesgaft University. 2011;77;7:85-92 (In Russ.).
12. Trimmel M., Strässler F., Knerer K. Brain DC Potential Changes of Computerized Tasks and Paper/Pencil Tasks. Int. J. Psychophysiol. 2001;40;3:187-194.
13. Guidelines for Assessing and Interpreting the Results of Monitoring the Psychophysiological State of Employees of Organizations Operating Particularly Radiation-Hazardous and Nuclear-Hazardous Production Facilities and Facilities in the Field of Atomic Energy Use. FMBA of Russia 2.2.9. Moscow Publ., 2014. 40 p. (In Russ.).
14. Berezin F.B. Mental and Psychophysiological Adaptation of a Person. Leningrad, Nauka Publ., 1988. 270 p. (In Russ.).
15. Berezin F. B., Miroshnikov M. P., Sokolova E. D., Methodology of Multilateral Personality Research (SMIL): Structure, Basics of Interpretation, Some Areas of Application. Moscow Publ., 2011. 320 p. (In Russ.).
16. Cattel R.B., Eber H.W. Handbook for the Sixteen Personality Factor Questionnaire. Illinois,1964.
17. Raven J.C. A Manual for Raven›s Progressive Matrices and Vocabulary Tests. London, H.K. Levis @ Go. Ltd, 1988.
18. Sekoyan I.E. «Locus of control» by Julian Rotter from the Standpoint of Psychometry. Independent Psychiatric Journal. 2008;3:18-25 (In Russ.).
19. Loskutova T.D. Assessment of the Functional State of the Human Central Nervous System According to the Parameters of a Simple Motor Reaction. Physiological Journal of the USSR. 1975;61;1:3-12 (In Russ.).
20. Bayevskiy R.M. The Concept of Physiological Norm and Criteria of Health. I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology. 2003;4:473-487 (In Russ.).
21. Zvereva Z. F. The Nature of the Interhemispheric Power Distribution of Brain Biopotentials in Normal and Lateralized Lesions. Extended Abstract of Doctor's thesis in Medicine. 2004. 36 p. (In Russ.).
22. Pasekova O.B., Stepanova G.P., Voronkov Yu.I. Interhemispheric Differences in the Spectral Power of the Alpha Rhythm of the Encephalogram in Bicycle Ergometry. Aerospace and Environmental Medicine. 2015;49;5:21-24 (In Russ.).
23. Varvarova S.I., Zyablova P.V. Changes in the Electrical Activity of the Frontal Areas of the Brain Under the Influence of Cognitive Anxiety in Humans. Youth Innovation Bulletin. 2020;9;2:179-180 (In Russ.).
24. Novikova S.I. EEG Rhythms and Cognitive Processes. Journal of Modern Foreign Psychology. 2015;4;1:91-108. ISSN: 230464977 (online) (In Russ.).
25. Boldyreva G.N. Participation of Limbic-Diencephalic Complex Structures in the Formation of Interhemispheric Asymmetry of Human EEG. Chapter 25. Functional Hemispheric Asymmetry. Ed. Bogolepov N.N., Fokin V.F. Moscow Publ., 2004. p. 558-577 (In Russ.).
26. Danilova N.N. Psychophysiological Diagnostics of Functional States. Moscow Publ., 1992. 192 p. (In Russ.).
27. Chomskaya E.D. Neuropsychology. St. Petersburg Publ., 2005. 496 p. (In Russ.).
28. Vygotskiy L.S. The Development of Higher Mental Functions. Moscow Publ., 2008. 500 p. (In Russ.).
29. Leontyev A.A. Key Ideas of L. Vygotskiy – Contribution to the World Psychology of the Twentieth Century. Psychological Journal. 2005;4:5-11 (In Russ.).
30. Luria A.R. Higher cortical functions of a person and their disorders in local brain lesions / A.R. Luria. St. Petersburg: Peter, 2007. 621 p. (In Russ.).
31. Lipunova O.V. The Role of the Emotional Sphere in the Structure of Adaptive Personality Behavior. Modern Problems of Science and Education. 2012;6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=7831 (Date of accessed: 03/15/2023) (In Russ.).
32. Psychology of Adaptation and the Social Environment: Modern Approaches, Problems, Prospects. Ed. Dikaya L.G., Zhuravlev A.L. Moscow Publ., 2007. 624 p. (In Russ.).
33. Kuzmin I.A. Theoretical Analysis of the Problem of the Origin of Emotions in Psychology. Digest of Social Research. 2022;1:42-53 (In Russ.).
34. Potekhina Yu.P., Filatov D.S. The Role of the Limbic System in the Genesis of Psycho-Visceral Somatic Disorders. Russian Osteopathic Journal. 2017;36-37;1-2:78-87 (In Russ.).
35. Helgorn E., Lufborrow J. Emotions and Emotional Disorders. Neurophysiological Research. Transl. English by Vinogradova O.S. Ed. Anokhin P.K. Moscow Publ., 1966. 672 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-60-64

Е.А. Кодинцева[1, 2], А.А. Аклеев[3]

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ФОРМИРОВАНИЮ ГРУПП ПОВЫШЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ХРОНИЧЕСКИ ОБЛУЧЕННЫХ ЛЮДЕЙ

[1] Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск

[2] Челябинский государственный университет, Челябинск

[3] Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Контактное лицо: Екатерина Александровна Кодинцева, e-mail: kodintseva@urcrm.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Ключевые слова: *хроническое радиационное воздействие, река Теча, показатели иммунитета, группы повышенного онкологического риска*

Для цитирования: Кодинцева Е.А., Аклеев А.А. Индивидуализированный подход к формированию групп повышенного онкологического риска на основании оценки иммунологических показателей у хронически облученных людей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 60–64. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-60-64

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-60-64

E.A. Kodintseva[1, 2], A.A. Akleyev[3]

Individualized Approach to the Formation of High Cancer Risk Groups Based on the Assessment of Immunological Indicators in Chronically Exposed People

[1] Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

[2] Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

[3] Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

CONTENTS

Keywords: *chronic radiation exposure, the Techa river, parameters of immunity, high-risk groups for cancer*

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. Individualized Approach to the Formation of High Cancer Risk Groups Based on the Assessment of Immunological Indicators in Chronically Exposed People. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):60–64. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-60-64

Введение

Вопрос о формировании групп повышенного онкологического риска (ГПОР) среди аварийно облученного населения крайне сложен, многие годы широко обсуждается в научном сообществе [1−3] и является чрезвычайно актуальным в настоящее время. В частности, у жителей Уральского региона, пострадавших в результате производственной деятельности ПО «Маяк» и хронически облученных преимущественно в диапазоне малых и средних доз, по результатам многолетних эпидемиологических исследований установлен избыточный риск развития лейкозов и солидных новообразований [4]. Эпидемиологический подход к оценке рисков развития заболеваний чрезвычайно важен, но не позволяет оценить риск развития радиационно-индуцированной онкопатологии у конкретного пациента.

Охватить углубленным медицинским наблюдением значительные по численности контингенты облученных людей (например, все аварийно пострадавшее население) на сегодняшний день практически невозможно, поэтому реальной альтернативы выделения меньших групп облученных людей с высокой вероятностью развития онкопатологии не существует [5]. Длительный период времени от начала облучения до реализации канцерогенных эффектов, этиологическая многофакторность онкологических заболеваний, объективная сложность оценки индивидуальной радиочувствительности облученных людей, сложности при оценке индивидуальной дозы облучения человека − это лишь часть принципиальных проблем, возникающих при выборе критериев отнесения конкретного пациента, подвергшегося действию ионизирующего излучения, в ГПОР.

Известно, что в основе канцерогенных эффектов у человека, включая радиационно-индуцированные, лежат нарушения в генетическом аппарате клеток, при этом корректное функционирование иммунной системы принципиально для предотвращения злокачественной трансформации клеток и развития онкопатологии. У части облученного населения радиационный фактор может инициировать нарушения в работе защитных систем организма, включая функцию иммунного надзора, и привести к реализации канцерогенеза в отдаленном периоде [6, 7]. Настораживает тот факт, что у практически здоровых хронически облученных преимущественно за счет стронция-90 жителей прибрежных сел реки Течи десятилетиями фиксируются изменения в системе иммунитета, затрагивающие в первую очередь Т-клеточное звено иммунной системы. У людей из данной когорты имеют место: повышение частоты нестабильных хромосомных аберраций [8] и мутаций в генах Т-клеточного рецептора [9, 10], нарушения клеточного цикла [11], практически не связанные с апоптозом лимфоцитов периферической крови [12], изменения транскрипционной активности отдельных генов, обеспечивающих ответы клеток на облучение [6], провоспалительный профиль цитокинов в сыворотке крови [13, 14]. У людей, проживающих на побережье реки Течи и перенесших хронический лучевой синдром через 65 лет после начала облучения регистрировалось снижение абсолютного количества CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов в периферической крови и повышение концентрации ИЛ-4 и ФНО*α* в сыворотке крови по сравнению с людьми аналогичного возраста и пола, облучёнными в сопоставимых дозах [15], но не имевших ХЛС в анамнезе . Сейчас пожилой возраст обследуемых людей должен рассматриваться в качестве дополнительного фактора риска в отношении канцерогенных эффектов облучения [6], в том числе за счет персистентных вялотекущих хронических воспалительных процессов, наблюдаемых при старении организма [16].

Патогенетические аспекты вышеперечисленных изменений в иммунной системе при радиационно-индуцированном канцерогенезе требуют детального изучения, однако отдельные показатели системного иммунитета, изменения которых у хронически облученных людей наблюдаются в течение длительного периода времени, могут быть использованы при формировании ГПОР среди целевых пациентов, что определяет актуальность предлагаемого подхода.

Целью данной работы является описание индивидуализированного подхода к формированию групп повышенного радиационно-опосредованного онкологического риска с использованием методики качественного анализа риска на основании результатов комплексного медицинского обследования, включающего оценку отдельных иммунологических показателей у хронически облученных людей.

1. Основные факторы риска радиационно-индуцированного канцерогенеза

Онкологические заболевания, ассоциированные с воздействием ионизирующего излучения, не имеют характерных признаков, присущих строго этой группе нозологических форм. В связи с этим в перечень факторов риска развития радиационно-индуцированных злокачественных новообразований целесообразно включать общеклинические факторы риска, как специфические (вирусы папилломы человека и гепатита В), так и неспецифические (курение, отсутствие физической активности, ожирение, злоупотребление алкоголем, загрязнение воздуха внутри помещений и загрязнение атмосферного воздуха, воздействия канцерогенных веществ на рабочем месте и канцерогенов внешней среды) [17]. Следует учитывать также такие факторы риска, как наличие хронических воспалительных заболеваний, факультативных и облигатных предраковых заболеваний, иммунодефицитных состояний в анамнезе, возраст на момент обследования старше 45 лет [17]. При этом о риске радиационно-индуцированного онкологического заболевания у пациента может идти речь строго при наличии в анамнезе документально установленного факта радиационного воздействия.

2. Этапы индивидуализированного подхода к формированию групп повышенного онкологического риска

Индивидуализированный подход к формированию групп повышенного радиационно-опосредованного онкологического риска предназначен для оптимального планирования мероприятий по профилактике и ранней диагностики онкологических заболеваний у хронически облученных в диапазонах малых и средних доз людей [2] и включает следующие этапы [5]:

1. Комплексное медицинское обследование пациента.
2. Определение степени риска развития злокачественных новообразований (ЗНО), опосредованных радиационным воздействием.
3. Мероприятия по профилактике и (или) ранней диагностике радиационно-индуцированных злокачественных новообразований.

3. Комплексное медицинское обследование пациента

Комплексное медицинское обследование пациента может быть выполнено медицинским персоналом УНПЦ

РМ ФМБА России или аналогичным учреждением согласно действующих нормативных документов Минздрава России с целью раннего выявления онкологической патологии с использованием одного из двух общепринятых подходов: а) ранняя диагностика направлена на выявление ЗНО на начальных стадиях; б) скрининг ориентирован на выявление бессимптомно протекающего рака или предраковых состояний у практически здоровых пациентов [17].

На основании результатов комплексного медицинского обследования пациентов классифицируют в отношении риска развития ЗНО по общепринятым медицинским критериям [17]. При этом должна быть установлена конкретная клиническая группа на основании утвержденных федеральных клинических рекомендаций, а при их отсутствии – на основании других утвержденных методических руководств и (или) общепринятой клинической практики. Для пациента без диагностированного на момент обследования ЗНО должно быть сделано заключение о наличии или отсутствии общеклинических факторов риска в отношении онкопатологии.

О риске ЗНО, опосредованного воздействием ионизирующего излучения (ИИ), делают заключение после идентификации статуса облучения пациента (включая, когда это возможно, информацию об индивидуальной поглощенной дозе, накопленной в течение жизни, и период времени (более пяти лет), прошедший от начала воздействия ИИ). Фактором риска радиационно-индуцированной онкопатологии является поглощенная доза облучения 70 мГр и более (НРБ-99/2009).

В случаях, когда факт облучения пациента не подтвержден документально (статус облучения не установлен) или поглощенная доза облучения, накопленная в течение жизни, составляет менее 70 мГр (НРБ-99/2009), следует говорить об отсутствии риска развития ЗНО, опосредованного воздействием ИИ. При этом нельзя однозначно утверждать, что повышенный риск развития онкопатологии у данного пациента отсутствует. Такие пациенты подлежат обследованию согласно правилам диспансерного наблюдения по третьей или иной клинической группе. Решение об отнесении пациента к конкретной клинической группе принимает лечащий врач.

4. Определение степени риска радиационно-индуцированного канцерогенеза

Для пациента с поглощенной дозой облучения 70 мГр и более, отнесенного на предыдущем этапе в ГПОР, следует определить категорию риска развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия.

Показатели иммунитета, которые могут быть использованы в качестве наиболее информативных для формирования групп повышенного онкориска у человека в условиях низкоинтенсивного радиационного воздействия с преимущественным поражением красного костного мозга, выбраны на основании результатов многолетних иммунологических исследований, выполненных в ФБУН УНПЦ РМ ФМБА России в ходе медицинского наблюдения за хронически облученными жителями прибрежных сел реки Течи [13−15]. С целью выявления среди обследуемых людей пациентов с повышенным риском развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия важно учитывать результаты лабораторных исследований методами проточной цитометрии (определение количества Т-хелперов) [18] и твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест», РФ (анализ концентрации цитокинов) следующих показателей системного иммунитета:

- абсолютное количество CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови (диапазон референсных значений [19]: 0,576–1,336×10^9 клеток/л),
- относительное количество CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови (диапазон референсных значений [19]: 35–55 %),
- сывороточная концентрация ИЛ-2 (диапазон референсных значений: 0–10 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИЛ-4 (диапазон референсных значений: 0–13 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИЛ-6 (диапазон референсных значений: 0–40 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИЛ-8 (диапазон референсных значений: 0–30 пг/мл),
- сывороточная концентрация ФНОα (диапазон референсных значений: 0–5,9 пг/мл),
- сывороточная концентрация ИФНγ (диапазон референсных значений: 0–25 пг/мл).

Диапазоны референсных значений концентраций цитокинов в сыворотке крови человека указаны согласно инструкций производителя (АО «Вектор-Бест», РФ) тест-систем для выполнения ИФА.

Отклонение одного и более из перечисленных выше показателей от референсных значений, а именно:

- снижение абсолютного или относительного содержания CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови,
- повышение сывороточной концентрации любого из цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, ИФНγ,

является фактором риска, подлежащим учету при определении степени риска развития опосредованного ионизирующим излучением ЗНО у хронически облученных пациентов.

На основании критического анализа данных, полученных при медицинском осмотре, и медицинской интерпретации результатов лабораторного анализа показателей иммунитета врач может определить степень риска развития опосредованного действием ИИ злокачественного новообразования у конкретного пациента, используя матрицу качественного анализа риска, представленную в табл. 1.

5. Мероприятия по профилактике и (или) ранней диагностике радиационно-индуцированных злокачественных новообразований

В процессе формирования групп риска развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия врач имеет возможность спланировать мероприятия по профилактике и (или) ранней диагностике онкологических заболеваний индивидуально для каждого пациента, включенного в ГПОР.

Масштаб мероприятий, направленных на профилактику и (или) раннюю диагностику радиационно-индуцированного ЗНО, будет определяться клиническим состоянием пациента и степенью риска развития онкопатологии.

При составлении медицинских рекомендаций врач сопоставляет результаты комплексного медицинского обследования пациента и степень риска развития радиационно-индуцированного ЗНО, определенную для конкретного пациента, с перечнем мероприятий, рекомендованных для профилактики и (или) ранней диагностики ЗНО и изложенных ниже.

Мероприятия, рекомендованные для профилактики и (или) ранней диагностики радиационно-индуцированных ЗНО у пациентов без установленного риска развития онкопатологии включают неспецифическую общую профилактику.

Таблица 1

Матрица определения степени риска развития радиационно-индуцированных ЗНО у пациента
Matrix for determining the risk of radiation-mediated malignant neoplasms in patients

Фактор риска	Степень риска развития ЗНО, опосредованного радиацией			
	Низкий	Средний	Высокий	Очень высокий
Поглощенная доза: 70 мГр и выше	+	+	+	+
Диагностированный иммунодефицит	+ / –	+ / –	+	+
Отклонение от референсных значений одного или более рекомендованных показателей клеточного компонента адаптивного иммунитета	+/ –	+/ –	+	+
Плохой статус и другие факторы риска за исключением радиации	+ / –	+ / –	+ / –	+ / –
Профессиональные вредности за исключением радиации	+ / –	+ / –	+ / –	+ / –
Возраст на момент облучения: 45 лет или старше	–	+	+	+
Хронические воспалительные поражения	–	+ / –	+	+
Диагностированные возможные предраковые состояния	–	–	+ / –	+ / –
Диагностированные облигатные предраковые состояния	–	–	–	+

Примечания:
1. «+» – фактор риска есть
2. «–» – фактора риска нет
3. «+ / –» – фактор риска есть или нет

Для пациентов с низкой степенью риска может быть рекомендовано проведение обязательных медицинских осмотров, а также неспецифические и специфические (вакцинопрофилактика отдельных нозологических форм ЗНО) профилактические процедуры.

Рекомендуемые для пациентов со средней степенью риска мероприятия должны включать: проведение обязательных медицинских осмотров, неспецифические и специфические (вакцинопрофилактика в отношении вируса папилломы человека и вируса гепатита B) профилактические процедуры, решение вопроса о необходимости диспансеризации, мониторинг показателей иммунитета.

Рекомендации для пациентов из ГПОР с высокой и очень высокой степенью риска принципиально не различаются. К ним относятся: внеочередные периодические медицинские осмотры, обязательные медицинские осмотры, неспецифические и специфические профилактические мероприятия, диспансеризация, мониторинг показателей иммунитета, лабораторные и инструментальные исследования по медицинским показаниям, иммунокоррекция при наличии медицинских показаний, терапия фоновых и предраковых заболеваний или контроль состояния здоровья пациента в динамике.

6. Мониторинг показателей иммунитета у лиц с повышенным риском радиационно-индуцированного канцерогенеза

Исследование сывороточных концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα, ИФНγ, абсолютного и относительного количества CD3+CD4+ лимфоцитов в периферической крови целесообразно проводить у хронически облученных пациентов с периодичностью не реже одного раза в год. Для людей из ГПОР с накопленной в течение жизни поглощенной дозой облучения 70 мГр и более ежегодные исследования перечисленных показателей иммунитета должны быть обязательными.

Для пациентов с повышенным риском развития радиационно-индуцированных ЗНО и диагностированными иммунодефицитными состояниями и (или) предраковыми заболеваниями рекомендован медицинский осмотр, включающий исследование расширенного перечня иммунологических показателей и консультацию врача-иммунолога, с периодичностью, предусмотренной действующей медицинской нормативной документацией по конкретным нозологическим формам с учетом клинической группы пациента, но не реже одного раза в год.

Результаты медицинского обследования хронически облученных пациентов в динамике, включая информацию об исходах заболеваний, целесообразно документировать и сохранять в форматах, пригодных для дальнейшего использования в медицинских и научных целях.

Заключение

Целесообразность мероприятий, направленных на профилактику и раннюю терапию ЗНО, не вызывает сомнений и является принципиально важной для медицинской, экономической, социальной сфер социума. Онкологические заболевания, диагностированные на ранней стадии, чаще поддаются эффективному лечению, что повышает показатели выживаемости пациентов, позволяет увеличить период трудоспособности человека, сокращает затраты на лечение и меры социальной поддержки пациента [17].

В настоящей работе, основанной на результатах многолетних иммунологических обследований пострадавшего в результате аварийных ситуаций на ПО «Маяк» сельского населения побережья реки Течи, обозначены основные факторы риска развития радиационно-индуцированной онкопатологии, сформулирован комплексный подход к оценке опосредованного ИИ риска развития ЗНО у конкретного пациента с учетом изменений ключевых показателей иммунитета и его основные этапы, изложены принципы организации мониторинга показателей иммунитета у лиц с повышенным риском ЗНО, опосредованных действием ионизирующего излучения.

На основе индивидуализированного подхода к оценке риска радиационно-индуцированной онкопатологии планируется разработка методических рекомендаций, предназначенных для врачей научно-практических учреждений ФМБА России, осуществляющих медицинское обеспечение населения, подвергшегося низкоинтенсивному радиационному воздействию в диапазоне низких и средних доз. Настоящий подход может применяться при медицинских обследованиях населения, подвергшегося радиационному воздействию, в отдаленные сроки (более пяти лет) после начала облучения с целью формирования групп лиц с повышенным риском развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия; для наблюдения в динамике за состоянием здоровья пациентов из ГПР развития канцерогенных эффектов радиационного воздействия; для дополнительного обследования с целью диагностики и (или) контроля эффективности лечения иммунодефицитных состояний и (или) предраковых заболеваний у пациентов с повышенным риском развития онкопатологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аклеев А.В. Группы повышенного риска в отношении отдаленных последствий облучения населения // Радиация и риск. 1997. № 10. С. 128–135.
2. Принципы формирования групп повышенного онкологического риска среди населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию: Методические рекомендации / Под ред: Аклеева А.В., Силкиной Л.А., Пашкова Л.А., Киселева М.Ф. Челябинск: УНПЦ РМ, 2006. 10 с.
3. Блинова Е.А., Веремеева Г.А. Применение генетических и цитогенетических маркеров для формирования групп повышенного онкологического риска при радиационном облучении // Вестник Челябинского государственного университета. 2013. № 7. С. 88–90.
4. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д. и др. Сравнительный анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе // Радиация и риск. 2017. Т.26, № 1. С. 100–114. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
5. Бушманов А.Ю., Кретов А.С., Касымова О.А. и др. Формирование групп риска развития профессиональных заболеваний в ходе предварительных и периодических медицинских осмотров для проведения восстановительных мероприятий // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т.10, № 4. С. 754–758.
6. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза у жителей прибрежных сел реки Течи // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аклеева А.В. Челябинск: Книга, 2016. С. 166-194. DOI: 10.7868/S0869803117020060.
7. Sources, effects and risks of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V.III. Scientific Annex C. New York: United Nations, 2021. 244 p.
8. Аклеев А.А., Возилова А.В. Функциональное состояние иммунной системы у облученных лиц, имеющих повышенный уровень хромосомных аберраций // Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11, № 3. С. 359–360.
9. Akleyev A.A., Blinova E.A., Dolgushin I.I. Immunological Status Of Chronically Exposed Persons with Increased Level of TCR Mutations // Radiation and Environmental Biophysics. 2019. V.58, No. 1. P. 81–88. DOI: 10.1007/s00411-018-0766-1.
10. Kotikova A.I., Blinova E.A., Akleyev A.A. Associaton between Immune System`S Genes Polymorphisms and Immunity Parameters in Persons Exposed to Chronic Radiation Exposure // Health Physics. 2018. V.115, No. S1. P. S47.
11. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Дегтева М.О., Аклеев А.В. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950-2015 годы // Радиационная гигиена. 2019. Т.12, № 1. С. 52–61. DOI: 10.21514/1998-426Х-2019-12-1-52-61.
12. Блинова Е.А., Аклеев А.А. Анализ показателей апоптотической гибели лимфоцитов у хронически облученных лиц // Российский иммунологический журнал. 2017. Т.11, № 2. С. 107–109.
13. Кодинцева Е.А., Аклеев А.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Цитокиновый профиль людей, хронически облученных in utero и постнатально, в отдаленные сроки // Российский иммунологический журнал. 2021. Т.24, № 2. С. 275–282. DOI: 10.46235/1028-7221-1005-CPI.
14. Кодинцева Е.А., Аклеев А.А., Блинова Е.А. Цитокиновый профиль лиц, подвергшийся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки после облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т.61, № 5. С. 506–514. DOI: 10.31857/S0869803121050076.
15. Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдалённые сроки // Радиация и риск. 2018. Т.27, № 2. С. 7666–7685. DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85.
16. Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span // Annals of the New York Academy of Sciences. 2013. V.1290, No. 1. P. 67–73.
17. Руководство по ранней диагностике рака. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8. № 4. С. 974–992.
19. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // Медицинская иммунология. 2007. Т.9, № 4-5. С. 373-378.

REFERENCES

1. Akleyev AV. Population groups with high-risk of late radiation effects. Radiation and Risk. 1997;10:128–135 (In Russ.).
2. Principles of Formation of Groups of Increased Cancer Risk among the Population Exposed to Chronic Radiation Exposure: Methodological Recommendations. Ed. Akleyev A.V., Silkina L.A., Pashkov I.A., Kisselyov M.F. Chelyabinsk Publ., 2006. 10 p. (In Russ.).
3. Blinova E.A., Veremeyeva G.A. The Use of Genetic and Cytogenetic Markers for the Formation of Groups of Increased Oncological Risk in Radiation Exposure. Bulletin of Chelyabinsk State University. Biology. 2013;7;2:88–90 (In Russ.).
4. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Epifanova S.B., Akleyev A.V. Risk of Death from Solid Cancer among Residents of the Techa Riverside and the East Urals Radioactive Trace Areas Exposed to Radiation: Comparative Analysis. Radiation and Risk. 2017;26;1:100–114 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
5. Bushmanov A.Yu., Kretov A.S., Kasymova O.A., et al. The Formation of Risk Groups for Development of Occupational Diseases During the Pre-Employment and Periodic Medical Examinations to Conduct Recreational Activities. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014;10;4:754–758 (In Russ.).
6. Akleyev A.V., Varfolomeyeva T.A. Status of Hematopoiesis in Residents of the Techa Riverside Villages. Consequences of Radioactive Contamination of the Techa river. Ed. Akleyev A.V. Chelyabinsk Publ., 2016. P. 166–194 (In Russ.). DOI: 10.7868/S0869803117020060.
7. Sources, Effects and Risks Of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2020/2021. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V.III. Scientific Annex C. New York, United Nations. 2021. 244 p.
8. Akleyev A.A., Vozilova A.V. The Functional State of the Immune System In Irradiated Persons with Increased Levels of Chromosomal Aberrations. Russian Journal of Immunology. 2017;11;3:359–360. (In Russ.).
9. Akleyev A.A., Blinova E.A., Dolgushin II. Immunological Status of Chronically Exposed Persons with Increased Level of TCR Mutations. Radiation and Environmental Biophysics. 2019;58;1:81–88. DOI: 10.1007/s00411-018-0766-1.
10. Kotikova A.I., Blinova E.A., Akleyev A.A. Associaton between Immune System`S Genes Polymorphisms and Immunity Parameters in Persons Exposed to Chronic Radiation Exposure. Health Physics. 2018;115;S1:S47.
11. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Degteva M.O., Akleyev A.V. Risk Analysis of the Mortality from the Diseases of the Circulatory System in the Ural Cohort of Emergency-Irradiated Population for the Years 1950-2015. Radiation Hygiene. 2019;12;1:52–61 (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61.
12. Blinova E.A., Akleyev A.A. Analysis of the Apoptotic Death Indicators of Lymphocytes among the Persons Exposed to Chronic Irradiation. Russian Journal of Immunology. 2017;11;2:107–109. (In Russ.).
13. Kodintseva E.A., Akleyev A.A., Blinova E.A., Akleyev A.V. Cytokine Profile in the Subjects after Long-Term in Utero and Postnatal Exposure to Chronic Irradiation. Russian Journal of Immunology. 2021;24;2:275–282 (In Russ.). DOI: 10.46235/1028-7221-1005-CPI.
14. Kodintseva E.A., Akleyev A.A., Blinova E.A. The Cytokine Profile of Chronically Irradiated People in Long Terms after the Beginning of Irradiation. Radiacionnaja Biologija. Radiojekologija. 2021;61;5:506–514 (In Russ.). DOI: 10.31857/S0869803121050076.
15. Akleyev A.A., Dolgushin I.I. Immune Status of Persons with CRS at Later Time Points. Radiation and Risk. 2018;27;2:7666–7685 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85.
16. Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span. Annals of the New York Academy of Sciences. 2013;1290;1:67–73.
17. Guide to Cancer Early Diagnosis. Geneva, World Health Organization, 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
18. Khaydukov S.V., Baydun L.V., Zurochka A.V., Totolyan Areg A. The Standardised Technique: «Study Subpopulations of Peripheral Blood Lymphocytes by Using Flow Cytometry». Russian Journal of Immunology. 2014;8;4:974–992 (In Russ.).
19. Khaydukov S.V., Zurochka A.V. Flow Cytometry as a Modern Analytical Tool in Biology and Medicine. Medical Immunology. 2007;9;4-5:373-378 (In Russ.).

Благодарности. Авторы благодарят заведующего отделом Базы данных «Человек» Н. В. Старцева.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Состояние клеточного иммунитета человека в период реализации отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Acknowledgments. The authors would like to thank N. V. Startsev, Head of the Department of the Database “Man”.

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

Financing. This study was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia: “The state of human cellular immunity in the period of the development of late effects of chronic radiation exposure”.

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

Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-65-70

А.Р. Туков, И.Л. Шафранский, О.Н. Прохорова, А.М. Михайленко, М.Н. Зиятдинов

РИСК ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗАННЫХ С ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС – РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

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

Контактное лицо: Александр Романович Туков, e-mail: atukov40@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка риска заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников предприятий атомной промышленности, в зависимости от доз разных видов облучения.
Материал и методы: В исследование оценки дозового риска включены 12663 мужчин, 1327 из них имеют данные о дозе профессионального облучения. В качестве статистической модели риска заболеваемости был выбран пуассоновский процесс с параметром интенсивности. Для оценки избыточного относительного риска (ИОР) заболевания болезнями щитовидной железы, связанными с йодной недостаточностью, был использован статистический пакет анализа эпидемиологических данных EPICURE. Проведено когортное эпидемиологическое исследование группы ликвидаторов, работавших в 1986−1990 гг. в 30 км зоне за более чем тридцатилетний период в зависимости от дозы, как полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, так и при профессиональной работе с радиоактивными веществами (РВ) и источниками ионизирующего облучения (ИИИ).
Результаты: В результате исследования впервые получены прямые оценки радиогенного риска заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с использованием данных о дозах ЧАЭС и суммы этих доз с дозами профессионального облучения. Показано, что риск заболевания на единицу дозы (ИОР/Зв) для дозовых нагрузок, полученных как при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, так и для суммарных доз дают различные результаты.
Выводы: Оценка риска заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников предприятий атомной промышленности, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России, в зависимости от доз облучения разных видов даёт различные результаты.
Корректные результаты оценки риска заболевания радиационно-обусловленных заболеваний может дать только регистр с использованием суммарной дозы облучения (профессиональной, аварийной, медицинской, природной), как этого требуют директивные документы.

Ключевые слова: *радиация, избыточный относительный риск, болезни щитовидной железы, йодная недостаточность, предприятия атомной промышленности, отраслевой регистр, авария на ЧАЭС, EPICURE*

Для цитирования: Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Зиятдинов М.Н. Риск заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников предприятий атомной промышленности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 65–70. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-65-70

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-65-70

A.R. Tukov, I.L. Shafransky, O.N. Prohorova, A.M. Mikhaylenko, M.N. Ziyatdinov

Risk of Thyroid Diseases Associated with Iodine Deficiency of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP – Employees of Nuclear Industry Enterprises

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

Contact person: A.R. Tukov, e-mail: atukov40@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Assessment of thyroid disease risk associated with iodine deficiency, liquidators of the Chernobyl accident consequences, employees of nuclear industry enterprises depending on the doses of different types of exposure.
Material and methods: The dose-risk assessment study included 12663 men, 1327 of whom had occupational exposure data. A Poisson's process with intensity parameter was chosen as a statistical model of morbidity risk. The statistical package of epidemiological data analysis EPICURE was used for the estimation of excess relative risk (ERR) of thyroid diseases related to iodine deficiency. There was conducted a cohort epidemiological study of a group of liquidators who worked in the 30-km zone in 1986–1990 over a period of more than thirty years depending on the dose received both during liquidation of the Chernobyl accident consequences and during professional work with radioactive substances (RS) and ionizing radiation sources (IRS).
Results: As a result of the study direct estimates of radiogenic risk of thyroid diseases associated with iodine deficiency in the liquidators of the Chernobyl accident consequences were obtained for the first time using the data on doses of Chernobyl and the sum of these doses with the doses of occupational exposure. It is shown that the risk of disease per unit dose (ERR/Zv) for dose loads received both at liquidation of Chernobyl accident consequences and for total doses give different results.

Conclusion: Assessment of the risk of thyroid diseases associated with iodine deficiency, liquidators of the Chernobyl NPP accident consequences and workers of nuclear industry enterprises, serviced by FMBA health care institutions of Russia using the doses of different types of exposure gives different results.
Correct results of assessing the risk of radiation-related diseases can only be given by the register using the total radiation dose (occupational, accidental, medical, natural), as required by the directive documents.

Keywords: *radiation, excessive relative risk, thyroid diseases, iodine deficiency, nuclear industry enterprises, industry registry, Chernobyl accident, EPICURE*

For citation: Tukov AR, Shafransky IL, Prohorova ON, Mikhaylenko AM, Ziyatdinov MN. Risk of Thyroid Diseases Associated with Iodine Deficiency of Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP – Employees of Nuclear Industry Enterprises. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):65–70. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-65-70

Введение

В последнее время возник интерес к вопросам влияния ионизирующего излучения (ИИ) на заболеваемость и смертность от неонкологической соматической патологии. Причина – появление множества клинических данных, указывающих на повреждающее воздействие радиации.

Доля болезней эндокринной системы постоянно увеличивается во всех экономически развитых странах мира. Второе ранговое место среди болезней эндокринной системы принадлежит различным заболеваниям щитовидной железы [1].

С начала 90-х годов патология щитовидной железы характеризуется ростом распространённости, зависящей от множества факторов, таких как пол, возраст, генетическая предрасположенность, присутствие в пище зобогенных веществ (тиогликозиды, тиоционаты), йодообеспечение региона и другие [2]. Увеличивается число больных, получивших временную и стойкую утрату трудоспособности вследствие патологии щитовидной железы [3].

У 30 % населения мира выявляется коллоидный зоб при УЗИ, т.е. при экстраполяции данных на РФ, с учётом численности населения, это составит более 40 млн чел. [4].

По данным Жуковой Л.А. (2009, 2012), узловые образования щитовидной железы на территориях, характеризующихся йодным дефицитом и ухудшившейся экологической обстановки (после аварии на ЧАЭС) встречаются в 33,9 % случаев [5, 6]. Внимание научного и медицинского сообщества к проблеме йодного дефицита в последние годы особенно повышено, проводятся различные эпидемиологические исследования [7−10].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой значимости заболеваний щитовидной железы. Эндокринные заболевания являются важной и, к сожалению, далёкой от своего решения медико-социальной проблемой современности [11−13].

Среди впервые выявленных хронических заболеваний у работников предприятий атомной промышленности заболевания эндокринной системы составили 36,8 %. В структуре впервые зарегистрированной заболеваемости болезнями эндокринной системы 30 % случаев пришлось на патологии щитовидной железы. По результатам проведенного комплексного исследования удельный вес заболеваний ЩЖ составил 39,1 %. Из прочих заболеваний ЩЖ встречались диффузный эндемический зоб (2,9 %) и заболевания ЩЖ с синдромом гипертиреоза [14].

Данные об избыточном относительном риске на 1 Гр (ERR/Gy) дозы на щитовидную железу, среди детей и подростков (0−18 лет) и среди взрослых (19−50 лет), проживающих на загрязненных территориях РФ, для различных нозологий у мужчин и женщин приведены в табл. 1.

Таблица 1

Избыточный относительный риск на 1 Гр (ERR/Gy) дозы на щитовидную железу, среди детей и подростков (0−18 лет) и среди взрослых (19−50 лет), для заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью

Excess relative risk per 1 Gy (ERR/Gy) dose to the thyroid gland among children and adolescents (0−18 years old) and among adults (19−50 years old) for thyroid diseases related with iodine insufficiency

Диагнозы	МКБ-10	Возрастные группы	
		0–18 лет	19–50 лет
	мужчины		
Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния	E01−E02	0,426	–
Другие формы нетоксического зоба	E04	0,306	–
	женщины		
Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния	E01−E02	0,473	–
Другие формы нетоксического зоба	E04	0,288	1,054

У мужчин и женщин всех возрастов характерно отсутствие дозового риска для болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, за исключениям других форм нетоксического зоба (женщины, в возрастной группе 19−50 лет) [15].

Среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, наблюдаемых в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, в ходе лабораторных исследований, признаки нарушения функции щитовидной железы отмечались у пациентов главным образом в течение первых пяти лет, когда у четырех из 83 пациентов (4,8 %) был выявлен гипотиреоз и у одного пациента (1,2 %) – гипертиреоз. В период 2001–2007 гг. только один из десяти пациентов страдал гипотиреозом. Число случаев узлового зоба увеличилось, по сравнению с одним случаем, в течение первых пяти лет после аварии, и сегодня это заболевание встречается у четырех из десяти пациентов [16].

Это согласуется с результатами исследований среди других групп населения, подвергшихся облучению [17−22].

Материал и методы

В работе использованы данные заболеваемости болезнями щитовидной железы, связанными с йодной недостаточностью, в когорте ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности. В анализ включена информация о 12663 ликвидаторах мужчинах, состоящих на учёте в Отраслевом регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС и имеющих данные о верифицированных дозах внешнего облучения. Средний возраст ликвидаторов на момент участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС составил 36,6±0,1 года, 80 % ликвидаторов находились в возрастной группе 30−40 лет.

Концерн «Росэнергоатом» предоставил в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России данные о дозах профессионального облучения работников основного производства 9 АЭС, состоящих на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК), участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в том числе по Балаковской, Белоярской, Калининской, Кольской, Курской, Ленинградской, Нововоронежской, Ростовской и Смоленской. Также данные о профессиональных дозах облучения были получены от учреждений здравоохранения ФМБА России, в отношении работников других профильных предприятий и организаций.

Данные о дозах внешнего облучения (ДВО) ликвидаторов различных годов пребывания в 30-км зоне ЧАЭС представлены в табл. 2.

Таблица 2

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения

Property of liquidators of the consequences of the Chernobyl NPP on the doses of external irradiation

Годы въезда	Количество ликвидаторов	Из них есть доза		Среднее значение, мЗв
		Число лиц	%%	
1986−1990	18450	12663	68,6	55,3
1986	10790	7277	67,4	74,8
1987	4738	3352	70,7	33,1
1988	1868	1383	74,0	25,7
1989	798	566	70,9	16,8
1990	266	95	35,7	11,9

В табл. 3 представлены некоторые дозиметрические данные из Регистра по пяти дозовым группам – дозы, полученные при работе в 30-км зоне ЧАЭС, и суммарные дозы с профессиональным облучением. Группы формировались из расчёта примерно равного количества лиц и с учётом полученных доз облучения.

Таблица 3

Дозиметрические данные из Регистра по 5 дозовым группам

Register's generalized database for 5 dose groups

Дозы ЧАЭС			Дозы ЧАЭС+проф.		
Дозовая группа	Число ликвидаторов	Средняя доза	Дозовая группа	Число ликвидаторов	Средняя доза
0,1−4,0	2831	2,2	0,2−4,99	2544	2,25
4,1−12,0	2256	7,88	5,0−16,7	2600	9,59
12,1−33,0	2366	20,93	17,0−50,9	2629	31,64
33,3−93,6	2436	57,62	51,0−135,5	2580	87,01
94,0−1478,5	2774	175,42	136,0−1478,5	2309	240,59

В структуре суммарных доз, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне и в процессе профессиональной деятельности, 48 % составляют дозы до 100 мЗв, 6 % ликвидаторов имеют дозы, превышающие 500 мЗв.

В табл. 4 представлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных ликвидаторами – мужчинами в различных местах работы.

Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, равно как и сходные состояния (МКБ-10: E01-E01.8), а также случаи нетоксического зоба (МКБ-10: E04–E04.9) в общей структуре диагнозов болезней щитовидной железы составили 27,5 % и 49,5 % соответственно (табл. 5).

Таблица 4

Распределение доз облучения в зависимости от места работы

Distribution of radiation doses depending on the place of work

Место получения дозы	Средняя доза, мЗв	Минимальная доза, мЗв	Максимальная доза, мЗв
ЧАЭС	55,3	0,1	1478,50
Предприятия Госкорпорации «Росатом»	142,8	0,1	1832,40
Взвешенная сумма доз	70,6	0,2	1985,6

Таблица 5

Заболеваемость щитовидной железы, связанная с йодной недостаточностью и ее место в структуре у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 1987−2021 гг.

Morbidity and structure of thyroid diseases related with iodine insufficiency identified for the first time in life, in the liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1987−2021

Наименование диагноза (МКБ-10)	Заболеваемость на 1000	Удельный вес %%
Болезни щитовидной железы (E00-E07.9), в том числе:	12,2	100,0
Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния (E01-E01.8)	3,3	27,5
Другие формы нетоксического зоба (E04-E04.9)	6,0	49,5

В качестве статистической модели заболеваемости использовалась пуассоновская модель с параметром интенсивности, где λ – фоновая интенсивность заболеваний в отсутствии дозового фактора, а *RR* – относительный риск, зависящий от дозы, которая накапливается с течением времени. Величину *RR* по наблюдаемым данным будем определять методом максимального правдоподобия [23]. Для *RR* используется параметрическое представление, линейное по параметрам:

$$RR = 1 + ERR \times D(t), \qquad (2.1)$$

где $D(t)$ – наблюдаемое значение дозы внешнего облучения, *ERR* – избыточный относительный риск, требующий оценки.

Пусть вероятность индивидуума остаться здоровым на интервале времени (0, t), задаётся выражением:

$$S(t) = exp(-\int \mu(t)\, dt) \qquad (2.2)$$

где $\mu(t)$ – заболеваемость, зависящая от времени.
$\mu(t)$ – функция, зависящая от внешних причин, таких как, например, накопленная организмом доза радиоактивного облучения. Если заболеваемость линейно зависит от накопленной дозы $D(t)$:

$$\mu(t) = \lambda \times (1 + ERR \times D(t)) \qquad (2.3)$$

где *ERR* – избыточный относительный риск на единицу дозы, λ – фоновая заболеваемость в определённой группе индивидуумов.

Расчёт риска проведен с использованием статистического пакета прикладных программ EPICURE [24].

Результаты

Для оценки ERR заболеваний по дозовым факторам использовались когортные модели, где фоновая заболеваемость λ стратифицировалась по возрасту на момент аварии (по 10-летним возрастным группам).

В табл. 6−8 приведены результаты расчёта *ERR* на 1 Зв для различных нераковых заболеваний щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, в рамках когортной модели с линейной зависимостью риска от дозы по возрастным группам.

Таблица 6

Избыточный относительный риск на 1 Зв (ERR/Sv) в зависимости от возраста на момент участия в работах в зоне Чернобыльской аварии для болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью (МКБ-10: E01−E01.8) по возрастным группам

Excess relative risk per 1 Sv (ERR/Sv) depending on age at the time of participation in work in the area of the Chernobyl accident, for endemic goiters (ICD-10: E01−E1.8)

Возраст начала работы (лет)	ERR/Sv (ДВО)	ERR/Sv (ДВО + проф.)
20−29	−0,001 [−0,003; 0,0005]	1,18 [−0,33; 2,70]
30−39	−1,10 [−2,76; 0,55]	**1,51 [0,38; 2,64]**
40−49	−1,48 [−4,16; 1,18]	−1,08 [−3,38; 1,22]
50−59	−1,52 [−7,24; 4,19]	−1,02 [−6,02; 3,98]

Таблица 7

Избыточный относительный риск на 1 Зв (ERR/Sv) в зависимости от возраста на момент участия в работах в зоне Чернобыльской аварии для нетоксического зоба (МКБ-10: E04−E04.9) по возрастным группам

Excess relative risk per 1 Sv (ERR/Sv) depending on age at the time of participation in work in the area of the Chernobyl accident for non-toxic goiters (ICD-10: E04−E04.9

Возраст начала работы (лет)	ERR/Sv (ДВО)	ERR/Sv (ДВО + проф.)
20−29	−0,41 [−1,86; 1,04]	0,81 [−0,38; 2,01]
30−39	−1,34 [−2,67; −0,02]	−0,01 [−1,03; 1,00]
40−49	−1,13 [−2,9; 0,63]	0,07 [−0,97; 1,11]
50−59	0,86 [−2,25; 3,99]	**1,65 [0,53; 2,78]**

Таблица 8

Избыточный относительный риск на 1 Зв (ERR/Sv) болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью, у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС 1987−2021 гг. (все возраста)

Excess relative risk per 1 Sv (ERR/Sv) of thyroid diseases related with iodine insufficiency identified for the first time in life, in the liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1987−2021

МКБ-10	ERR/Sv (ДВО)	ERR/Sv (+ проф.)
Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью (МКБ10: E01−E01.9)	−1,12 [−2,24; 0,01]	0,36 [−0,45; 1,18]
Нетоксический зоб (МКБ10: E04−E04.9)	−0,93 [−1,76; 0,10]	0,24 [−0,37; 0,86]

Анализ данных в табл. 6–8 показывает, что существует достоверный риск при суммарной дозе по обоим типам зобов, соответственно для когорты 30−39 лет на начало работы по ликвидации последствий аварии и для когорты 50−59 лет.

В табл. 8 приведены сводные данные по расчётам избыточного относительного риска как для дозы, полученной при работах по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, так и для суммарной дозы. Незначимый избыточный положительный риск имеет место только для показателей суммарной дозы 0,36 [−0,45; 1,18].

Результаты исследования в целом соответствуют существующим на данный момент времени представлениям о медицинских последствиях аварии на ЧАЭС. Патология эндокринной системы является ведущим патогномоничным симптомокомплексом постчернобыльского состояния здоровья ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Влияние радиационного воздействия на организм, в первую очередь, увеличило риск болезней щитовидной железы.

Необходимо отметить, что радиационное воздействие вызывает проявление патологических состояний щитовидной железы, характерных для дефицита йода. Так как перечисленные патологии щитовидной железы проявляются в связи с облучением в течение многих лет после него и могут послужить фоном для развития более серьезных патологических состояний, необходимы мероприятия по оздоровлению данной группы лиц.

Заключение

В настоящее время особую актуальность в анализе риска приобретают суммарные дозы облучения, полученные работниками как в 30-км зоне ЧАЭС, так и в процессе своей основной работы, а также медицинские и природные дозы облучения. Текущие результаты мировых исследований дозиметрии также указывают на то, что воздействие радиации на переживших атомную бомбардировку в Японии нельзя надежно оценить, если медицинские дозы рентгеновских обследований не будут тщательно включены в эти долгосрочные оценки [25]. Только суммарные дозы облучения могут стать корректной основой для разработки нормативной базы радиационной безопасности.

В исследовании впервые получены результаты по оценке радиационного риска от доз облучения различных видов. Однако, эти результаты надо признать как предварительные, так как на данный момент процесс сбора полной информации о дозах облучения находится в самом начале и далее будет показано, насколько учёт доз медицинского и природного облучения необходим в рамках анализа популяционного риска.

Уникальность когорты ликвидаторов для получения прямых оценок риска отдалённых эффектов радиационного воздействия при малых и промежуточных дозах показывает необходимость дальнейшего наблюдения за данным контингентом. Дальнейшее исследование предполагает увеличение статистической силы анализа путём увеличения периода наблюдения, а также проведения работы, направленной на уменьшение неопределённостей в оценках доз и на улучшение полноты и качества эпидемиологических данных.

Выводы

1. Отмечен значимый избыточный риск для болезней щитовидной железы, связанных с йодной недостаточностью (МКБ-10: E01−E01.8) в возрастной группе 30–39 лет и для нетоксического зоба (МКБ-10: E04−E04.9) в возрастной группе 50−59 лет только при использовании суммарной дозы облучения (дозы ликвидаторов на ЧАЭС+профессиональные дозы).
2. Использование при расчёте избыточного относительного риска на 1 Зв (ERR/Sv) доз от облучения разных видов приводит к получению отличающихся друг от друга результатов.
3. Для надёжной оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний необходимо создание медико-дозиметрического регистра работников атомной промышленности с наличием в нём данных о дозах облучения всех видов (профессионального, аварийного, медицинского, природного).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник РАМН. 2012. № 1. С. 7–13.
2. Дора С.В., Красильникова Е.И., Баранова Е.И. Изменение характера течения болезни Грейвса в Санкт-Петербурге за период с 1970 по 2010 г. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2012. Т.8, № 2. С. 59–63.
3. Андреева Н.С. Совершенствование организации медицинской помощи взрослому городскому населению с патологией щитовидной железы: Дис. … канд. мед. наук. Курск, 2004. С. 150 с.
4. Фадеев В.В. Вновь о парадигме лечения узлового коллоидного зоба // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. Т.10, № 4. С. 61-64.
5. Жукова Л.А., Андреева Н.С., Гуламов А.А., Смирнова А.Е. Разработка программы обучения больных с различными заболеваниями щитовидной железы и оценка ее эффективности // Вестник медицинского стоматологического института. 2009. № 1. С. 21-23.
6. Жукова Л.А., Тимощенко Е.В., Бурякова Ю.В. Клинико-нозологические особенности госпитализированных больных с тиреопатиями в условиях многопрофильной больницы г.Тулы (2004-2010 гг.) // Академический журнал западной Сибири. 2012. № 3. С. 34-35.
7. Герасимов Г.А. О рекомендациях ВОЗ «Обогащение пищевой соли йодом для профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода» // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. Т.10, № 4. С. 5-8.
8. Петров А.В., Луговая Л.А., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Недиагностированный гипотиреоз – фактор риска возникновения рабдомиолиза при терапии статинами // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014. Т.10, № 4. С. 26-33.
9. Vanderpump M.P.J. The Epidemiology of Thyroid Disease // British Medicine Bulletin. 2011. No. 99. P. 39-51.
10. Brent G.A. Graves› Disease // N. Engl. J. Med. 2008. No. 358. P. 2544-2554.
11. Menconi F., Marccci C., Marino M. Diagnosis and Classification of Graves' Disease // Autoimmun Revews. 2014. No. 13(4W5). P. 398-402.
12. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция) // Эндокринная хирургия. 2013. № 4. С. 23-33.
13. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Клинико-иммунологические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у больных с болезнью Грейвса и хронической сердечной недостаточностью // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2011. Т.7, № 3. С. 42-47.
14. Вологодская И.А., Фомин Е.А., Ковин А.И. Совершенствование системы медицинского наблюдения за работниками предприятий атомной промышленности // Медицина целевые проекты. 2014. № 19. С. 35-37.
15. Vologodskaya I.A., Kurbatov A.V., Grigor'eva E.S. Predisposition to Multifactorial Pathology in Residents of the City in the Zone Around the «Maiak» Atomic Industry Enterprise // Radiats Biol. Radioecol. 2002. V.42, No. 6. P. 690-692.
16. Пищугина А.В., Иванов А.Г., Белякова Н.А. Особенности заболеваемости работающих на предприятии атомной энергетики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. № 1. С. 18-21.
17. Иванов В.К., Цыб А.Ф., Максютов М.А. и др. Основные результаты радиационно-эпидемиологического анализа данных РГМДР (к 20-летию Чернобыля) // Радиация и риск. 2005. № 3 (Спец. Выпуск). 106 с.
18. Галстян И.А., Гуськова А.К., Надежина Н.М. Последствия облучения при аварии на ЧАЭС: анализ клинических данных // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007. Т.52, № 4. С. 5-13.
19. Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A., et al. Autoimmune Thyroiditis and Exposure to Iodine 131 in the Ukrainian Cohort Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases after the Chornobyl Accident: Results from the First Screening Cycle (1998-2000) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V.91, No. 11. P. 4344-4351.
20. Davis S., Kopecky K.J., Hamilton T.E., et al. Thyroid Neoplasia, Autoimmune Thyroiditis, and Hypothyroidism in Persons Exposed to Iodine 131 from the Hanford Nuclear Site // JAMA. 2004. V.292, No. 21. P. 2600-2613.
21. Imaizumi M., Usa T., Tominaga T., et al. Radiation Dose-Response Relationships for Thyroid Nodules and Autoimmune Thyroid Diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55-58 Years after Radiation Exposure // J. Am. Med. Assoc. 2006. V.295, No. 9. P. 1011-1022.
22. Nagataki S., Shibata Y., Inoue S., et al. Thyroid Diseases among Atomic Bomb Survivors in Nagasaki // J. Am. Med. Assoc. 1994. V.272, No. 5. P. 364-370.
23. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. V. I. The Analysis of Case-Control Studies // IARC Scientific Publication No. 32. Lyon: IARC, 1980.
24. Epicure User Guide, Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. HiroSoft International Corporation. Seattle, WA 98112, USA, 1993. 329 p.
25. Kazuo Kato Shozo Sawada. Medical X-ray Doses› Contributions to the Ionizing Radiation Exposures of Atomic-Bomb Survivors // Journal of Radiation Research. 1991. V.32, No. 1. P. 136-153.

REFERENCES

1. Dedov I.I. Diabetes Mellitus Is the Most Dangerous Challenge to the World Community. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012;1:7–13 (In Russ.).
2. Dora S.V., Krasilnikova E.I., Baranova E.I. Changes in the Course of Graves› Disease in St. Petersburg Over the Period from 1970 to 2010. Clinical. and Experiment. Thyroidology. 2012;8;2:59–63 (In Russ.).
3. Andreyeva N.S. Improving the Organization of Medical Care for Adult Urban Population with Thyroid Pathology. Diss. Candidate's thesis in Medicine. Kursk Publ., 2004. 150 p. (In Russ.).
4. Fadeyev V.V. Again about the Paradigm of Treatment of Nodular Colloid Goiter. Clinical. and Experiment. Thyroidology. 2014;10;4:61-64 (In Russ.).
5. Zhukova L.A., Andreyeva N.S., Gulamov A.A., Smirnova A.E. Development of a Training Program for Patients with Various Thyroid Diseases and Evaluation of Its Effectiveness. Bulletin of the Medical Dental Institute. 2009;1:21-23 (In Russ.).
6. Zhukova L.A., Timoshchenko E.V., Buryakova Yu.V. Clinical and Nosological Features of Hospitalized Patients with Thyroid Disorders in a Multidisciplinary Hospital in Tula (2004-2010). Academic Journal of Western Siberia. 2012;3:34-35 (In Russ.).
7. Gerasimov G.A. On the WHO Recommendations «Fortification of Dietary Salt with Iodine for the Prevention of Diseases Caused by Iodine Deficiency». Clinical. and Experiment. Thyroidology. 2014;10;4:5-8 (In Russ.).
8. Petrov A.V., Lugovaya L.A., Strongin L.G., Nekrasov T.A. Undiagnosed Hypothyroidism as a Risk Factor for Rhabdomyolysis During Statin Therapy. Clinical. and Experiment. Thyroidology. 2014;10;4:26-33 (In Russ.).
9. Vanderpump M.P.J. The Epidemiology of Thyroid Disease. British Medicine Bulletin. 2011;99:39-51.
10. Brent G.A. Graves' Disease. N. Engl. J. Med. 2008;358:2544-2554.
11. Menconi F., Marccci C., Marino M. Diagnosis and Classification of Graves' Disease. Autoimmun Revews. 2014;13(4W5):398-402.
12. Vanushko V.E., Fadeyev V.V. Graves' Disease (Clinical Lecture). Endocrine Surgery. 2013;4:23-33 (In Russ.).
13. Goma T.V., Khamnuyeva L.Yu., Orlova G.M. Clinical and Immunological Aspects of Damage to the Cardiovascular System in Patients with Graves' Disease and Chronic Heart Failure. Clinical. and Experiment. Thyroidology. 2011;7;3:42-47 (In Russ.).
14. Vologodskaya I.A., Fomin E.A., Kovin A.I. Improving the System of Medical Supervision of Employees of Nuclear Industry

Enterprises. Medicine Targeted Projects. 2014;19:35-37 (In Russ.).
15. Vologodskaya I.A., Kurbatov A.V., Grigor'eva E.S. Predisposition to Multifactorial Pathology in Residents of the City in the Zone Around the «Maiak» Atomic Industry Enterprise. Radiats Biol. Radioecol. 2002;42;6:690-692.
16. Pishchugina A.V., Ivanov A.G., Belyakova N.A. Peculiarities of Morbidity of Workers at a Nuclear Power Plant. Problems of Social Hygiene, Public Health and the History of Medicine. 2013;1:18-21 (In Russ.).
17. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Maksyutov M.A. Main Results of the Radiation-Epidemiological Analysis of the RSMDR Data (on the Occasion of the 20th Anniversary of Chernobyl). Radiation and Risk. 2005;3:106 (In Russ.).
18. Galstyan I.A., Guskova A.K., Nadegina N.M. Consequences of Radiation Exposure During the Accident Atthe Chernobyl Nuclear Power Plant (Analysis of Data by Theclinical Department of the State Research Centre–Instituteof Biophysics, Moscow and the Ukrainian Research Centre of Radiation Medicine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52;4:5-13 (In Russ.).
19. Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A., et al. Autoimmune Thyroiditis and Exposure to Iodine 131 in the Ukrainian Cohort Study of Thyroid Cancer and Other Thyroid Diseases after the Chornobyl Accident: Results from the First Screening Cycle (1998-2000). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91;11:4344-4351.
20. Davis S., Kopecky K.J., Hamilton T.E., et al. Thyroid Neoplasia, Autoimmune Thyroiditis, and Hypothyroidism in Persons Exposed to Iodine 131 from the Hanford Nuclear Site. JAMA. 2004;292;21:2600-2613.
21. Imaizumi M., Usa T., Tominaga T., et al. Radiation Dose-Response Relationships for Thyroid Nodules and Autoimmune Thyroid Diseases in Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors 55-58 Years after Radiation Exposure. J. Am. Med. Assoc. 2006;295;9:1011-1022.
22. Nagataki S., Shibata Y., Inoue S., et al. Thyroid Diseases among Atomic Bomb Survivors in Nagasaki. J. Am. Med. Assoc. 1994;272;5:364-370.
23. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. V. I. The Analysis of Case-Control Studies. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon, IARC, 1980.
24. Epicure User Guide, Preston D.L., Lubin J.H., Pierce D.A., McConney M.E. HiroSoft International Corporation. Seattle, WA 98112, USA, 1993. 329 p.
25. Kazuo Kato Shozo Sawada. Medical X-ray Doses' Contributions to the Ionizing Radiation Exposures of Atomic-Bomb Survivors. Journal of Radiation Research. 1991;32;1:136-153.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-71-76

В.В. Великая, Ж.А. Старцева, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова

ДЕСЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск

Контактное лицо: Виктория Валерьевна Великая, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Представить десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местно-распространенным раком молочной железы в зависимости от вида применяемого ионизирующего излучения и схем химиотерапии.
Материал и методы: В исследование включено 250 больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_0$, в возрасте 34–69 лет (средний возраст – 48,1±5,6 лет), которым проведено комплексное лечение (курсы неоадъювантной химиотерапии (НХТ) и адъювантной химиотерапии (АХТ), гормональная и таргетная терапия (по показаниям), радикальная мастэктомия и лучевая терапия различными видами ионизирующего излучения) в НИИ онкологии с 2007 по 2020 гг. Средний период наблюдения составил 10±2,7 лет. Основная группа (*n*=110) – нейтронная терапия, группа сравнения I (*n*=80) – фотонная терапия, группа сравнения II (*n*=60) – электронная терапия.
Результаты: Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных местно-распространенным раком молочной железы (МР РМЖ) после адъювантной нейтронной терапии на область передней грудной стенки составила 92,5±3,5 %, после фотонной терапии – 70,9±5,6 %, после электронной терапии – 73,6±7,1 %. Между основной группой и группами сравнения – статистически значимые различия (p<0,05). Общая выживаемость за десятилетний период наблюдения в основной группе – 87,5±3,8 %, в группе сравнения I – 73,6±8,6 %, в группе сравнения II – 38,8±10,0 %. Между нейтронной и электронной терапией – p<0,05. В группе с нейтронной терапией и химиотерапией по схемам доксорубицин+таксаны десятилетняя безметастатическая и общая выживаемость составила 72,8±10,0 % и 96,7±3,3 % соответственно, по сравнению с нейтронной терапией и химиотерапией по схемам FAC/CAF – 44,0±14,7 % и 83,7±6,7 % соответственно (p<0,05). Переносимость нейтронной терапии удовлетворительная. Лучевые реакции кожи преимущественно I–II степени. Лучевые пневмониты после нейтронной терапии – у 6 (5,4 %) из 110 больных, после фотонной – у 17 (21,25 %) из 80 больных МР РМЖ (p=0,023).
Заключение: Таким образом, адъювантная нейтронная терапия у больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_0$ является безопасным методом и имеет достоверно лучшие результаты по десятилетней безрецидивной выживаемости, что позволяет повысить эффективность комплексного лечения. В совокупности с химиотерапией по схемам доксорубицин+таксаны, нейтронная терапия увеличивает показатели десятилетней безметастатической и общей выживаемости.

Ключевые слова: *рак молочной железы, лучевая терапия, нейтронная терапия, электронная терапия, химиотерапия, местный рецидив, лучевые реакции, выживаемость*

Для цитирования: Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местнораспространенным раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 71–76. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-71-76

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-71-76

V.V. Velikaya, Zh.A. Startseva, V.E. Goldberg, N.O. Popova

Ten-Year Results of Complex Treatment of Patients with Primary Local Advanced Breast Cancer

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: V.V. Velikaya, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

ABSTRACT

Purpose: To present ten-year results of complex treatment of patients with primary locally advanced breast cancer, depending on the type of ionizing radiation used and chemotherapy regimens.
Material and methods: The study included 250 patients with stage $T_{2–4}N_{0–3}M_0$ breast cancer, aged 34–69 years (mean age 48.1±5.6 years), who underwent complex treatment (courses of NChT and AChT, hormonal and targeted therapy (according to indications), radical mastectomy and radiation therapy with various types of ionizing radiation) at the Research Institute of Oncology from 2007 to 2020. The mean follow-up period was 10±2.7 years. Main group (*n*=110) – neutron therapy, comparison group I (*n*=80) – photon therapy, comparison group II (*n*=60) – electron therapy.
Results: Ten-year relapse-free survival of patients with locally advanced breast cancer
(PL BC) after adjuvant neutron therapy on the area of the anterior chest wall was 92.5±3.5 %, after photon therapy – 70.9±5.6 %, after electron therapy – 73.6±7.1 %. There were statistically significant differences between the main group and comparison groups (p<0.05). Overall survival over a ten-year follow-up period in the main group was 87.5±3.8%, in comparison group I – 73.6±8.6 %, in comparison group II – 38.8±10.0 %. Between neutron and electron therapy – p<0.05. In the group with neutron therapy and chemotherapy according to doxorubicin + taxane regimens, ten-year metastatic-free and overall survival was 72.8±10.0 % and 96.7±3.3 %, respectively, compared with neutron therapy and chemotherapy according to FAC/CAF regimens – 44.0±14.7 % and 83.7±6.7 %, respectively (p<0.05). Neutron therapy was well tolerated by all breast cancer patients. Radiation reactions of the skin predominantly I–II degree. Radiation pneumonitis after neutron therapy – in 6 (5.4 %) out of 110 patients, after photon therapy – in 17 (21.25 %) out of 80 patients with PL BC (p=0.023).
Conclusion: Thus, the use of adjuvant neutron therapy in patients with breast cancer $T_{2–4}N_{0–3}M_0$ is a safe method and has significantly better

results in ten-year relapse-free survival, which makes it possible to increase the effectiveness of complex treatment. In combination with doxorubicin + taxane chemotherapy regimens, neutron therapy increases the 10-year metastatic-free and overall survival rates.

Keywords: *breast cancer, radiation therapy, neutron therapy, electron therapy, chemotherapy, local recurrence, radiation reactions, survival*

For citation: Velikaya VV, Startseva ZhA, Goldberg VE, Popova NO. Ten-Year Results of Complex Treatment of Patients with Primary Local Advanced Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):71–76. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-71-76

Введение

Местнораспространенный рак молочной железы (МР РМЖ) в силу своего агрессивного течения и быстрого рецидивирования требует комплексного подхода к лечению с проведением радикальной мастэктомии, химиотерапии современными лекарственными препаратами, а также с применением лучевой терапии.

На сегодняшний день выбор химиотерапии, гормонотерапии и таргетной терапии зависит от молекулярного подтипа опухоли. Так, при трижды-негативном РМЖ химиотерапия является главным направлением нео/адъювантного лечения с применением антрациклинов и таксанов. А у больных III стадии HER2+ РМЖ в адъювантном или неоадъювантном режиме одобрена химиотерапия на основе комбинации таксанов в сочетании с таргетным лечением трастузумабом и пертузумабом [1, 2]. По данным многочисленных исследований [3–5] системная терапия продлевает жизнь больным МР РМЖ, улучшая ее качество, но практически не оказывает влияния на снижение вероятности местного рецидивирования опухоли в области послеоперационного рубца.

Эта роль отводится адъювантной лучевой терапии (фотонной и электронной), проведение которой в комплексном лечении больных МР РМЖ увеличивает отдаленную безрецидивную и общую выживаемость, о чем свидетельствуют работы ряда отечественных и зарубежных исследователей [6–10]. Так, пятилетняя безрецидивная выживаемость больных МР РМЖ после адъювантной лучевой терапии составляет 87,5±4,72 %, без облучения передней грудной стенки – 70,1±7,9 % (p=0,044) [6]. По данным других исследователей [9] при облучении грудной клетки электронным пучком с энергией 6–10 МэВ, показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных МР РМЖ составили 72,5 и 83,1 % соответственно. А в исследовании N.G. Adedjouma et al. [10], после проведения адъювантной электронной терапии показатели пятилетней безрецидивной и общей выживаемости больных МР РМЖ – 90 и 90,9 % соответственно.

Однако необходимо помнить, что применяемая фотонная и электронная лучевая терапия относятся к редкоионизирующему излучению, поэтому нередко возникающие местные рецидивы РМЖ приобретают радиорезистентность [11–13].

Нейтронная терапия, как плотноионизирующее излучение, имеет ряд преимуществ и доказала свою эффективность в лечении радиорезистентных опухолей различных локализаций [14–17], в том числе в качестве профилактики местных рецидивов у больных МР РМЖ [18–20].

Цель исследования – представить десятилетние результаты комплексного лечения больных первичным местнораспространенным раком молочной железы в зависимости от вида применяемого ионизирующего излучения и схем химиотерапии.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 250 больных первичным МР РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0,}$ комплексное лечение которых включало: неоадъювантную химиотерапию, радикальную мастэктомию, адъювантную химиотерапию, гормонотерапию (по показаниям), таргетную терапию (по показаниям) и послеоперационную лучевую терапию различными видами ионизирующего излучения. Период наблюдения за больными составил от 1 года до 13 лет, средний период наблюдения 10±2,7 лет. Возраст больных варьировал от 34 до 69 лет, средний возраст составил 48,1 ± 5,6 лет.

В зависимости от вида лучевой терапии на область передней грудной стенки у больных МР РМЖ были сформированы три группы исследования, которые были репрезентативны по клинико-морфологическим параметрам (табл. 1).

Основная группа (n = 110) – адъювантная нейтронная терапия (НТ) на область передней грудной стенки на циклотроне У-120 на базе НИИ ЯФ Национального исследовательского Томского политехнического университета, с 2007 по 2020 гг. Применялось 2 или 3 поля облучения быстрыми нейтронами в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей передней грудной стенки больной. Использовались коллиматоры из борированного полиэтилена с прямоугольными полями размерами 8 × 6 см, 8 × 8 см и 10 × 10 см. Разовая очаговая доза (РОД) 1,4–1,8 Гр (на кожу 1,75–2,2 Гр). Применялось 3–4 сеанса нейтронной терапии с интервалом 48 и 72 ч до суммарной очаговой дозы (СОД) 16,7–32 изоГр, на кожу полей облучения – 26–42 изоГр.

Группа сравнения I (n = 80) – адъювантная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область передней грудной стенки на гамма-терапевтическом аппарате Theratron Equinox с номинальной энергией фотонов 1,25 МэВ или на линейном ускорителе с номинальной энергией фотонов 6 МэВ, в период с 2009 по 2020 гг., РОД 2,0 Гр, СОД 40–44 Гр.

Группа сравнения II (n = 60) – адъювантная электронная терапия (ЭТ) на область передней грудной стенки на переносном малогабаритном бетатроне (ПМБ), созданном на базе НИИ электронной интроскопии Томского политехнического института, в период с 2007 по 2012 гг. Использовались коллиматоры из алюминия, размеры полей облучения составляли 6 × 8 см. Применялось 3 поля облучения. Режим облучения: РОД 3,0 Гр, ежедневно 5 раз в неделю, 11–12 сеансов, СОД 33–36 Гр, что соответствует 40–44 изоГр.

Всем 250 больным исследуемых групп проводили стандартную ДЛТ на зоны регионарного лимфоттока с РОД 2,0–2,5 Гр до СОД 40–44 Гр.

Химиотерапия в исследуемых группах

В плане комплексного лечения больные МР РМЖ исследуемых групп получали неоадъювантную и адъювантную химиотерапию (6–8 курсов) с использованием различных схем (табл. 2). Таргетная терапия трастузумабом и гормонотерапия в группах исследования проводилась по показаниям.

В группе с НТ химиотерапия в нео- и адъювантном режиме проведена у 100 (90,9 %) из 110 больных МР РМЖ. У 10 (9,1 %) из 110 пациенток химиотерапия в виду наличия противопоказаний не применялась. По-

Таблица 1

Характеристика больных местно-распространенным РМЖ
Characteristics of patients with locally advanced breast cancer

Оцениваемый критерий			Основная группа n = 110 (нейтронная терапия) абс.ч. (%)	Группа сравнения I n = 80 (ДЛТ (ФТ)) абс.ч. (%)	Группа сравнения II n = 60 (электронная терапия) абс.ч. (%)
Средний возраст			48±5,5 лет	48±4,8 лет	50±4,1 лет
Стадия	III A	$T_3N_1M_0$	3 (2,7)	5 (6,25)	11 (18,3)
		$T_3N_2M_0$	10 (9,1)	12 (15)	13 (21,7)
	III B	$T_4N_0M_0$	12 (10,9)	9 (11,25)	8 (13,3)
		$T_4N_1M_0$	29 (26,4)	12 (15)	7 (11,7)
		$T_4N_2M_0$	20 (18,1)	15 (18,75)	12 (20)
	III C	$T_2N_3M_0$	7 (6,4)	8 (10)	–
		$T_3N_3M_0$	11 (10)	3 (3,75)	5 (8,3)
		$T_4N_3M_0$	18 (16,4)	16 (20)	4 (6,7)
Отечные формы РМЖ			71 (64,5)	34 (42,5)	22 (36,7)
2 ст. злокачественности			84 (76,4)	61 (76,25)	51 (85)
3 ст. злокачественности			26 (23,6)	19 (23,75)	9 (15)
Мультицентричный рост			67 (60,9)	30 (37,5)	26 (43,3)
Ангиолимфатическая инвазия			21 (19,1)	19 (23,75)	8 (13,3)
Прорастание в дерму			15 (13,6)	16 (20)	6 (10)
Люминальный тип А			20 (18,1)	16 (20)	12 (20)
Люминальный тип В Her 2 негативный			27 (24,5)	18 (22,5)	10 (16,7)
Люминальный тип В Her 2 позитивный			12 (10,9)	11 (13,75)	9 (15)
Her 2 позитивный (не люминальный)			9 (8,2)	13 (16,25)	10 (16,7)
Тройной негативный			42 (38,2)	22 (27,5)	19 (31,6)

Таблица 2

Распределение больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от схем химиотерапии

Distribution of patients with locally advanced breast cancer depending on chemotherapy regimens

	Схемы химиотерапии			
	FAC/ CAF	CMF	Доксоруби-цин +таксаны	Не было ХТ
Основная группа, n=110 (НТ)	32 (29,1 %)	6 (5,45 %)	62 (56,4 %)	10 (9,1 %)
Группа сравнения I, n=80 (ДЛТ)	8 (10 %)	–	65 (81,25 %)	7 (8,75 %)
Группа сравнения II, n=60 (ЭТ)	42 (70 %)	18 (30 %)	–	–

скольку основная группа получала лечение с 2007 года, у 32 (29,1 %) из 110 больных химиотерапия проведена по схемам FAC/CAF (фторурацил 400 мг/м² в/в в 1 и 8 дни; доксорубицин 40 мг/ м² в/в в 1день; циклофосфамид 400 мг/м² в/в в 1день), у 6 (5,45 %) больных по схеме CMF (5-фторурацил 600 мг/м², метотрексат 40 мг/м², циклофосфан 150 мг/м²). В последующем, при появлении новых химиотерапевтических препаратов, системная терапия проведена у 62 (56,4 %) больных по схемам доксорубицин 50 мг/м² + таксаны (таксотер 75 мг/м² или паклитаксел 175 мг/м²).

В группе с ДЛТ химиотерапия в нео- и адъювантном режиме проведена 73 (91,25 %) из 80 больных МР РМЖ. В период с 2009 г. у 8 (10 %) из 80 больных применялась химиотерапия по схемам FAC/CAF, далее у 65 (81,25 %) больных использовалась системная химиотерапия по схемам доксорубицин + таксаны.

В группе с ЭТ в период с 2007 по 2012 гг. химиотерапия в нео- и адъювантном режиме проведена по схемам: FAC/CAF у 42 (70 %) из 60 больных, по CMF – у 18 (30 %).

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288), на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Для представления характеристик клинических групп использовалась описательная статистика. Анализ отдаленных результатов лечения проводился с помощью метода Каплана–Мейера, сравнение выживаемости в двух и более группах – с помощью теста long-rank со статистически значимым показателем p<0,05. Применялся критерий χ^2 и двусторонний критерий Фишера. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0.

Результаты

После адъювантной НТ на область передней грудной стенки, местные рецидивы РМЖ наблюдались лишь у 5 (4,5 %) из 110 больных, после ДЛТ фотонным излучением – у 21 (26,25 %) из 80 пациенток, после проведения адъювантной ЭТ – у 12 (20 %) из 60 больных МР РМЖ. Получены статистические различия между НТ и ДЛТ (p = 0,000042; χ^2=16,68) и между НТ и ЭТ (p = 0,0033; χ^2=8,66). Между ДЛТ и ЭТ статистических различий не получено (p = 0,389; χ^2=0,74).

Лучевые реакции кожи были преимущественно I и II степени. После адъювантной НТ отмечались у 20 (18,1 %) из 110 больных, после ДЛТ – у 15 (18,75 %) из 80 больных, после ЭТ – у 6 (10 %) из 60 больных МР РМЖ. Различия между нейтронной терапией и группами сравнения статистически не значимы (p>0,05). Лучевых повреждений кожи и подкожной клетчатки в отдаленный период наблюдения у больных всех групп исследования не отмечалось. Лучевые пневмониты после адъювантной НТ были диагностированы у 6 (5,4 %) из 110 больных, после ДЛТ – у 17 (21,25 %) из 80 больных МР РМЖ. Разница статистически значима (p=0,023). Лучевые пневмофиброзы после адъювантной НТ наблюдались у 4 (3,6 %) из 110 больных, после ДЛТ – у 5 (6,25 %) из 80 больных МР РМЖ. Статистически без значимых различий (p>0,05). При электронной терапии в нашем исследовании лучевые пневмониты и пневмофиброзы не наблюдались в связи с радиобиологическими особенностями данного вида облучения, при котором отмечается гомогенное облучение очага поражения с резким спадом дозы в критических точках.

Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных МР РМЖ после адъювантной НТ на область передней грудной стенки составила 92,5±3,5 %, после ДЛТ – 70,9±5,6 %, после ЭТ – 73,6±7,1 % (рис. 1). Между группой с нейтронной терапией и группами сравнения получены статистически значимые различия (p<0,05).

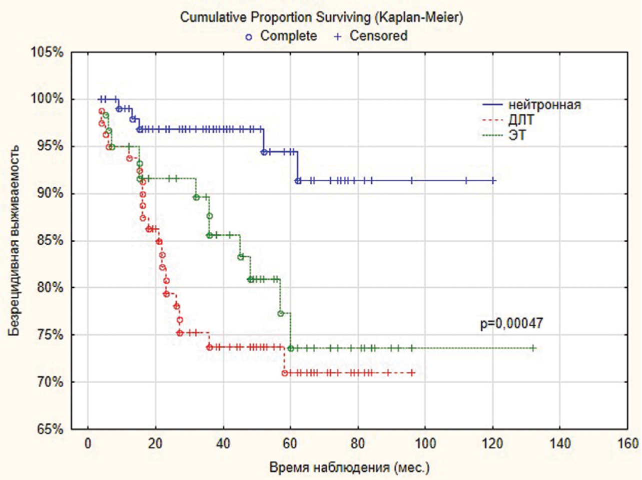


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных местнораспространенным РМЖ

Fig.1. Disease-free survival of patients with with locally advanced breast cancer

Представляем результаты комплексного лечения в зависимости от схем применяемой химиотерапии. Так, десятилетняя безметастатическая выживаемость больных МР РМЖ в группе с нейтронной терапией и химиотерапии по схемам доксорубицин+таксаны составила 72,8±10,0 %, при использовании схем FAC/CAF - 44,0±14,7 %. Различия статистически значимы (p<0,05). При сравнительном анализе десятилетней безметастатической выживаемости больных МР РМЖ между группой с адъювантной НТ и группами сравнения в зависимости от схем применяемой химиотерапии, статистических различий не получено (p>0,05).

Десятилетняя общая выживаемость больных МР РМЖ в группе с нейтронной терапией составила 87,5±3,8 %, в группе с ДЛТ – 73,6±8,6 % и в группе с электронной терапией – 38,8±10,0 %. При сравнении НТ и ЭТ были получены достоверно значимые различия (p<0,05). Общая выживаемость за десятилетний период наблюдения после комплексного лечения, включающего адъювантную НТ и химиотерапию по схемам доксорубицин+таксаны составила 96,7±3,3 %, после НТ и химиотерапии по схемам FAC/CAF – 83,7±6,7 % (рис. 2). Различия статистически значимы (p=0,023).

Приводим клинические примеры комплексного лечения больных МР РМЖ

Клинический пример № 1 с применением адъювантной нейтронной терапии

Больная К., 56 лет, ИБ № 17339. Диагноз: Рак правой молочной железы $T_4N_2M_0$ ВОИФ. Состояние после 3 курсов неоадъювантной химиотерапии по схеме FAC,

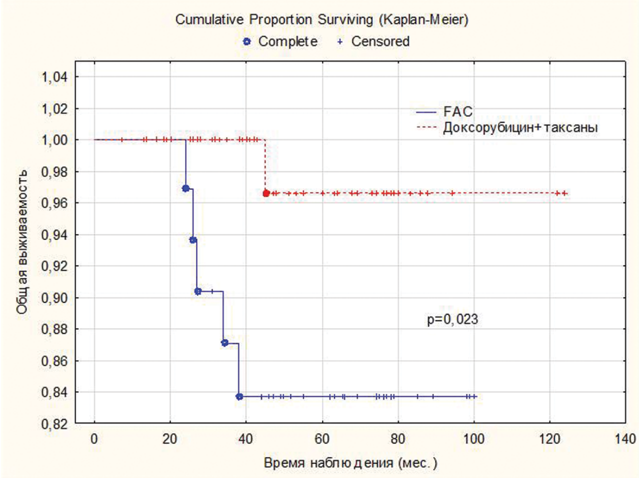


Рис. 2. Общая выживаемость больных местно-распространенным РМЖ в группе с адъювантной нейтронной терапией в зависимости от схем химиотерапии

Fig 2. Overall survival of patients with locally advanced breast cancer in the group with adjuvant neutron therapy, depending on chemotherapy regimens

радикальной мастэктомии от 13.08.2009 г., 2 курсов АХТ по прежней схеме.

Гистология +ИГХ № 1753-54/09 от 21.08.09: мультицентрическая инвазивная карцинома 3 степени злокачественности с метастазами в 11 л/у. Трипл-негативный подтип опухоли. С учетом имеющихся неблагоприятных факторов прогноза, больной с 20.10.09 по 30.10.09 на область передней грудной стенки справа проведено 4 сеанса нейтронной терапии: РОД 1,6 Гр, СОД 29 изоГр. Применяли два поля облучения 8 × 6 см. Переносимость нейтронной терапии была вполне удовлетворительной. Лучевой реакции нормальных тканей (кожи, легочной ткани) не отмечено. На зоны регионарного метастазирования проводилась ДЛТ, РОД 2,0 Гр до СОД 44 Гр. Далее курсы химиотерапии. За 7 – летний период наблюдения – без развития местного рецидива РМЖ.

Клинический пример № 2 с применением адъювантной фотонной терапии

Больная Л., 67 лет, ИБ № 27301. Диагноз: Рак левой молочной железы $T_3N_2M_0$ ВОИФ. Состояние после 3 курсов НАХТ по схеме адриамицин + таксотер. Состояние после радикальной мастэктомии от 14.05.2017, после 2 курсов АХТ по прежней схеме. Гистология+ИГХ № 18390-91/17 от 20.05.17: инфильтрирующий протоковый рак 2 ст. злокачественности. Люминальный В HeR 2 neu негативный подтип опухоли.

По технической причине (проведение нейтронной терапии не было возможным в связи с профилактическими работами на циклотроне У-120), больной была назначена адъювантная ДЛТ фотонным излучением, РОД 2,0 Гр до СОД 44 изоГр. При динамическом наблюдении спустя два года после ДЛТ развился местно-распространенный рецидив РМЖ. Больной на область радиорезистентного рецидива опухоли был начат курс нейтронной терапии (рис. 3).

Обсуждение

Значимость адъювантной лучевой терапии в достижении высоких показателей безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ, несомненно, высока.

Описанные в литературе [6–10] исследования по применению стандартных видов лучевой терапии (фотонной и электронной терапии) у больных МР РМЖ по-

Рис. 3. Местнораспространенный рецидив РМЖ после адъювантной ДЛТ фотонным излучением

Fig 3. Locally advanced breast cancer recurrence after adjuvant photon radiation EBRT

казывают удовлетворительные результаты безрецидивной выживаемости (72,5–90 %), но представлены преимущественно пятилетним периодом наблюдения.

В нашем исследовании представлялось интересным проследить отдаленные десятилетние результаты комплексного лечения больных МР РМЖ в зависимости от вида ионизирующего излучения и схем проводимой химиотерапии. Полученные нами данные за десятилетний период наблюдения наглядно свидетельствуют о том, что проведение адъювантной нейтронной терапии у больных МР РМЖ позволило существенно увеличить показатели безрецидивной выживаемости (92,5 ±3,5 %) по сравнению с электронной (73,6 ±7,1 %) и фотонной терапией (70,9±5,6 %).

Кроме того, совокупность применения нейтронной терапии и химиотерапии по схемам доксорубицин+таксаны достоверно увеличила десятилетнюю общую выживаемость (96,7±3,3 %) по сравнению с использованием нейтронной терапии и химиотерапии по схемам FAC/CAF – 83,7±6,7 % ($p<0,05$). В исследовании [9] прослежена лишь пятилетняя общая выживаемость больных МР РМЖ после электронной терапии и химиотерапии по схемам антрациклины +таксаны (83,1%). На основании этого следует отметить, что НТ имеет большое влияние и на общую выживаемость больных МР РМЖ. Так, десятилетняя общая выживаемость больных МР РМЖ в нашем исследовании, независимо от применяемых схем химиотерапии, после НТ составила 87,5±3,8 %, после ЭТ – 38,8±10,0 %. Получены достоверно значимые различия ($p<0,05$).

Сравнивая все перечисленные выше показатели выживаемости в зависимости от вида применяемого ионизирующего излучения, необходимо учитывать, что рецидивы РМЖ после фотонной и электронной терапии характеризуются развитием радиорезистентности, поэтому нейтронная терапия в данном аспекте имеет преимущества. Однако следует не забывать, что нейтроны обладают более сильным повреждающим действием, в том числе и на критические органы и ткани.

При анализе лучевых осложнений в зависимости от вида применяемого излучения у больных МР РМЖ достоверных различий в нашем исследовании не получено. Лучевые реакции кожи: после адъювантной НТ (18,1 %), после фотонной терапии (18,75 %), после ЭТ (10 %), были преимущественно I–II степени, без развития лучевых повреждений кожи и подкожной клетчатки в отдаленный период наблюдения. Лучевые пневмониты после адъювантной НТ – лишь у 6 (5,4 %) из 110 больных.

В исследовании [10] лучевые реакции кожи после ЭТ отмечались у большинства (98,9 %) больных МР РМЖ: I степени (58,5 %), II степени (35,9 %) и III степени (4,5 %). У 29,8 % больных МР РМЖ после ЭТ наблюдалась временная или постоянная гиперпигментация кожи (23,6 %), телеангиэктазии (5,2 %) и фиброз (1 %), а также у 5,3 % больных наблюдались клинические симптомы в виде одышки и кашля.

Разница в частоте лучевых реакций между группой с электронной терапией в нашем исследовании и данными исследования Института Кюри [10] может быть объяснена тем, что применялись разные СОД и разные энергии электронов.

Выводы

1. Адъювантная нейтронная терапия у больных первичным МР РМЖ является уникальным и безопасным методом, при котором частота местных рецидивов составляет 4,5 %, что достоверно ниже по сравнению с ДЛТ – 26,25 % и ЭТ – 20 % ($p<0,05$), а частота лучевых осложнений (преимущественно I–II степени) – статистически без значимых различий.
2. Проведение адъювантной нейтронной терапии в комплексном лечении больных местнораспространенным РМЖ достоверно увеличивает показатели 10-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с ДЛТ и ЭТ (92,5±3,5 % против 70,9±5,6 % и 73,6±7,1 % соответственно, $p<0,05$).
3. При сочетании нейтронной терапии с химиотерапией по схемам доксорубицин+таксаны показатели 10-летней безметастатической и общей выживаемости больных местнораспространенным РМЖ достоверно выше – 72,8±10,0 % и 96,7±3,3 % соответственно, чем после нейтронной терапии с химиотерапией по схемам FAC/CAF – 44,0±14,7 % и 83,7±6,7 % соответственно ($p<0,05$).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cameron D., et al. 11 Years' Follow-up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) Trial // Lancet Lond. Engl. 2017. V.389, No. 10075. P. 1195–1205.
2. Minckwitz G., Procter M., Azambuja E., et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer // The New England Journal of Medicine. 2017. V.377, No. 2. P. 436–446.
3. Белохвостова А.С., Рагулин Ю.А. Отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения больных местно-распространенным HER2-позитивным раком молочной железы // Злокачественные опухоли. 2017. № 2. С. 14–18.
4. Tolaney S.M., Barry W.T., Guo H., et al. Seven-Year Follow-up Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab (Art Trial) for Node – Negative, HER2-Positive Breast Cancer // Journal of Clinical Oncology. 2017. No. 35. P. 511-516.
5. Tőkes T., Tőkes A.M., Szentmartoni G., et al. Prognostic and clinicopathological Correlations of Cell Cycle Marker Expressions before and after the Primary Systemic Therapy of Breast Cancer // Pathol. Oncol. Res. 2019. V.26, No. 3. P. 1499–1510.
6. Старцева, Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М. Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы // Радиация и риск. 2014. Т. 23, № 2. С. 102-111.
7. Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Бондаренко А.В. и др. Результаты оценки роли среднего фракционирования при проведении послеоперационной лучевой терапии у больных местно-распространен-

ным раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. Материалы конференции «Отечественные противоопухолевые препараты». 2018. Том 17. № 1s. С. 45.
8. Chen Q., Wang X., Lin P., Zhang J. The Different Outcomes between Breast-Conserving Surgery and Mastectomy in Triple-Negative Breast Cancer: a Population-Based Study from the SEER 18 Database // Oncotarget. 2016. V.8, No. 3.
9. Wang Sh.-L., Li Y.-X., Song Y.-W., et al. Postmastectomy Chest Wall Radiotherapy with Single Low-Energy Electron Beam: An Assessment of Outcome and Prognostic Factors // Practical Radiation Oncology. 2012. No. 2. P. 106–113.
10. Adedjouma N.G., Chevrier M., Fourquet A., et al. Long-Term Results of a Highly Performing Conformal Electron Therapy Technique for Chest Wall Irradiation After Mastectomy // Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2017. V.98, No. 1. P. 206-214.
11. Поддубная И.В., Комов Д.В., Колядина И.В. Локальные рецидивы. М.: Медиа Медика, 2010. 112 с.
12. Моров О.В., Большакова Е.Г. Повторное облучение при рецидиве рака молочной железы // Поволжский онкологический вестник. 2014. № 4. С. 42-48.
13. Voinea S.C., Sandru A., Blidaru A. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence // Chirurgia. 2017. V.112, No. 4. P. 429-435.
14. Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., et al. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 Mev Fast Neutrons Produced by u-120 Cyclotron // AIP Conference Proceedings. 2016. P. 020050.
15. Кандакова Е.Ю., Важенин А.В., Кузнецова А.И. и др. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии // Вестник Российского научного центра Рентгенорадиологии МЗ России. 2014. № 14-4. С. 7.
16. Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е. и др. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных с местными рецидивами рака молочной железы // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019. Т.2, № 1. С. 27-32.
17. Грибова О.В., Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р. Клиническое течение рака щитовидной железы после комбинированного лечения с применением быстрых нейтронов у больных с высоким риском рецидива // Вестник оториноларингологии. 2012. № 5. С. 91-92.
18. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Аминов Г.Г. и др. Сочетанная (фотонно-нейтронная) терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2014. Т.60, № 4. С. 489-492.
19. Старцева Ж.А. Отдаленные результаты комплексного лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с использованием быстрых нейтронов 6,3 МэВ // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 3-2. С. 223-226.
20. Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А. и др. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных местно-распространенным раком молочной железы // Радиация и риск. 2018.Т.27, № 1. С. 107-114.

REFERENCES

1. Cameron D., et al. 11 Years' Follow-up of Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) Trial. Lancet Lond. Engl. 2017;389;10075:1195–1205.
2. Minckwitz G., Procter M., Azambuja E. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2017;377;2:436–446.
3. Belokhvostova A.S., Ragulin Y.A. Long-Term Results of Combined and Complex Treatment of Patients with Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer. *Zlokachestvennyye Opuholi* = Malignant Tumoursis. 2017;2:14–18 (In Russ.).
4. Tolaney S.M., Barry W.T., Guo H., et al. Seven-Year Follow-up Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab (Art trial) for Node – Negative, HER2-Positive Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2017;35:511-516.
5. Tőkes T., Tőkes A.M., Szentmartoni G., et al. Prognostic and Clinicopathological Correlations of Cell Cycle Marker Expressions Before and after the Primary Systemic Therapy of Breast Cancer. Pathol. Oncol. Res. 2019;26;3:1499 –1510.
6. Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M. Differentiated Approach to the use of Adjuvant Radiation Therapy for Patients with Operable Breast Cancer. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2014;23;2:102–111 (In Russ.).
7. Maslyukova E.A., Korytova L.I., Bondarenko A.V., et al. Results of Evaluation of the Role of Average Fractionation in Postoperative Radiotherapy in Patients with Local Advanced Breast Cancer. *Rossiyskiy Biotherapevticheskiy Zhurnal*=Russian Journal of Biotherapy. 2018;17:45 (In Russ.).
8. Chen Q., Wang X., Lin P., Zhang J. The Different Outcomes Between Breast-conserving Surgery and Mastectomy in Triple-negative Breast Cancer: a Population-Based Study from the SEER 18 Database. Oncotarget. 2016;8;3.
9. Wang Sh.-L., Li Y.-X., Song Y.-W., et al. Postmastectomy Chest Wall Radiotherapy with Single Low-energy Electron Beam: an Assessment of Outcome and Prognostic Factors. Practical Radiation Oncology. 2012;2:106–113.
10. Adedjouma N.G., Chevrier M., Fourquet A., et al. Long-Term Results of a Highly Performing Conformal Electron Therapy Technique for Chest Wall Irradiation After Mastectomy. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 2017;98;1:206-214.
11. Poddubnaya I.V., Komov D.V., Kolyadina I.V. *Lokalnyye Retsidivy* = Local Breast Cancer Recursions. Moscow, Media Medica Publ., 2010. P. 112 (In Russ.).
12. Morov O.V., Bolshakova E.G. Re-Irradiation Therapy for Locally Recurrent Breast Cancer. Povolzhskiy. *Oncologicheskiy Vestnik* = Oncology Bulletin of the Volga Region. 2014;4:42-48 (In Russ.).
13. Voinea S.C., Sandru A., Blidaru A. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence. Chirurgia. 2017;112;4:429-435.
14. Musabaeva L.I., Startseva Zh.A., Gribova O.V., et al. Novel Technologies and Theoretical Models in Radiation Therapy of Cancer Patients Using 6.3 MeV Fast Neutrons Produced by u-120 cyclotron. AIP Conference Proceedings. 2016. P. 020050.
15. Kandakova E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., et al. Results of the Combined Photon-Neutron Therapy in the Condi tions of Escalation of a Dose of Neutrons Generally a Course of the Combined Photon-Neutron Therapy. Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii MZ Rossii. 2014;14-4:7 (In Russ.).
16. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., et al. Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer. *Onkologicheskiy Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2019;2;1:27-32 (In Russ.).
17. Gribova O.V., Musabaeva L.I., Choynzonov E.L., Mukhamedov M.R. The Clinical Course of Thyroid Cancer Following its Combined Treatment with the Use of Fast-Neutron Therapy in the Patients at the High Risk of Relapses. *Vestnik Otorhinolaryngologii* = Bulletin of Otorhinolaryngology. 2012;5:91-92 (In Russ.).
18. Mardynskiy Yu.S., Gulidov I.A., Aminov G.G., et al. Mixed (Photon-Neutron) Therapy in Complex Treatment for Locally Advanced Breast Cancer. *Voprosy* Onkologii = Problems in Oncology. 2014;60;4:489-492 (In Russ.).
19. Startseva Zh.A. Long-Term Treatment Results of Patients with Locally Advanced Breast Cancer Treated with 6.3 MeV Fast Neutrons. *Aktualnyye Problemy Gumanitarnykh i Yestestven nykh Nauk*. 2015;3-2:223-226 (In Russ.).
20. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lisin V.A., et al. Late Effects of Combined Modality Treatment with Adjuvant Neutron Ther apy for Locally Advanced Breast Cancer. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2018;27;1:107-114 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-77-81

Д.А. Пласкеева[1], А.И. Коновалов[2], Ж.А. Старцева[2], С.Г. Афанасьев[2]

ТЕРМОРАДИОХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

[1] Томский областной онкологический диспансер, Томск

[2] Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Контактное лицо: Дина Александровна Пласкеева, e-mail: dinaplaskeeva@icloud.com

РЕФЕРАТ

Актуальность: В настоящие время лечение рака прямой кишки требует мультидисциплинарного подхода. Так, комбинированный метод лечения, включающий химиолучевую терапию и хирургический этап, надежно зарекомендовал себя. Однако желаемые результаты, позволяющие значимо повысить показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости, до сих пор не достигнуты. Использование радиомодификаторов позволяет усилить лучевое воздействие без увеличения суммарной очаговой дозы. Одним из универсальных радиомодификаторов является локальная гипертермия.
Цель: Разработать способ терморадиохимиотерапии в комбинированном лечении дистального рака прямой кишки и оценить его эффективность.
Материал и методы: В основу настоящей работы положен анализ результатов лечения 141 пациента с морфологически подтвержденным местнораспространенным дистальным раком прямой кишки. В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на 2 группы. При комбинированном лечении 75 пациентов первым этапом выполнялась химиолучевая терапия (ХЛТ) в сочетании с локальной гипертермией (ЛГ). При лечении 66 больных локальная гипертермия не использовалась.
Результаты: Представлены отдаленные результаты комплексного лечения больных с самостоятельным курсом химиолучевой/термохимиолучевой терапии (группы динамического наблюдения) и после хирургического лечения. Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе с самостоятельным курсом терморадиохимиотерапии (ТРХТ) составила 96,7 %, в группе ХЛТ – 79,3 % (*p*=0,024). Отмечено достоверное увеличение трехлетней безрецидивной выживаемости – 93,3 % против 76,7 % в контроле (*p*=0,041). Среди пациентов которым вторым этапом проводилось хирургическое лечение, исследование одногодичной безрецидивной выживаемости не выявило статистической значимости. Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов ТРХТ в сравнении с группой ХЛТ – 96,2 % против 86,0 % (*p*=0,038). Проведена оценка эффективности терморадиохимиотерапии у больных данной категории. Переносимость лечения у всех пациентов удовлетворительная. Среди всех лучевых реакций, наиболее часто наблюдались явления лучевого эпидермита I–II ст. в проекции полей облучения. Острые лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение последующих этапов лечения. Лечение всем пациентам (*n*=141) реализовано в полном объёме.

Ключевые слова: *рак прямой кишки, комбинированное лечение, хирургия, локальная гипертермия, лучевая терапия, химиотерапия*

Для цитирования: Пласкеева Д.А., Коновалов А.И., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г. Терморадиохимиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 77–81. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-77-81

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-77-81

D.A. Plaskeeva[1], A.I. Konovalov[2], Zh.A. Startseva[2], S.G. Afanasyev[2]

Thermoradiochemotherapy in the Combined Treatment of Rectal Cancer

[1] Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

[2] Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: D.A. Plaskeeva, e-mail: dinaplaskeeva@icloud.com

ABSTRACT

Currently, the treatment of rectal cancer requires a multidisciplinary approach. So the combined method of treatment, including chemoradiotherapy and the surgical stage, has proven itself reliably. However, the desired results that significantly increase the rates of relapse-free and metastatic survival have not yet been achieved. The use of radio modifiers makes it possible to enhance radiation exposure without increasing the total focal dose. One of the universal radio modifiers is local hyperthermia.
Purpose: To develop a method of thermoradiochemotherapy in the combined treatment of distal rectal cancer and evaluate its effectiveness.
Material and methods: This work is based on the analysis of the results of treatment of 141 patients with morphologically confirmed locally advanced distal rectal cancer. In accordance with the objectives of the study, all patients were divided into 2 groups. In the combined treatment of 75 patients, the first stage was performed chemoradiotherapy (CLT) in combination with local hyperthermia (LH). Local hyperthermia was not used in the treatment of 66 patients.
Results: Long-term results of complex treatment of patients with an independent course of chemoradiotherapy/thermochemoradiotherapy (dynamic observation group) and after surgical treatment are presented. One – year relapse-free survival in the group with an independent course of TRHT was 96.7 %, in the CLT group – 79.3 % (*p*=0.024). There was a significant increase in three–year relapse-free survival – 93.3 % versus 76.7 % in the control (*p*=0.041). Among patients who underwent surgical treatment at the second stage, the study of one-year relapse-free survival did not reveal statistical significance. Three – year relapse-free survival in patients with TRHT compared with the CLT group was 96.2 % versus 86.0 % (*p*=0.038). The effectiveness of thermoradiochemotherapy in patients of this category was evaluated. The tolerability of treatment in all patients is satisfactory. Among all radiation reactions, the most frequently observed phenomena of radiation epidermitis I–II art. in the projection of irradiation fields (Table 1). Acute radiation reactions were reversible and did not have a negative effect on the subsequent stages of treatment. Treatment for all patients (*n*=141) was implemented in full.

Keywords: *rectal cancer, combined treatment, surgery, local hyperthermia, radiation therapy, chemotherapy*

For citation: Plaskeeva DA, Konovalov AI, Startseva ZhA, Afanasyev SG. Thermoradiochemotherapy in the Combined Treatment of Rectal Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):77–81. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-77-81

Введение

На протяжении последних десятилетий рак прямой кишки (РПК) занимает лидирующие позиции в мировой структуре онкологической заболеваемости и смертности. Так, в Российской Федерации по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2021 году было зарегистрировано 25753 новых случаев РПК (121,1 на 100 тыс. населения). По данным Всемирной организации здравоохранения, мировой коэффициент смертности в 2021 г. составил 8,9 на 100 тыс. населения [1]. В Российской Федерации в 2021 году летальность на первом году с момента установления диагноза достигла 19,2 % [2]. Несмотря на доступность и совершенствование диагностических методик, популяризацию скрининга РПК, у более чем 49 % пациентов регистрируется распространенный опухолевый процесс III–IV стадии [2].

В настоящие время мультидисциплинарный проход играет ключевую роль в утвержденной стратегии лечения РПК. Архитектура комбинированного подхода складывается из основных компонентов, включающих химиолучевую терапию и последующее хирургическое лечение [3, 4]. Важнейшей задачей в лечении РПК видится не только достижение удовлетворительных онкологических результатов, но и сохранение уровня качества жизни больного после завершения этапов лечения. Особое внимание заострено на лечении опухолей нижне- и среднеампулярного отдела прямой кишки (дистальных опухолей). Зачастую радикальное лечение при дистальном РПК даже при комбинированном подходе невозможно без сфинктероуносящей операции с формированием постоянной колостомы.

Желаемые результаты лечения, позволяющие значимо повысить показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости, до сих пор не достигнуты. Это стимулирует исследователей к поиску методов усиления местного воздействия ионизирующего излучения, с учетом современных тенденций развития клинической онкологии, основанных на принципе органосбережения и функционально щадящего лечения. Повышение суммарной дозы облучения позволяет снизить частоту рецидивов, однако вместе с тем значимо возрастает риск развития лучевых реакций и изменений тканей, что в свою очередь повышает риск возникновения послеоперационных осложнений

К настоящему времени в мировой практике накоплен значительный опыт использования локальной гипертермии (ЛГ) – физического радиомодификатора, позволяющего повысить оксигенацию пула гипоксических клеток опухоли, перевести клетки в радиочувствительные фазы клеточного цикла, подавить репарацию сублетальных постлучевых повреждений ДНК в опухолевых клетках [5]. Воздействие на данные механизмы позволяет значимо повысить эффективность лучевой терапии, не прибегая при этом к увеличению суммарной очаговой дозы, тем самым избегая негативных последствий, связанных с лучевыми повреждениями тканей.

На сегодняшний день сложной и до конца нерешенной задачей является адекватный отбор больных и определение четких показаний для проведения терморадиотерапии (ТРТ) и терморадиохимиотерапии (ТРХТ) [6−8]. В настоящее время отсутствует алгоритм назначения гипертермии пациентам с РПК, основанный на анализе значимых клинико-морфологических факторов и критериев. Кроме того, важной задачей остается поиск оптимальных методик планирования и реализации лучевой терапии в сочетании с ЛГ.

Все эти и другие вопросы встали в центре проведенного исследования, целью которого явилась разработка способа терморадиохимиотерапии в комбинированном лечении дистального рака прямой кишки и оценка его эффективности.

Материал и методы

В основу настоящей работы положен анализ результатов лечения 141 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом местнораспространенного рака прямой кишки. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации по системе TMN (6-ая редакция). Обследование и лечение пациентов проводилось на базе онкологической клиники Томского НИМЦ в период с 2016 по 2021 гг.

В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на две группы (рис. 1). Формирование сравниваемых групп осуществлялось после комплексного обследования. Объем инструментального обследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ включал эндоскопическое исследование прямой кишки, МРТ органов малого таза, КТ и УЗИ органов брюшной полости и лимфатических узлов, рентгенография органов грудной клетки, РЭА периферической крови. В комбинированном лечении пациентов I группы (*n*=75) проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ) в сочетании с локальной гипертермией (ЛГ). В лечении больных II группы (*n*=66) ЛГ не использовалась. Сравниваемые группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим параметрам (размеры и локализация опухолевого очага, форма роста, степень дифференцировки опухоли).

Рис. 1. Схема комбинированного лечения местнораспространенного дистального рака прямой кишки

Fig. 1. Scheme of combined treatment of locally advanced distal rectal cancer

Первым этапом комбинированного лечения, всем пациентам, вошедшим в исследование (*n*=141), лучевая терапия выполнялась на аппарате Theratron Equinox с энергией гамма-излучения 1,25 МэВ методом четырехпольного статистического облучения в режимах мультифракционирования и стандартного фракционирования дозы до суммарной дозы 52,0–54,0 Гр. С целью радиосенсибилизации проводилась химиотерапия капецитабином в дозе 825 мг/м² × 2 раза в сут с интервалом 12 ч в дни проведения лучевой терапии.

Для гипертермии использовался аппарат Celsius TCS с электромагнитным полем частотой 13,56 МГц. Сеанс локальной гипертермии проводился непосредственно перед облучением с интервалом между воздействиями от 10 до 30 мин. Нагрев опухоли осуществлялся в течение 60 мин. Учитывая возможность развития термотолерантности опухолевой ткани, сеансы локальной гипертермии проводились не чаще 3 раз в нед, при общем числе 8 за курс.

Результаты

Для оценки переносимости изучаемых методик использовалась шкала выраженности лучевых реакций RTOG/EORTC (1995 г.). Частота развития ранних лучевых реакций в группах ТРХТ и ХЛТ была сопоставима – 36 и 31,8 % (p=0,721). Среди всех лучевых реакций наиболее часто наблюдались явления лучевого эпидермита I–II ст. в проекции полей облучения (табл. 1). Острые лучевые реакции имели обратимый характер и не оказывали негативного влияния на проведение последующих этапов лечения. Лечение всем пациентам (n=141) реализовано в полном объёме.

Таблица 1

Частота возникновения ранних лучевых реакций

Frequency of occurrence of early radiation reactions

Группа / Вид лучевых реакций	ТРХТ n = 75	ХЛТ n = 66	p
Эпидермит I степени	11 (14,7 %)	15 (22,7 %)	0,218
Эпидермит II степени	13 (17,3 %)	8 (12,1 %)	0,386
Эпидермит III степени	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1,000
Лучевой ректит II–III степени	10 (13,3 %)	8 (12,1 %)	0,830
Лучевой цистит II–III степени	9 (12,0 %)	7 (10,6 %)	0,795

Через 6–8 нед пациентам проводился контрольный осмотр и определение дальнейшей тактики лечения. Тщательный анализ данных позволил дать объективную оценку эффективности проведенного комбинированного лечения. Так, по данным колоноскопии оценивалась динамика показателей расстояния дистального полюса опухоли от Z- линии и протяженности опухолевого процесса, изменение объема экзофитного компонента опухоли. Обязательным этапом было выполнение МРТ органов малого таза. Данный метод лучевой диагностики позволял провести оценку ответа опухоли на проведенное лечение по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) от 2009 г.

Оценка непосредственной эффективности комбинированного лечения показала, что в исследуемой группе ТРХТ у 22 (29,3 %) пациентов была отмечена полная регрессия опухоли, частичная регрессия была зарегистрирована у 48 больных (64,0 %), стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 5 пациентов (6,6 %). В контрольной группе ХЛТ полная клиническая регрессия была зарегистрирована у 14 (21,2 %) больных, частичная регрессия наблюдалась у 38 (57,6 %) пациентов, стабилизация отмечена у 14 (21,2 %). Таким образом, частота объективного клинического ответа (включающего полную и клиническую регрессию опухоли) в группе ТРХТ была достоверно выше в сравнении с ХЛТ – 93,3 % против 78,8 % соответственно (p<0,05), (табл. 2).

Таблица 2

Непосредственная эффективность лечения пациентов

Immediate effectiveness of patient treatment

Показатель	ТРХТ (n=75)	ХЛТ (n=66)	p
Полная регрессия (n=36)	22 (29,3 %)	14 (21,2 %)	0,032
Частичная регрессия (n=86)	48 (64,0 %)	38 (57,6 %)	0,048
Стабилизация (n=19)	5 (6,6 %)	14 (21,2 %)	0,019
Прогрессия (n=0)	–	–	–

По данным гистологического исследования, у 22 (29,3 %) пациентов группы ТРХТ был достигнут лечебный патоморфоз IV степени. III степень терапевтического патоморфоза составила 45,3 %, II степень – 18,7 %, I степень – 6,6 %. Данные показатели значимо превосходят результаты в группе ХЛТ (табл. 3).

Таблица 3

Результаты морфологического исследования терапевтического патоморфоза

Results of morphological study of therapeutic pathomorphosis

Степень патоморфоза	ТРХТ (n=75)	ХЛТ (n=66)	p
I (n=19)	5 (6,7 %)	14 (21,2 %)	0,024
II (n=31)	14 (18,7 %)	17 (27,8 %)	0,037
III (n=55)	34 (45,3 %)	21 (31,8 %)	0,034
IV (n=36)	22 (29,3 %)	14 (21,2 %)	0,042

Пациенты с полной регрессией опухоли вошли в группы динамического наблюдения. Первый год после завершения лечения контрольные осмотры проводились на базе НИИ онкологии ТНИМЦ с периодичностью один раз в 3 мес, второй год раз в 3–6 мес и далее раз в год.

На втором этапе комбинированного лечения было прослежено влияние неоадъювантной терапии на объем хирургического вмешательства. Так, при первичном обследовании брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) была показана 38 (50,7 %) больным из группы ТРХТ и 28 (42,3 %) из группы ХЛТ. При повторном обследовании после реализации эффекта от проведенной терапии, показания сохранились лишь у 11 (14,7 %) и 15 (22,7 %) человек из групп ТРХТ и ХЛТ соответственно. При анализе, достоверное расширение показаний к органосохранным операциям получено в группе ТРХТ – 36 %, в сравнении с 19,6 % ХЛТ (p=0,021), (рис. 2, 3).

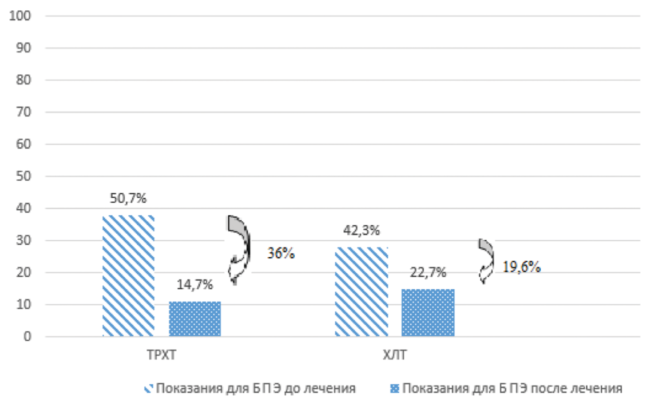


Рис. 2. Показания для брюшно-промежностной экстирпации

Fig. 2. Indications for abdominal-perineal extirpation

В качестве отдаленных результатов изучались одногодичная, трехлетняя безрецидивная, безметастатическая и общая выживаемость, рассчитанные по методу Каплана–Майера. Проводился отдельный анализ показателей для пациентов с самостоятельным курсом

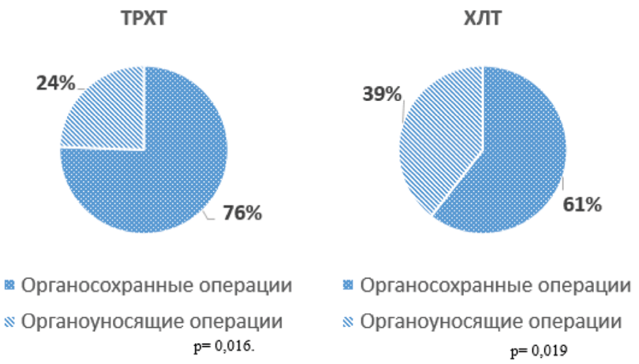


Рис. 3. Виды хирургических вмешательств
Fig. 3. Types of surgical interventions

химиолучевой/термохимиолучевой терапии (группы динамического наблюдения) и после хирургического лечения. Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе с самостоятельным курсом ТРХТ составила 96,7 %, в группе ХЛТ – 79,3 % (p=0,024). Отмечено достоверное увеличение трехлетней безрецидивной выживаемости – 93,3 % против 76,7 % в контроле (p=0,041). Среди пациентов, которым вторым этапом проводилось хирургическое лечение, исследование одногодичной безрецидивной выживаемости не выявило статистической значимости – у пациентов ТРХТ– 97,8 % и 94,7 % у пациентов ХЛТ соответственно (p=0,391). Тогда как анализ трехлетнего периода наблюдения в данной группе показал достоверное преобладание безрецидивной выживаемости у пациентов ТРХТ в сравнении с группой ХЛТ – 96,2 % против 86,0 % (p=0,038) (рис. 4).

Анализ общей и безметастатической выживаемости показал отсутствие статистически достоверных различий между исследуемой и контрольной группами (p>0,05).

Выводы

Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием программы терморадиохимиотерапии обладает хорошей переносимостью без значимого влияния на проведение дальнейших этапов лечения и течение послеоперационного периода. Использование предложенного метода достоверно повышает частоту объективного клинического ответа и патоморфоза III–IV степени. Наличие указанных преимуществ в ряде случаев позволяет достигать полной регрессии опухоли без использования хирургического лечения. При сравнении показаний к проведению хирургического этапа, ТРХТ позволяет расширить возможности выполнения сфинктерсохраняющих операций, что в свою очередь оказывает значимое влияние на качество жизни пациентов. Применения терморадиохимиотерапии позволяет значимо снизить частоту развития локорегионарных рецидивов и существенно улучшить показатели безрецидивной выживаемости как у пациентов после самостоятельной терморадиохимиотерапии, так и у больных прошедших хирургическое лечение вторым этапом.

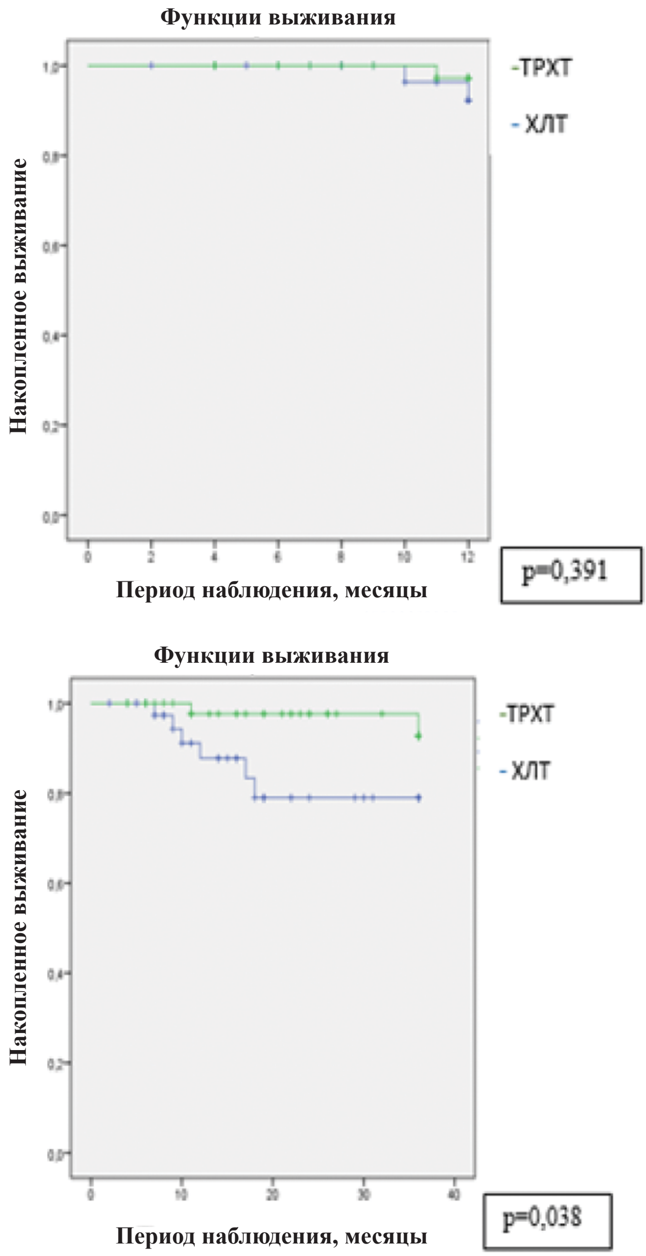


Рис. 4. Показатели одногодичной и трехлетней безрецидивной выживаемости у оперированных пациентов
Fig. 4. Indicators of one-year and three-year relapse – free survival in operated patients

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, ISBN 978-92-4-002705-3.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им.П.А. Герцена, 2022. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2022 (In Russ.).
3. Стародубцева Д.А., Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Терморадиотерапия в комбинированном лечении рака прямой кишки (литературный обзор) // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т.17, № 2. С. 89–94. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94.
   Starodubtseva D.A., Startseva Zh.A., Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu. Thermoradiotherapy in Combined Modality Treatment for Rectal Cancer (Literature Review). *Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal* = Siberian Journal of Oncology. 2018;17;2:89–94. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94 (In Russ.).
4. Барсуков Ю.А., Кузьмичев Д.В. Ткачев С.И. Алиев В.В. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с использованием неоадъювантной термохимиолучевой терапии // Онкологическая колопроктология. 2014. № 3. С. 23-28. DOI:10.17650/2220-34782014-0-3-23-28.
   Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V. Tkachev S.I. Aliyev V.V., et al. Combination Neoadjuvant Thermochemical Therapy in Patients with Rectal Cancer. Oncological Coloproctology. 2014;3:23-28. DOI:10.17650/2220-34782014-0-3-23-28 (In Russ.).
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. 2018. V.68, No. 6. P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
6. Glimelius B. The Swedish Approach // Comprehensive Rectal Cancer Care / Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 335-353. doi:10.1007/978-3-319-98902-0_19.
7. Lanning R.M., Goodman K.A. Radiation Therapy: The North American Approach // Comprehensive Rectal Cancer Care / Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 365-403. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0_21.
8. Dayde D., Tanaka I., Jain R., Tai M.C., Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer // Int. J. Mol. Sci. 2017. V.18, No. 3. P. 573. doi: 10.3390/ijms18030573.

REFERENCES

1. World Health Statistics 2021: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, ISBN 978-92-4-002705-3.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality). Moscow Publ., 2022 (In Russ.).
3. Starodubtseva D.A., Startseva Zh.A., Afanasyev S.G., Dobrodeyev A.Yu. Thermoradiotherapy in Combined Modality Treatment for Rectal Cancer (Literature Review). Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal = Siberian Journal of Oncology. 2018;17;2:89–94. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-89-94 (In Russ.).
4. Barsukov Yu.A., Kuzmichev D.V. Tkachev S.I. Aliyev V.V., et al. Combination Neoadjuvant Thermochemical Therapy in Patients with Rectal Cancer. Oncological Coloproctology. 2014;3:23-28. DOI:10.17650/2220-34782014-0-3-23-28 (In Russ.).
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2018;68;6:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
6. Glimelius B. The Swedish Approach. Comprehensive Rectal Cancer Care. Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 335-353. doi:10.1007/978-3-319-98902-0_19.
7. Lanning R.M., Goodman K.A. Radiation Therapy: The North American Approach. Comprehensive Rectal Cancer Care. Ed. Kwaan M., Zbar A. Springer, Cham, 2019. P. 365-403. doi: 10.1007/978-3-319-98902-0_21.
8. Dayde D., Tanaka I., Jain R., Tai M.C., Taguchi A. Predictive and Prognostic Molecular Biomarkers for Response to Neoadjuvant Chemoradiation in Rectal Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2017;18;3:573. doi: 10.3390/ijms18030573.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Старцева Ж.А.: научное руководство исследованием, коррекция содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Афанасьев С.Г.: научное руководство исследованием, коррекция содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Пласкеева Д.А: анализ и интерпретация результатов работы, написание текста, сбор клинического материала; Коновалов А.И.: разработка концепции и дизайна исследования, коррекция содержания статьи.

Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Startseva Zh.A.: scientific management of the research, correction of the content of the article, approval of the final version of the article; Afanasyev S.G.: scientific management of the research, correction of the content of the article, approval of the final version of the article; Plaskeeva D.A.: analysis and interpretation of the results of the work, writing the text, collecting clinical material; Konovalov A.I.: development of the concept and design of the study, correction of the content of the article.

Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-82-87

Э.К. Азимова[1,2], Ш.Ш. Абдуллоева[1], Ф.Н. Усов[1], А.Д. Зикиряходжаев[1, 3, 4], Е.И. Егина[1]

ВАРИАНТЫ ПРОТОКОЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

[1] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва
[2] Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент
[3] Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва
[4] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Эзозахон Камалхановна Азимова, e-mail: isaevaezoza97@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить преимущества техники введения радиофармпрепарата по «протоколу двух дней» для определения сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы. Сравнить методы введения РФП по «протоколу двух дней» и «протоколу одного дня». Выявить преимущества использования метода «протокола двух дней» над методом «протокола одного дня».
Материал и методы: Для усовершенствования диагностики и лечения рака молочной железы посредством биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) с применением техники введения радиофармпрепарата за сутки до хирургического лечения, нами были проанализированы данных 76 пациентов с различными молекулярно-биологическими типами и стадией заболевания рака молочной железы, проходивших обследование и лечение в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена. Данная когорта больных поделена на 2 сопоставимые группы: 1-ая группа пациентов, которым БСЛУ проводилась по двухдневному протоколу (*n*=38), 2-я группа пациентов, которым БСЛУ проводилось по однодневному протоколу (*n*=38). Производился также замер амбиенного эквивалента дозы фотонного излучения с помощью дозиметра МКС-08П в день введения РФП и в день операции.
Результаты: В среднем мощность дозы фотонного излучения в 0,5 м от точки вкола в день введения РФП (по «протоколу одного дня») и в день операции (по «протоколу двух дней») составило 46,9±23,1(11,0-85,4) и 2,2±1,1(1,0–6,4) мкЗв/ч соответственно. Среднее значение мощности дозы излучения непосредственно в зоне введения коллоида через два часа после введения равно 185,1±25,7(138,9–258,0) мкЗв/ч, спустя сутки – 9,8±3,8(6,5–27) мкЗв/ч. В первой группе, при использовании «протокола двух дней», при сканировании ОФЭКТ/КТ у 34/38 (89,5 %) пациентов выявлено 83 лимфатических узла, во второй у 30/38 (78,9 %) пациентов – 72; общее количество удаленных лимфтических узлов – 147 и 156 соответственно. При срочном цитологическом исследовании метастазы аденогенного характера в первой группе обнаружены в 8 случаях, во второй – в 11 случаях. У 11/38 (29,0 %) пациентов по «протоколу двух дней» количество выявленных и удаленных лимфатических узлов равно, «по протоколу одного дня» – у 5/38 (13,2 %). При сканировании не выявлено СЛУ в первой группе – 5/38 (13,2 %), во второй – 7/38 (18,4 %).
Выводы: Выявлено преимущество использования «протокола двух дней», заключающийся в 18-кратном понижении фонового радиационного излучения. А также, более быстрое и точное определение сторожевого лимфатического узла в области хирургического поля при помощи гамма-детектора, связанное с минимальным количеством случаев рассеянного излучения в зоне регионарного лимфооттока, в отличие от слабого накопления сторожевыми лимфатическими узлами и сильного фонового излучения вне узлов при введении радиоизотопа в день операции. «Протокол двух дней» значительно облегчает работу хирурга-онколога, способствует более точному определению и биопсии сторожевого лимфатического узла, снижает лучевую нагрузку на медперсонал во время операции.

Ключевые слова: *рак молочной железы, сторожевые лимфатические узлы, ОФЭКТ/КТ, гамма-зонд, биопсия, протокол 1-го дня, протокол 2-х дней, радиационное поле*

Для цитирования: Азимова Э.К., Абдуллоева Ш.Ш., Усов Ф.Н., Зикиряходжаев А.Д., Егина Е.И. Варианты протоколов исследования сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 82–87. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-82-87

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-82-87

E.K. Azimova[1, 2], Sh.Sh. Abdulloeva[1], F.N. Usov[1], A.D. Zikiryakhodzhaev[1, 3 ,4], E.I. Egina[1]

Variants of Sentinel Lymph Node Research Protocols in Breast Cancer

[1] P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute, Moscow, Russia
[2] Tashkent State Dental Istitute, Tashkent, Uzbekistan
[3] Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia
[4] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Contact person: E.K. Azimova, e-mail: isaevaezoza97@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To study the advantages of the technique of administering a radiopharmaceutical according to the "two-day protocol" for determining the sentinel lymph node in breast cancer. Compare the methods of introducing radiopharmaccutical according to the "two-day protocol" and the "one-day protocol". To identify the advantages of using the "two-day protocol" method over the "one-day protocol" method.
Material and methods: In order to improve the diagnosis and treatment of breast cancer by means of a sentinel lymph node biopsy (SLNB) using the technique of introducing a radiopharmaceutical a day before surgical treatment, we analyzed 76 patients with various molecular

biological types and stage of breast cancer disease who underwent examination and treatment in the conditions of the P.A. Herzen Moscow State Medical Institute. This cohort of patients was divided into 2 comparable groups: 1 group of patients who underwent SLNB according to a two-day protocol (*n*=38), the 2nd group of patients who underwent SLNB according to a one-day protocol (*n*=38). The ambient equivalent dose rate of photon radiation was measured using the MKS-08P dosimeter on the day of RP administration and on the day of surgery.
Results: On average, the dose rate of photon radiation 0.5 m from the injection point on the day of radiopharmaccutical administration (according to the "one-day protocol") and on the day of surgery (according to the "two-day protocol") was 46.9±23.1(11.0–85.4) and 2.2±1.1(1.0–6.4) µSv/h, respectively. The average value of thedose rate directly in the colloid injection zone two hours after administration is equal to 185.1±25.7 (138.9–258.0) µSv/h, a day later – 9.8±3.8 (6.5–27) µSv/h. In the first group, when using the "two-day protocol", when scanning the SPECT/CT in 34/38 (89.5 %) patients revealed 83 lymph nodes, in the second in 30/38 (78.9 %) patients – 72; the total number of removed lymph nodes – 147 and 156, respectively. With an urgent cytological examination, adenogenic metastases were detected in 8 cases in the first group, in 11 cases in the second. In 11/38 (29.0 %) patients, according to the "two-day protocol", the number of detected and removed lymph nodes is equal, "according to the one-day protocol" – in 5/38 (13.2 %). The scan did not reveal any SLN in the first group – 5/38 (13.2 %), in the second – 7/38 (18.4 %).
Conclusions: The advantage of using the "two-day protocol" was revealed, consisting in an 18-fold decrease in background radiation. And also, a faster and more accurate determination of the sentinel lymph node in the surgical field using a gamma detector, associated with a minimum number of cases of scattered radiation in the area of regional lymph outflow, in contrast to the weak accumulation of "sentinel" lymph nodes and strong background radiation outside the nodes when a radioisotope is injected on the day of surgery. The "two-day protocol" greatly facilitates the work of the oncologist surgeon, contributes to a more accurate determination and biopsy of the sentinel lymph node, reduces the radiation load on medical staff during surgery.

Keywords: *breast cancer, sentinal lymph node, SPECT/CT, gamma-probe, biopsy, one-day protocol, two-day protocol, radiation situation*

For citation: Azimova EK, Abdulloeva ShSh, Usov FN, Zikiryakhodzhaev AD, Egina EI. Variants of Sentinel Lymph Node Research Protocols in Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):82–87. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-82-87

Введение

Определение вовлечения в опухолевой процесс лимфатических узлов является ключевым моментом в стадировании опухоли согласно международной классификации TNM, в выборе тактики лечения и прогнозировании исхода терапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Впервые понятие о сторожевом лимфатическом узле было использовано в работе Ernest A. Gould и его коллег, обнаруживших пораженный лимфатический узел при тотальной паротидэктомии (1960, James Ewing Society), что стало толчком для множества последующих исследований. Впервые это понятие внедрил в клиническую практику R.M. Cabanas (1977) во время изучения данных лимфоангиографических и патоморфологических исследований на послеоперационных препаратах у пациентов со злокачественными новообразованиями полового члена. Впоследствии R.M. Cabanas разработал и сформулировал концепцию определения сторожевого лимфатического узла (СЛУ). Как известно, сторожевые лимфатические узлы являются регионарными узлами, принимающими первыми отток лимфы непосредственно от первичной опухоли, следовательно, отсутствие атипичных клеток в нем свидетельствует об интактности остальных узлов. При обнаружении метастатически пораженного сторожевого лимфатического узла, вероятность распространения клеток опухоли на другие узлы высока, необходимо выполнение лимфодиссекции. Для предотвращения чрезмерных объемов лимфаденэктомий и последующих послеоперационных осложнений, снижения качества жизни и возможной стойкой утраты работоспособности пациентов, предложен метод определения сигнальных лимфатических узлов [1–4].

К сожалению, инструментальные методы исследования не являются специфичными для выявления метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при ранних стадиях рака молочной железы. В связи с этим в развитых странах определение СЛУ входит в стандарты оказания медицинской помощи при меланоме, раке молочной железы, простаты, шейки матки и эндометрия [5–9].

На заре развития метода биопсии СЛУ использовались краситель метиленовый синий, флуоресцентные субстанции и лимфотропные коллоиды, меченные ^{99m}Tc. В связи с быстрой динамикой прохождения по лимфатической системе, диффузным окрашиванием тканей, эксплуатация метиленового синего не показала должной специфичности в отношении рака молочной железы, процедура была сложна и малоэффективна, было принято решение о прекращении применения данной методики. [10–12].

Со временем радиоизотопный метод занял ведущее место в определении сторожевого лимфатического узла путем подкожного, внутритканевого, туморального и перитуморального введения радионуклида. Основоположниками техники радиолокализации стали James S. Alex и David N. Krag из Медицинского центра института Вермонта. Парaареолярное подкожное введение РФП в депо лимфатической системы молочной железы дает возможность лимфотропному коллоиду, меченному технецием, распространиться в сеть лимфатических сосудов и накопиться в наиболее подверженных метастатическому поражению узлах. Однако при применении, как и любых других радиационных методик, метода биопсии СЛУ необходимо на всех технологических этапах минимизировать облучение персонала, вне зависимости к какой группе персонала они относятся. В связи с широким распространением радионуклидной диагностики (РНД), повышается собственно и уровень профессионального облучения [10, 11, 13].

С самого начала возникновения и применения метода возникли споры о предпочтительном времени для введения РФП с определением и биопсией СЛУ: предварительное введение накануне перед операцией, во время операции или в день хирургического вмешательства. Таким образом, были определены два протокола введения РФП в лимфатический коллектор молочной железы в разное время [14], что явилось предметом интереса и сравнения в нашем исследовании.

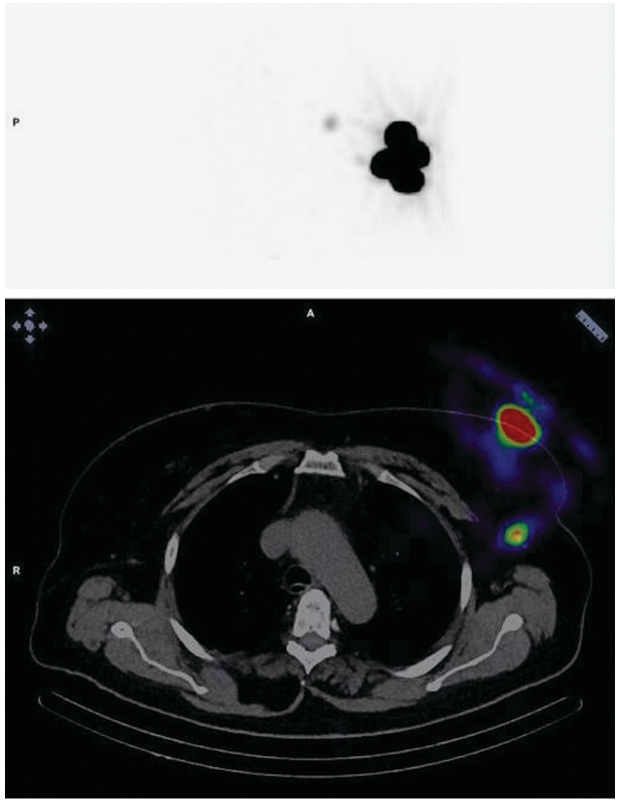
В своем исследовании Nazera Dodia, Deena El-Sharief, и Cliona C. Kirwan задаются вопросом равнозначности введения радиофармацевтического агента в лимфатический бассейн в разное время: "Мы предположили, что в результате ослабления сигнала, особенно во вторичных и третичных СЛУ при использовании протокола «двух дней» против протокола «одного дня» будет удалено меньше СЛУ и несторожевых лимфатических узлов” [14].

В настоящее время во многих клиниках предпочтение отдается протоколу «одного дня», т. е. введению РФП в лимфатическое депо за несколько часов до запланированной операции с последующей сцинтиграфией СЛУ и идентификацией лимфатических узлов. Необходимо отметить, что через 30 мин после введения РФП в сторожевом лимфатическом узле аккумулируется примерно 0,5–1,8 % от введенной активности РФП (рис. 1а). Чувствительность предоперационного выявления при этом составляет более 82 %. Для визуализации узла неоднократно описано сочетанное использование метиленового синего интраоперационно (при этом эффективность метода повышается до 99,9 %), что связано со слабым накоплением радиоизотопного коллоида, в результате чего возникают сложности с детекцией СЛУ, соответственно, непреднамеренно удаляются как сторожевые лимфатические узлы, так и несторожевые.

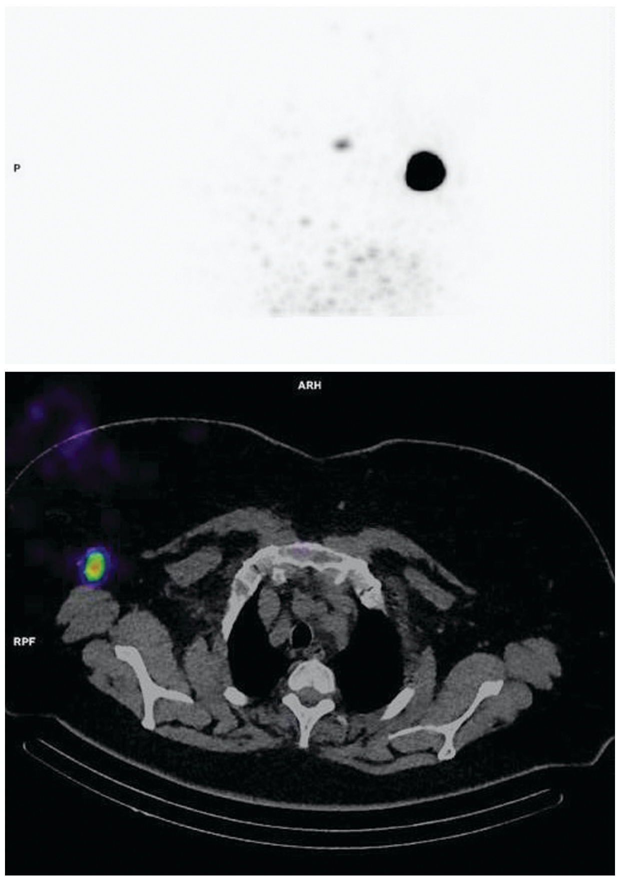
Одним из серьезных недостатков данной техники считается определенный риск облучения оперирующих хирургов и операционного медперсонала. Необходимо отметить, что после перехода от чистых β-излучателей (типа ^{32}P) и смешанных β–γ-излучателей (типа ^{131}I) к чистым γ-излучателям типа (^{99m}Tc) существенно снизилась лучевая нагрузка на кисти рук у персонала, но возрастает уровень облучения всего тела персонала. Эффективная доза облучения при радиометрическом определении сторожевого лимфатического узла для пациента составляет 0,32 мЗв на все тело, что существенно ниже, чем при проведении рентгенодиагностических процедур. Лучевая нагрузка на медперсонал, относящийся к группе А, составляет 0,09 мЗв на 1 исследование. Учитывая, что эффективная доза не должна превышать 50 мЗв в год и 20 мЗв в год за любые последовательные 5 лет[1]. В основном этот метод применяют при оперативных вмешательствах первого рабочего дня недели или при операциях в очереди в конце рабочего дня [13–15].

Второй метод, протокол «двух дней», представляет собой введение РФП в предыдущий день накануне операции в 10.00 часов утра и сканирование непосредственно в день операции с утра в 7.00 (активности вводимого РФП равновелики, (рис. 1а). Важным преимуществом этой методики является пониженная лучевая нагрузка на хирурга. Учитывая время полураспада технеция-99m ($T_{1/2}$ = 6,04 ч), можно судить о понижении уровня профессионального облучения при использовании данной техники, в результате чего радиационный фон в операционной повышен, но, тем не менее, выражается в меньшей степени по сравнению с протоколом «одного дня». Кроме того, в связи с долгим промежутком времени между введением радиоизотопного коллоида и хирургическим лечением накопление изотопа происходит в «мишенях-узлах», без рассредоточения его в других локализациях. С помощью гамма-детектора определяется СЛУ с сосредоточенным сигналом, однако, с более низкой скоростью счета. Было доказано, что коллоиды с более крупными частицами диаметром 200–1000 нм (более мелкие составляют 100–200 нм) задерживаются в сигнальных лимфатических узлах дольше и позволяют проявляться на снимках до 20 ч после инъекции [15, 16].

[1] Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. «Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009». (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 7 июля 2009 г. № 47).



а



б

Рис. 1. Сканирование ОФЭКТ/КТ: а) Через 30 минут после введения РФП; б) спустя сутки после введения РФП

Fig. 1. SPECT / CT scan: a) 30 minutes after the injection of RP; b) a day after the injection of RP

Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена исследование было запланировано для определения преимуществ «протокола двух дней» над «протоколом одного дня», путем выявления статистических и корреляционных взаимосвязей. В период с 01.09.2022 г. по 01.03.2023 г. производился набор пациентов для исследования на базе МНИОИ им. П.А. Герцена. В группу исследования было отобрано 2 группы пациентов по 38 пациентов с различными молекулярно-биологическими типами рака молочной железы, стадиями заболевания без поражения лимфатических узлов (cN_0), с и без проведения неоадъювантного лекарственного лечения. Средний возраст пациентов в группах составил 52,6±10,9 и 54,0±13,2 года.

В первую группу включены пациенты с: Люминальным типом А – 17, Люминальным B, HER2/neu-негативным типом – 16, тройным негативным типом – 1, Люминальным В, HER2/neu-позитивным – 1, нелюминальным, HER2/neu-позитивным – 1, рак *in situ* – 2 (DCIS). Радиофармпрепарат «Нанотоп», меченый технецием-99m, (активность ~100 МБк) вводился за сутки до операции в верхне-наружный квадрант молочной железы, причем периареолярно 50 % активности РФП вводилось подкожно и 50 % – в ткань молочной железы, вне зависимости от расположения опухолевого узла, без дополнительного введения раствора метиленового синего интраоперационно. Сканирование производилось на следующий день после введения РФП (в день хирургического вмешательства). При участии сотрудников отделения радиационной безопасности производился замер мощности амбиентного эквивалента дозы. Для измерения уровня мощности дозы, использовался дозиметр МКС-08П, соответствующий требованиям норм радиационной безопасности НРБ-99/2009, основным санитарным правилам обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ99/2010 – СанПиН 2.6.1.3488-17 (зарегистрирован в Государственном реестре средств измерения № 29614-05). Измерение производилось через 20 ч после введения РФП.

Во вторую группу включены пациенты с: Люминальным типом А – 12, Люминальным B, HER2/neu-негативным типом – 16, тройным негативным типом – 5, Люминальным В, HER2/neu-позитивным – 1, рак *in situ* – 2 (1-LCIS и 1-DCIS). Введение РФП производился в день операции, с последующим сканированием. Через 2 ч производился замер уровня мощности амбиентного эквивалента дозы γ-излучения.

Далее интраоперационно при помощи гамма-детектора производилось обнаружение и удаление СЛУ, выполнялось срочное цитологическое исследование удаленных СЛУ. По результатам срочного цитологического исследования при обнаружении атипичных клеток производилась лимфаденэктомия.

Результаты и обсуждение

В среднем мощность дозы фотонного излучения в 0,5 м от точки вкола в день введения РФП (по «протоколу одного дня») и в день операции (по «протоколу двух дней») составила 46,9±23,1 и 2,2±1,1 мкЗв/ч соответственно (рис. 1). Среднее значение мощности дозы непосредственно в зоне введения коллоида через два часа после введения равно 185,1±25,7 мкЗв/ч, спустя сутки – 9,8±3,8 (6,5–27) мкЗв/ч (рис. 2, рис. 3). В первой группе, при использовании «протокола двух дней», методом ОФЭКТ/КТ у 34/38 (89,5 %) пациентов было выявлено 83 лимфатических узла, во второй у 30/38 (78,9 %); общее количество удаленных лимфатических узлов – 147 и 156 соответственно. При срочном цито-

а б

Рис. 2. а) среднее значение радиационного фона на коже (место укола) в день введения и день операции по «протоколу двух дней»; б) среднее значение радиационного фона на расстоянии 50 см от пациента в день введения и день операции по «протоколу двух дней»

Fig. 2. a) the average value of the radiation background on the skin (injection site) on the day of injection and the day of surgery according to the «protocol of two days»; b) the average value of the radiation background at a distance of 50 cm from the patient on the day of injection and the day of surgery according to the «protocol of two days»

а б

Рис. 3. Замер радиационного фона на расстоянии 50 см от пациента: а) через два часа после введения РФП; б) спустя сутки после введения РФП

Fig. 3. Measurement of the radiation background at a distance of 50 cm from the patient: a) two hours after the injection of RPh; b) a day after the injection of RPh

логическом исследовании метастазы аденогенного характера в первой группе обнаружены в 8 случаях, во второй – в 11 случаях. У 11/38 (29,0 %) пациентов по «протоколу двух дней» количество выявленных и удаленных лимфатических узлов равно, «по протоколу одного дня» – у 5/38 (13,2 %). При сканировании не выявлено СЛУ в первой группе – 5/38 (13,2 %), во второй – 7/38 (18,4 %).

Были сравнены протоколы «одного» и «двух дней» при БСЛУ при раке молочной железы. Целью исследования стало определение клинически значимых преимуществ и различий между двумя методиками БСЛУ. Результаты исследования (табл. 1) демонстрируют значительную степень эквивалентности и радиационную безопасность использования обоих протоколов. Кроме того, это исследование подчеркивает более высокую

Таблица 1

Сравнительный анализ параметров исследования
Comparative analysis of the study parameters

		Группа				Всего (*n*=76)	
		1 (*n*=38)		2 (*n*=38)			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ОФЭКТ/КТ	Не выявлен	4	10,5	8	21,1	12	15,8
	Выявлен	34	89,5	30	78,9	64	84,2
Интраоперационно	Не выявлен	1	2,6	1	2,6	2	2,6
	Выявлен	37	97,1	37	97,1	74	97,1
СЛУ		2,2±1,4 (0–5)		2,0±1,7 (0–7)		2,1±1,5 (0–7)	
Удалено		4,3±3,3 (1–13)		4,4±3,7 (1–15)		4,4±3,4 (1–15)	
Метастазы		0,3±0,6 (0–3)		0,3±0,7 (0–2)		0,3±0,6 (0–3)	
Излучение на коже, мкЗв/ч		9,8±3,8 (6,5–27)		185,1±25,7 (138,9–258,0) *0,0000001		97,5±90,1 (6,5–258,0)	
Излучение на 50 см, мкЗв/ч		2,2±1,1 (1,0–6,4)		46,9±23,1 (11,–85,4) *0,0000001		24,5±27,8 (1,0–85,4)	
Возраст		52,6±10,9 (36–70) медиана 51год [44; 62]		54,0±13,2 (32–75) медиана 52,5 лет [43; 67]		53,3±12,1 (32–75 лет), медиана 51,5 лет [43; 64]	

Примечание: *статистически значимые различия между группами, $p < 0,05$

частоту случаев невыявленных СЛУ при «протоколе одного дня» и затруднению идентификации в результате слабого накопления РФП, следовательно, произведению расширенной подмышечной диссекции.

В опубликованной литературе частота сбоев при идентификации сторожевого узла по протоколу двух дней составляет 2–8 % [2, 10, 14], что находится в пределах клинически приемлимых значений. Неофициально подтвержден факт «шумной» подмышечной впадины при использовании однодневного протокола, где задействованы вторичные и третичные СЛУ. Лимфатические узлы обнаруживаются и удаляются в большем количестве вследствие обнаруживаемых вторичных и третичных сигналов, которые при двухдневном методе становятся необнаруживаемыми. В процессе поиска и обнаружения самого «горячего» лимфатического узла при однодневном методе дополнительно удаляются менее горячие. Такая тенденция связана с более «зашумленной» подмышечной впадиной, чем при протоколе двух дней, где сигнал от СЛУ является точным и точечным. По данным исследования Nazera Dodia et al в 2015 г. по двухдневному протоколу успешно проведена БСЛУ у 96 % пациентов [14].

Заключение

Таким образом, можно судить о преимуществе использования «протокола двух дней», заключающем в 18-кратном понижении фонового радиационного излучения. Кроме того, рассеянное излучение в зоне регионарного лимфооттока практически отсутствует, что позволяет более быстро и точно определить сторожевой лимфатический узел в операционном поле при помощи гамма-детектора, в отличие от слабого накопления «сторожевыми» лимфатическими узлами и сильного фонового излучения вне узлов при введении радиоизотопа в день операции. «Протокол двух дней» значительно облегчает работу хирурга, способствует более точному определению и биопсии сторожевого лимфатического узла, снижает лучевую нагрузку на медперсонал во время операции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update // J. Clin. Oncol. 2017. V.35, No. 5. P. 561–564.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer // N. Engl. J. Med. 2002. No. 347. P. 1227–11232.
3. Audretsch W., Kolotas Ch., Rezai M., et al. Conservative Treatment for Breast Cancer. Complications Requiring for Breast Cancer // Materials of IOPBS 3rd International Oncoplastic Breast Surgery Symposium (Tokyo). 2010. V.1. P. 391-392.
4. Cabanas R.M. An Approach for the Treatment of Penile Carcinoma // Cancer. 1977. V.39, No. 2. P. 456–466.
5. Allard-Coutu A., Dobson V., Schmitz E., Shah H., Nessim C. The Evolution of the Sentinel Node Biopsy in Melanoma // Life. 2023. No. 13. P. 489.
6. Cochran A.J., Roberts A., Wen D.-R., Huang R.-R., Itakura E., Luo F., Binder S. W. Optimized Assessment of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma: Implications for Regional Surgery and Overall Treatment Planning // Annals of Surgical Oncology. 2004. No. 11. P. 156S-161.
7. Jakobsen J.K. Sentinel Node Methods in Penile Cancer – a Historical Perspective on Development of Modern Concepts // Seminars in Nuclear Medicine. 2022. No. 52. P. 486-497.
8. Имянитов Е.Н., Хансон Х.П. Фундаментальная онкология: наиболее примечательные события 2004 года // Практическая онкология. 2005. Т.6, № 1. С. 1-5.
9. Dick A., Perri T., Kogan L., Brandt B., Meyer R., Levin G. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: A Comparison of Main National and International Guidelines // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2022.
10. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical Resection and Radiolocalization of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Using a Gamma Probe // Surg. Oncol. 1993. V.2, No. 6. P. 335–339.
11. Ермаков А.В., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Аблицова Н. В., Усов Ф.Н. Биологическая концептуализация сторожевого лимфатического узла (Литературный обзор) // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. С. 5-13.
12. Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Азаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т.14, № 1. С. 38-46.
13. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Жильцова Е.К. и др. Двадцатилетний опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2020. Т.16, № 1. С. 2-20.
14. Nazera Dodia, Deena El-Sharief, Cliona C. Kirwan. The Use of Isotope Injections in Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer: Are the 1- and 2-Day Protocols Equally Effective? // SpringerPlus. 2015. No. 4. P. 495.

15. Toffels I., Dissemond J., Pöppel T., Schadendorf D., Klode J. Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection: Prospective Clinical Trial to Compare the Usefulness of Indocyanine Green vs Technetium Tc 99m for Identification of Sentinel Lymph Nodes // JAMA Surg. 2015. V.150, No. 7. P. 617-623.
16. Waqar M., Afridi T.A., Soomror Q., Khatoon J., Dahri J. Determination of Annual Effective Doses from Background Ionizing Radiation to Nuclear Medicine Professionals in Medical Centre // Journal of Radiation and Nuclear Applications. 2022. V.7, No. 3. P. 15-20.

REFERENCES

1. Lyman G.H., Somerfield M.R., Bosserman L.D., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J. Clin. Oncol. 2017;35;5:561–564.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L., et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2002;347:1227–11232.
3. Audretsch W., Kolotas Ch., Rezai M., et al. Conservative Treatment for Breast Cancer. Complications Requiring for Breast Cancer. Materials of IOPBS 3rd International Oncoplastic Breast Surgery Symposium (Tokyo). 2010;1:391-392.
4. Cabanas R.M. An Approach for the Treatment of Penile Carcinoma. Cancer. 1977;39;2:456–466.
5. Allard-Coutu A., Dobson V., Schmitz E., Shah H., Nessim C. The Evolution of the Sentinel Node Biopsy in Melanoma. Life. 2023;13:489.
6. Cochran A.J., Roberts A., Wen D.-R., Huang R.-R., Itakura E., Luo F., Binder S. W. Optimized Assessment of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma: Implications for Regional Surgery and Overall Treatment Planning. Annals of Surgical Oncology. 2004;11:156S-161.
7. Jakobsen J.K. Sentinel Node Methods in Penile Cancer – a Historical Perspective on Development of Modern Concepts. Seminars in Nuclear Medicine. 2022;52:486-497.
8. Imyanitov E.N., Khanson K.P. Advances in Fundamental Oncology: the Year 2020 Update. *Prakticheskaya Onkologiya* = Practical Oncology. 2005;6;1:1-5 (In Russ.).
9. Dick A., Perri T., Kogan L., Brandt B., Meyer R., Levin G. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: A Comparison of Main National and International Guidelines. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2022.
10. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical Resection and Radiolocalization of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Using a Gamma Probe. Surg. Oncol. 1993;2;6:335–339.
11. Ermakov A.V., Zikiryakhodzhayev A.D., Saribekyan E.K., Ablitsova N. V., Usov F.N. The Biological Conceptualization of the Sentinel Lymph Node (Literature Review). *Zlokachestvennyye Opuholi* = Malignant Tumoursis. 2016;4:5-13 (In Russ.).
12. Ismagilov A.Kh., Asnina N.G., Azarov G.A. Sentinel Lymph Node Biopsy: History and Current Concepts. *Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Sistemy* = Tumors of Female Reproductive System. 2018;14;1:38-46 (In Russ.).
13. Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Zhiltsova E.K., et al. Twenty-Year Experience of Examining Biopsies of Signal Lymph Nodes in Breast Cancer. *Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Sistemy* = Tumors of Female Reproductive System. 2020;16;1:2-20 (In Russ.).
14. Nazera Dodia, Deena El-Sharief, Cliona C. Kirwan. The Use of Isotope Injections in Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer: Are the 1- and 2-Day Protocols Equally Effective? SpringerPlus. 2015;4:495.
15. Stoffels I., Dissemond J., Pöppel T., Schadendorf D., Klode J. Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection: Prospective Clinical Trial to Compare the Usefulness of Indocyanine Green vs Technetium Tc 99m for Identification of Sentinel Lymph Nodes. JAMA Surg. 2015;150;7:617-623.
16. Waqar M., Afridi T.A., Soomror Q., Khatoon J., Dahri J. Determination of Annual Effective Doses from Background Ionizing Radiation to Nuclear Medicine Professionals in Medical Centre. Journal of Radiation and Nuclear Applications. 2022;7;3:15-20.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. А.Д. Зикиряходжаев: концепция и дизайн исследования; Э.К. Азимова, Ш.Ш. Абдуллоева, Е.И. Егина: сбор и обработка материала; Э.К. Азимова: написание текста; Ф.Н. Усов: редактирование.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. A.D. Zikiryakhodjaev: concept and design of the study; E.K. Azimova, Sh.Sh. Abdulloeva, E.I. Egina: collection and processing of the material; E.K. Azimova: writing the text; F.N. Usov: editing.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-88-95

А.А. Медведева, А.Н. Рыбина, Р.В. Зельчан, Л.А. Таширева, О.Д. Брагина, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Тарабановская, В.И. Чернов

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ НА ОСНОВЕ МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99m ГАММА-ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

Научно-исследовательский институт онкологии
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

Контактное лицо: Анна Александровна Медведева, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести анализ результатов радионуклидной диагностики сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) у больных раком молочной железы (РМЖ) с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) Сентискан, ^{99m}Tc (производитель ООО «МедикорФарма-Урал») с применением мультимодальной методики ОФЭКТ/КТ.
Материал и методы: Исследование носило ретроспективный характер, в исследование было включено 48 больных РМЖ с клинической стадией $T_{2–3}N_0M_0,$ которым выполнялась радионуклидная диагностика СЛУ и на этапе визуализации проводили ОФЭКТ/КТ. Изображения оценивались визуально, анализировался уровень аккумуляции РФЛП в лимфатических узлах (ЛУ), в качестве количественного параметра использовался SUV_{max}. Интраоперационная детекция СЛУ гамма-зондом с последующим гистологическим исследованием также проводилась с расчетом уровня аккумуляции РФЛП.
Результаты: На совмещенных томосцинтиграммах ЛУ визуализировались у 43 пациенток из 48, интраоперационно – в 46 случаях, у 2 больных накопления РФЛП в проекции ЛУ отмечено не было ни по данным ОФЭКТ/КТ, ни интраоперационно. При анализе интенсивности накопления РФЛП по данным ОФЭКТ/КТ отмечался достаточно большой разброс показателей SUV_{max}–35 [10–104]. Сторожевыми считались ЛУ с уровнем накопления в них РФЛП не менее 10 % от самого интенсивного узла. По данным ОФЭКТ/КТ было выявлено 165 ЛУ, среднее количество выявленных у одной пациентки составило 2 [1–3], максимальное количество – 6 ЛУ. У всех пациенток ЛУ определялись в проекции 1 уровня, в 25 случаях – и в проекции других зон регионарного лимфооттока. Общее количество удаленных во время операции ЛУ составило *n*=247, в среднем у одной пациентки удалялось 3 [2–5] лимфатических узла, максимально – 8 узлов.
Заключение: Чувствительность радионуклидной диагностики СЛУ с ^{99m}Tc-сентисканом составила 89,6 % по данным ОФЭКТ/КТ и 95,8 % по результатам интраоперационной детекции. Использование мультимодальной визуализации дает информацию о точной анатомической локализации лимфатических узлов. При отсутствии сцинтиграфической визуализации перераспределения РФЛП по лимфатическому коллектору выполнение интраоперационной детекции не теряет своей актуальности.

Ключевые слова: *рак молочной железы, сторожевой лимфатический узел, радионуклидный коллоид, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, гамма-зонд*

Для цитирования: Медведева А.А., Рыбина А.Н., Зельчан Р.В., Таширева Л.А., Брагина О.Д., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.А., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика сторожевых лимфатических узлов при опухолях молочной железы с радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 88–95. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-88-95

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-88-95

A.A. Medvedeva, A.N. Rybina, R.V. Zeltchan, O.D. Bragina, A.V. Doroshenko, E.Iu. Garbukov, N.A. Tarabanovskaya, L.A. Tashireva, V.I. Chernov

Radionuclide Diagnosis of Sentinel Lymph Nodes in Breast cancer with a Radiopharmaceutical Based on Technetium-99m Labeled Gamma Aluminum Oxide

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: A.A. Medvedeva, e-mail: medvedeva@tnimc.ru

ABSTRACT

Aim: To analyze the results of radionuclide diagnostics of sentinel lymph nodes (SLN) in patients with breast cancer (BC) with the radiotracer Sentiscan, ^{99m}Tc (manufacturer “MedicorPharma-Ural”) using the multimodal SPECT/CT at the stage of visualization.
Material and methods: The study was retrospective, it included 48 patients with BC with clinical stage $T_{2-3}N_0M_0$, who underwent radionuclide diagnostics of SLN and SPECT/CT was performed at the imaging stage. The images were evaluated visually, the intensity of the radiotracer accumulation in the lymph nodes (LN) was analyzed, SUV_{max} was used as a quantitative parameter. Intraoperative detection of SLN with subsequent histological examination was also carried out with the calculation of the level of the radiotracer accumulation.
Results: On tomoscintigrams, LNs were visualized in 43 patients out of 48, intraoperatively – in 46 cases, in 2 patients, accumulation of the radiotracer in the LN projection was noted neither according to SPECT/CT, nor intraoperatively. When analyzing the intensity of the radiotracer accumulation according to SPECT/CT data, a rather large scatter of SUV_{max}–35 [10–104]. Sentinel were considered LNs with the level of the radiotracer accumulation in them of at least 10 % of the most intense node. According to SPECT/CT data, 165 lymph nodes were identified, the average number of lymph nodes detected in one patient was 2 [1–3], the maximum number was 6 lymph nodes. In all patients, the lymph nodes were determined in the projection of the 1st level, in 25 cases – in the projection of other zones of regional lym-

phatic outflow. The total number of lymph nodes removed during surgery was *n*=247, on average 3 [2–5] lymph nodes were removed in one patient, with a maximum of 8 nodes.
Conclusion: The sensitivity of radionuclide diagnostics of SLN with Sentiscan, ^{99m}Tc was 89.6 % according to SPECT/CT and 95.8 % according to the results of intraoperative detection. The use of multimodal imaging provides information on the exact anatomical localization of the lymph nodes. In the absence of scintigraphic visualization of the radiotracer redistribution in the lymphatic collector, intraoperative detection does not lose its relevance.

Keywords: *breast cancer, sentinel lymph node, radionuclide colloid, single photon emission computed tomography, gamma probe*

For citation: Medvedeva AA, Rybina AN, Zeltchan RV, Bragina OD, Doroshenko AV, Garbukov EIu, Tarabanovskaya NA, Tashireva LA, Chernov VI. Radionuclide Diagnosis of Sentinel Lymph Nodes in Breast cancer with a Radiopharmaceutical Based on Technetium-99m Labeled Gamma Aluminum Oxide. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):88–95. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-88-95

Введение

Концепция сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) берет начало с трудов R.M. Cabanas 1977 г., который в своей работе по изучению подходов лечения пациентов с раком полового члена предположил существование так называемого «лимфатического центра», который является первичным местом метастазирования опухоли [1]. В 1992 г. Morton D.L. с соавт. применили интраоперационную технику визуализации СЛУ, при которой использовался специальный лимфотропный краситель, осуществив, таким образом, картирование – визуальную идентификацию лимфатического протока на пути к дренирующему лимфатическому узлу [2]. Следующим шагом в развитии теории СЛУ явились исследования J.C. Alex, D.N. Krag (1993), которые предложили использовать для картирования лимфатического коллектора радиоактивный лимфотропный коллоид [3].

На сегодняшний день статус СЛУ считается одним из важных прогностических факторов метастазирования опухолей [4–7]. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым видом рака, диагностируемым у женщин во всем мире, и точное стадирование процесса имеет важное значение как для прогноза, так и для лечения (контроля) данного заболевания. На сегодняшний день ни один из методов визуализации не является достаточно точным для обнаружения метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ) на ранних стадиях болезни, тогда как биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) считается высоконадежным методом скрининга поражения аксиллярных ЛУ [8, 9].

Развитие методов ядерной медицины в последнее время связано не только с совершенствованием технической базы, но также с активным внедрением новых высокоспецифичных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) [10–12]. Считается, что идеальный РФЛП для визуализации СЛУ должен отличаться быстрым выведением из места инъекции и активной аккумуляцией в лимфатических узлах. Такие характеристики могут быть реализованы в трейсерах на основе механизмов связывания по типу лиганд-рецептор или антиген-антитело. К таким РФЛП относятся [^{99m}Tc]-ритуксимаб, который связывается с рецепторами CD20 на поверхности B-клеток и зарегистрированный в США меченный ^{99m}Tc Lymphoseek™, который накапливается в лимфатических узлах за счет взаимодействия с CD206 на поверхности макрофагов [13, 14].

Однако, несмотря на появление таргетных РФЛП для визуализации СЛУ, коллоиды, меченные технецием (^{99m}Tc), по-прежнему являются популярными индикаторами, которые широко используются для картирования регионарных ЛУ. К характеристикам идеального коллоидного РФЛП относят быстрое перераспределение по ЛУ в сочетании с длительной в них аккумуляцией. Необходимо отметить, что распределение и выведение радиоактивных коллоидов из места инъекции по лимфатической системе может различаться как из-за индивидуальных патофизиологических особенностей пациентки, так и из-за размера частиц [15]. Рядом исследований было показано, что на вероятность успеха в идентификации в частности аксиллярных ЛУ размеры частицы коллоидного РФЛП не оказывают значительного влияния и выбор трейсера в большей степени должен основываться на их доступности и предпочтениях онкологов и радиологов [16].

Благодаря возросшим техническим возможностям современных гамма-камер все больше появляется информации об использовании в диагностических алгоритмах мультимодальных систем – однофотонных эмиссионных компьютерных томографов, совмещенных с рентгеновскими КТ-сканерами (ОФЭКТ/КТ), что позволяет объединить лимфосцинтиграммы с анатомическими данными. Применение ОФЭКТ/КТ обеспечивает получение трехмерных изображений с лучшим пространственным разрешением и коррекцией сцинтиграфического эффекта ослабления излучения, давая возможность получить более точные данные о локализации СЛУ в пределах анатомической области и повысить чувствительность метода [17–22]. Кроме того, показано, что ОФЭКТ/КТ позволяет обнаружить дополнительные СЛУ, не визуализируемые на планарных изображениях у значительного числа пациентов, изменяя тем самым информацию о лимфодренаже [23]. В частности, в исследовании Pouw B. et al было показано, что из 284 больных раком молочной железы, без обнаружения СЛУ на отсроченных планарных лимфосцинтиграммах, ОФЭКТ/КТ позволила выявить лимфатические узлы в 24,6 % случаях [24].

Целью данной работы было проведение анализа результатов радионуклидной диагностики СЛУ при злокачественных новообразованиях молочной железы с РФЛП Сентискан, ^{99m}Tc (производитель ООО «МедикорФарма-Урал») с применением на этапе визуализации мультимодальной методики ОФЭКТ/КТ. Выполненные ранее доклинические и клинические исследования этого РФЛП показали безопасность его применения и функциональную пригодность для выявления лимфатических узлов при опухолях различных локализаций [25–29].

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. В исследование было включено 48 пациенток с наличием протокового рака *in situ* и инвазивного рака молочной железы с клинической стадией $T_{2-3}N_0M_0$, которым выполнялась диагностика сторожевых лимфатических узлов с применением РФЛП Сентискан, ^{99m}Tc и которым на этапе визуализации для предоперационного картирования ЛУ проводили радионуклидное исследование в объеме ОФЭКТ/КТ. Средний возраст вошедших в исследование пациенток составил 53±11,3 года.

Методика визуализации СЛУ стандартно включала в себя несколько этапов: инъекция диагностического

РФЛП, получение визуальной информации и интраоперационная детекция ЛУ с гистологическим исследованием удаленного материала. Радиофармацевтический лекарственный препарат Сентискан, ^{99m}Тс готовился согласно инструкции производителя. Введение РФЛП осуществлялось параареолярно в 4 точки – 20–30 МБк на точку введения, объем вводимого раствора не превышал 0,1 мл.

Визуализирующий этап методом ОФЭКТ/КТ выполнялся на гамма-камере Symbia Intevo Bold (Siemens) – ОФЭКТ: 60 проекций по 15 с каждая, матрица 256 × 256 пикселов; КТ: 130 кВ, 36 мАс. Исследование проводили через 18–20 ч после введения РФЛП. Полученные изображения оценивались в первую очередь визуально – отмечалось количество очагов накопления РФЛП, которые соответствовали локализации регионарных лимфатических узлов. Кроме этого, фиксировался уровень накопления РФЛП в визуализируемых лимфатических узлах – как процентное соотношение к месту инъекции, так и по отношению к ЛУ с наибольшей активностью (%), а в качестве количественного параметра для оценки накопления учитывался SUV_{max}.

Во время хирургического этапа лечения выполнялась интраоперационная детекция СЛУ с использованием гамма-зонда RadPointer-Gamma (производитель ООО «МедикорФарма-Урал»). После удаления выявленных лимфатических узлов область регионарного лимфатического коллектора повторно исследовалась с помощью гамма-зонда. По данным интраоперационной радиометрии также рассчитывался уровень аккумуляции РФЛП в проекции СЛУ по отношению к месту инъекции и по отношению к ЛУ с наибольшей активностью (%). Удаленный материал отправлялся на гистологическое исследование.

Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро–Уилки, для характеристики центральной тенденции в выборке рассчитывалась медиана Me [Q1–Q3] либо среднее значение показателя со стандартным отклонением. Оценка чувствительности метода проводилась по формуле ИП/(ИП+ЛО)×100 %, где ИП – истинно-положительный результат, ЛО – ложно-отрицательный результат. При этом во внимание принималось накопление РФЛП в проекции лимфатических узлов, референсным методом для анализа являлся результат гистологического исследования послеоперационного материала (наличие в удаленном материале лимфатических узлов).

Результаты и обсуждение

На совмещенных ОФЭКТ/КТ-изображениях лимфатические узлы визуализировались у 43 пациенток из 48, интраоперационно с помощью гамма-зонда СЛУ были выявлены в 46 случаях. У двух больных накопления РФЛП в проекции регионарных лимфоузлов отмечено не было – ни по данным ОФЭКТ/КТ, ни интраоперационно, полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Расчет диагностических показателей (*n*=48)

Calculation of diagnostic indicators

Результат	По данным ОФЭКТ/ КТ, *n*	Интраоперационные данные, *n*
Истинно-положительный	43	46
Истинно-отрицательный	0	0
Ложноположительный	0	0
Ложноотрицательный	5	2

При анализе уровней накопления РФЛП в выявленных лимфатических узлах по данным ОФЭКТ/КТ отмечался достаточно большой разброс показателей SUV_{max}–35 [10–104]. При расчете уровня аккумуляции трейсера в СЛУ по отношению к месту инъекции (%) по совмещенным томосцинтиграммам медиана составила 2,3 % [0,9–6,15 %], интраоперационно – 2,5 % [1,1–7,1 %]. Основным же критерием для маркировки выявленных лимфатических узлов как сторожевых являлось накопление РФЛП в каждом визуализируемом ЛУ относительно самого интенсивного из них – сторожевыми лимфатическими узлами считались ЛУ с уровнем накопления в них РФЛП не менее 10 % от самого интенсивного. Этот параметр применялся как при визуальной оценке совмещенных томосцинтиграмм, так и при интраоперационной радиометрии. Пример анализа результатов ОФЭКТ/КТ представлен на рис. 1.

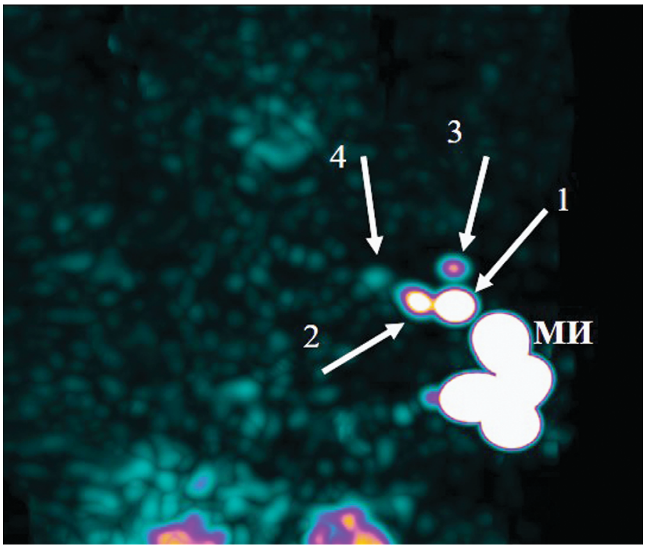


Рис. 1. Совмещенная томосцинтиграмма больной раком левой молочной железы. МИ – место инъекции. Цифрами обозначены лимфатические узлы: (1) с самым интенсивным накоплением РФЛП, (2) – 28,3 % от самого интенсивного, (3) – 14,3 % от самого интенсивного, (4) – 4,4 % от самого интенсивного. По результатам интраоперационного исследования лимфатические узлы 1, 2, 3 картированы как сторожевые

Fig. 1. The tomoscintigram of a patient with left breast cancer. МИ – injection site. Numbers indicate the lymph nodes: (1) with the most intense accumulation of the radiotracer, (2) – 28.3 % of the most intense, (3) – 14.3 % of the most intense, (4) – 4.4 % of the most intense. According to the results of intraoperative study – lymph nodes 1, 2, 3 were mapped as sentinel

На сегодняшний день нет твердых стандартов для селективного отбора СЛУ, и многие хирурги адаптируют свои собственные методики выбора лимфоузлов для удаления, определяя также и количество удаляемых ЛУ. Теоретически, единственный лимфатический узел с самым высоким уровнем радиоактивности (самый «горячий») с наибольшей вероятностью является «сторожевым» и должен удаляться для биопсии. В 2001 г. McMasters K.M. et al применил правило 10 % в качестве критерия отбора СЛУ при злокачественной меланоме кожи и определили, что все лимфоузлы с радиактивностью ≥10 % от «самого горячего» сторожевого лимфоузла должны удаляться. Данная тактика приводит в итоге к уменьшению вероятности пропуска потенциально метастатических регинальных лимфатических узлов – ложнонегативных СЛУ [30].

Обсуждается также проблема количества удаляемых ЛУ, поскольку показано, что при биопсии сторожевых лимфатических узлов в 12,6–14,2 % случаях есть риск неудаления ложнонегативных СЛУ [31, 32]. В рандомизированном исследовании NSABP B-32 продемонстрировано, что процент таких ситуаций при диагностике СЛУ снижается в зависимости от количества удаленных лимфатических узлов – с 17,7 % при удалении одного ЛУ до 4,8 % при удалении 3 и более узлов [33]. В большом отчете, основанном на данных SEER, лучшая выживаемость наблюдалась у пациентов, которым было удалено 3 СЛУ по сравнению с пациентами, у которых было удалено 1 или 2 лимфатических узла [34]. В связи с этим NCCN (Current National Comprehensive Cancer Network) рекомендует во время биопсии сторожевых лимфатических узлов удалять не менее 3 ЛУ для снижения риска неудаления ложнонегативных СЛУ [35].

В нашем исследовании по данным ОФЭКТ/КТ было выявлено 165 лимфатических узлов в регионарном лимфатическом бассейне, среднее количество выявленных у одной пациентки ЛУ составило 2 [1–3]. Максимальное количество, выявленных у одной пациентки, составило 6 лимфатических узлов. В 33 % случаях (n=16) визуализировалось по одному ЛУ, все они локализовались в аксиллярной области в пределах 1-го уровня. У всех пациенток часть выявленных ЛУ определялись в проекции 1-го уровня (нижние подмышечные — лимфатические узлы, расположенные латерально по отношению к боковой границе малой грудной мышцы). В 25 случаях, кроме 1-го уровня, СЛУ определялись также в проекции других зон регионарного лимфооттока, при этом у 10 пациенток отмечалось накопление РФЛП в проекции парастернальных ЛУ (табл. 2). У двух пациенток, у которых на совмещенных томосцинтиграммах лимфатические узлы не были выявлены, интраоперационно были детектированы нижние подмышечные ЛУ с низкоинтенсивным включением РФЛП. Примеры локализации СЛУ на совмещенных томосцинтиграммах представлены на рис. 2–5.

Таблица 2

Распределение выявленных СЛУ по данным ОФЭКТ/КТ

Distribution of detected SLN according to SPECT/CT data

Локализация лимфатических узлов	Количество пациенток, n
I уровень	23
I, II уровни	7
I, III уровни	5
I, II, III уровни	8
Парастернальные	10
Не визуализировались	5

Примечание:
- уровень I (нижние подмышечные) – лимфатические узлы, расположенные латерально по отношению к боковой границе малой грудной мышцы;
- уровень II (средние подмышечные) – лимфатические узлы, расположенные между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы, и интерпекторальные;
- уровень III (апикальные подмышечные) – лимфатические узлы, расположенные медиально по отношению к медиальному краю малой грудной мышцы/подключичные.

Необходимо отметить, что во время операции удалялось большее количество ЛУ, чем было описано по данным ОФЭКТ/КТ. Главным образом это было связано с тем, что нередко лимфатические узлы близко прилежат друг к другу и удаление только СЛУ технически невозможно. Помимо этого, в некоторых ситуациях удалялись лимфатические узлы, которые, не являясь СЛУ (лимфатические узлы с отсутствием радиоактивности при интраоперационном сканировании гамма-зондом), вызывали у хирурга сомнения визуально или при пальпации. Также, как уже было отмечено, в двух случаях СЛУ не были визуализированы сцинтиграфически, но были выявлены интраоперационно при сканировании гамма-зондом. Таким образом, общее количество удаленных во время операции ЛУ составило n=247, в среднем у одной пациентки удалялось 3 [2–5] лимфатических узла, максимально однократно было удалено 8 узлов.

После планового гистологического исследования удаленных лимфатических узлов метастатическое поражение было выявлено у 8 (16,7 %) пациенток, в одном из этих случаев СЛУ не были выявлены ни по данным ОФЭКТ/КТ, ни интраоперационно, в одном случае – ЛУ были со слабым накоплением трейсера, не визуализировались на томосцинтиграммах, но были детектированы интраоперационно.

Исследования показывают, что около 2 % больных РМЖ окажутся в ситуации, когда СЛУ не будут выявлены ни сцинтиграфически, ни интраоперационно [36]. Причинами, которые могут привести к подобным ситуациям, исследователи считают: возраст, ожирение, хирургическое вмешательство или лучевая терапия в анамнезе, неудачная локализация СЛУ, а также метастатическое поражение лимфатических узлов. В исследовании Magnoni F. et al у 525 больных раком молочной железы (из 30 508 процедур диагностики СЛУ), у которых не визуализировался лимфодренаж при лимфосцинтиграфии, было обнаружено, что отсутствие визуализации СЛУ в значительной степени связано с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов [37]. Возможно, что при подобных ситуациях лимфатический дренаж к СЛУ блокируется опухолевыми клетками, либо лимфатический узел полностью замещен опухолевой тканью, что ограничивает его способность накапливать радиоколлоид. Однако считается, что у большинства пациентов при отсутствии визуализации СЛУ на предоперационной лимфосцинтиграмме будет обнаружен хотя бы один лимфатический узел интраоперационно – либо только с помощью гамма-зонда, либо с помощью гамма-зонда в сочетании с красителем. В связи с этим важно понимать, что «отрицательная» лимфосцинтиграфия не является причиной отмены интраоперационного поиска СЛУ. При РМЖ в подобных ситуациях современные стандарты рекомендуют выполнять аксиллярную лимфаденэктомию из-за повышенного риска метастазов в регионарном лимфатическом бассейне у этих пациентов [38].

Заключение

В современной онкологии широкое применение получили органосохраняющие и реконструктивные виды лечения с максимальным сохранением структуры и функции органа при возможности радикального удаления опухоли. А потому адекватная оценка распространенности злокачественного процесса играет большую роль в определении тактики терапии. Несмотря на появление таргетных РФЛП для картирования СЛУ, исследования по изучению возможностей применения коллоидных трейсеров по-прежнему являются актуальным.

Результаты проведенного анализа показали, что чувствительность радионуклидной диагностики СЛУ при использовании в качестве коллоидного радиофармацевтического лекарственного препарата Сентискан, ^{99m}Tc составила 89,6 % по данным ОФЭКТ/КТ и 95,8 % по результатам интраоперационной детекции. Использование мультимодальной визуализации дает информацию о точной анатомической локализации выявленных лимфатических узлов, облегчая планирование оператив-

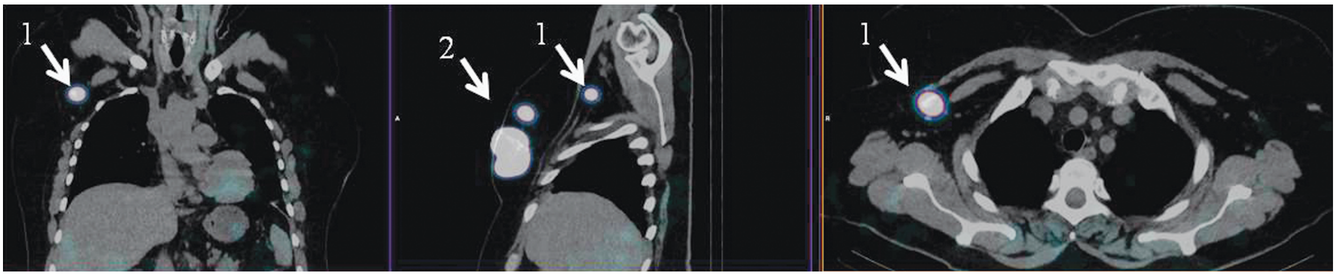


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ-изображения больной раком правой молочной железы:
(1) накопление РФЛП в проекции аксиллярного лимфатического узла I уровня; (2) место инъекции

Fig. 2. SPECT/CT of a patient with right breast cancer:
(1) the radiotracer accumulation in the projection of the level I axillary lymph node; (2) injection site

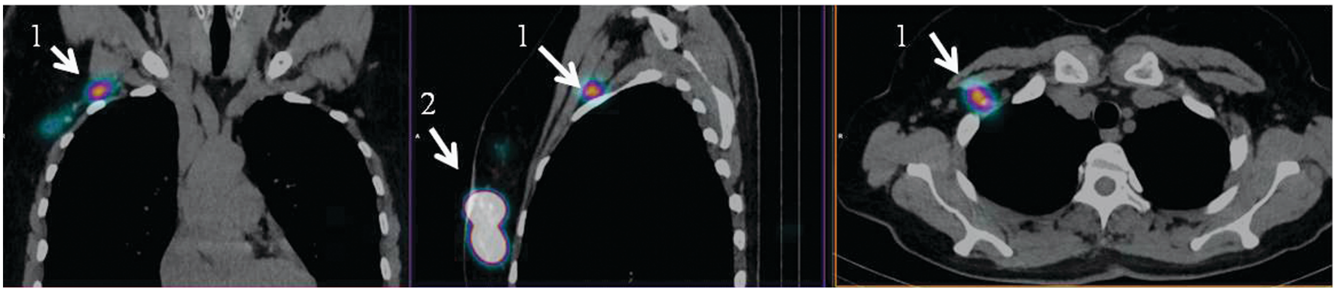


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ-изображения больной раком правой молочной железы:
(1) накопление РФЛП в проекции аксиллярного лимфатического узла II уровня; (2) место инъекции

Fig. 3. SPECT/CT of a patient with right breast cancer:
(1) the radiotracer accumulation in the projection of the level II axillary lymph node; (2) injection site

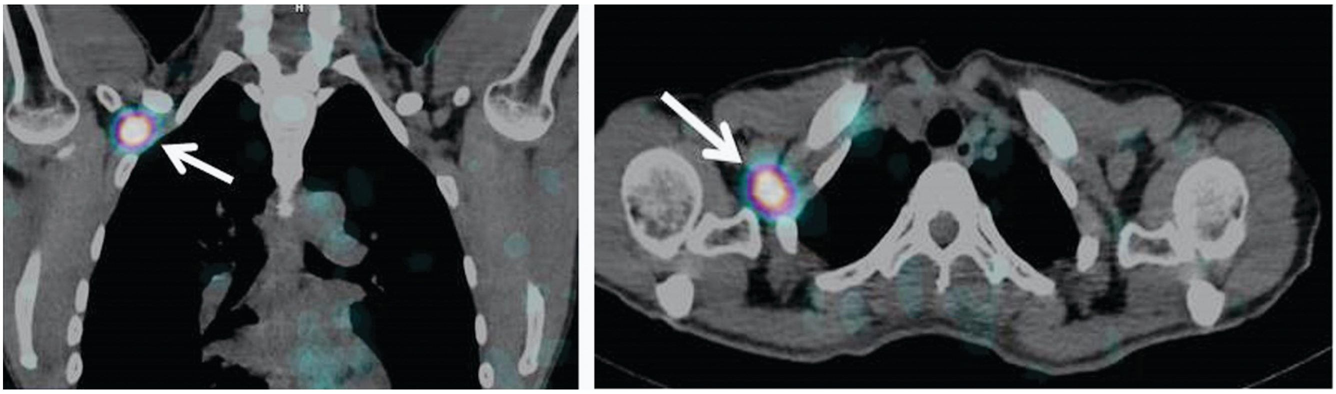


Рис. 4. ОФЭКТ/КТ-изображения больной раком правой молочной железы,
стрелкой отмечено накопление РФЛП в проекции подключичного лимфатического узла

Fig. 4. SPECT/CT of a patient with right breast cancer,
the arrow indicates the accumulation of the radiotracer in the projection of the subclavian lymph node

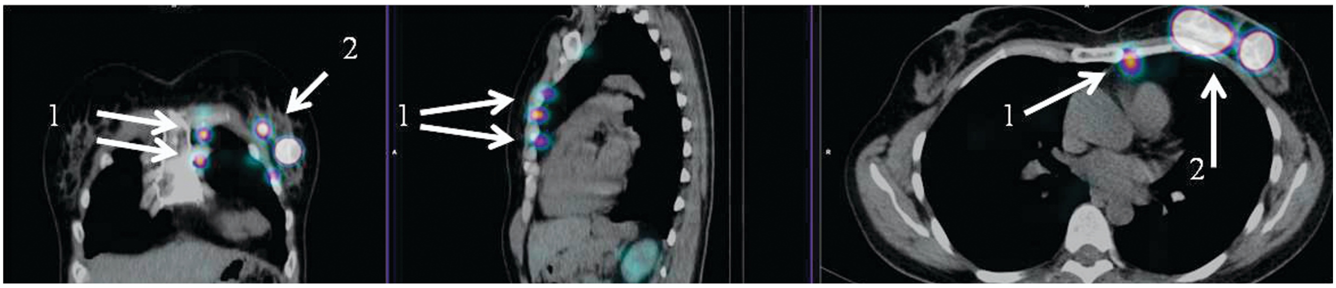


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ-изображения больной раком левой молочной железы:
(1) накопление РФЛП в проекции парастернальных лимфатических узлов; (2) место инъекции

Fig. 5. SPECT/CT of a patient with left breast cancer:
(1) the radiotracer accumulation in the projection of parasternal lymph nodes; (2) injection site

ного вмешательства. При этом важно помнить, что при отсутствии сцинтиграфической визуализации перераспределения РФЛП по лимфатическому коллектору выполнение интраоперационной детекции не теряет своей актуальности.

Важным является в дальнейшем при проведении радионуклидной диагностики СЛУ определение показаний для использования в качестве визуализирующей методики ОФЭКТ/КТ, соотнося экономические затраты и тот объем информации, которая может быть получена. Кроме того, исследователи по-прежнему считают открытым вопрос о количестве удаляемых лимфатических узлов при выполнении БСЛУ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cabañas R.M. An Approach for the Treatment of Penile Cancer // Cancer. 1977. No. 39. P. 456-466.
2. Morton D. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma // Arch. Surg. 1992. V.127, No. 4. P. 392. DOI: 10.1001/ archsurg.1992.01420040034005.
3. Alex J.C., Krag D.N. The Gamma-Probe-Guided Resection of Radiolabeled Primary // Lymph Nodes // Surg. Oncol. Clin N Am. 1996. V.5, No. 1. P. 33–41.
4. Boada A., Tejera-Vaquerizo A., Ribero S., Puig S., Moreno-Ramírez D., Quaglino P., Osella-Abate S., Cassoni P., Malvehy J., Carrera C., Pigem R., Barreiro-Capurro A., Requena C., Traves V., Manrique-Silva E., Fernández-Orland A., Ferrandiz L., García-Senosiain O., Fernández-Figueras M.T., Ferrándiz C., Nagore E. Factors Associated with Sentinel Lymph Node Status and Prognostic Role of Completion Lymph Node Dissection for Thick Melanoma // Eur. J. Surg. Oncol. 2020. V.46, No. 2. P. 263–271. doi: 10.1016/j.ejso.2019.09.189.
5. Lafuente-Sanchis A., Olmo A., Carretero J., Alcacer Fernandez-Coronado J., Estors-Guerrero M., Martínez-Hernández N.J., Cremades A., Zúñiga A., Alcacer J., Farras R., Cuenca M., Galbis-Caravajal J.M. Clinical Significance of Epithelial-mesenchymal Transition-related Markers Expression in the Micrometastatic Sentinel Lymph Node of NSCLC // Clin. Transl. Oncol. 2020. V.22, No. 3. P. 381–391. doi: 10.1007/s12094-019-02138-3.
6. Ni J.S., Janz T.A., Nguyen S.A., Lentsch E.J. Predictors of Occult Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Melanoma // World J. Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2019. V.5, No. 4. P. 200–206. doi: 10.1016/j.wjorl.2019.02.003.
7. Touhami O., Grégoire J., Renaud M.C., Sebastianelli A., Plante M. Performance of Sentinel Lymph Node (SLN) Mapping in High-risk Endometrial Cancer // Gynecol Oncol. 2017. V.147, No. 3. P. 549–553. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.014.
8. Moo T.A., Sanford R., Dang C., Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy // PET Clin. 2018. V.13, No. 3. P. 339–354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.
9. Plichta J.K. Breast Cancer Prognostic Staging and Internal Mammary Lymph Node Metastases: a Brief Overview // Chin. Clin. Oncol. 2019. No. 8. P. 1–11. DOI: 10.21037/cco.2019.01.09.
10. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Гольдберг В.Е., Гольдберг А.В., Фролова И.Г. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с 99mtc-1-тио-d-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования // Sibirskiy Onkologicheskiy Zhurnal = Siberian Journal of Oncology. 2018. Т.17, № 4. С. 81-87.
11. Bragina O., Chernov V., Zelchan R., Medvedeva A., Schulga A., Vorobyeva A., Orlova A., Deyev S., Tolmachev V., Konovalova E., Garbukov E., Tashireva L., Sorensen J. Phase I trial of 99mTc-(He)3-G3, a Darpin-based Probe for Imaging of Her2 Expression in Breast Cancer // Journal of Nuclear Medicine. 2022. V.63. No. 4. P. 528-535.
12. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Брагина О.Д. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии // Медицинская визуализация. 2016. №2. С. 63-66.
13. Zhang Jing-Jie, Zhang Wan-Chun, An Cai-Xia, Li Xiao-Min, Ma Le. Comparative Research on 99mTc-Rituximab and 99mTc-sulfur Colloid in Sentinel Lymph Node Imaging of Breast Cancer // BMC Cancer. 2019. V.19, No. 1. P. 956. doi: 10.1186/s12885-019-6197-9.
14. Unkart J.T., Hosseini A., Wallace A.M. Tc-99m Tilmanocept Versus Tc-99m Sulfur Colloid in Breast Cancer Sentinel Lymph Node Identification: Results from a Randomized, Blinded Clinical Trial // J. Surg. Oncol. 2017. V.116, No. 7. P. 819–823.
15. Криворотько П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Семенов И.И., Туркевич Е.А., Бусько Е.А., Донских Р.В., Брянцева Ж.В., Пискунов Е.А., Труфанова Е.С., Черная А.В. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. Т.61, № 3. С. 418-423.
16. Giammarile F., Alazraki N., Aarsvold J.N., Audisio R.A., Glass E., Grant S.F., Kunikowska J., Leidenius M., Moncayo V.M., Uren R.F., Oyen W.J.G., Olmos R.A.V., Sicart S.V. The EANM and SNMMI Practice Guideline for Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Localization in Breast Cancer // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2013. No. 40. P. 1932–1947.
17. Navalkissoor S., Wagner T., Gnanasegaran G. SPECT/CT in Imaging Sentinel Nodes // ClinTransl Imaging. 2015. V.3, No. 3. P. 203–215. doi: 10.1007/s40336- 015-0113-3.
18. Olmos V.R.A., Rietbergen D.D.D., Vidal-Sicart S. SPECT/CT and Sentinel Node Lymphoscintigraphy // ClinTransl Imaging. 2014. V.2, No. 6. P. 491–504. doi: 10.1007/s40336-014-0087-6.
19. Mucientes R.J., Farge B.L., Cardona A.J., Moreno E.A., Delgado-Bolton R, Izarduy P.L., Rodríguez R.C., Lapeña G.L., González M.A., Román S.J.M., Carreras D.J.L. SPECT-CT: a New Tool for Localisation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients // Rev. Esp. Med. Nucl. 2008. V.27, No. 3. P. 183-190.
20. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Черная А.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Семенов И.И., Пономарева О.И., Ильин Н.Д., Жукова Л.А. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. Т.61, № 4. С. 624-626.
21. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Семенов И.И., Пономарева О.И., Ильин Н.Д., Петрова А.С. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы // Вопросы онкологии. 2016. Т.62, № 2. С. 272-276.
22. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Раджабова З.А., Котов М.А., Пономарева О.И., Гиршович М.М., Артемьев С.С., Артемьева А.С., Мельник Ю.С. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком языка // Вопросы онкологии. 2019. Т.65, № 2. С. 250-255.
23. Jimenez-Heffernan A., Ellmann A., Sado H., Huić D., Bal C., Parameswaran R., Giammarile F., Pruzzo R., Kostadinova I., Vorster M., Almeida P., Santiago J., Gambhir S., Sergieva S., Calderon A., Young G.O., Valdes-Olmos R., Zaknun J., Magboo V.P., Pascual T.N. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies // J. Nucl. Med. 2015. V.56, No. 9. P. 1338-1344. doi: 10.2967/jnumed.114.153643.
24. Pouw B., Hellingman D., Kieft M., Vogel W.V., van Os K.J., Rutgers E.J., Valdés Olmos R.A., Stokkel M.P. The Hidden Sentinel Node in Breast Cancer: Reevaluating the Role of SPECT/CT and Tracer Reinjection // Eur. J. Surg. Oncol. 2016. V.42, No. 4. P. 497-503. doi: 10.1016/j.ejso.2015.12.009.
25. Варламова Н.В., Скуридин В.С., Нестеров Е.А., Ларионова Л.А., Чернов В.И. Исследование кумулятивных свойств радиофармпрепарата «Наноколлоид, 99mTc-Al2O3» на крысах // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. 2015. Т.13, № 2. С. 40–44.
26. Варламова Н.В., Стасюк Е.С., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Ларионова Л.А., Шерстобоев Е.Ю., Трофимова Е.С., Лигачева А.А., Скуридин В.С. Изучение аллергизирующих свойств радиофармпрепарата «Наноколлоид, 99mTc-Al2O3» в эксперименте // Современные технологии в медицине. 2015. №4. С.72–77.
27. Скуридин В.С., Чернов В.И., Варламова Н.В., Нестеров Е.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Исследование функциональной пригодности радиофармпрепарата «Наноколлоид, 99mTc-Al2O3» для сцинтиграфического и интраоперационного выявления «сторожевых» лимфатических узлов // Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. № 3. С.76–80.
28. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Чернов В.И., Стасюк Е.С., Ильина Е.А., Скуридин В.С. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата 99mTc-1-тио-6-глюкоза в эксперименте // Молекулярная медицина. 2018. Т.16, № 3. С. 54-57.
29. Синилкин И.Г., Чернов В.И., Коломиец Л.А., Слонимская Е.М., Медведева А.А., Зельчан Р.В., Чернышова А.Л., Дорошенко А.В., Ляпунов А.Ю. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата 99мТс-гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях // Медицинская визуализация. 2016. № 2. С. 57-62.

30. McMasters K.M., Reintgen D.S., Ross M.I., Wong S.L., Gershenwald J.E., Krag D.N., Noyes R.D., Viar V., Cerrito P.B., Edwards M.J. Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: How Many Radioactive Nodes should be Removed? // Ann. Surg. Oncol. 2001. V.8, No. 3. P. 192–197.
31. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Kuerer H.M., Bowling M., Flippo-Morton T.S., Byrd D.R., Ollila D.W., Julian T.B., McLaughlin S.A., McCall L., Symmans W.F., Le-Petross H.T., Haffty B.G., Buchholz T.A., Nelson H., Hunt K.K., Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-positive Breast Cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // JAMA. 2013. V.310, No. 14. P. 1455–1461. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
32. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., Hausschild M., Helms G., Lebeau A., Liedtke C., von Minckwitz G., Nekljudova V., Schmatloch S., Schrenk P., Staebler A., Untch M. Sentinel-Lymph-Node Biopsy in Patients with Breast Cancer before and after Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA): a Prospective, Multicentre Cohort Study // Lancet Oncol. 2013. V.14, No. 7. P. 609–618. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
33. Krag D., Anderson S., Julian T., et al. Technical Outcomes of Sentinel-Lymph-Node Resection and Conventional Axillary-Lymphnode Dissection in Patients with Clinically Node-negative Breast Cancer: Results from the NSABP B-32 Randomised Phase III Trial // Lancet Oncol. 2007. V.8, No. 10. P. 881–888.
34. Li S., Liu F., Chen K., Rao N., Xie Y., Su F., Zhu L. The Extent of Axillary Surgery is Associated with Breast Cancer-specifc Survival in T1–2 Breast Cancer Patients with 1 or 2 Positive Lymph Nodes: a SEER-population Study // Medicine. 1995. No. 14. P. e3254.
35. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Version. 1.2018.
36. Cheng G., Kurita S., Torigian D.A., Alavi A. Current Status of Sentinel Lymph-node Biopsy in Patients with Breast Cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011. No. 38. P. 562-575.
37. Magnoni F., Corso G., Gilardi L., Pagan E., Massari G., Girardi A., Ghidinelli F., Bagnardi V., Galimberti V., Grana C.M., Veronesi P. Does Failed Mapping Predict Sentinel Lymph Node Metastasis in cN0 Breast Cancer? // Future Oncol. 2022. V.18, No. 2. P. 193-204. doi: 10.2217/fon-2021-0470.
38. Giammarile F., Alazraki N., Aarsvold J.N., Audisio R.A., Glass E., Grant S.F., Kunikowska J., Leidenius M., Moncayo V.M., Uren R.F., Oyen W.J., Valdés Olmos R.A., Vidal Sicart S. The EANM and SNMMI Practice Guideline for Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Localization in Breast Cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013. V.40, No. 12. P. 1932-1947. doi: 10.1007/s00259-013-2544-2.

REFERENCES

1. Cabañas R.M. An Approach for the Treatment of Penile Cancer. Cancer. 1977;39:456-466.
2. Morton D. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. Arch Surg. 1992;127;4:392. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005.
3. Alex J.C., Krag D.N. The Gamma-Probe-Guided Resection of Radiolabeled Primary. Lymph Nodes. Surg. Oncol. Clin. N Am. 1996;5;1:33–41.
4. Boada A., Tejera-Vaquerizo A., Ribero S., Puig S., Moreno-Ramírez D., Quaglino P., Osella-Abate S., Cassoni P., Malvehy J., Carrera C., Pigem R., Barreiro-Capurro A., Requena C., Traves V., Manrique-Silva E., Fernández-Orland A., Ferrandiz L., García-Senosiain O., Fernández-Figueras M.T., Ferrándiz C, Nagore E. Factors Associated with Sentinel Lymph Node Status and Prognostic Role of Completion Lymph Node Dissection for Thick Melanoma. Eur. J. Surg. Oncol. 2020;46;2:263–271. doi: 10.1016/j.ejso.2019.09.189.
5. Lafuente-Sanchis A., Olmo A., Carretero J., Alcacer Fernandez-Coronado J., Estors-Guerrero M., Martínez-Hernández N.J., Cremades A., Zúñiga A., Alcacer J., Farras R., Cuenca M., Galbis-Caravajal J.M. Clinical Significance of Epithelial-mesenchymal Transition-related Markers Expression in the Micrometastatic Sentinel Lymph Node of NSCLC. Clin. Transl. Oncol. 2020;22;3:381–391. doi: 10.1007/s12094-019-02138-3.
6. Ni J.S., Janz T.A., Nguyen S.A., Lentsch E.J. Predictors of Occult Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Melanoma. World J. Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2019;5;4:200–206. doi: 10.1016/j.wjorl.2019.02.003.
7. Touhami O., Grégoire J., Renaud M.C., Sebastianelli A., Plante M. Performance of Sentinel Lymph Node (SLN) Mapping in High-risk Endometrial Cancer. Gynecol Oncol. 2017;147;3:549–553. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.014.
8. Moo T.A., Sanford R., Dang C., Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. PET Clin. 2018;13;3:339–354. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.006.
9. Plichta J.K. Breast Cancer Prognostic Staging and Internal Mammary Lymph Node Metastases: a Brief Overview. Chin. Clin. Oncol. 2019;8:1–11. DOI: 10.21037/cco.2019.01.09.
10. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Goldberg A.V., Frolova I.G. The First Experience of Using 99mTc-1-Thio-d-Glucose for Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging of Lymphomas. Siberian Journal of Oncology. 2018;17;4:81-87 (In Russ.).
11. Bragina O., Chernov V., Zelchan R., Medvedeva A., Schulga A., Vorobyeva A., Orlova A., Deyev S., Tolmachev V., Konovalova E., Garbukov E., Tashireva L., Sorensen J. Phase I trial of 99mTc-(He)3-G3, a Darpin-based Probe for Imaging of Her2 Expression in Breast Cancer. Journal of Nuclear Medicine. 2022;63;4:528-535.
12. Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Bragina O.D, Development Radiopharmaceuticals for Nuclear Medicine in Oncology. *Meditsinskaya Vizualizatsiya* = Medical Visualization. 2016;2:63-66 (In Russ.).
13. Zhang Jing-Jie, Zhang Wan-Chun, An Cai-Xia, Li Xiao-Min, Ma Le. Comparative Research on 99mTc-Rituximab and 99mTc-sulfur Colloid in Sentinel Lymph Node Imaging of Breast Cancer. BMC Cancer. 2019;19;1:956. doi: 10.1186/s12885-019-6197-9.
14. Unkart J.T., Hosseini A., Wallace A.M. Tc-99m Tilmanocept Versus Tc-99m Sulfur Colloid in Breast Cancer Sentinel Lymph Node Identification: Results from a Randomized, Blinded Clinical Trial. J. Surg. Oncol. 2017;116;7:819–823.
15. Krivorotko P.V., Kanayev S.V., Semiglazov V.F., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I., Semenov I.I., Turkevich E.A., Busko E.A., Donskikh R.V., Bryantseva Zh.V., Piskunov E.A., Trufanova E.S., Chernaya A.V. Methodological Problems of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer. Problems in Oncology. 2015;61;3:418-423 (In Russ.).
16. Giammarile F., Alazraki N., Aarsvold J.N., Audisio R.A., Glass E., Grant S.F., Kunikowska J., Leidenius M., Moncayo V.M., Uren R.F., Oyen W.J.G., Olmos R.A.V., Sicart S.V. The EANM and SNMMI Practice Guideline for Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Localization in Breast Cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2013;40:1932–1947.
17. Navalkissoor S., Wagner T., Gnanasegaran G. SPECT/CT in Imaging Sentinel Nodes. ClinTransl Imaging. 2015;3;3:203–215. doi: 10.1007/s40336- 015-0113-3.
18. Olmos V.R.A., Rietbergen D.D.D., Vidal-Sicart S. SPECT/CT and Sentinel Node Lymphoscintigraphy. ClinTransl Imaging. 2014;2;6:491–504. doi: 10.1007/s40336-014-0087-6.
19. Mucientes R.J., Farge B.L., Cardona A.J., Moreno E.A., Delgado-Bolton R, Izarduy P.L., Rodríguez R.C., Lapeña G.L., González M.A., Román S.J.M., Carreras D.J.L. SPECT-CT: a New Tool for Localisation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. Rev. Esp. Med. Nucl. 2008;27;3:183-190.
20. Krzhivitskiy P.I., Kanayev S.V., Novikov S.N., Chernaya A.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F., Semenov I.I., Ponomareva O.I., Ilin N.D., Zhukova L.A. Use of SPECT-CT for Visualization of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. Problems in Oncology. 2015;61;4:624-626 (In Russ.).
21. Krzhivitskiy P.I., Kanayev S.V., Novikov S.N., Novikov R.V., Semenov I.I., Ponomareva O.I., Ilin N.D., Petrova A.S. The Use of SPECT-CT for Visualization of Sentinel Lymph Nodes and Lymph Drainage Pathways in Prostate Cancer Patients. Problems in Oncology. 2016;62;2:272-276 (In Russ.).
22. Kanayev S.V., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I., Radzhabova Z.A., Kotov M.A., Ponomareva O.I., Girshovich M.M., Artemyev S.S., Artemyeva A.S., Melnik Yu.S. SPECT-CT for Visualization of Sentinel Lymph Nodes and Lymph Flow from Tongue Cancer. Problems in Oncology. 2019;65;2:250-255 (In Russ.).
23. Jimenez-Heffernan A., Ellmann A., Sado H., Huić D., Bal C., Parameswaran R., Giammarile F., Pruzzo R., Kostadinova I., Vorster M., Almeida P., Santiago J., Gambhir S., Sergieva S., Calderon A., Young G.O., Valdes-Olmos R., Zaknun J., Magboo V.P., Pascual T.N. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies. J. Nucl. Med. 2015;56;9:1338-1344. doi: 10.2967/jnumed.114.153643.
24. Pouw B., Hellingman D., Kieft M., Vogel W.V., van Os K.J., Rutgers E.J., Valdés Olmos R.A., Stokkel M.P. The Hidden Sentinel Node in Breast Cancer: Reevaluating the Role of SPECT/CT and Tracer Reinjection. Eur. J. Surg. Oncol. 2016;42;4:497-503. doi: 10.1016/j.ejso.2015.12.009.
25. Varlamova N.V., Skuridin V.S., Nesterov E.A., Larionova L.A., Chernov V.I. The Study of Cumulative Propertiesradiopharmaceutical Nanocolloid, 99mtc-Al2o3 in Rats. Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine. 2015;13;2:40–44 (In Russ.).
26. Varlamova N.V., Stasyuk E.S., Titskaya A.A., Sinilkin I.G., Larionova L.A., SHerstoboyev E.Yu., Trofimova E.S., Ligacheva A.A., Skuridin

V.S. The Study of the Allergenic Pproperties of the Radiopharmaceutical “Nanocolloid, 99mTc-Al2O3” in the Experiment. Modern Technologies in Medicine. 2015;4:72–77 (In Russ.).
27. Skuridin V.S., Chernov V.I., Varlamova N.V., Nesterov E.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V. Study of Functional Fitness Radiopharmaceuticals “Nanocolloids,99mTc-Al2O3” for Scintigraphic and Intraoperative Identification of “Sentinel” Lymph Nodes. Diagnostic and Interventional Radiology. 2015;3:76–80 (In Russ.).
28. Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Chernov V.I., Stasyuk E.S., Ilina E.A., Skuridin V.S. Study of the Functional Suitability of the Tumoritropic Radiopharmaceutical 99mTc-1-Thio-6-Glucose in the Experiment. Molecular Medicine. 2018;16;3:54-57 (In Russ.).
29. Sinilkin I.G., Chernov V.I., Kolomiyets L.A., Slonimskaya E.M., Medvedeva A.A., Zelchan R.V., Chernyshova A.L., Doroshenko A.V., Lyapunov A.Yu. The First Clinical Experiment with a New Domestic Radiopharmaceutical 99mTc-Aluminum Gamma-Oxide for Imaging Sentinel Lymph Nodes in Malignant Tumors. Medical visualization. 2016;2:57-62 (In Russ.).
30. McMasters K.M., Reintgen D.S., Ross M.I., Wong S.L., Gershenwald J.E., Krag D.N., Noyes R.D., Viar V., Cerrito P.B., Edwards M.J. Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: How Many Radioactive Nodes should be Removed? Ann. Surg. Oncol. 2001;8;3:192–197.
31. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., Ahrendt G.M., Wilke L.G., Taback B., Leitch A.M., Kuerer H.M., Bowling M., Flippo-Morton T.S., Byrd D.R., Ollila D.W., Julian T.B., McLaughlin S.A., McCall L., Symmans W.F., Le-Petross H.T., Haffty B.G., Buchholz T.A., Nelson H., Hunt K.K., Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-positive Breast Cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. JAMA. 2013;310;14:1455–1461. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
32. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., Hausschild M., Helms G., Lebeau A., Liedtke C., von Minckwitz G., Nekljudova V., Schmatloch S., Schrenk P., Staebler A., Untch M. Sentinel-Lymph-Node Biopsy in Patients with Breast Cancer before and after Neoadjuvant Chemotherapy (SENTINA): a Prospective, Multicentre Cohort Study. Lancet Oncol. 2013;14;7:609–618. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
33. Krag D., Anderson S., Julian T., et al. Technical Outcomes of Sentinel-Lymph-Node Resection and Conventional Axillary-Lymphnode Dissection in Patients with Clinically Node-negative Breast Cancer: Results from the NSABP B-32 Randomised Phase III Trial. Lancet Oncol. 2007;8;10:881–888.
34. Li S., Liu F., Chen K., Rao N., Xie Y., Su F., Zhu L. The Extent of Axillary Surgery is Associated with Breast Cancer-specifc Survival in T1–2 Breast Cancer Patients with 1 or 2 Positive Lymph Nodes: a SEER-population Study. Medicine. 1995;14:e3254.
35. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Version. 1.2018.
36. Cheng G., Kurita S., Torigian D.A., Alavi A. Current Status of Sentinel Lymph-node Biopsy in Patients with Breast Cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011;38:562-575.
37. Magnoni F., Corso G., Gilardi L., Pagan E., Massari G., Girardi A., Ghidinelli F., Bagnardi V., Galimberti V., Grana C.M., Veronesi P. Does Failed Mapping Predict Sentinel Lymph Node Metastasis in cN0 Breast Cancer? Future Oncol. 2022;18;2:193-204. doi: 10.2217/fon-2021-0470.
38. Giammarile F., Alazraki N., Aarsvold J.N., Audisio R.A., Glass E., Grant S.F., Kunikowska J., Leidenius M., Moncayo V.M., Uren R.F., Oyen W.J., Valdés Olmos R.A., Vidal Sicart S. The EANM and SNMMI Practice Guideline for Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Localization in Breast Cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013;40;12:1932-1947. doi: 10.1007/s00259-013-2544-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Медведева А.А.: сбор и анализ литературного материала, разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание текста; Чернов В.И.: разработка концепции и дизайна, научное редактирование текста, окончательное утверждение для публикации рукописи; Рыбина А.Н., Зельчан Р.В., Брагина О.Д.: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных, редактирование текста; Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Тарабановская Н.И., Тширева Л.А.: сбор материала, анализ данных, статистическая обработка данных, редактирование текста.
.**Поступила:** 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Medvedeva A.A.: collection and analysis of literary material, concept and design development, data analysis and interpretation, text writing; Chernov V.I.: concept and design development, scientific text editing, final approval for manuscript publication; Rybina A.N., Zelchan R.V., Bragina O.D.: research concept development, development research design, data analysis, text editing; Doroshenko A.V., Garbukov E.Yu., Tarabanovskaya N.I., Tshireva L.A.: material collection, data analysis, statistical data processing, text editing.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-96-104

С.М. Минин, Ж.Ж. Анашбаев, Е.А. Самойлова,
А.А. Жеравин, В.Ю. Усов, С.Э. Красильников, А.М. Чернявский

ОФЭКТ/КТ с ^{99м}Тс-ТЕХНЕТРИЛОМ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ПЛАНИРОВАНИИ И КОНТРОЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
Министерства здравоохранения РФ, Новосибирск

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов, e-mail: ussov1962@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Представлен клинический случай пациента с впервые выявленным периферическим раком правого легкого (РЛ), с вовлечением плевры, у которого первоначально оцененная по данным рентгеновской КТ местная распространенность процесса была значительно расширена по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом. В частности, при ОФЭКТ/КТ до начала лучевой терапии (ЛТ) были выявлены пораженные лимфатические узлы как в области нижнего края корня правого легкого, так и парааортальной и паратрахеальной локализации. ОФЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом проводилась на двухдетекторной гамма-камере GE Discovery NM/CT 670 DR (General Electric) в количественном режиме, с калибровкой и расчетом показателей стандартизированной величины поглощения (СВП, SUV в англоязычной коннотации) и % поглощения введенной активности первичной опухолью и метастатически пораженным лимфоузлами. Величины объема опухолевой ткани составили, соответственно, для опухоли и наиболее крупного проксимального метастатически пораженного лимфоузла 154,2 см^3 и 12,9 см^3, % активности, поглощенной опухолевой тканью − 0,498 и 0,030 %, а СВП–2,19 и 2,5. При последующей дистанционной лучевой гамма-терапии (ЛТ, 40 Гр, по 2 Гр 5−6 раз в неделю) поля облучения планировались таким образом, что все пораженные лимфоузлы оказывались в их пределах. Контрольное ОФЭКТ/КТ-исследование, выполненное сразу после проведения ЛТ, показало снижение в первичном узле объема опухолевой ткани до 58 см^3, % активности, поглощенной опухолевой тканью, – до 0,090 %, и СВП – до 1,15. Достоверной визуализации лимфоузлов после ЛТ не наблюдалось. Спустя 6,5 мес при контрольной рентгеновской КТ с контрастным усилением, выполненной у пациента при амбулаторной явке, признаков рецидива или продолженного роста опухоли выявлено не было.

Таким образом, ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом при РЛ является жизненно важным методом уточняющей диагностики и оценки рспространенности опухолевого процесса, а также наблюдения за пациентом. Целесообразна широкая, в том числе межцентровая оценка возможностей ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом при РЛ, в особенности при планировании ЛТ РЛ.

Ключевые слова: *рак легкого, лучевая терапия, дозиметрическое планирование, ОФЭКТ/КТ, ^{99m}Tc-технетрил*

Для цитирования: Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Самойлова Е.А., Жеравин А.А., Усов В.Ю., Красильников С.Э., Чернявский А.М. ОФЭКТ/КТ с ^{99м}Тс-технетрилом в оценке распространенности, планировании и контроле лучевой терапии при раке легкого: клинический случай и обзор литературы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 96–104. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-96-104

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-96-104

S.M. Minin, Zh.Zh. Anashbayev, E.A. Samoylova,
A.A. Zheravin, W.Yu. Ussov, S.E. Krasilnikov, A.M. Cherniavsky

SPECT/CT with ^{99m}Tc-Technetryl in Staging, Planning of External Radiotherapy and Follow-up in Lung Cancer: a Clinical Case and Case – Addressed Review of Literature

E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

Contact person: W.Yu. Ussov, e-mail: ussov1962@yandex.ru

ABSTRACT

The case of a patient with newly diagnosed peripheral cancer of the right lung, involving the pleura, in whom the local extent of the process initially detected by X-ray CT was significantly extended from the data of the SPECT with ^{99m}Tc-technetryl. In particular, with SPECT/CT before the start of radiation therapy (RT), involved lymph nodes were detected both in the lower edge of the root of the right lung, and in paraaortic and paratracheal location. The SPECT/CT with ^{99m}Tc-technetryl was carried out with dual-detector gamma-camera GE Discovery NM/CT 670 DR (GE Medical) in a quantitative mode, with calibration and calculation of indexes of standardized uptake values (SUV) and % uptake of the administered activity by the primary tumor and metastatically involved lymph nodes. The values of the volume of tumor tissue were, respectively, for the tumor and the largest proximal metastatically involved lymph node 154.2 cm^3 and 12.9 cm^3, % of the activity absorbed by the tumor tissue − 0.498 and 0.030 %, and SVP – 2.19 and 2.5.With subsequent external radiation therapy (in total 40 Gy, 2 Gy 5−6 times a week) the irradiation fields were planned in such a way that all affected lymph nodes were within their borders. A control SPECT/CT study carried out immediately after the RT showed a decrease in the volume of tumor tissue in the primary node down to 58 cm^3, % of the activity absorbed by the tumor tissue to 0.090 %, and SVP – to 1.15. Reliable imaging of lymph nodes after LT was not observed. After 6.5 months, no evidencies for relapse or continued tumor growth were detected with a control X-ray CT performed on an outpatient visit with contrast enhancement.

Thus, SPECT/CT with ^{99m}Tc-technetryl in lung cancer is a vital method for clarifying the diagnosis and assessment of the extent of the tumor process, as well as monitoring the patient. A broad inter-center assessment of abilities of the SPECT/CT with ^{99m}Tc-technetryl in lung cancer is advisable, especially when planning RT.

Keywords: *lung cancer, radiation therapy, dosimetric planning, SPECT/CT, ^{99m}Tc-technetryl*

For citation: Minin SM, Anashbayev ZhZh, Samoylova EA, Zheravin AA, Ussov WYu, Krasilnikov SE, Cherniavsky AM. SPECT/CT with ^{99m}Tc-technetryl in Staging, Planning of External Radiotherapy and Follow-up in Lung Cancer: a Clinical Case and Case – Addressed Review of Literature. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):96–104. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-96-104

Введение

Немелкоклеточный рак легкого (РЛ) представляет собой по-прежнему одну из важнейших медико-социальных проблем, входя в пятерку основных причин смертности у мужчин, и в десятку – у женщин, в том числе и трудоспособного возраста, так что ежегодно от РЛ в России умирает более 50 тыс. человек [1]. Традиционные хирургические подходы к лечению РЛ пока не позволили заметно уменьшить смертность от этой патологии, поскольку выявляемость РЛ на стадии операбельности пока неудовлетворительно низка [1–3]. Относительно новым и все более широко используемым методом радикального лечения злокачественных новообразований легких у неоперабельных пациентов стал сегодня такой вид лучевой терапии (ЛТ), как стереотаксическая аблационная радиотерапия (САР), обеспечивающая в пределах поля облучения практически полный контроль опухолевых структур и достижение длительной ремиссии, с результатами, как минимум не уступающими таковым при радикальной хирургической тактике. САР характеризуется низкиим уровнем осложнений у пациентов с центральным и периферическим расположением новообразований и субъективно переносится пациентами удовлетворительно [4]. Однако технологии планирования САР с фракционированием дозы у рутинных пациентов основаны, как правило, на анатомо-топографических данных, получаемых методом рентгеновской компьютерной томографии (КТ) [5, 6], к которой в последнее время добавляется позитронная эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) [7], хотя доступность ПЭТ/КТ до сих пор недостаточна и дорогостоящая.

Надежным средством визуализации витальной опухолевой ткани является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с таким радиофармпрепаратом (РФП), как ^{99m}Tc-технетрил (метоксиизобутилизонитрил – MIBI) введенная в отечественную клинико-диагностическую практику еще в середине 1990-х гг. академиком Б.Н.Зыряновым [7], практически одновременно с первым описанием эого метода проф. C.Actolun [8, 9], и доступная для реализации во всех учреждениях, располагающих гамма-камерами для ОФЭКТ, а в особенности ОФЭКТ/КТ сканерами, поставкой генераторов ^{99m}Tc и наборов технетрила для мечения к ним. Однако до сих пор рутинно для планирования ЛТ при РЛ метод ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом не применяется и не входит в какие либо регламентирующие документы.

Приводим здесь клинический случай эффективного применения ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки с ^{99m}Tc-технетрилом у пациента с неоперабельным РЛ для оценки распространенности, планирования и контроля ЛТ.

Материал и методы

У пациента И-ва, 63 лет, не курящего, работающиего на высокотехнологическом производстве без профпатологических факторов и без бытовых факторов риска, при проведении ежегодного профосмотра при флюорографии грудной клетки было выявлено периферическое узловое образование в правом легком в средней доле (рис. 1), до того совершенно бессимптомное. После этого он немедленно был направлен для проведения расширенного диагностического томографического обследования в отделение радиологии Национального медицинского исследовательского центра им. академика Е.Н. Мешалкина.

Рис. 1. Картина флюорографического исследования пациента И-ва, при поликлиническом профилактическом осмотре в марте 2021 г., на котором впервые было выявлено очаговое периферическое узловое образование правого легкого, оказавшееся затем злокачественным новообразованием, потребовавшим проведения лучевой терапии. Отмечено белыми стрелками

Fig. 1. The picture of fluorographic examination of the patient I-v, during a polyclinic preventive examination in March 2021, at which for the first time a focal peripheral nodular formation of the right lung was revealed, which then turned out to be a malignant tumor that required radiation therapy. Marked with white arrows

Пациент был немедленно направлен для проведения компьютерной томографии (рис. 2), при которой было верифицированно высоковероятное наличие РЛ правого легкого, затем подтвержденное как немелкоклеточный РЛ при трансбронхиальной биопсии.

При остеосцинтиграфическом исследовании костного скелета с ^{99m}Tc-пирофосфатом, ультразвуковых исследованиях паренхиматозных органов и МРТ головного мозга признаков отдаленных метастатических поражений выявлено не было. Учитывя высокую вероятность изначально неоперабельной стадии опухолевого процесса, а также наличие сопутствующей ИБС 2 функционального класса, в качестве основного метода лечения была запланирована наружная лучевая гамма-терапия (ЛТ) в дозе 40 Гр, сеансами по 2 Гр.

Перед началом ЛТ была выполнена ОФЭКТ/КТ грудной клетки с ^{99m}Tc-технетрилом с помощью двухдетектроной гамма-камеры GE Discovery NM/CT 670 DR (пр-ва GE Medical). Методика выполнения ОФЭКТ/КТ была общепринятой, а именно: вводимый РФП приготовлялся как предписано производителем непосредственно перед введением из стандартного набора пр-ва НПФ «Диамед» (Россия) и элюата ^{99m}Tc из молибденового генератора ВО

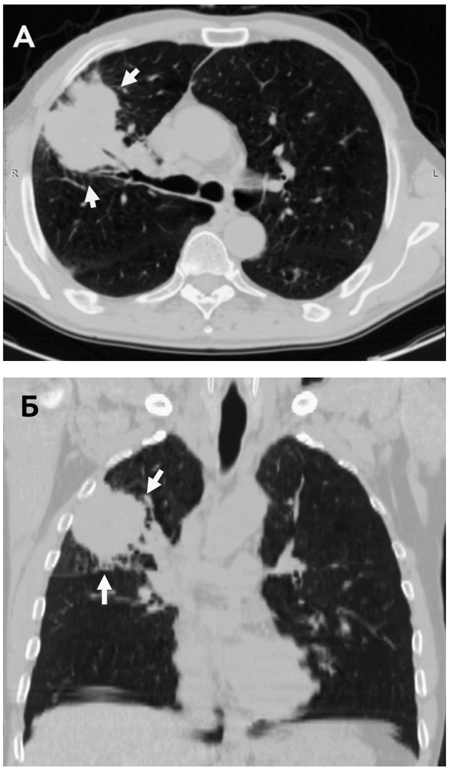


Рис. 2. Картина аксиальных(А) и фронтальных(Б) КТ-томосрезов органов грудной клетки пациента пациента при первичном диагностическом обследовании в марте 2021. Выявлено наличие объемного узлового образования опухоли – немелкоклеточного рака правого легкого (подтверждено при трансбронхиальной биопсии). Картина периферического опухолевого новообразования с вовлечением корня правого легкого практически очевидна, однако достоверное выделение пораженных лимфоузлов и планирование лучевой терапии с охватом всех пораженных структур затруднительны

Fig. 2. The picture of axial (A) and frontal (Б) CT scans of the chest organs of patient ontained at the initial diagnostic examination in March 2021. The presence of extensive nodular tumor – non-small cell cancer of the right lung was revealed (confirmed by a transbronchial biopsy). The picture of a peripheral tumor neoplasm involving the root of the right lung is almost obvious, however, reliable depiction of the affected lymph nodes and planning of radiation therapy with coverage of all affected structures is difficult

«Изтоп» (Россия). Вводимая активность РФП составила во всех случаях 540−785 МБк, сканирование выполнялось спустя 12−20 мин после инъекции РФП. ОФЭКТ грудной клетки записывалась как 64 планарных скана на 360º оборота двухдетекторного гамма-томографического ОФЭКТ/КТ сканера GE Discovery NM/CT 670 DR, в матрицу 64×64, при размере поля зрения 40×40 см, с полным охватом грудной клетки, с набором более 100 000 импульсов на кадр. ОФЭКТ выполнялась с установленным низкоэнергетическим высокоразрешающим коллиматором, при настройке на энергетический пик 140 кэВ и при ширине окна дифференциального дискриминатора 20 %. Реконструкция аксиальных срезов − с учетом поглощения по глубине с линейным коэффициентом ослабления излучения 0,12 1/см. Контур тела пациента для этого был импортирован из КТ. КТ органов грудной клетки выполнялась сразу после завершения ОФЭКТ в матрицу 1024×1024, при пространственном разрешении менее 0,3 мм. Рентгеновское контрастное усиление при КТ не проводилось. Все исследования были выполнены с помощью двухдетекторного совмещенного ОФЭКТ/КТ сканера GE Discovery NM/CT 670 DR (пр-ва General Electric), с возможностями градуировки по единичному источнику и расчета абсолютных величин локального накопления РФП в единицах как Бк/см^3, % от введенной активности, аккумулированной в очаге, так и стандартизованного показателя накопления (СПН) радиофармпрепарата (в англоязычной литературе SUV – standardized uptake value):

СПН = (Очаговое накопление РФП Бк/см^3) / [(Введенная активность РФП, Бк) / (Объем тела, см^3)].

Рассчитывался также объем поглощения РФП для каждого очага (в см^3), не включая в него центрально расположенные участки, не поглощающие РФП (центральный некроз). Пациент подписал информированное согласие на обезличенную публикацию своих данных.

Результаты и обсуждение

При визуальном анализе аксиальныъх, сагиттальных и фронтальных изображений ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом на фоне нормальной картины кровоснабжения сердечной мышцы, было выявлено типичное для опухолевых поражений накопление РФП в собственно первичной опухоли и близких к ней лимфатических узлах. Ниже на рис. 3 представлены изображения ОФЭКТ грудной клетки с ^{99m}Tc-технетрилом до начала ЛТ РЛ, а количественные параметры приведены в табл. 1, при этом в качестве типичного пораженного лимфатического узла использован ближайший к опухоли – метка 2.

Таблица 1

Количественные показатели поглощения ^{99m}Tc-технетрила в первичном опухолевом узле и в пораженных лимфатических узлах при первичном обследовании и после проведения наружной радиотерапии немелкоклеточного рака легкогоа

Quantitative indexes of uptake of ^{99m}Tc-technetryl in the primary tumor and in the affected lymph nodes during the initial examination and after external radiotherapy of non-small cell lung cancer

Локализация опухолевого поглощения ^{99m}Tc-технетрила	Показатель поглощения ^{99m}Tc-технетрила	При первичном обследовании (29 апреля)	После лучевой терапии рака легкого, 40 Гр, (15 июня)
Первичная опухоль (стрелка 1)	Поглощение, как % от введенной активности	0,498	0,090
	Объем очагового поглощения ^{99m}Tc-технетрила	154 см^3	58 см^3
	Стандартизованный показатель накопления ^{99m}Tc-технетрила	2,19	1,15
Пораженный лимфоузел (стрелка 2)	Поглощение, как % от введенной активности	0,030 %	фоновое
	Объем узлового поглощения ^{99m}Tc-технетрила,	12,4 см^3	Границы трудноопределимы
	Стандартизованный показатель накопления ^{99m}Tc-технетрила	2,5	≈1,0

При точной локализации патологических лимфоузловых очагов накопления ^{99m}Tc-технетрила при сопоставлении КТ- и ОФЭКТ данных на совмещенных изображениях ОФЭКТ/КТ (рис. 4 – аксиальные, рис. 5 – фронтальные, с отсечкой фона и удалением ОФЭКТ изображения сердца) оказалось, что в частности очаг лимфогенного метастазирования 2 расположен по боковой поверхности трахеи и восходящей аорты, очаг 3 – ретротрахеально, а очаг 4 – в области корня правого легкого, ближе к нижнему краю, по передней

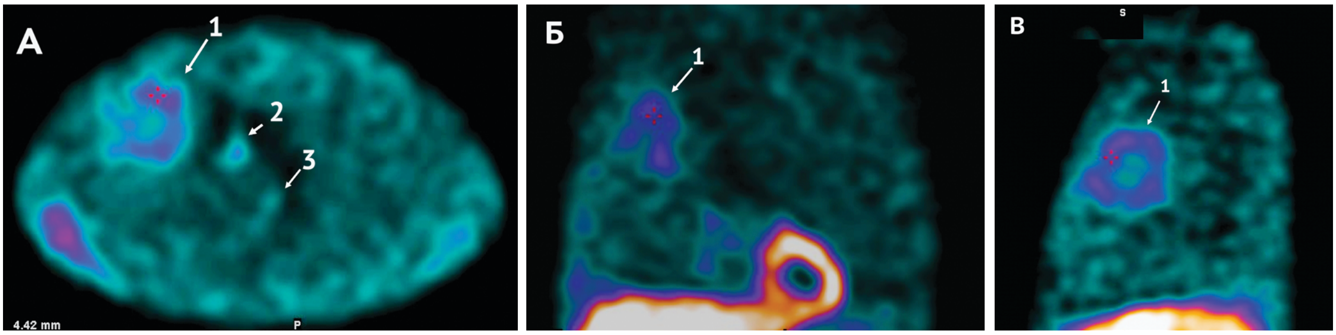


Рис. 3. ОФКТ-изображения органов грудной клетки с ^{99m}Tc-технетрилом при первичном выявлении РЛ (апрель 2021) (аксиальный – А, фронтальный – Б и сагиттальный через правую половину грудной клетки – В). Можно видеть на сканах высокоинтенсивное патологическое очаговое накопление РФП в опухолевом периферическом узле в правом легком (отмечено длинной стрелкой 1 на аксиальном срезе) и в проксимальных к опухоли пораженных лимфатических узлах (отмечено короткой стрелкой 2 и – дистальнее – 3).

Fig.3. The picture of the chest organs with ^{99m}Tc-technetril with the initial detection of LC (April 2021) (axial – A, frontal – Б and sagittal through the right half of the chest – B). One can see on the scans a high—intensity pathological focal uptake of ^{99m}Tc-technetril in the tumor itself in the right lung (marked with a long arrow 1 on the axial section) and in the affected lymph nodes proximal to the tumor (marked with a short arrow 2) and more distal (arrow 3).

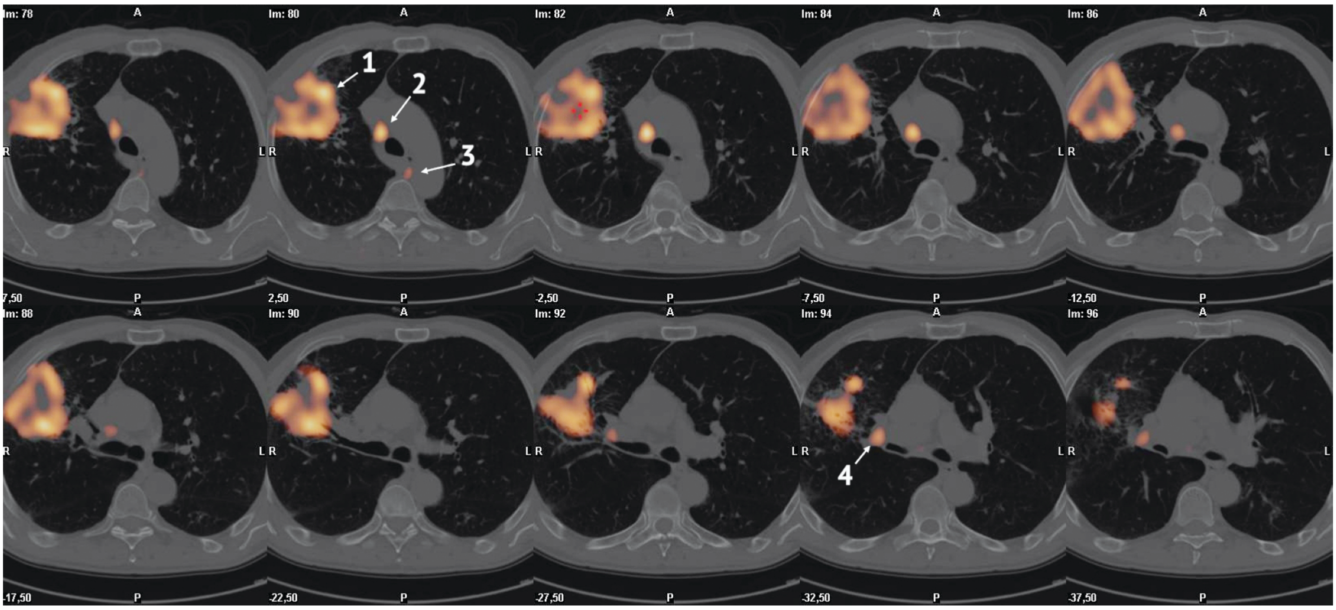


Рис. 4 Множественные аксиальные срезы совмещенного ОФЭКТ/КТ исследования органов грудной клетки при первичной диагноститке распространенности опухоли правого легкого с метастатическим вовлечением лимфатических узлов средостения. Цифровое выделение фрагментов томосцинтиграмм, соответствующих очаговым патологическим участкам опухолевого накопления ^{9м}Tc-технетрила, изображения сердца и мышц грудной клетки — отсечено. Четко визуализируются кроме собственно опухоли метастатически пораженные лимфоузлы. Обозначения первичного новообразования (1) и пораженных лимфоузлов, аккумуляирующих РФП (2, 3, 4), то же, что и на рис. 3

Fig. 4. Multiple axial sections of combined SPECT/CT examination of the chest organs at the primary diagnosis of the extent of tumor of the right lung with metastatic involvement of lymph nodes of the mediastinum. Digital isolation of tomoscintigram fragments corresponding to focal pathological areas of tumor accumulation of ^{99m}Tc-technetryl, the image of the heart and chest muscles has been cut off. In addition to the tumor itself, metastatically affected lymph nodes are clearly visualized. The designations of the primary neoplasm (1) and the affected lymph nodes accumulating ^{99m}Tc-technetryl (2, 3,4) are the same as in fig. 3

поверхности правого главного бронха (см. рис. 4, 5). Это потребовало уточнения и расширения полей облучения при планировании проведенной вслед за этим ЛТ.

В связи с выявленным опухолевым поражением пациенту была проведена дистанционная аблационная ЛТ, по 2 Гр, 5−6 раз в неделю, с суммарной дозой в 40 Гр. При этом при планировании полей облучения, как уже отмечалось выше, было уделено особое внимание тому, чтобы выявленные поражения лимфатических узлов (см рис. 3–5, выделены стрелками 2–4) оказались бы в пределах ткани, облучаемой летальной дозой при ЛТ.

При контрольном КТ-исследовании по завершении ЛТ (рис. 6), было выявлено уменьшение в размерах первичного опухолевого узлового образования более чем вдвое, с формированием в центре его участков некроза. Однако, как и при поступлении, оценка состояния лимфатических узлов по данным рентгеновской КТ не содержала значимой информации.

При проведении контрольной ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом при завершении ЛТ оказалось, что и визуально (см рис. 7−9), и при количественном анализе (табл. 1) отмечается резко выраженное уменьшение величины объема опухолевого поглощения РФП в первичном узле и интенсивности накопления РФП в нем.

Пораженные лимфатические узлы после проведения ЛТ не визуализируются (сравните рис. 3 и рис. 7), поглощение РФП в них на уровне фонового. Кроме того, обращало внимание снижение на фронтальном томосрезе ОФЭКТ после ЛТ также и уровня миокардиального поглощения ^{9м}Tc-технетрила на 15−20 % к исходному,

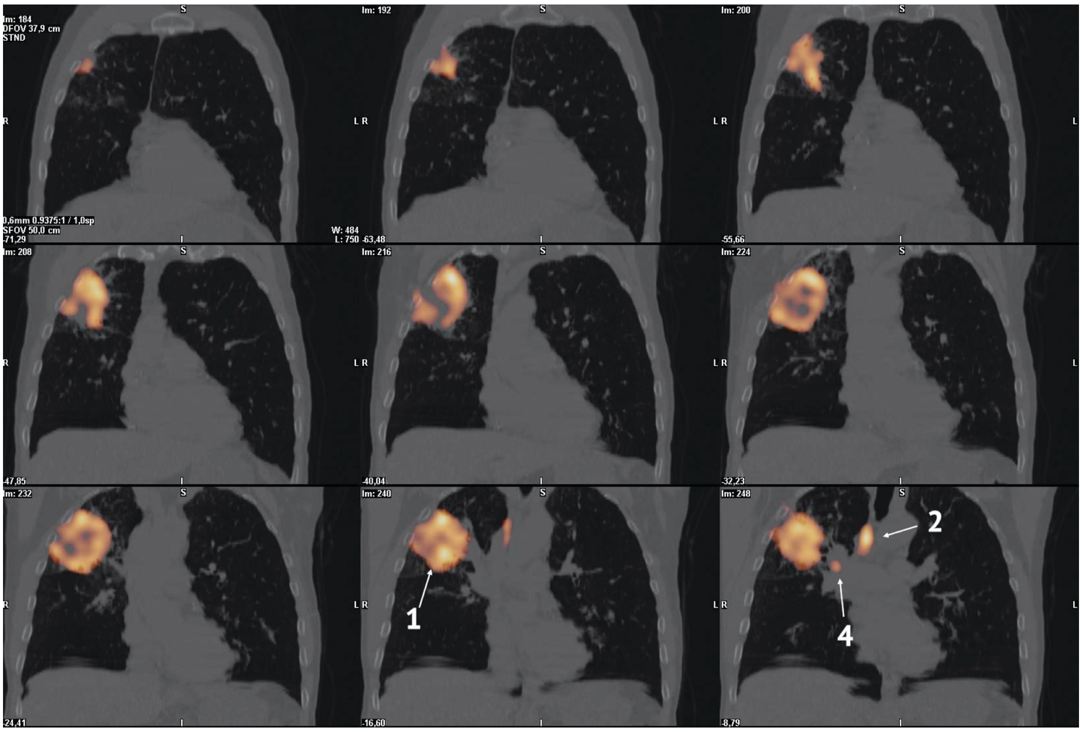


Рис. 5. Множественные фронтальные (корональные) томосрезы гибридной ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки при первичном выявлении опухоли правого легкого с метастатическим распространением на лимфатические узлы, которые отмечены стрелками, как и на предшествующих рис. 3, 4. Как и на аксиальных томосрезах (рис. 4), очевидна картина поражения лимфоузлов – поглощение в них ^{99m}Tc-технетрила, потребовавшее включения их в поле облучения

Fig. 5. Multiple frontal (coronal) tomosections of hybrid SPECT/CT of the chest organs at the initial detection of a tumor of the right lung with metastatic spread to the lymph nodes, which are marked with arrows, as in the preceding Fig. 3, 4. As in axial tomosections (fig.4), the picture of lymph node involvement is obvious – uptake to them of ^{99m}Tc-technetryl, which required their inclusion into the irradiation field

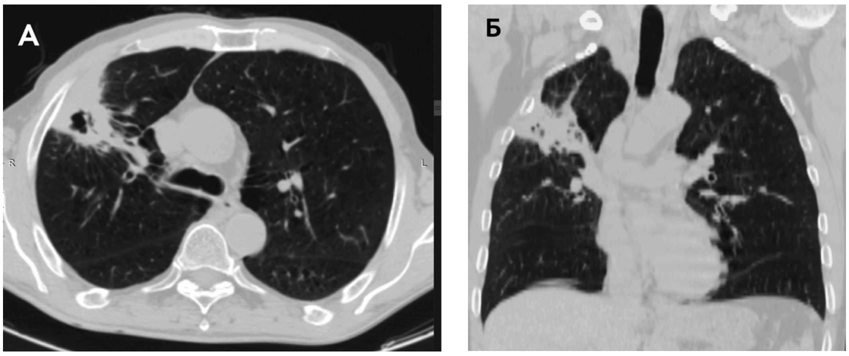


Рис. 6. Картина аксиального (А) и фронтального (Б) томосрезов КТ органов грудной клетки пациента после проведения наружной радиотерапии рака легкого в дозе 40 Гр (в июне 2021 г). В сравнении см. рис. 2. После проведения дистанционной ЛТ картина регресса размеров опухолевого образования очевидна и несомненна, но информация о жизнеспособности опухоли и метастазов неопределенна, как и при КТ органов грудной клетки при поступлении

Fig. 6. The picture of axial (A) and frontal (Б) CT scans of the thoracic organs after external radiotherapy of lung cancer at a dose of 40 Gy (in June 2021). In comparison, see Fig. 2. After external RT, the pattern of regression of the size of the tumor is obvious and undoubted, but information about the viability of the tumor and metastases is uncertain, as was with CT of the chest organs upon admission

возможно как результат субклинического кардиального воздействия ЛТ РЛ, хотя клинических проявлений кардиотоксичности и, в частности, снижения фракции выброса левого желудочка при ультразвуковом контрольном исследовании не отмечалось.

Спустя 6,5 мес при контрольной рентгеновской КТ, выполненной у пациента при амбулаторной явке, на этот раз с контрастным усилением, признаков патологического накопления контрастного препарата как рецидива/продолженного роста опухоли, выявлено не было (рис. 10).

Таким образом, обоснованно утверждать, что выполнение ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом у пациента с неоперабельным немелкоклеточным РЛ внесло значительный, возможно решающий вклад в достижение у него с помощью ЛТ как основного метода лечения, стойкой ремиссии, в сохранение трудоспособности и социальной жизни.

Обзор литературы

При лечении РЛ, который и в России [1, 2] и за рубежом [3] практически в половине случаев выявляется уже на неоперабельных стадиях, важнейшую роль играет точное определение распространенности опухолевого процесса, его стадирование [4]. Это обусловлено тем, что при невозможности радикального хирургического лечения методом выбора становится ЛТ, а в ее осуществлении важнейшую роль, наряду с медико-физическими параметрами [5] играет планирование пространственного распределения полей облуче-

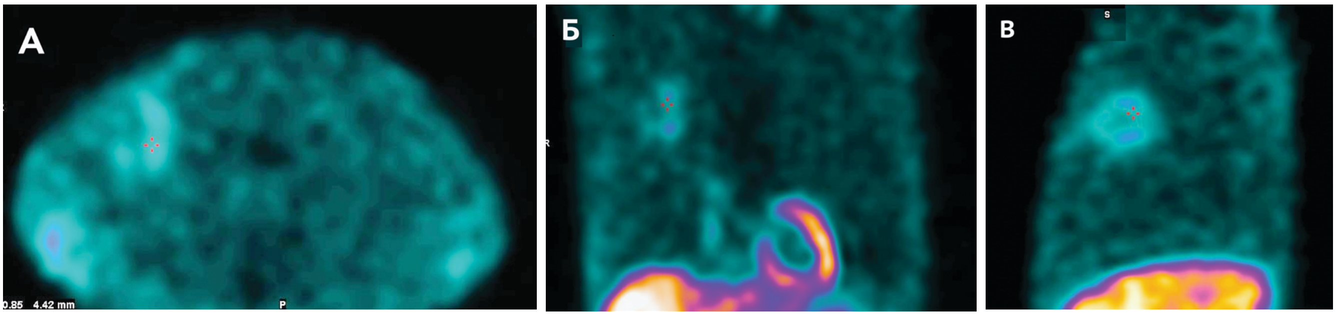


Рис. 7. ОФЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом органов грудной клетки после проведения наружной ЛТ, июнь 2021 г. Представлены аксиальный (А), фронтальный (Б) и сагиттальный (В) томосрезы. В результате высокодозной гамма-терапии в суммарной дозе 40 Гр отмечается уменьшение величины опухолевого поглощения ^{99m}Tc-технетрила в первичном узле, а лимфатические узлы не визуализируются, поглощение РФП на уровне фонового. Обращает внимание снижение на фронтальном томосрезе ОФЭКТ (Б) также и интенсивности миокардиального поглощения ^{99m}Tc-технетрила, сравнительно к исходному до ЛТ (сравните с рис. 3Б).

Fig. 7. SPECT with ^{99m}Tc-technetryl of the chest organs after external RT, June 2021 Axial (A), frontal (Б) and sagittal (B) tomosections are presented. As a result of high-dose external gamma therapy in a total dose of 40 Gy, there is a decrease in the amount of tumor absorption of ^{99m}Tc-technetryl in the primary node, and the lymph nodes themselve are not seen, the absorption of ^{99m}Tc-technetryl is at the background level. Attention is drawn to the decrease in the intensity of myocardial absorption of ^{99m}Tc-technetryl on the frontal tomosection of the SPECT (B), as compared to the initial one before LT (compare with fig. 3Б)

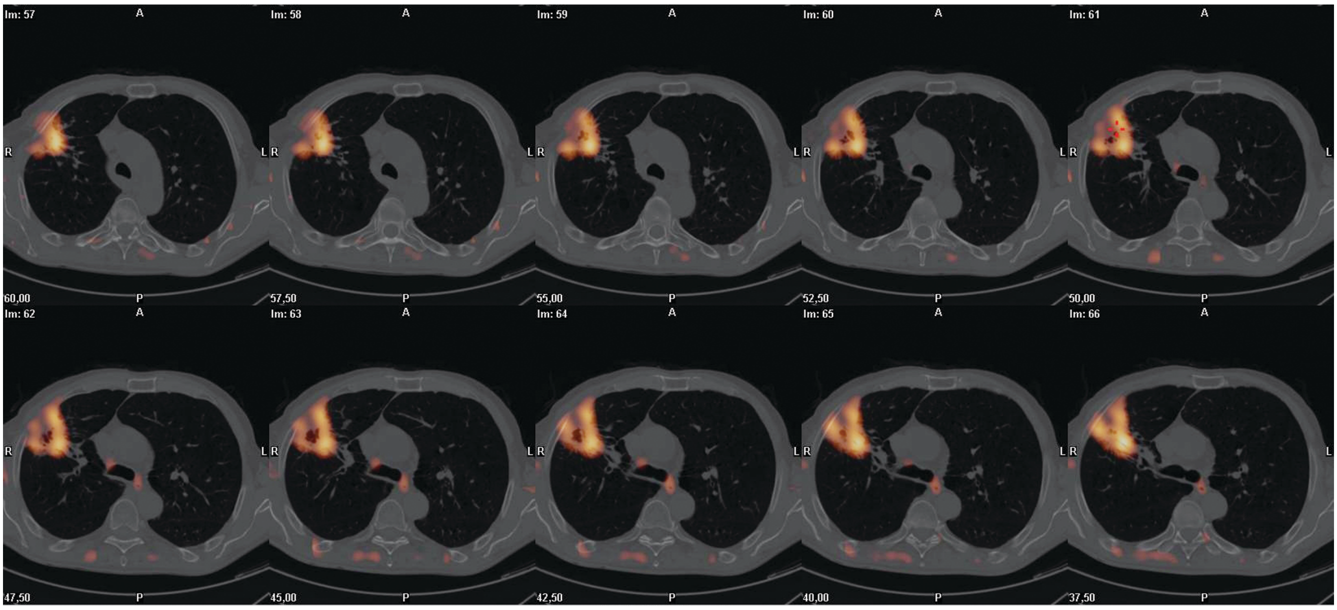


Рис. 8. Аксиальные срезы гибридной ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки после наружной ЛТ РЛ, в 40 Гр, спланированной с учетом исходного патологического накопления ^{99m}Tc-технетрила в пораженных лимфоузлах и первичной опухоли. Наряду с резко выраженным уменьшением объема новообразования – снижение накопления РФП и в пораженных лимфоузлах практически до фонового. Учитывая достоверную высокую эффективность осуществляемой ЛТ и отсутствие побочных реакций, она была продолжена еще 5 дней фракциями по 2 Гр, вплоть до суммарной дозы в 50 Гр

Fig. 8. Axial sections of combined SPECT/CT of the chest organs after external RT of LC, in 40 Gy, planned taking into account the initial pathological accumulation of ^{99m}Tc-technetril in the affected lymph nodes and primary tumor. Along with a pronounced decrease in the volume of neoplasm, there is a decrease in the accumulation of ^{99m}Tc-technetryl in the affected lymph nodes to the background. Taking into account the reliable high efficiency of the performed RT and the absence of adverse reactions, it was continued for another 5 days in fractions of 2 Gy, up to a total dose of 50 Gy

ния [4]. Оно обязательно должно осуществляться таким обазом, чтобы охватить радиационным воздействием все очаги расположения опухолевой ткани, и при этом минимизировать повреждающее действие на здоровую ткань легких, радиорезистентность которой самой по себе невелика [4, 6].

Для планирования ЛТ в рутинной клинике при РЛ используется в первую очередь КТ органов грудной клетки, которая весьма эффективна и считается до сих пор «золотым стандартом» в оценке анатомического расположения и протяженности первичного опухолевого узла, но при этом низкочувствительна в выявлении поражений лимфатических узлов при раке легкого [1, 4, 7]. Поэтому для выявления поражения лимфоузлов большое внимание уделяется использованию позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), которая основана на патологически высоком поглощении злокачественным новообразованиями глюкозы и ее меченого аналога – ^{18}F-ФДГ, даже в тех случаях, когда пораженние не имеет рентгенологических проявлений на КТ, позволяет их достоверно визуализировать [7]. Однако, ПЭТ/КТ пока все же, несмотря на заметное улучшение распространенности этого метода в России за последние годы, является пока труднодоступным, сложнотехнологичным и экономически дорогостоящим методом, не позволяющим надеяться на его массовое распространение по потребности [11].

В опухолевой ткани синхронно с повышением поглощения ею глюкозы, а в некоторых случаях и предшествуя ей, реализуется такой патологический процесс, как опухолевый неоангиогенез и увеличение опухолевого кровотока, как в пораженных лимфоузлах, так и в первичной опухоли как раз и обеспечивающего достаточный приток метаболитов для ее существования и проли-

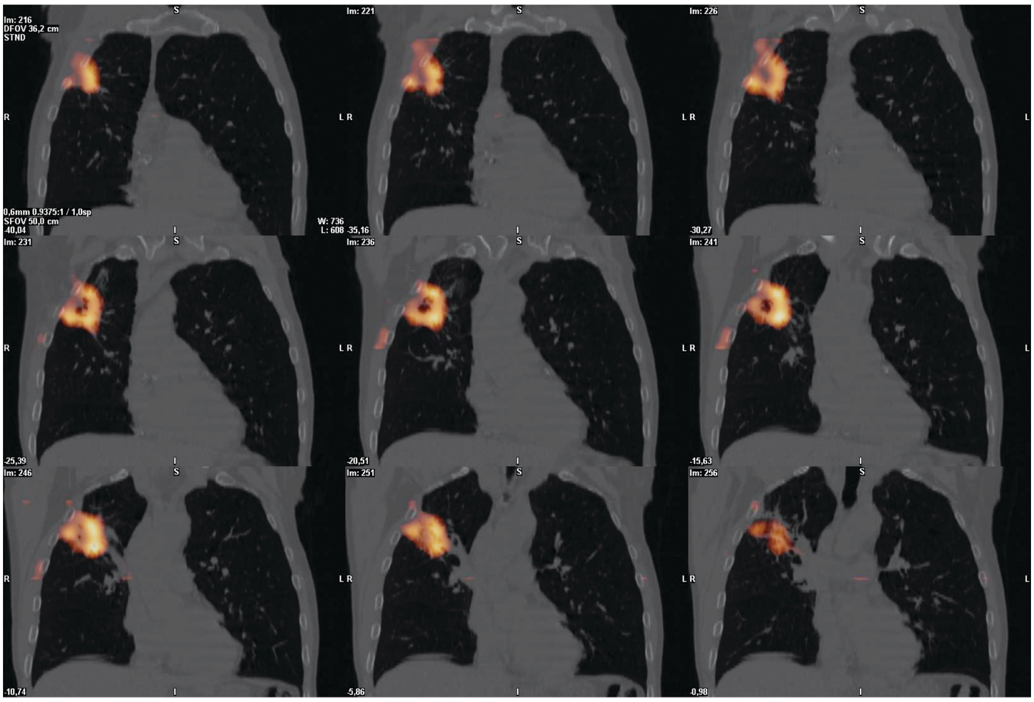


Рис. 9. Фронтальные срезы гибридной ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом органов грудной клетки после ЛТ РЛ справа тогда же, как и на рис. 7, 8. Картина подтверждает выраженное уменьшение объема первичного новообразования и снижение накопления РФП в нем самом, и до фонового – в пораженных лимфоузлах

Fig. 9. Frontal sections of combined SPECT/CT with ^{99m}Tc-technetryl of the chest organs of the patient I-v after RT of LC at the same time as in fig. 7, 8. The picture confirms a pronounced decrease in the volume of the primary tumor and a decrease in the accumulation of ^{99m}Tc-technetryl in itself, and – to the background level – in the affected lymph nodes

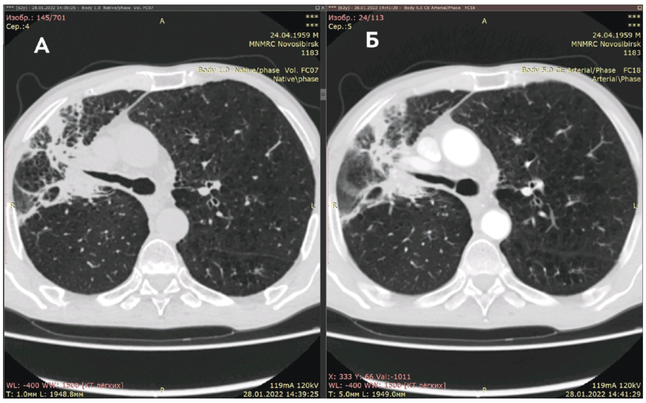


Рис. 10. Контрольное рентгеновское КТ-исследование, без (А) с контрастным усилением (Б), спустя 6,5 мес после завершения дистанционной радиотерапии (снимок от февраля 2022). На фоне выраженных кистозно-спаечных и буллезных постлучевых изменений в области зоны облучения, признаков продолженного роста / рецидива РЛ не отмечено

Fig. 10. A control X-ray CT study without (А) and with contrast enhancement (Б), 6.5 months after the completion of external radiotherapy (picture from February 2022). Against the background of pronounced cystic-adhesive and bullous post-radiation fibrotic changes in the area of the irradiation zone, there were no signs of continued growth / recurrence of LC

ферации [12]. Опухолевый кровоток может быть надежно визуализирован как средствами ПЭТ, так и с помощью ОФЭКТ, в частности ОФЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом [13, 14]. Поэтому ОФЭКТ с ^{99m}Tc-технетрилом ограниченно используется на этой основе как метод визуализации РЛ [15–17] как первичной опухоли, так и метастатических очагов, как при первичном выявлении и оценке распространенности, так и затем при контроле лечения. При анатомически близкой патологии – при раке молочной железы – ОФЭКТ/КТ и маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом зарекомендовали себя как высокочувствительные надежные диагностические методы [18]. Однако, парадоксальным образом, при РЛ ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом достаточно массово не используется, а в качестве основного визуально-томографического метода планирования ЛТ при РЛ в клинической практике так по-прежнему и выступает рентгеновская КТ [4].

Отчасти этому может быть связано с тем, что наряду с ^{99m}Tc-технетрилом, с первой отечественной публикации о его применении при РЛ [8], постоянно предпринимались попытки найти более специфичный, более чувствительний и с относительно большим опухолевым поглощением РФП [19]. Это безусловно весьма стимулировало прогресс радионуклидной диагностики в онкологии, когда для ОФЭКТ при РЛ использовались ^{99m}Tc(V)-димеркаптоянтарная кислота (ДМСА) [20], ^{201}TlCl [21] и ^{199}TlCl [22], производные глюкозы, меченые ^{99m}Tc [23, 24], в последнее время — агонисты опухолевого белка FAP [25]. Однако, ни для какого из этих РФП прямого сравнения с ^{99m}Tc-технетрилом с доказательством их диагностического превосходства так опубликовано и не было.

Между тем, и обычные диагностические показатели ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ при РЛ, основанные на чисто визуальной оценке патологической картины, и результаты количественной оценки накопления РФП, по данным ряда исследований, как минимум не уступают ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Так, по данным O.A. Minai et al [26], при оценке поражения внутригрудных лимфоузлов при РЛ чувствительность метода ОФЭКТ с ^{99m}Tc-МИБИ составила 85,7 %, а специфичность – 100 %, а количественное поглощение ^{99m}Tc-МИБИ коррелирует с диаметром узлов (p=0,02) [26]. Сходные показатели, не уступающие ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, были отмечены в отношении выявления пораженных лимфатических узлов методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-МИБИ также M. Santini et al [15], K. Nikoletic et al [16, 17], в большом по объему мета-анализе Zhang S. и Liu Y. [27], хотя высказывались и противоположные мнения [28]. Важно, однако, здесь подчеркнуть, что такое практическое равенство ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом ограничивается пока исследованиями органов грудной клетки, а экстраторакальные поражения, а также детальное сравнение картины при РЛ с таковой при туберкулезном и воспалительном поражениях [28–30] требуют своего дальнейшего углубленного исследования.

Высокие диагностические показатели ОФЭКТ/КТ грудной клетки с ^{99m}Tc-технетрилом в отношении первичной опухоли и метастазов РЛ как раз и представляют исключительную важность для детализации ЛТ при РЛ. Наш случай ясно демонстрирует, что благодаря ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом оказываются выявленными в идеале все очаги локального распространения опухолевого процесса, что при наличии современной техники гамма-терапии позволяет надеяться добиться в отношении как пораженных лимфоузлов, так и первичной опухоли ремиссии вплоть до полной. В нашем случае спустя 6,5 мес ни клинически, ни томографически рецидива РЛ не выявлялось. Если бы не полноценное выявление с помощью ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом латентных по всем другим данным пораженных опухолевым процессом лимфоузлов, вряд ли бы клиническая судьба пациента И-ва сложилась так благоприятно. Не исключено, что массовое тиражирование продемонстрированного здесь подхода позволит в целом улучшить клинические исходы у пациентов с неоперабельным РЛ. Заметим здесь, что в отношении первичной опухоли при РЛ возможности ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом, известные давно [8, 31], также заслуживают детального внимания, но все же чуть менее важны, чем в отношении точной оценки поражения лимфатических узлов.

Заключение

Таким образом, наш определенно иллюстративный случай и имеющиеся результаты мирового опыта позволяют обоснованно утверждать, что применение ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом у пациентов с неоперабельным РЛ, планируемых для проведения у них ЛТ, заслуживает детального регулярного изучения в отдельном клиническом исследовании (и набор таких данных нами в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина ведется), а возможно – и межцентровом, с последующим отражением как в научных, так и в регламентирующих публикациях, и повседневным внедрением ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом при РЛ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019. 250 с.
2. Мерабишвили В.М., Юркова Ю.П., Левченко Е.В., Щербаков А.М., Кротов Н.Ф. Состояние онкологической помощи в России: рак легкого, выживаемость больных (популяционное исследование на уровне федерального округа) // Вопросы онкологии. 2021. Т.67, № 4. С. 492-500.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. 2018. V.68, No. 6. P. 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
4. Солодкий В.А., Паньшин Г.А. Современная радиотерапия неоперабельного немелкоклеточного рака легких // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2020. Т.20, № 2. С. 74-98.
5. Арсеньев А. И., Канаев С. В., Новиков С. Н., Барчук А.А., Барчук Ф.Е. Современные тенденции использования лучевой терапии в лечении местнораспространенных (IIIA / N2 стадия) и ранних форм (I - II стадия) немелкоклеточного рака легкого, или роль лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого на современном этапе // Злокачественные опухоли. 2017. Т.7, № 3 (спецвыпуск 1). С. 26-34. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-26-34
6. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности количественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2016. № 3. С. 85-94.
7. Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Давыдов М.М., Лактионов К.К., Оджарова А.А., Невзоров Д.И., Еремин Н.В. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2016. Т.21, № 3. С.160–164. doi: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-160-164.
8. Stukanov S.L., Ussov W.Yu., Kolomiets S.A., Ryannel' Yu.E., Velichko S.A., Zyryanov B.N. Single-Photon Emission Computer-Aided Tomography with 99mTc-Technetryl in Lung Cancer // Medical Radiology and Radiation Safety. 1996. V.41, No. 6. P. 11-15.
9. Aktolun C., Bayhan H., Kir M. Clinical Experience with Tc-99m MIBI Imaging in Patients with Malignant Tumors. Preliminary results and comparison with Tl-201 // Clin. Nucl. Med. 1992. V.17, No. 3. P. 171-176. doi: 10.1097/00003072-199203000-00003.
10. Aktolun C., Bayhan H., Pabuccu Y., Bilgic H., Acar H., Koylu R. Assessment of Tumour Necrosis and Detection of Mediastinal Lymph Node Metastasis in Bronchial Carcinoma with Technetium-99m Sestamibi Imaging: Comparison with CT Scan // Eur. J. Nucl. Med. 1994. V.21, No. 9. P. 973-979. doi: 10.1007/BF00238122.
11. Чипига Л.А., Ладанова Е.Р., Водоватов А.В., Звонова И.А., Мосунов А.А., Наурзбаева Л.Т., Рыжов С.А. Тенденции развития ядерной медицины в Российской Федерации за 2015-2020 гг // Радиационная гигиена. 2022. Т.15, № 4. С.122-133. doi: 10.21514/1998-426Х-2022-15-4-122-133.
12. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor Angiogenesis: Causes, Consequences, Challenges and Opportunities // Cell. Mol. Life Sci. 2020. V.77, No. 9. P. 1745-1770. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.
13. Ussov W.Y., Riannel J.E., Slonimskaya E.M., Velichko S.A., Mihailovic J.M.F., Scopinaro F. Quantification of Breast Cancer Blood Flow in Absolute Units Using Gjedde-Rutland-Patlak Analysis of 99mTc-MIBI Uptake // Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 1999. V.2, No. 1. P. 4-9.
14. Николов Н.А. Кинетика 99mTc-МИБИ в опухоли молочной железы по данным математического моделирования // Электроника и связь. 2013. № 1. С. 38-44.
15. Santini M., Fiorello A., Mansi L., Rambaldi P.F., Vicidomini G., Busiello L., Messina G., Nargi P. The Role of Technetium-99m Hexakis-2-Methoxyisobutyl Isonitrile in the Detection of Neoplastic Lung Lesions // Eur. J. Cardiothorac Surg. 2009. V.35, No. 2. P. 325-331. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.033.
16. Nikoletic K., Lucic S., Peter A., Kolarov V., Zeravica R., Srbovan D. Lung 99mTc-MIBI Scintigraphy: Impact on Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodule // Bosnian J. Basic Med. Sci. 2011. V.11, No. 3. P. 174-179. doi: 10.17305/bjbms.2011.2570.
17. Nikoletić K., Mihailović J., Srbovan D., Kolarov V., Zeravica R. Lung Tumors: Early and Delayed Ratio of 99mTc-Methoxy-2-Isobutylisonitrile Accumulation // Vojnosanit Pregl. 2014. V.71, No. 5. P. 438-445.
18. Усов В.Ю., Обрадович В., Костеников Н.А. Маммосцинтиграфия: краткий очерк современного клинического применения // Радиология – практика. 2001. Т.2, № 3. С. 10 - 27.
19. Crișan G., Moldovean-Cioroianu N.S., Timaru D.G., Andrieș G., Căinap C., Chiș V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade // Int. J. Mol. Sci. 2022. V.23, No. 9. P. 5023. doi: 10.3390/ijms23095023.
20. Ergün E.L., Kara P.O., Gedik G.K., Kars A., Türker A., Caner B. The Role of Tc-99m (V) DMSA Scintigraphy in the Diagnosis and Follow-up of Lung Cancer Lesions // Ann. Nucl. Med. 2007. V.21, No. 5. P. 275-283. doi: 10.1007/s12149-007-0017-z.
21. Berk F., Demir H., Aktolun C. Thallium-201 Imaging in the Assessment of Tumor Response to Anti-Tumor Treatments // Q. J. Nucl. Med. 2003. V.47, No. 1. P. 63-74.
22. Бородин О.Ю., Карпов Е.Н., Лишманов Ю.Б., Скуридин В.С., Игнатович И.А., Усов В.Ю. Первый опыт ОФЭКТ-КТ с радиофармпрепаратом таллия-199 хлоридом в диагностике и оценке распространенности рака легкого // Медицинская визуализация. 2022. Т.26, № 1. С. 84–93. doi: 10.24835/1607-0763-1016.
23. de Barros A.L., Cardoso V.N., Mota L.d., Leite E.A., Oliveira M.C., Alves R.J. Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-Labeled D-Glucose-MAG3 Derivative as Agent for Tumor Diagnosis // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V.19, No. 9. P. 2497-2499. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.03.059.
24. Nadeem Q., Khan I., Javed M., Mahmood Z., Dar U.K., Ali M., Hyder S.W., Murad S. Synthesis, Characterization and Bioevaluation of Technetium-99m Labeled N-(2-Hydroxybenzyl)-2-Amino-2-Deoxy-D-Glucose as a Tumor Imaging Agent // Pak. J. Pharm. Sci. 2013. V.26, No. 2. P. 353-357.
25. Lindner T., Altmann A., Krämer S., Kleist C., Loktev A., Kratochwil C., Giesel F., Mier W., Marme F., Debus J., Haberkorn U. Design and Development of 99mTc-Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and 188Re Therapy // J. Nucl. Med. 2020. V.61, No. 10. P. 1507-1513. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.

26. Minai O.A., Raja S., Mehta A.C., Sullivan E.J., Khan S.U., Dasgupta A., Arroliga A.C. Role of Tc-99m MIBI in the Evaluation of Single Pulmonary Nodules: a Preliminary Report // Thorax. 2000. V.55, No. 1. P. 60-62. doi: 10.1136/thorax.55.1.60.
27. Zhang S., Liu Y. Diagnostic Performances of 99mTc-Methoxy Isobutyl Isonitrile Scan in Predicting the Malignancy of Lung Lesions: A Meta-Analysis // Medicine (Baltimore). 2016. V.95, No. 18. P. e3571. doi: 10.1097/MD.0000000000003571.
28. Miziara J.M., da Rocha E.T., Miziara J.E., Garcia G.F., Simões M.I., Lopes M.A., Kerr L.M., Buchpiguel C.A. Preoperative Nodal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer Using 99mTc-Sestamibi Spect/Ct Imaging // Clinics (Sao Paulo). 2011. V.66, No. 11. P. 1901-1909. doi: 10.1590/s1807-59322011001100009.
29. Sathekge M., Maes A., D›Asseler Y., Vorster M., Van de Wiele C. Nuclear Medicine Imaging in Tuberculosis Using Commercially Available Radiopharmaceuticals // Nucl. Med. Commun. 2012. V.33, No. 6. P. 581-90. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283528a7c.
30. Monostori Z. Novelties and New Possibilities in Radiological Diagnostics of Lung Cancer // Hungarian Oncology. 2015. No. 59. P. 37–43.
31. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Барчук А.С., Канаев С.В., Барчук А.А., Тарков С.А., Нефедов А.О., Костицын К.А., Гагуа К.Э., Нефедова А.В., Аристидов Н.Ю. Неинвазивные и инвазивные методы первичной и уточняющей диагностики рака лёгкого // Вопросы онкологии. 2020. Т.66, № 1. С.42-49.

REFERENCES

1. Malignant Tumors in Russia in 2018 (Morbidity and Mortality). Ed. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow Publ., 2019. 250 p. (In Russ.).
2. Merabishvili V.M., Yurkova Yu.P., Levchenko E.P., Shcherbakov A.M., Krotov N.E. The State of Cancercare in Russia: Lung Cancer, Patient Survival (Population Study at the Federal District Level). Problems of Oncology. 2021;67;4:492-500 (In Russ.).
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2018;68;6:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. Solodkiy V.A., Panshin G.A. Modern Radiotherapy for Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology. 2020;20;2:74-98 (In Russ.).
5. Arsenyev A.I., Kanayev S.V., Novikov S.N., Barchuk A.A., Barchuk F.E. Current Trends in the Use of Radiation Therapy in the Treatment of Locally Advanced (Stage IIIA / N2) and Early Forms (Stage I - II) of Non-Small Cell Lung Cancer, or the Role of Radiation Therapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer at the Present Stage. Malignant Tumors. 2017;7;3:26-34. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-26-34 (In Russ.).
6. Nudnov N.V., Sotnikov V.M., Ledenev V.V., Baryshnikova D.V. Quantitative Estimation of Radiation-Induced Lung Damage by CT. Medical Visualization. 2016;20;3:85-94. (In Russ.).
7. Meshcheryakova N.A., Dolgushin M.B., Davydov M.M., Laktionov K.K., Odzharova A.A., Nevzorov D.I., Eremin N.V. The Role of Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography in the Diagnosis and Evaluation of Treatment Effectiveness of Non-Small Cell Lung Cancer. Russian Journal of Oncology. 2016;21;3:160–164 (In Russ.). doi: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-160-164
8. Stukanov S.L., Ussov W.Yu., Kolomiets S.A., Ryannel' Yu.E., Velichko S.A., Zyryanov B.N. Single-Photon Emission Computer-Aided Tomography with 99mTc-Technetryl in Lung Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 1996;41;6:11-15.
9. Aktolun C., Bayhan H., Kir M. Clinical Experience with Tc-99m MIBI Imaging in Patients with Malignant Tumors. Preliminary results and comparison with Tl-201. Clin. Nucl. Med. 1992;17;3:171-176. doi: 10.1097/00003072-199203000-00003.
10. Aktolun C., Bayhan H., Pabuccu Y., Bilgic H., Acar H., Koylu R. Assessment of Tumour Necrosis and Detection of Mediastinal Lymph Node Metastasis in Bronchial Carcinoma with Technetium-99m Sestamibi Imaging: Comparison with CT Scan. Eur. J. Nucl. Med. 1994;21;9:973-979. doi: 10.1007/BF00238122.
11. Chipiga L.A., Ladanova E.R., Vodovatov A.V., Zvonova L.A., Mosunov A.A., Naurzbayeva L.T., Ryzhov S.A. Trends in the Development of Nuclear Medicine in the Russian Federation for 2015 – 2020. Radiation Hygiene. 2022;15;4:122-133. doi: 10.21514/1998-426X-2022-15-4-122-133 (In Russ.).
12. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor Angiogenesis: Causes, Consequences, Challenges and Opportunities. Cell. Mol. Life Sci. 2020;77;9:1745-1770. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.
13. Ussov W.Y., Riannel J.E., Slonimskaya E.M., Velichko S.A., Mihailovic J.M.F., Scopinaro F. Quantification of Breast Cancer Blood Flow in Absolute Units Using Gjedde-Rutland-Patlak Analysis of 99mTc-MIBI Uptake. Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 1999;2;1:4-9.
14. Nikolov N.A. Kinetics of 99mTc-MIBI in Breast Cancer According to the Results of Mathematical Modelling. Electronics and Communications. 2013;1:38-44 (In Russ.).
15. Santini M., Fiorello A., Mansi L., Rambaldi P.F., Vicidomini G., Busiello L., Messina G., Nargi P. The Role of Technetium-99m Hexakis-2-Methoxyisobutyl Isonitrile in the Detection of Neoplastic Lung Lesions. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2009;35;2:325-331. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.033.
16. Nikoletic K., Lucic S., Peter A., Kolarov V., Zeravica R., Srbovan D. Lung 99mTc-MIBI Scintigraphy: Impact on Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodule. Bosnian J. Basic Med. Sci. 2011;11;3:174-179. doi: 10.17305/bjbms.2011.2570.
17. Nikoletić K., Mihailović J., Srbovan D., Kolarov V., Zeravica R. Lung Tumors: Early and Delayed Ratio of 99mTc-Methoxy-2-Isobutylisonitrile Accumulation. Vojnosanit Pregl. 2014;71;5:438-445.
18. Ussov W.Yu., Obradovich V., Kostenikov N.A. Mammoscintigraphy: a Brief Review of Modern Clinical Application. Radiology — Practice. 2001;2;3:10–27 (In Russ.).
19. Crișan G., Moldovean-Cioroianu N.S., Timaru D.G., Andrieș G., Căinap C., Chiș V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade. Int. J. Mol. Sci. 2022;23;9:5023. doi: 10.3390/ijms23095023.
20. Ergün E.L., Kara P.O., Gedik G.K., Kars A., Türker A., Caner B. The Role of Tc-99m (V) DMSA Scintigraphy in the Diagnosis and Follow-up of Lung Cancer Lesions. Ann. Nucl. Med. 2007;21;5:275-283. doi: 10.1007/s12149-007-0017-z.
21. Berk F., Demir H., Aktolun C. Thallium-201 Imaging in the Assessment of Tumor Response to Anti-Tumor Treatments. Q. J. Nucl. Med. 2003;47;1:63-74.
22. Borodin O.Yu., Karpov E.N., Lishmanov Yu.B., Skuridin V.S., Ignatovich I.A., Ussov W.Yu. First Experience of SPECT-CT with the Radiopharmaceutical Thallium-199 Chloride in Diagnosis and Assessment of the Metastatic Spread of Lung Cancer. Medical Visualization. 2022;26;1:84–93 (In Russ.). doi: 10.24835/1607-0763-1016.
23. de Barros A.L., Cardoso V.N., Mota L.d., Leite E.A., Oliveira M.C., Alves R.J. Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-Labeled D-Glucose-MAG3 Derivative as Agent for Tumor Diagnosis. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009;19;9:2497-2499. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.03.059.
24. Nadeem Q., Khan I., Javed M., Mahmood Z., Dar U.K., Ali M., Hyder S.W., Murad S. Synthesis, Characterization and Bioevaluation of Technetium-99m Labeled N-(2-Hydroxybenzyl)-2-Amino-2-Deoxy-D-Glucose as a Tumor Imaging Agent. Pak. J. Pharm. Sci. 2013;26;2:353-357.
25. Lindner T., Altmann A., Krämer S., Kleist C., Loktev A., Kratochwil C., Giesel F., Mier W., Marme F., Debus J., Haberkorn U. Design and Development of 99mTc-Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and 188Re Therapy. J. Nucl. Med. 2020;61;10:1507-1513. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.
26. Minai O.A., Raja S., Mehta A.C., Sullivan E.J., Khan S.U., Dasgupta A., Arroliga A.C. Role of Tc-99m MIBI in the Evaluation of Single Pulmonary Nodules: a Preliminary Report. Thorax. 2000;55;1:60-62. doi: 10.1136/thorax.55.1.60.
27. Zhang S., Liu Y. Diagnostic Performances of 99mTc-Methoxy Isobutyl Isonitrile Scan in Predicting the Malignancy of Lung Lesions: A Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95;18:e3571. doi: 10.1097/MD.0000000000003571.
28. Miziara J.M., da Rocha E.T., Miziara J.E., Garcia G.F., Simões M.I., Lopes M.A., Kerr L.M., Buchpiguel C.A. Preoperative Nodal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer Using 99mTc-Sestamibi Spect/Ct Imaging. Clinics (Sao Paulo). 2011;66;11:1901-1909. doi: 10.1590/s1807-59322011001100009.
29. Sathekge M., Maes A., D›Asseler Y., Vorster M., Van de Wiele C. Nuclear Medicine Imaging in Tuberculosis Using Commercially Available Radiopharmaceuticals. Nucl. Med. Commun. 2012;33;6:581-90. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283528a7c.
30. Monostori Z. Novelties and New Possibilities in Radiological Diagnostics of Lung Cancer. Hungarian Oncology. 2015;59:37–43.
31. Arsenyev A.I., Novikov S.N., Barchuk A.S., Kanayev S.V., Barchuk A.A., Tarkov S., Nefedov A.O., Kostitsin K.A., Gagua K.E., Nefedova A.V., Aristidov N.Yu. Lung Cancer Diagnosis: Non-Invasive and Invasive Methods. Problems in oncology. 2020;66;1:42-49 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.04.2023. Принята к публикации: 27.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.04.2023. Accepted for publication: 27.05.2023.

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ!

15 августа 2023 г. исполнилось 85 лет Борису Ярославовичу Наркевичу — научному редактору журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность».

Борис Ярославович в 1961 году окончил С отличием окончил «Московский инженерно-физический институт» по специальности «Радиационная физика». В 1969г. после окончания аспирантуры «МИФИ» защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по теме «Исследования полей рассеянных электронов в веществе». В 1987г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора технических наук по теме «Математическое моделирование в функциональной радионуклидной диагностике». В1997г. Борису Ярославовичу было присвоено ученое звание профессора.

Профессор Наркевич неоднократно принимал активное участие в качестве научного руководителя и ответственного исполнителя в выполнении ряда научно-исследовательских работ и грантов в области онкорадиологии и обеспечения радиационной безопасности в медицине.

Участвовал в качестве основного автора в разработке официальных нормативных документов Минздрава РФ по обеспечению радиационной безопасности в радионуклидной диагностике, дистанционной лучевой терапии закрытыми радионуклидными источниками и пучками протонов и легких ионов, брахитерапии радионуклидными микроисточниками фотонного излучения, радионуклидной терапии, позитронной эмиссионной томографии, а также в разработке профессионального стандарта «Медицинский физик».

Борис Ярославович является президентом Ассоциации медицинских физиков России, ректором Международных курсов МАГАТЭ, главным редактором журнала «Медицинская физика». Работает в качестве эксперта по заявочной и отчетной документации профильных научных проектов Минобрнауки, Минпромторга, РАН, Росатома, Роснано, а также в качестве эксперта Федеральной антимонопольной службы РФ.

Профессор Наркевич ведёт постоянные лекционные учебные курсы по основам ядерной медицины и радиационной безопасности в медицине на Международных учебных курсах МАГАТЭ по медицинской физике на базе «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ и на курсах переподготовки специалистов по медицинской физике в «МГУ им. М.В. Ломоносова». Является председателем Государственных аттестационных комиссий по специальности «медицинская физика» в Московском, Белгородском государственных университетах и в Северо-Восточном (Якутск) федеральном университете.

Борис Ярославович является автором более 300 публикаций в российских и зарубежных научных изданиях, 10 монографий, 9 методических рекомендаций. Б.Я. Наркевич является обладателем 55 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

На посту научного редактора журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» Борис Ярославович вносит неоценимый вклад в развитие журнала. Его научный потенциал и принципиальная позиция позволяют сохранять высокие наукометрические и рейтинговые показатели журнала в непростое время.

Глубокоуважаемый Борис Ярославович! От имени читателей и редакционной коллегии поздравляем Вас с юбилеем! Желаем крепкого здоровья и надеемся на продолжительную совместную работу!

Руководство ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ!

1 августа 2023 года исполнилось 70 лет Лащеновой Татьяне Николаевне – ведущему научному сотруднику лаборатории регулирующего надзора за объектами ядерного наследия отдела радиационной безопасности населения Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна.

Т.Н. Лащенова в 1976 году окончила Ленинградский химико-технологический институт им. Ленсовета (технический университет), по специальности инженер химик-технолог. После окончания института по распределению поступила на работу в ФГУП «РАДОН», где работала по 2014 год, пройдя путь от должности инженера до заместителя директора по эколого-аналитической деятельности. С февраля 2015 года работает в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

В 1999 году Т.Н. Лащенова защитила кандидатскую диссертацию, и ей была присвоена ученая степень кандидата химических наук по специальности «Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов». В 2008 году после защиты докторской диссертации - ученая степень доктора биологических наук по специальности «Экология» и «Безопасность в чрезвычайных ситуациях».

Основные направления научных исследований Т.Н. Лащеновой связаны с вопросами разработки методов технологического и аналитического контроля процессов обращения с радиоактивными отходами, а также с проблемами радиоэкологического и гигиенического мониторинга окружающей среды в районах расположения радиационно-опасных объектов. В соавторстве и самостоятельно Т.Н. Лащеновой выполнено 200 научных работ (100 из которых опубликовано), из них 5 монографий, 5 патентов.

Лащенова Т.Н. занимается педагогической деятельностью, являясь профессором кафедры радиационной медицины МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и профессором кафедры судебной экологии в Институте Экологии РУДН имени Патриса Лумумбы. Под её руководством подготовлены и успешно защищены 5 кандидатских диссертаций.

Сердечно поздравляем Татьяну Николаевну с юбилейной датой, желаем крепкого здоровья и многих лет успешной деятельности в области защиты окружающей среды.

Руководство ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

РОСАТОМ РАСШИРЯЕТ СЕТЬ МНОГОЦЕЛЕВЫХ ЦЕНТРОВ ОБРАБОТКИ ПРОДУКЦИИ ИОНИЗИРУЮЩИМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

21 сентября 2023 года Росатом открыл новый многоцелевой центр обработки продукции ионизирующим излучением в Обнинске на площадке АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» (входит в контур дивизиона «Технологии здоровья»). В церемонии старта работы центра принял участие генеральный директор Госкорпорации «Росатом» Алексей Лихачёв.

Росатом продолжает работу по расширению сети многоцелевых центров обработки продукции ионизирующим излучением (МЦО). На протяжении последних лет во всем мире наблюдается рост спроса на «холодную» стерилизацию ионизирующим излучением. Такому воздействию можно подвергать широкий ассортимент пищевой продукции для существенного увеличения срока годности, товаров медицинского назначения для стерилизации и полимерных материалов для улучшения эксплуатационных свойств.

«Отечественные компании существенно увеличили объемы выпуска медицинской продукции на фоне ухода иностранных поставщиков. Ранее аналоги этой продукции поставлялись из-за рубежа уже стерилизованными. Росатом увидел запрос отечественного рынка на «холодную» стерилизацию, и нашим ответом стало расширение сети центров обработки. Сейчас наши основные клиенты – это производители медицинских изделий, но мы уже видим растущий интерес к данной технологии обработки со стороны производителей сельскохозяйственной продукции», – отметил генеральный директор Госкорпорации «Росатом» **Алексей Лихачёв.**

Рынок услуг стерилизации всех видов продукции в России оценивается в 4,4–4,5 млрд рублей в год. При этом метод ионизирующей обработки занимает сегодня долю в 35% рынка с тенденцией к увеличению. Использование технологий обработки ионизирующим излучением является совершенно безопасным для здоровья людей и окружающей среды, что подтверждено Продовольственным и сельскохозяйственным агентством ООН и МАГАТЭ.

Размещение нового центра в Обнинске обусловлено во многом тем, что АО «НИФХИ им. Л.Я. Карпова» обладает необходимыми компетенциями и квалифицированным персоналом для эффективной работы МЦО, а также тем, что рядом расположен Калужский фармацевтический кластер. Ряд входящих в кластер предприятий уже заключили контракты с новым центром Росатома на стерилизацию медицинских изделий.

Росатом является единственным сетевым игроком на рынке радиационной стерилизации в нашей стране. Сеть МЦО Госкорпорации состоит из восьми центров в России, общая производительность которых составляет более 60 тысяч тонн продукции в год. Широкая география присутствия и наличие уникального высокотехнологичного оборудования позволяют полностью удовлетворить текущий спрос российского бизнеса на обработку всех видов продукции ионизирующим излучением.

Сегодня Госкорпорация «Росатом» реализует проекты не только на территории Российской Федерации, но и активно помогает в развитии индустрии многоцелевых центров дружественным государствам. В настоящее время Госкорпорация «Росатом» реализует проекты МЦО в Узбекистане, Боливии и Республике Бангладеш. В проработке ряд других зарубежных проектов. Цель Госкорпорации – к 2030 году уверенно закрепиться на международном рынке в качестве одного из лидирующих поставщиков эффективных высокотехнологичных решений для создания многоцелевых центров обработки продукции.

17-Й РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПРОФЕССИЯ И ЗДОРОВЬЕ»

25-29 сентября 2023 года в г. Нижнем Новгороде состоялся 17-й Российский Национальный Конгресс с международным участием «Профессия и здоровье». В работе конгресса приняли участие первый заместитель генерального директора, главный внештатный специалист профпатолог ФМБА России, д.м.н., профессор Бушманов А.Ю., руководитель Центра профпатологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России А.С. Кретов с докладами про службы профпатологии и психофизиологического обследования ФМБА России.

28 сентября 2023г. в рамках конгресса состоялось заседание профильной комиссии ФМБА России по специальности «Профпатология». В работе приняли участия окружные главные внештатные специалисты – профпатологи ФМБА России, руководители Центров профессиональной патологии и врачи - профпатологи из разных регионов Российской Федерации. На заседании профильной комиссии впервые в рамках реализации стратегии развития промышленной медицины была представлена 4-х уровневая модель работы центров профпатологии ФМБА России, особенности проведения обязательных периодических медицинских осмотров в Центре профессиональной патологии, подготовки кадров по специальности «Профпатология», службы психофизиологического обследования ФМБА России. Особенное внимание было состоянию профессионального здоровья лиц, работающих в условиях воздействия ионизирующего излучения.