

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

# МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2024

# MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2024 69 4

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST



**РОСАТОМ**  
ТЕХНОЛОГИИ  
ЗДОРОВЬЯ

## ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ПО ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ СТРАН БРИКС

**20 июня в Санкт-Петербурге состоялась официальная церемония открытия Первого Международного форума по ядерной медицине стран БРИКС. Форум собрал более 250 представителей стран, входящих в межгосударственное объединение БРИКС. Организаторами форума выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации и Госкорпорация «Росатом».**

Сегодня ядерная медицина является важнейшим направлением развития высокотехнологичного персонализированного подхода к диагностике и лечению различных онкологических и неонкологических заболеваний. Именно поэтому Минздрав России и Госкорпорация «Росатом» совместно со странами БРИКС приступили к формированию нового направления сотрудничества – ядерная медицина БРИКС.

Ранее по инициативе Российской Федерации решением Саммита БРИКС, прошедшего в ЮАР в августе 2023 года, был создана Рабочая группа стран БРИКС по ядерной медицине.

В 2024 году в рамках Форума будущих технологий, прошедшего в Москве, состоялось первое заседание, в рамках которого участники многонациональной рабочей группы обсудили актуальные вопросы развития ядерной медицины в странах БРИКС, формат более эффективного взаимодействия для достижения общей цели – повышения качества и увеличения продолжительности жизни граждан. Участникам Рабочей группы удалось разработать и согласовать положение о совместной работе в рамках этого инструмента развития, определить наиболее востребованные тематики для сотрудничества и мероприятия на 2024 год.

Сегодня, в год председательства России в БРИКС представители из Эфиопии, ОАЭ, Ирана, Египта, Китая, Бразилии, Индии, ЮАР, Саудовской Аравии и России встретились в Санкт-Петербурге на Первом международном форуме по ядерной медицине стран БРИКС, чтобы обсудить перспективы развития этого важного и динамично развивающегося направления системы здравоохранения многих стран мира.

Россия занимает первое место в мире по номенклатуре изотопной продукции и входит в топ-5 производителей изотопов на мировом рынке. Радиоизотопная продукция Росатома позволяет проводить порядка миллиона диагностических и терапевтических процедур в России ежегодно.

Флагманами разработки и применения радиоизотопной продукции являются ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

С приветственным словом к участникам Первого Международного форума по ядерной медицине стран БРИКС обратился Министр здравоохранения Российской Федерации Михаил Мурашко: «Сегодня в объединении БРИКС формируется новое направление – ядерная медицина БРИКС. Страны БРИКС обладают значительным потенциалом в области разработки и применения методов и средств ядерной медицины, и я рад, что мы продолжаем взаимодействие и обмениваемся лучшими практиками. Это продуктивное сотрудничество будет способствовать внедрению совместных достижений в практическое здравоохранение» – отметил Министр здравоохранения России.

Важность ядерной медицины как одного из важнейших направлений развития здравоохранения в России подчеркнул заместитель генерального директора по науке

и стратегии Госкорпорации «Росатом» Юрий Оленин: «В деятельности Росатома ядерная медицина является одним из приоритетов. Госкорпорация развивает инфраструктуру для оказания медицинской помощи, производит и поставляет медицинские изотопы и радиофармпрепараты, создает оборудование для диагностики и терапии, разрабатывает решения для ионизирующей обработки медицинской продукции. Россия нацелена на взаимовыгодное сотрудничество в развитии ядерной медицины в странах БРИКС. Уверен, форум поспособствует сложению человеческого, интеллектуального, научно-технического, производственного и рыночного потенциала стран-участниц во благо здоровья граждан».

В ходе Форума эксперты стран БРИКС обсудили набор предложений и рекомендаций для эффективного сотрудничества и взаимодействия в рамках БРИКС во благо общей цели – повышения качества жизни и снижения смертности пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями. В частности, были затронуты вопросы разработки и производства эффективных радиофармацевтических препаратов, используемых для диагностики и терапии различных заболеваний в онкологии, кардиологии, эндокринологии, психиатрии. Кроме того, участники мероприятия обсудили актуальные задачи, стоящие перед всеми национальными системами здравоохранения в части образования и подготовки кадров по профильным специальностям, более быстрого внедрения в медицинскую практику передовых технологических решений в области радиофармацевтики, специализированного оборудования.

Будет издан Обзор лучших практик по ядерной медицине БРИКС, который планируется презентовать и распространять на площадках Организации Объединенных Наций (ООН), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного агентства по исследованию рака (МАИР), Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ).

Результаты Форума стали основой для обсуждения вопросов сотрудничества в ядерной медицине в рамках саммита БРИКС в Казани, который состоится 22–24 октября 2024 года.

В Форуме участвовали более 250 человек, представляющие все страны, входящие в объединение БРИКС. В работе форума приняли участие руководители органов исполнительной власти в области здравоохранения, национальных обществ ядерной медицины и других профессиональных объединений стран БРИКС, руководители и ведущие научные специалисты организаций по производству радиоизотопной продукции, разработке и производству радиофармацевтических лекарственных препаратов, руководители крупных онкологических клиник, кардиологических центров и других медицинских учреждений, осуществляющих практическое применение технологий и методов ядерной медицины.

**Логинова Зара**

Пресс-служба  
дивизиона «Технологии здоровья»  
Госкорпорации «Росатом»



# МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

## 2024. Том 69. № 4

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

Периодичность издания: шесть выпусков в год

Учредители:

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

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

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

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

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

Редакционная коллегия [https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru)

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

Редакционный совет [https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/edit_ru)

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

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

Электронная версия журнала: <https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski-journal-ru>

Правила рецензирования: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru)

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](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](mailto:rcdm@mail.ru)

Сайт журнала: <http://medradiol.fmbafmbc.ru/>

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 02.08.2024. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 12,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2024

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

# MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2024. Vol. 69. No 4

Frequency of publication: six issues per year

**Founders:**

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

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

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

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

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

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

**Editorial Board** [https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit\\_en](https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en)

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

**Editorial Council** [https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit\\_en](https://medradiol.fmbafmbc.ru/en/edit_en)

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

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

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

Reviews of articles are presented on the NDL website: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/review\\_ru](https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru)

Requirements: [https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules\\_ru](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](mailto:rcdm@mail.ru)

The journal website: <http://medradiol.fmbafmbc.ru/>

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 02.08.2024. Format 60×90/8. Offset printing. 12,0 printed sheets. 1000 copies. Order 2024

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2024. ТОМ 69. № 4

СОДЕРЖАНИЕ

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	<b>Изучение радиосенсибилизирующих свойств аскорбата лития при нейтронном облучении на моделях опухолевого роста</b> <i>Плотников Е.В., Белоусов М.В., Дрозд А.Г., Бразовский К.С., Ларькина М.С., Сухих Е.С., Артамонов А.А., Ломов И.В., Чернов В.И.</i>
	13	<b>Усиление наночастицами золота цитотоксического действия облучения протонами в опытах <i>in vivo</i></b> <i>Петросова Д.Т., Ускалова Д.В., Кузьмичева О.В., Сабуров В.О., Сарапульцева Е.И.</i>
	20	<b>Повышенная радиорезистентность клеток немелкоклеточного рака легкого человека после воздействия цисплатина</b> <i>Д.В. Молодцова, Н.Ю. Воробьева, Л.И. Яшкина, Т.М. Трубоченкова, Д.В. Гурьев, Осипов А.Н.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	25	<b>Радиационно-гигиеническое обследование детских образовательных учреждений г. Снежинска</b> <i>Киселев С.М., Зозуль Ю.Н., Шлыгин В.В., Маренный А.М., Малахова А.Н., Ахромеев С.В., Файзрахманов Ф.Ф.</i>
	34	<b>Природа радиогенных повреждений в хрусталике: пороговые, тканевые реакции (детерминированные эффекты), но не стохастические, беспороговые эффекты</b> <i>Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Калинина М.В.</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	48	<b>Изучение состояния вегетативной нервной системы и гемодинамики у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС</b> <i>Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Метляева Н.А., Лукьянова С.Н.</i>
	55	<b>Феноменология и количество неврологических проявлений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с низкими дозами ионизирующего излучения и сроками наблюдения</b> <i>Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Метляева Н.А., Лукьянова С.Н., Юанова Л.А.</i>
	62	<b>Цифровой двойник как инструмент партисипативной медицины для работников объекта использования атомной энергии</b> <i>Баранов Л.И., Бушманов А.Ю., Богданенко Н.А., Царев А.Н., Кретов А.С., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Смирнов Ю.Е., Самойлов А.С.</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	71	<b>Оценка результатов визуализации структур среднего мозга при изменении протокола МРТ 3 Тл в диагностике болезни Паркинсона</b> <i>Маткевич Е.И., Ладик Е.А., Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Брюхов В.В.</i>
	77	<b>Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике внутрипеченочного portoкавального шунта. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения</b> <i>Дунаев А.П., Башков А.Н., Шейх Ж.В., Есин Е.В., Шипулева И.В., Попов М.В., Кудрявцева Т.Ю., Лазебная О.В.</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	81	<b>Результаты лечения больных раком молочной железы I–II стадии после подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией с/без лучевой терапии</b> <i>Рассказова Е.А., Зикирходжаев А.Д.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	88	<b>ОФЭКТ/КТ с новым радиофармацевтическим препаратом «<sup>99m</sup>Tc, октреотид» в диагностике и оценке эффективности лечения нейроэндокринной опухоли легкого (клинический случай)</b> <i>Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Дудникова Е.А., Высоцкая В.В., Гольдберг В.Е., Чернов В.И.</i>
	94	<b>Значение ОФЭКТ/КТ в диагностике бессимптомной формы ишемической болезни сердца у конкретного пациента</b> <i>Томашевский И.О., Корникова О.С.</i>

**MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY. 2024. VOL 69. № 4**  
**CONTENTS**

RADIATION BIOLOGY	5	<b>Study of Radiosensitising Properties of Lithium Ascorbate under Neutron Irradiation in Tumour Growth Models</b> <i>Plotnikov E.V., Belousov M.V., Drozd A.G., Brazovsky K.S., Larkina M.S., Sukhikh E.S., Artamonov A.A., Lomov I.V., Chernov V.I.</i>
	13	<b>Enhancement of the Cytotoxic Effect of Proton Irradiation by Gold Nanoparticles</b> <i>Petrosova D.T., Uskalova D.V., Kuzmicheva O.V., Saburov V.O., Sarapultseva E.I.</i>
	20	<b>Increased Radioresistance of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Cisplatin Exposure</b> <i>Molodtsova D.V., Vorobyeva N.Yu., Yashkina L.I., Trubchenkova T.M., Guryev D.V., Osipov A.N.</i>
RADIATION SAFETY	25	<b>Radiological Survey of Schools and Kindergartens in Snezhinsk</b> <i>Kiselev S.M., Zozul Yu.N., Shlygin V.V., Marenniy A.M., Malakhova A.N., Akhromeev S.V., Faizrakhmanov F.F.</i>
	34	<b>The Essence of Radiogenic Damages in the Lens: Threshold, Tissue Reactions (Deterministic Effects), but not Stochastic, Non-Threshold Effects</b> <i>Kotero A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiyev I.G., Bulanova T.M., Kalinina M.V.</i>
RADIATION MEDICINE	48	<b>Studying the State of the Autonomic Nervous System and Hemodynamics in the Liquidators of the Accident at the Chernobyl NPP</b> <i>Torubarov F.S., Kuleshova M.V., Metlyaeva N.A., Lukyanova S.N.</i>
	55	<b>Phenomenology and Number of Neurological Manifestations in Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP with Low Doses of Ionizing Radiation and Observation Period</b> <i>Torubarov F.S., Kuleshova M.V., Metlyaeva N.A., Lukyanova S.N., Yunanova L.A.</i>
	62	<b>Digital Twin as a Tool of Participatory Medicine for Workers of Nuclear Facility</b> <i>Baranov L.I., Bushmanov A.Yu., Bogdanenko N.A., Tsarev A.N., Kretov A.S., Dibirgadzhiyev I.G., Bulanova T.M., Smirnov Yu.E., Samoilov A.S.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	71	<b>Assessment of Midbrain Structure Visualization with Modified 3 Tesla MRI Protocols for Enhanced Parkinson's Disease Diagnosis</b> <i>Matkevich E.I., Ladik E.A., Bril E.V., Zimnyakova O.S., Bryukhov V.V.</i>
	77	<b>CT and MRI in the Diagnostics of Intrahepatic Portocaval Shunt. Review of Literature and Case Reports</b> <i>Dunaev A.P., Bashkov A.N., Sheikh Zh.V., Esin E.V., Shipuleva I.V., Popov M.V., Kudryavtseva T.Yu., Lazebnaya O.V.</i>
RADIATION THERAPY	81	<b>Results of Treatment of Patients with Stage I–II Breast Cancer after Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomies with Reconstruction with/without Radiation Therapy</b> <i>Rasskazova E.A., Zikiryakhodzhaev A.D.</i>
NUCLEAR MEDICINE	88	<b>SPECT/CT with a New Radiopharmaceutical “<sup>99m</sup>Tc, Octreotide” in Diagnosis and Evaluation of the Effectiveness of Treatment of Neuroendocrine Tumor of the Lung (Clinical Case)</b> <i>Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Rybina A.N., Dudnikova E.A., Visotskaya V.V., Goldberg V.E., Chernov V.I.</i>
	94	<b>The Importance of the SPECT/CT in the Diagnosis of Asymptomatic Myocardial Ischemia for a Specific Patient</b> <i>Tomashevsky I.O., Kornikova O.S.</i>

Е.В. Плотников<sup>1,2,3</sup>, М.В. Белоусов<sup>1,2</sup>, А.Г. Дрозд<sup>1</sup>, К.С. Бразовский<sup>1</sup>,  
М.С. Ларькина<sup>1,2</sup>, Е.С. Сухих<sup>1</sup>, А.А. Артамонов<sup>4</sup>, И.В. Ломов<sup>1</sup>, В.И. Чернов<sup>1,5</sup>

## ИЗУЧЕНИЕ РАДИОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ АСКОРБАТА ЛИТИЯ ПРИ НЕЙТРОННОМ ОБЛУЧЕНИИ НА МОДЕЛЯХ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск

<sup>3</sup> НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского  
медицинского центра РАН, Томск

<sup>4</sup> Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

<sup>5</sup> НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

Контактное лицо: Е.В. Плотников, e-mail: plotnikovev@tpu.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Радиорезистентность опухолевых клеток представляет собой серьезную проблему в лечении онкологических заболеваний, что, наряду с повреждающим действием облучения на здоровые ткани, существенно лимитирует возможности лучевой терапии. Поэтому важной задачей современной онкофармакологии является поиск и исследование новых радиосенсибилизирующих соединений. Основная цель данного исследования состояла в изучении радиосенсибилизирующего действия аскорбата лития в условиях *in vitro* и *in vivo* при воздействии нейтронного излучения.

**Материал и методы:** Оценка биологического действия *in vitro* выполнялась на клеточной культуре опухолевой линии НСТ-116 (колоректальный рак человека). Для создания модели опухолевого роста *in vivo* в работе использовали SPF мышей нудов иммунодефицитной линии Nu/J. Ксенографты *in vivo* формировали путем подкожной инъекции суспензии клеток линии НСТ-116 в концентрации 2 млн кл./100 мкл. Препарат животным вводили перед облучением путем в/б инъекции в физиологическом растворе из расчета 2,4 мМ/кг. Нейтронное облучение клеток проводили на циклотроне Р-7М потоком нейтронов со средней энергией 7,5 MeV в диапазоне поглощенных доз 0,5–1,5 Гр. Локальное облучение опухолей у мышей проводили однократно в дозе 1,5 Гр на циклотроне с аналогичными параметрами потока нейтронов. Оценка жизнеспособности клеток проводили с помощью МТТ теста. Параметры опухолевого роста оценивали путем измерения геометрических размеров опухоли и расчета среднего объема, времени удвоения опухолей и продолжительности жизни животных.

**Результаты:** Показано усиление цитотоксического эффекта при сочетанном применении лучевого воздействия и аскорбата лития *in vitro* и *in vivo*. Установлено дозозависимое снижение жизнеспособности опухолевых клеток при использовании аскорбата лития в концентрации 0,1–0,3 мМ в сочетании с нейтронным облучением. Показано уменьшение среднего объема опухоли более чем на 50 % в сравнении с контролем, замедление скорости роста опухолей до 72 % и увеличение медианной продолжительности жизни экспериментальных животных на 86 % при сочетанном применении аскорбата лития и нейтронного облучения. Предложены механизмы радиосенсибилизирующего воздействия путем индукции окислительного стресса.

**Заключение:** Применение аскорбата лития приводит к более выраженному терапевтическому эффекту лучевого воздействия на клеточных и организменных моделях опухолевого роста.

**Ключевые слова:** аскорбат лития, радиосенсибилизация, модели опухолевого роста, колоректальный рак, клетки линии НСТ-116, нейтроны, цитотоксичность, апоптоз

**Для цитирования:** Плотников Е.В., Белоусов М.В., Дрозд А.Г., Бразовский К.С., Ларькина М.С., Сухих Е.С., Артамонов А.А., Ломов И.В., Чернов В.И. Изучение радиосенсибилизирующих свойств аскорбата лития при нейтронном облучении на моделях опухолевого роста // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 5–12. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-5-12

E.V. Plotnikov<sup>1,2,3</sup>, M.V. Belousov<sup>1,2</sup>, A.G. Drozd<sup>1</sup>, K.S. Brazovsky<sup>1</sup>,  
M.S. Larkina<sup>1,2</sup>, E.S. Sukhikh<sup>1</sup>, A.A. Artamonov<sup>4</sup>, I.V. Lomov<sup>1</sup>, V.I. Chernov<sup>1,5</sup>

## Study of Radiosensitising Properties of Lithium Ascorbate under Neutron Irradiation in Tumour Growth Models

<sup>1</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup> Mental Health Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

<sup>4</sup> Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: E.V. Plotnikov, e-mail: plotnikovev@tpu.ru

### ABSTRACT

**Background:** Radiosensitivity of tumour cells is a serious problem in the treatment of oncological diseases, which, along with the damaging effect of irradiation on healthy tissues, significantly limit the possibilities of radiation therapy; therefore, an important task of modern



oncopharmacology is the search and study of new radiosensitizing compounds. The main objective of this study was to investigate the radiosensitising effect of lithium ascorbate *in vitro* and *in vivo* under neutron radiation exposure.

**Material and methods:** Evaluation of biological effect *in vitro* was performed on cell culture of tumour line HCT-116 (human colorectal cancer). To develop a model of tumour growth *in vivo*, SPF-nude immunodeficient mice (line Nu/j) were used. *In vivo* xenografts were formed by subcutaneous injection of cell suspension of HCT-116 cell line at a concentration of 2 million cells per 100  $\mu$ l. The drug was administered to animals before irradiation by intraperitoneal injection in physiological solution at the rate of 2.4 mM/kg of animal weight. Neutron irradiation of cells was performed on cyclotron P-7M, by neutron flux with average energy of 7.5 MeV in the range of absorbed doses of 0.5–1.5 Gy. Local irradiation of mice tumours was performed once at a dose of 1.5 Gy on a cyclotron with the same flux parameters. Cell viability was assessed by MTT test. Tumour growth parameters were assessed by measuring the sizes of xenografts and calculating the average volume, tumour doubling time and animal life span.

**Results:** Enhancement of cytotoxic effect with combined application of radiation exposure and lithium ascorbate *in vitro* and *in vivo* was shown. A dose-dependent decrease in cancer cell viability was found when lithium ascorbate was used at a concentration of 0.1–0.3 mM in combination with neutron irradiation. It was shown that the average tumour volume decreased by more than 50 % in comparison with the control, the xenografts growth rate slowed down to 72 %, and the median life expectancy of experimental animals increased by 86 % when lithium ascorbate and neutron irradiation were combined. Mechanisms of radiosensitising effect by induction of oxidative stress were proposed.

**Conclusion:** The use of lithium ascorbate results in a more pronounced therapeutic effect of neutron radiation exposure in cellular and animal models of tumour growth.

**Keywords:** lithium ascorbate, radiosensitization, tumor growth models, colorectal cancer, HCT-116 cells, neutron, cytotoxicity, apoptosis

**For citation:** Plotnikov EV, Belousov MV, Drozd AG, Brazovsky KS, Larkina MS, Sukhikh ES, Artamonov AA, Lomov IV, Chernov VI. Study of Radiosensitising Properties of Lithium Ascorbate under Neutron Irradiation in Tumour Growth Models. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):5–12. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-5-12

## Введение

Несмотря на значительные достижения современной онкологии, ежегодно от рака умирает более 9 млн чел., что делает его второй ведущей причиной смертности в мире. Прогнозы распространения онкозаболеваний в популяции предполагают, что к 2040 г. в мире ежегодно будет регистрироваться около 30 млн новых случаев заболевания и более 16 млн смертей [1]. Столь тяжелые последствия требуют повышения эффективности и новых подходов к лечению онкологических заболеваний. В настоящее время с этой целью широко применяется лучевая терапия, ввиду высокой эффективности и возможности простого комбинирования с другими видами лечения [2]. Однако есть и серьезные ограничения в применении лучевой терапии, связанные с серьезными побочными эффектами, радиотоксичностью и повышением устойчивости опухолевых клеток.

Основными задачами для повышения эффективности лучевой терапии являются минимизация радиотоксичности для здоровых тканей и повышение радиочувствительности опухоли. Разрабатываются различные подходы и способы достижения этих целей, в том числе оптимизация формы и зоны облучения и фракционирование доз. Эффективным фармакологическим подходом является применение радиосенсибилизаторов, т.е. веществ, повышающих радиочувствительность опухоли. Зачастую общая доза терапевтического облучения недостаточна, чтобы радикально уничтожить опухоль, именно потому, что при увеличении дозы непереносимо возрастает уровень повреждения нормальных тканей. Радиосенсибилизаторы в этом контексте позволяют сместить баланс в сторону большей эффективности при меньшей поглощенной дозе, таким образом являются важными химиопрепаратами, повышающими эффективность лучевой терапии при минимальных затратах и изменениях плана терапии. В идеальном варианте радиосенсибилизаторы должны повышать чувствительность опухоли без воздействия на нормальные клетки [3]. Это крайне сложная задача, требующая сочетания у препарата противоположных свойств. Несмотря на то, что существующие радиосенсибилизирующие препараты повышают чувствительность опухолевых клеток к облучению, их широкое клиническое применение по-прежнему ограничено

вследствие наличия значительных собственных побочных реакций в сенсибилизирующих дозах.

При рассмотрении радиосенсибилизирующего эффекта важно учитывать не только свойства перспективного соединения, но и природу применяемого излучения. Различные виды ионизирующего излучения значительно отличаются по своему биологическому воздействию на живые объекты. В медицинской практике наиболее распространенными являются источники фотонного излучения (рентгеновское и гамма-излучение). При этом в ряде случаев определенное преимущество имеет корпускулярное излучение (например, нейтронное). Нейтроны обладают уникальными радиобиологическими свойствами и оказывают более сильное биологическое воздействие на клетки по сравнению с фотонным излучением в эквивалентной поглощенной дозе, что делает их более эффективными для уничтожения некоторых опухолей, в т.ч. радиорезистентных и трудно поддающихся лечению с помощью обычной фотонной лучевой терапии [4–6].

Одним из фундаментальных механизмов реализации эффектов лучевой терапии на клеточном уровне является повреждение ДНК. Биологические макромолекулы повреждаются как первичным воздействием излучения, так и вторичным действием свободных радикалов, массированно образующихся вследствие радиолитического распада воды. Радиационно-индуцированный окислительный стресс является основным источником критических повреждений, приводящих к гибели клетки по некротическому или апоптотическому пути. Иницирование апоптоза играет решающую роль в эффективности противоопухолевого лечения; однако злокачественные клетки обладают определенным уровнем устойчивости к апоптозу вследствие накопления мутаций. Таким образом, внешняя активация апоптоза может повысить восприимчивость злокачественных клеток к ионизирующему излучению и уменьшить общие побочные эффекты радиационного облучения. В целом можно повысить радиочувствительность злокачественных клеток за счет использования соединений, которые генерируют свободные радикалы, препятствуют синтезу ДНК и нарушают механизмы репарации [7].

В этой связи интересны свойства некоторых солей лития с прооксидантной активностью, в частности



аскорбата лития. В ряде работ показаны его радиосенсибилизирующие и апоптоз-индуцирующие свойства [8, 9]. Важно отметить, что препараты лития имеют долгую историю эффективного применения в психиатрии, поэтому потенциальные побочные эффекты и фармакокинетика лития хорошо известны. С другой стороны, витамин С также является хорошо изученным препаратом, с известным фармакокинетическим профилем и низкой токсичностью. Зависимость доза–эффект для некоторых антиоксидантов носит куполообразный характер. Примечательно, что в определенных условиях эти антиоксиданты могут действовать как прооксиданты, что подчеркивает сложный характер их биохимической активности. Этот феномен был подробно изучен в случае аскорбиновой кислоты и ее солей [10]. Предполагается, что повышенная концентрация аскорбат-анионов в области облучения может повысить степень окислительного стресса, вызванного ионизирующим излучением.

Данная работа ставит целью изучение радиосенсибилизирующих эффектов аскорбата лития в сочетании с нейтронным облучением *in vitro* и *in vivo*.

### Материал и методы

Объект исследования – аскорбат лития, был синтезирован в реакции аскорбиновой кислоты и карбоната лития (реагенты ACS от Sigma-Aldrich), как описано в работе [9]. Полученный белый порошок, отличающийся характерной кристаллической структурой, проверялся на подлинность ИК-спектрометрией и был использован для дальнейших экспериментальных исследований. Полученное соединение соответствовало формуле аскорбата лития дигидрата  $\text{LiC}_6\text{H}_7\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

### Клеточные культуры

В качестве биологического объекта для изучения радиосенсибилизирующих свойств аскорбата лития *in vitro* использовали стандартизованную культуру клеток колоректального рака человека (HCT-116). Данная линия клеток характеризуется относительно высокой радиочувствительностью и широко используется в качестве тестовой клеточной модели опухолевого роста для изучения различных эффектов [11].

Клетки HCT-116 культивировали в стандартной среде RPMI 1640. В среду вносили обогащающие добавки (10 % эмбриональную бычью сыворотку, глутамин и антибиотик (смесь пенициллин/стрептомицин)). Клетки использовали в экспериментах в фазе экспоненциального роста на третьем пассаже после выведения из криоконсервации. Для выполнения экспериментов суспензию клеток вносили в лунки 96-луночного планшета в концентрации 1,5 тыс./лунка и инкубировали в течение 24 ч при 37 °C, в увлажненной атмосфере с 5 % уровнем  $\text{CO}_2$ . Рабочие концентрации препарата для экспериментов получали путем растворения в клеточной питательной среде RPMI-1640. Готовили серию концентраций 0–0,8 мМ, которые вносили в лунки 96-луночного планшета с предварительно засеянными опухолевыми клетками. Далее проводили облучение.

### Облучение клеточных культур

В качестве источника нейтронов использовался циклотрон Р-7М (ТПУ, Томск, РФ). В ходе эксперимента клетки подвергались облучению нейтронами со средней энергией 7,5 МэВ и плотностью потока  $2,6 \times 10^7$  н/см<sup>2</sup> × сек, которые генерировались из бериллиевой мишени, облученной дейтронами с энергией 13,6 МэВ. Облучение клеток проводили в 96-луночных планшетах

до накопления соответствующей поглощенной дозы 0,5–1,5 Гр, после чего клетки инкубировали в течение 72 ч в стандартных условиях (37 °C, 100 % влажность, 5 %  $\text{CO}_2$ ).

### Оценка жизнеспособности клеток

Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста через 72 часа после облучения. Для проведения МТТ-теста использовали 96-луночные планшеты с клетками после проведения всех экспериментальных процедур. В каждую лунку добавили раствор МТТ (концентрация 0,45 мг/мл), инкубировали при температуре 37 °C в атмосфере 5 %  $\text{CO}_2$  в течение 4 ч до образования кристаллов формазана в клетках контрольной группы, что фиксировалось визуально при помощи оптического микроскопа. Далее удаляли раствор из всех лунок, добавляли в каждую лунку 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО) для растворения кристаллов формазана. Встряхивали планшеты на шейкере в течение 2 мин.

Измерение оптической плотности проводили на микропланшетном спектрофотометре Multiscan FS (ThermoFisher) при длине волн 570 нм, в качестве референса измеряли оптическую плотность при длине волны 620 нм. Из полученных значений при 570 нм вычитали значения при 620 нм. Обработку данных проводили путем усреднения значений оптической плотности в нескольких параллелях, после чего рассчитывали жизнеспособность в процентах от необлученной контрольной группы (принятой за 100 %).

### Экспериментальные животные

В работе использовали SPF мышей-нудов иммунодефицитной линии Nu/J (ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, РФ). Для эксперимента использовали самок в возрасте 8 нед. Животных содержали в контролируемых условиях группами по 5–6 особей в стерильных вентилируемых шкафах (Aria BIO-C36, Tecniplast s.p.a, Италия), при температуре 23–24 °C, относительной влажности 30–50 % и световом режиме 12/12 ч день/ночь. Животные обеспечивались свободным доступом к корму (Mucedola, Италия) и очищенной питьевой воде *ad libitum*. Содержание, манипуляции и эксперименты с животными были одобрены биоэтической комиссией (протокол ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России IACUC №1 от 27.09.2022).

### Получение модели опухолевого роста (опухолевого ксенографта) *in vivo*

Опухолевый ксенографт выращивали с использованием гипоиных мышей линии Nu/J, которым прививались суспензия из клеток колоректального рака человека линии HCT-116 в количестве  $2 \times 10^6$  клеток в 0,1 мл в правую заднюю лапу. В течение недели проводили наблюдение роста ксенографтов и при достижении среднего объема опухоли 100 мм<sup>3</sup> мышей ввели в эксперимент. Мыши рандомизированно распределялись по экспериментальным группам по 8 животных. Были установлены условия выведения из эксперимента, которыми являлись достижение размеров опухоли выше 1000 мм<sup>3</sup>, признаки хронической боли (корчи, пассивность), потеря массы тела более 20 процентов, изъязвление опухоли. В ходе эксперимента состояние мышей наблюдалось и фиксировалось каждые 2 дня согласно протоколу оценки параметров опухоли и состояния животных. Животных выводили из эксперимента в соответствии с требованиями гуманного обращения с животными путем передозировки  $\text{CO}_2$  и последующей цервикальной дислокацией.

### Экспериментальная терапия и облучение опухолей *in vivo*

Перед облучением мышам вводился аскорбат лития из расчета 2,4 мМ/кг внутривенно в физиологическом растворе в объеме 200 мкл. Контрольным группам вводился физраствор внутривенно в объеме 200 мкл. Локальное облучение опухолей проводили однократно в дозе 1,5 Гр на циклотроне. Для этого мышь помещали в фиксатор и через коллиматор направляли излучение только на зону опухоли. Тело животного было закрыто защитным экраном и не подвергалось облучению. После однократного облучения животные переводились в обычные условия содержания, описанные выше.

### Оценка параметров опухоли и состояния животных

Оценка состояния животных проводилась один раз в 2 сут, учитывали поведение животных, проявления боли, наличие язв и воспалений. Животные взвешивались с погрешностью до 0,1 г. Измерение физического размера опухолей проводили через день при помощи штангенциркуля в двух проекциях. На основании этих данных рассчитывали объем опухоли по следующей формуле:

$$V = A \times B^2 \times 0,5, \quad (1)$$

где,  $V$  – объем опухоли (мм<sup>3</sup>);  $A$  – длина опухоли (или наибольший диаметр) (мм);  $B$  – ширина опухоли (или диаметр, перпендикулярный длине) (мм).

Степень торможения роста опухоли (ТРО) рассчитывали по формуле:

$$\text{ТРО, \%} = (V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}) / V_{\text{контроль}} \times 100, \quad (2)$$

где  $V$  – объем опухоли (мм<sup>3</sup>)

Время удвоения опухоли (ВУ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ВУ} = \Pi \times \log(2) / (\log(KO) - \log(НО)), \quad (3)$$

где,  $\Pi$  – продолжительность наблюдения (сут),  $KO$  – конечный объем опухоли в последний день наблюдения,  $НО$  – начальный объем опухоли в первый день наблюдения.

### Статистическая обработка результатов

Обработку результатов исследований выполняли с помощью программы GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, CA, USA). Результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения данных в контрольных и экспериментальных группах использовали дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### *In vitro* тестирование

В эксперименте изучено радиосенсибилизирующее действие аскорбата лития в диапазоне концентраций 0,1–0,8 мМ на опухолевые клетки при различных поглощенных дозах нейтронного излучения (рис. 1).

На рис. 1 показано изменение жизнеспособности клеток НСТ-116 при воздействии нейтронного излучения. Установлено, что при добавлении исследуемого вещества начиная с минимальной концентрации 0,1 мМ жизнеспособность клеток уменьшалась больше чем на 10 % от облученной группы в соответствующей поглощенной дозе. Показана высокая чувстви-

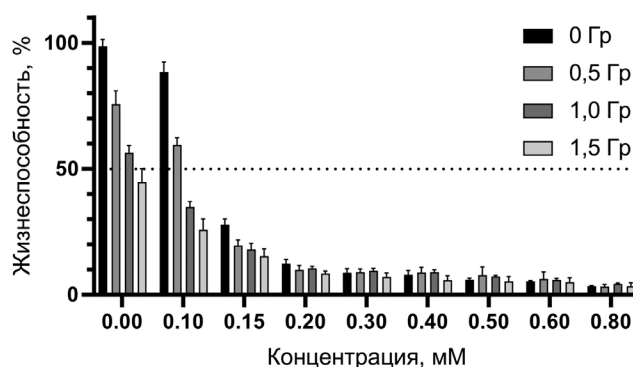


Рис. 1. Изменение жизнеспособности клеток НСТ-116 при воздействии нейтронного излучения (в диапазоне поглощенных доз 0–1,5 Гр) и аскорбата лития в диапазоне концентраций (0–0,8 мМ). Результаты представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение в процентах от жизнеспособности необлученного контроля без воздействия аскорбата лития

Fig. 1. Changes in the viability of HCT116 cells under the influence of neutron radiation (in the range of absorbed doses of 0–1.5 Gy) and lithium ascorbate in the concentration range (0–0.8 mM). The results are presented as an mean  $\pm$  standard deviation as a percentage of the viability of the non-irradiated control without exposure to lithium ascorbate

тельность линии НСТ-116 к нейтронному облучению. В максимальной поглощенной дозе 1,5 Гр снижение жизнеспособности составило более 50 % в группе без применения радиосенсибилизатора (концентрация 0 мМ). Начиная с концентрации 0,3 мМ аскорбата лития, достигается гибель основной популяции клеток при облучении.

#### *In vivo* тестирование

Радиосенсибилизирующие свойства аскорбата лития были исследованы на животных моделях опухолевого роста. Животные получали локальное облучение зоны опухоли в поглощенной дозе 1,5 Гр, что соответствует разовой дозе облучения для фракционной лучевой терапии в медицинской практике. Результаты оценки объема опухоли после нейтронного облучения и сочетанного воздействия с применением аскорбата лития на различных временных точках представлены на рис. 2.

В ходе второй недели после облучения наблюдается тенденция изменения среднего объема опухолей по группам, однако, без статистически значимых отличий между группами (рис. 2В). На финальной точке эксперимента (17-е сут) после разового воздействия нейтронного облучения и аскорбата лития отмечено достоверное снижение размера опухолей в экспериментальной группе сочетанного воздействия (рис. 2С). При этом между необлученным контролем и группой с нейтронным облучением без препарата не выявлено статистически значимого отличия, но установлено снижение среднего объема опухолей на 30 % (табл. 1).

На основании полученных данных рассчитано время удвоения опухоли (табл. 2), т.е. время, необходимое растущему новообразованию для удвоения своего объема. В целом более длительное время удвоения свидетельствует о замедлении процесса и более доброкачественном течении. Напротив, короткое время характеризует более агрессивное течение процесса.

Показано увеличение времени удвоения опухоли после воздействия только нейтронным облучением и сочетанием облучения с аскорбатом лития на 14 и 72 %. При этом наблюдается большая индивидуальная вариабельность роста опухоли у отдельных животных. На рис. 3 показаны индивидуальные траектории роста опухолей в группах животных.

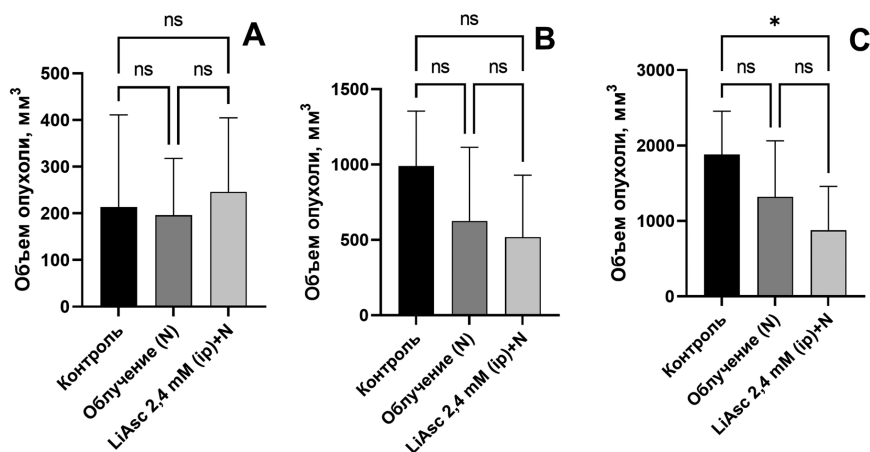


Рис. 2. Средние объемы опухолей по группам на 1 сут (А), 10 сут (В) и 17 сут (С) после терапевтического воздействия. Результаты представлены как среднее значение±стандартное отклонение. \* – достоверные отличия от контроля ( $p<0,05$ ), ns – нет статистически значимых отличий ( $p>0,05$ )

Fig. 2. Mean tumour volumes by group on day 1 (A), day 10 (B) and day 17 (C) after therapeutic intervention. Results are presented as mean±standard deviation. \* – significant differences from the control ( $p<0.05$ ), ns – no statistically significant differences ( $p>0.05$ )

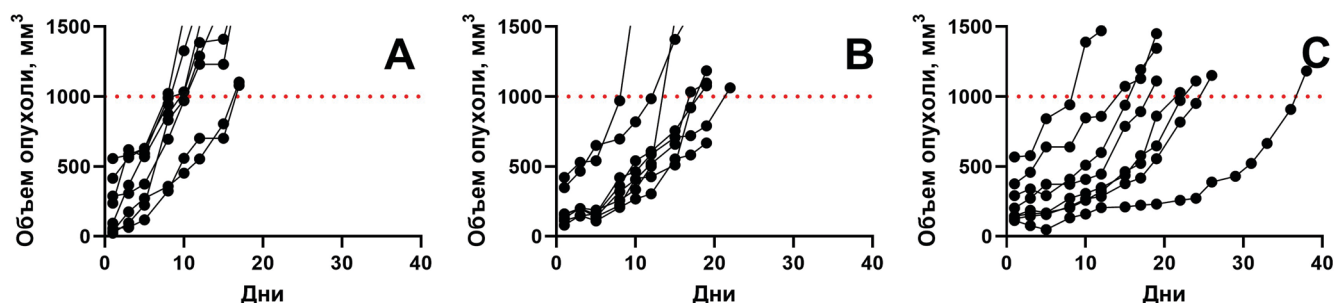


Рис. 3. Индивидуальные траектории роста опухолей в группах животных: А – контроль (без облучения), В – нейтронное облучение (1,5 Гр), С – нейтронное облучение (1,5 Гр) + LiAsc 2,4 мМ (в/б)

Fig. 3. Individual tumour growth trajectories in groups of animals: A – control (no irradiation), B – neutron irradiation (1.5 Gy), C – neutron irradiation (1.5 Gy) + LiAsc 2.4 mM (i/p)

Таблица 1

Степень торможения роста опухоли на 17 сут после облучения и сочетанного воздействия с препаратом. Результаты представлены в процентах от среднего объема опухолей необлученного контроля (принятого за 100 %)

The inhibition of tumor growth on 17-h day after combined exposure of irradiation and the drug. The results are presented as a percentage of the mean tumours volume vs. non-irradiated control (taken as 100 %)

Группа	Нормализованный объем опухоли (от контроля), %	Уменьшение объема опухоли, %
Контроль (без облучения)	100	0
Нейтронное облучение (1,5 Гр)	70	–30
Нейтронное облучение (1,5 Гр) + LiAsc 2,4 мМ (в/б)	47	–53

Таблица 2

Время удвоения опухоли Tumour doubling time			
	Контроль (без облучения)	Нейтронное облучение (1,5 Гр)	Нейтронное облучение (1,5 Гр) + LiAsc 2,4 мМ (в/б)
Время удвоения опухоли, сут	5,4±1,8	6,2±1,0	9,3±2,9

Из данных рис. 3 видно, что обе группы с облучением имеют более пологий наклон кривых роста опухолей, и несмотря на большую индивидуальную варибель-

ность, это определяет заметное смещение точки вывода из эксперимента вправо и увеличение сроков выживаемости животных после облучения и сочетанного воздействия.

На рис. 4 показана динамика изменения веса животных в ходе эксперимента.

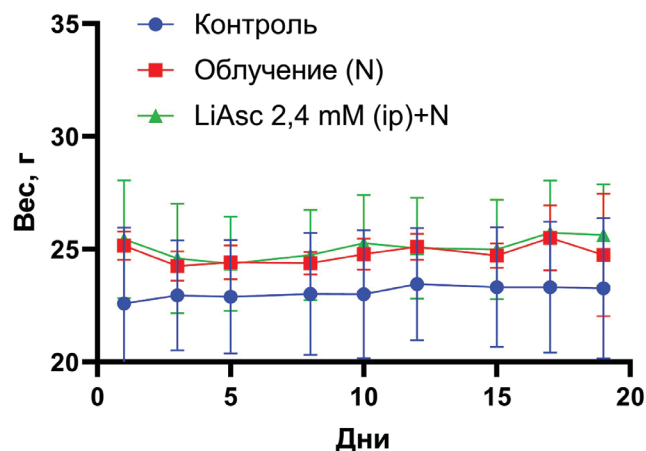


Рис. 4. Динамика изменения веса животных по группам. Результаты представлены как среднее значение±стандартное отклонение. \* – достоверные отличия от контроля ( $p<0,05$ )

Fig. 4. Dynamics of weight change in animals by groups. Results are presented as mean±standard deviation. \* – significant differences from the control ( $p<0.05$ )



Во всех экспериментальных группах отмечается стабильный уровень веса без резких колебаний. Несмотря на активный опухолевый процесс, не отмечено истощения животных и резкого падения веса. В течение эксперимента не отмечалось гибели животных или выведения их из эксперимента по критериям, кроме основного – размера опухоли. На основании данных времени выведения из эксперимента вследствие превышения размера опухоли проведен анализ продолжительности жизни и составлены кривые выживаемости Каплана–Майера для всех групп животных (рис. 5). Медианная продолжительность жизни составила 11 (Q1–Q3, 10–13,25) сут, 18 (Q1–Q3, 15–19) сут и 20,5 (Q1–Q3, 16,5–24,5) сут для контроля, группы облучения (1,5 Гр) и группы облучения (1,5 Гр) + LiAsc 2,4 мМ (в/б) соответственно.

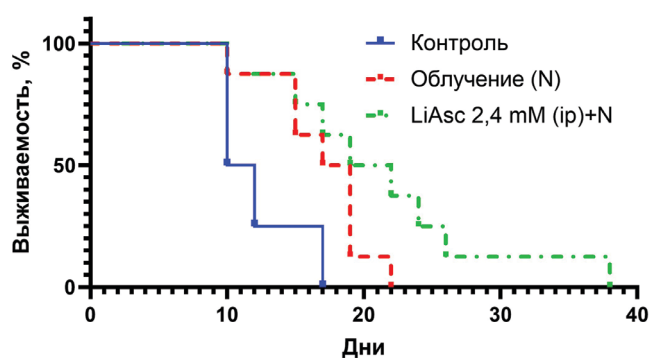


Рис. 5. Кривые выживаемости экспериментальных животных (по методу Каплана–Майера)

Fig. 5. Survival curves of experimental animals (according to the Kaplan-Meier method)

### Обсуждение

Аскорбат лития усилил повреждающее воздействие облучения в диапазоне 0,1–0,3 мМ. Установлено достоверное снижение жизнеспособности клеток при сочетанном воздействии в сравнении с облученной группой без воздействия препарата. В концентрации выше 0,3 мМ воздействие приводит к практически полной гибели клеточной культуры, с отдельными выживающими клонами клеток (рис. 1). Установлено высокое цитопатическое действие нейтронного излучения, которое усиливалось при сочетании с аскорбатом лития. При этом сенсибилизирующее действие аскорбата лития проявилось особенно заметно в начальных концентрациях во всем диапазоне поглощенных доз 0,5–1,5 Гр, когда жизнеспособность популяции клеток снизилась более чем на 50 % в концентрации препарата от 0,1 мМ. Эти результаты согласуются с литературными данными, где аналогичный цитотоксический эффект аскорбата лития установлен на других клетках человека при сочетанном применении с другими видами ионизирующих излучений [12].

Важно отметить, что аскорбат обладает способностью резко повышать уровень окислительного стресса [13]. Этот эффект при определенных условиях может синергетически сочетаться с основным повреждающим действием ионизирующего излучения – повышенной продукцией активных форм кислорода вследствие радиолитиза воды. Подобное прооксидантное действие можно рассматривать как основной механизм реализации радиосенсибилизирующего эффекта. Можно ожидать, что окислительное повреждение клеток будет усиливаться при комбинировании с ионизирующим излучением с высоким линейным переносом энергии, например, с нейтронным. Нейтронное излучение является плотно-

ионизирующим, и соответственно вызывает больший биологический эффект в эквивалентной поглощенной дозе [14]. Нейтроны повреждают ДНК и другие структуры клетки как напрямую, так и вторично через радиолитиз воды и продукцию активных форм кислорода (АФК) [15]. В целом, можно предполагать, что в гипоксическом микроокружении опухоли воздействие нейтронного излучения будет более эффективно. При этом прооксидантное действие аскорбата лития индуцирует окислительный стресс, который локально усиливается в зоне опухоли вследствие радиолитиза воды при облучении.

Таким образом, совпадение основных патогенетических повреждающих механизмов усиливает повреждающее действие на клетки, что и подтвердилось в экспериментах *in vitro*. Отметим, что клеточное тестирование соединений *in vitro* не позволяют смоделировать сложную систему биохимических взаимодействий в тканях и микросреду живого организма.

Для изучения потенциального радиосенсибилизирующего эффекта *in vivo* в данной работе были использованы гиподимные мыши с ксенографтами колоректального рака человека. Данные ксенографты имеют стабильный рост и являются широкоиспользуемой моделью опухолевого роста *in vivo*. Важно отметить, что колоректальный рак является третьим по распространенности в мире (уступая только раку молочной железы и легких) с ежегодной смертностью более 1 млн чел. по данным ВОЗ [16]. Обычно в лучевой терапии пациентов в онкологической клинике используют разовые дозы в пределах 1–2 Гр на локальные участки, фракционно, с накоплением суммарной требуемой дозы в течение нескольких недель терапии. В данном эксперименте нами была выбрана схема с однократным облучением зоны опухоли мышей в дозе 1,5 Гр потоком нейтронов (начало эксперимента), с дальнейшим наблюдением динамики опухолевого процесса до достижения объема опухоли свыше 1000 мм<sup>3</sup> (точки вывода из эксперимента).

Полученные результаты выявили достоверное уменьшение среднего объема опухолей в группе сочетанного воздействия облучения и аскорбата лития (рис. 2С). В группе с облучением без препарата отмечалось снижение среднего объема опухолей, однако без статистически значимого отличия от показателей необлученной группы животных. На 17 сут эксперимента в группах с разовой дозой облучения 1,5 Гр и облучения 1,5 Гр с препаратом зафиксировали снижение объема опухоли по сравнению с параметрами контрольной группы на 30 и 53 % соответственно (табл. 1).

Безусловно, реакция организма на лучевое воздействие зависит от сочетания ряда факторов, включая скорость репарации ДНК, суммарную дозу, вид излучения, уровень оксигенации и состояние иммунитета. Важной интегральной характеристикой, позволяющей оценить динамику опухолевого процесса, является время удвоения опухоли (ВУ). Средние показатели ВУ на момент окончания эксперимента составляли 5,4, 6,2 и 9,3 сут для контроля, группы облучения и группы облучения с препаратом соответственно (табл. 2). Основываясь на результатах расчета ВУ, можно сделать вывод, что даже при разовой дозе нейтронного облучения в 1,5 Гр, наблюдается значимое замедление процесса роста опухолей (до 72 % при сочетанном воздействии). Особенно выраженное снижение прогрессирования опухоли отмечено в группе сочетанного воздействия. Подобное выраженное ингибирование роста опухоли можно рассматривать только в контексте данной модели ксенографтов колоректального рака, что, конечно, требует дальнейшего изучения и сравнительной оценки на других моделях

и вариантах опухолевого процесса с использованием аскорбата лития. Отметим, что наблюдается значительная индивидуальная вариабельность опухолевого роста у мышей (рис. 3).

Однако в экспериментальных группах с облучением все индивидуальные траектории роста опухолей имеют более пологий наклон, что отражает уменьшение скорости роста в сравнении с контролем. При этом у животных не отмечалось изъязвления и распада опухолей, интоксикации, болевого синдрома, изменений поведения, отказа от пищи или истощения. При оценке динамики веса животных с ксенографтами не выявлено статистически значимых различий между группами на протяжении всего экспериментального исследования (рис. 4). Средняя масса тела испытуемых животных на 17 сут находилась в диапазоне  $23,3 \pm 2,9$ ,  $25,5 \pm 1,5$  и  $25,7 \pm 2,3$  г для групп контроля, облучения и облучения с аскорбатом соответственно.

Установлено увеличение медианной продолжительности жизни по методу Каплана–Майера в группах облучения и облучения с аскорбатом лития на 64 и 86 % соответственно (рис. 5). Отметим, что продолжительность жизни определялась по времени достижения животным точки выхода из эксперимента (объем опухоли превысил  $1000 \text{ мм}^3$ ), а не физической смерти животного вследствие опухолевого процесса. Это позволяет проводить гуманную и стандартизированную оценку опухолевого процесса и выявить влияние экспериментального воздействия на продолжительность жизни, без возможного влияния кахексии и вторичных процессов на поздних стадиях.

Механизмы замедления роста и регрессии опухоли *in vivo* часто опосредованы иммунными реакциями [17]. В данном случае использованы гипоиmmунные мыши с выключенными Т-клеточными иммунными реакциями (без тимуса), что безусловно минимизирует, хотя и не исключает полностью клеточные иммунные реакции против опухоли. Ранее в ходе экспериментов на клетках было выявлено, что цитотоксическое действие ионизирующего излучения в комбинации с аскорбатом в основном реализуется путем индукции апоптоза в опухолевых

клетках. При одинаковой суммарной поглощенной дозе излучения, опухолевые клетки были более подвержены апоптозу при воздействии сочетанного нейтронного облучения.

Основная предложенная гипотеза радиосенсибилизирующего действия аскорбата лития заключается в том, что определенные концентрации аскорбата лития в клеточной культуре могут проявлять прооксидантное действие и индуцировать окислительный стресс, синергетически усиливающий действие ионизирующего излучения [12]. Прооксидантным действием объясняется и достаточно выраженное прямое противоопухолевое действие аскорбата [13]. Влияние лития в этом комплексном процессе заключается в ингибировании натрий-зависимых транспортных белков аскорбиновой кислоты (преимущественно, SVCT2) [18]. Блокада транспорта может приводить к локальному избыточному накоплению аскорбата в межклеточном пространстве. В дальнейшем, при превышении физиологической концентрации аскорбата, происходит интенсификация образования перекиси водорода, что усиливается продукцией АФК в результате радиолитиза воды при облучении.

### Заключение

В результате работы установлено цитотоксическое действие аскорбата лития на клетки колоректального рака и усиление эффекта при сочетанном применении с нейтронным облучением *in vitro*. Сочетанное действие аскорбата лития и нейтронного облучения *in vivo* в поглощенной дозе 1,5 Гр приводит к снижению объема опухоли и замедлению скорости роста опухоли на животных моделях с опухолевыми ксенографтами колоректального рака человека. Повышение концентрации аскорбата приводит к нарастанию прооксидантного эффекта с генерацией активных форм кислорода, что приводит к локальному усилению окислительного стресса в зоне облучения. Таким образом, аскорбат лития можно рассматривать как перспективное соединение для создания радиосенсибилизаторов с целью применения в лучевой терапии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Abdel-Wahab M., Gondhowiardjo S.S., Rosa A.A., Lievens Y., El-Haj N., Polo Rubio J.A., Prajogi G.B., Helgadottir H., Zubizarreta E., Meghzifene A., Ashraf V., Hahn S., Williams T., Gospodarowicz M. Global Radiotherapy: Current Status and Future Directions-White Paper. *JCO Global Oncology*. 2021;7:827–842. doi: 10.1200/GO.21.00029.
2. Baskar R., Lee K.A., Yeo R. Yeoh K.W. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *Int J Med Sci*. 2012;9, No.3:193-9. doi: 10.7150/ijms.3635
3. Gong L., Zhang Y., Liu C., Zhang M., Han S., Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine*, 2021;16:1083-1102. doi: 10.2147/ijn.s290438.
4. Liao J.J., Laramore G.E., Rockhill J.K. Neutron Radiotherapy. *Encyclopedia of Radiation Oncology*. Ed. Brady L.W., Yager T.E. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013. P. 544–550. doi: 10.1007/978-3-540-85516-3\_45.
5. Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Сухих Е.С., Лисин В.А., Новиков В.А. Дистанционная нейтронная терапия в Томске: 40 лет на службе онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2024. Т.23, № 1. С. 98–108. [Startseva Zh.A., Gribova O.V., Velikaya V.V., Sukhikh E.S., Lisin V.A., Novikov V.A. Remote Neutron Therapy in Tomsk: 40 Years in the Service of Oncology. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal* = *Siberian Journal of Oncology*. 2024;23;1:98–108 (In Russ.)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-98-108.
6. Великая В.В., Старцева Ж.А., Лисин В.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Аджьювантная нейтронная терапия в комплексном лечении больных первично-метастатическим раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 64-68. [Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Lisin V.A., Goldberg V.E., Popova N.O. Adjuvant Neutron Therapy in the Complex Treatment of Patients with Primary Metastatic Breast Cancer. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67;5:64-68 (In Russ.)].
7. Pfeffer C.M., Singh A.T.K. Apoptosis: A Target for Anti-cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19;2:448. doi: 10.3390/ijms19020448.
8. Лосенков И.С., Плотноков Е.В., Епимахова Е.В. Цитотоксический и прооксидантный эффекты аскорбата лития *in vitro* // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. Т. 1, № 98. С. 24–29. [Losenkov I.S., Plotnikov E.V., Epimakhova E.V. Cytotoxic and Prooxidant Effect of Lithium Ascorbate *in vitro*. *Sibirskiy Vestnik Psichiatrii i Narkologii* = *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;1;98:24–29 (In Russ.)]. doi: 10.26617/1810-3111-2018-1(98)-24-29.
9. Tretyakova M.S., Drozd A.G., Belousov M., Brazovskiy K.S., Larkina M.S., Krivoshchekov S., Artamonov A.A., Milochikova I.A., Bezmaga A., Bolshakov A.M., Sukhikh E.S., Plotnikov E. Study of the Radiosensitizing Action of Lithium Ascorbate under Neutron and Photon Irradiation of Tumor Cells. *Drug Development & Registration*. 2023;12;2:185–189. doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-185-189.
10. Chen Q., Espey M.G., Sun A.Y., Pooput C., Kirk K.L., Krishna

- M.C., Levine M. Pharmacologic Doses of Ascorbate Act as a Prooxidant and Decrease Growth of Aggressive Tumor Xenografts in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105;32:11105–11109. doi:10.1073/pnas.0804226105.
11. Rajput A., Dominguez San Martin I., Rose R., et al. Characterization of HCT116 Human Colon Cancer Cells in an Orthotopic Model. *J Surg Res*. 2008;147;2:276–281. doi:10.1016/j.jss.2007.04.021.
12. Tretayakova M., Brazovskii K., Belousov M., Artamonov A., Stuchebrov S., Gogolev A., Larkina M., Sukhikh E., Plotnikov E. Radiosensitizing Effects of Lithium Ascorbate on Normal and Tumor Lymphoid Cells under X-ray Irradiation. *Current Bioactive Compounds*. 2023;19;8. doi: 10.2174/157340721966230503094421.
13. Maekawa T., Miyake T., Tani M., Uemoto S. Diverse Antitumor Effects of Ascorbic Acid on Cancer Cells and the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Oncology*. 2022;12. doi: 10.3389/fonc.2022.981547.
14. Jones B. Clinical Radiobiology of Fast Neutron Therapy: What Was Learnt? *Front Oncol*. 2020;10. doi: 10.3389/fonc.2020.01537.
15. Baiocco G., Barbieri S., Babini G., Morini J., Alloni D., Friedland W., Kundrát P., Schmitt E., Puchalska M., Sihver L., Ottolenghi A. The Origin of Neutron Biological Effectiveness as a Function of Energy. *Scientific Reports*. 2016;6;1. doi: 10.1038/srep34033.
16. Vendrely V., Rivin Del Campo E., Modesto A., Jolnerowski M., Meillan N., Chiavassa S., Serre A.A., Gérard J.P., Créhanges G., Huguet F., et al. Rectal Cancer Radiotherapy. *Cancer/Radiothérapie*. 2022;26:272–278. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.002.
17. Patel A.K., Dhanik A., Lim W.K., Adler C., Ni M., Wei Y., Zhong M., Nguyen C., Zhong J., Lu Y.F., Thurston G., MacDonald L., Murphy A., Gurer C., Frleta D. Spontaneous Tumor Regression Mediated by Human T Cells in a Humanized Immune System Mouse Model. *Communications biology*. 2023;6;1:444. doi: 10.1038/s42003-023-04824-z.
18. Hong J.M., Kim J.H., Kang J.S., Lee W.J., Hwang Y.I. Vitamin C Is Taken up by Human T Cells Via Sodium-Dependent Vitamin C Transporter 2 (SVCT2) and Exerts Inhibitory Effects on the Activation of These Cells in Vitro. *Anat Cell Biol*. 2016;49;2:88–98. doi: 10.5115/acb.2016.49.2.88.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках проекта Приоритет 2030.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

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

**Financing.** The study was carried out within the framework of the Priority 2030 project.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.



Д.Т. Петросова<sup>1</sup>, Д.В. Ускалова<sup>1</sup>, О.В. Кузьмичева<sup>1</sup>, В.О. Сабуров<sup>3</sup>, Е.И. Сарапульцева<sup>1,2</sup>

## УСИЛЕНИЕ НАНОЧАСТИЦАМИ ЗОЛОТА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ В ОПЫТАХ *IN VIVO*

<sup>1</sup> Обнинский институт атомной энергетики, Обнинск

<sup>2</sup> Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

<sup>3</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

Контактное лицо: Диана Тиграновна Петросова, e-mail: petrosovad@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценить биоэффективность и биобезопасность совместного применения в биомедицине и возможного воздействия на окружающую среду облучения протонами и наночастиц золота (AuНЧ) на модели высшего беспозвоночного животного из подотряда ракообразные *Daphnia magna* в опытах *in vivo*.

**Материал и методы:** Синтез AuНЧ осуществляли одностадийным методом фемтосекундной лазерной абляции. В качестве модельного тест-организма использовали лабораторную культуру *Daphnia magna*. Культивировали животных в оптимальных условиях климатостата (модель Р2). Биологические показатели (выживаемость, плодовитость и цитотоксичность) оценивали в двух последовательных поколениях ( $F_0$ ) и ( $F_1$ ). Острому облучению подвергали только животных родительского поколения ( $F_0$ ) на протонном комплексе «Прометейс» сканирующим пучком протонов (энергия 150 МэВ). Выживаемость и плодовитость *D. magna* оценивали в 21-суточном эксперименте на ежедневной основе. Всего было проанализировано от 10 до 60 особей в контрольных и экспериментальных группах. Цитотоксичность анализировали модифицированным для исследования эффекта на беспозвоночных животных в опытах *in vivo* МТТ-тестом на планшетном иммуоферментном анализаторе StatFax 2100 (США, VIS-модель). На цитотоксичность проанализировано от 11 до 97 образцов. В каждом образце было по 20 десятисуточных животных. Результаты обработаны методами математической статистики с поправкой на множественное сравнение.

**Результаты:** Облучение в дозах 10 и 30 Гр вызывало снижение выживаемости животных, которое усиливалось AuНЧ в 1,35 раза. Нарушение репродуктивной функции обнаружено как в облученном, так и в первом поколении животных. Применение НЧ не вызывало окислительный стресс у *D. magna*, однако усиливало цитотоксическое действие облучения протонами. Вклад в цитотоксический эффект вносили AuНЧ.

**Выводы:** Поскольку полученные результаты согласуются с данными, опубликованными в цитируемых работах на позвоночных животных, можно предположить универсальный механизм цитотоксического действия облучения протонами в сочетании с AuНЧ как на беспозвоночных, так и позвоночных животных, включая человека и возможность применения AuНЧ в качестве радиосенсибилизаторов для усиления эффекта облучения в бинарных технологиях протонной терапии.

**Ключевые слова:** *Daphnia magna*, протоны, наночастицы золота, жизнеспособность, плодовитость, цитотоксический эффект, трансгенерационный эффект

**Для цитирования:** Петросова Д.Т., Ускалова Д.В., Кузьмичева О.В., Сабуров В.О., Сарапульцева Е.И. Усиление наночастицами золота цитотоксического действия облучения протонами в опытах *in vivo* // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 13–19. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-13-19

D.T. Petrosova<sup>1</sup>, D.V. Uskalova<sup>1</sup>, O.V. Kuzmicheva<sup>1</sup>, V.O. Saburov<sup>3</sup>, E.I. Sarapultseva<sup>1,2</sup>

## Enhancement of the Cytotoxic Effect of Proton Irradiation by Gold Nanoparticles

<sup>1</sup> Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia

<sup>2</sup> National Research Nuclear University “MEPhI”, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

Contact person: D.T. Petrosova, e-mail: petrosovad@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the bioefficiency and biosafety of proton irradiation in combination with gold nanoparticles (AuNPs) on a model of a higher invertebrate animal *Daphnia magna* from the suborder crustaceans in *in vivo* experiments.

**Materials and methods:** The synthesis of AuNPs was carried out by a single-stage method of femtosecond laser ablation. A laboratory culture of *Daphnia magna* (*D. magna*) was used. Animals were cultured in a climatostat (model P2). Biological parameters (viability, fertility and cytotoxicity) were evaluated in two consecutive generations ( $F_0$ ) and ( $F_1$ ). Only animals of the parental generation ( $F_0$ ) were exposed to acute irradiation with a scanning proton beam (energy 150 MeV) on the Prometheus proton complex. Viability and fertility *D. magna* were evaluated in a 21-day experiment on a daily basis. A total of 10 to 60 individuals were analyzed in control and experimental groups. Cytotoxicity was analyzed by an MTT test modified for studies of the effect on invertebrates in *in vivo* experiments. From 11 to 97 samples were analyzed for cytotoxicity. There were 20 animals in each sample. The results are analyzed by methods of mathematical statistics adjusted for multiple comparisons.

**Results:** Irradiation at doses of 10 and 30 Gy caused a decrease in animal viability, which was increased in 1.35 times. Reproductive dysfunction was found in both irradiated and first-generation animals. The use of AuNPs did not cause oxidative stress in *D. magna*, but increased the cytotoxic effect of proton irradiation. AuNPs contributed to the cytotoxic effect.

**Conclusions:** Since the results obtained are consistent with the data published in the cited articles on vertebrates, it is possible to assume a universal mechanism of cytotoxic effect of proton irradiation in combination with AuNPs on both invertebrates and vertebrates, including humans, and the possibility of using AuNPs as radiosensitizers to enhance the effect of irradiation in binary proton therapy technologies.

**Keywords:** *Daphnia magna*, protons, gold nanoparticles (AuNPs), viability, fertility, cytotoxicity, transgenerational effect

**For citation:** Petrosova DT, Uskalova DV, Kuzmicheva OV, Saburov VO., Sarapultseva E.I. Enhancement of the Cytotoxic Effect of Proton Irradiation by Gold Nanoparticles. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):13–19. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-13-19

## Введение

Наночастицы золота (AuНЧ) имеют перспективы широкого применения в биомедицине в качестве средств адресной доставки лекарственных препаратов, контрастных веществ или сенситизаторов радиотерапии [1, 2]. Однако вызывают обеспокоенность известные факты токсичности наночастиц (НЧ) для разных представителей биоты в связи с их растущим использованием в коммерческих продуктах и потенциальным выделением в окружающую среду через отходы потребительских товаров, биомедицинских химикатов, продуктов сельского хозяйства и промышленности [3]. В исследованиях на водных беспозвоночных *Daphnia magna* была обнаружена высокая токсичность ацетилированных и карбоксиллированных углеродных нанотрубок, используемых для улучшения физико-механических свойств текстиля [4]. Наночастицы золота (AuНЧ) активно изучаются на предмет их биодоступности и биобезопасности в медицинских целях.

Поскольку за последнее десятилетие существенно увеличилось количество установок протонной терапии и клинически используются пучки протонов высокой энергии совместно с НЧ тяжелых металлов для лечения рака, целью данного исследования было оценить биоэффективность и биобезопасность раздельного и сочетанного действия облучения протонами и наночастиц золота (AuНЧ) на модели высшего беспозвоночного животного из подотряда ракообразные *D. magna* в опытах *in vivo*.

*D. magna* является распространенной моделью для радиобиологических исследований и экотоксикологического тестирования наноматериалов из-за ее чувствительности к изменениям окружающей среды, клонального размножения и простоте культивирования [5, 6]. Дафнии естественным образом поглощают частицы из толщи воды или из донных отложений, являясь фильтраторами, они легко поглощают и накапливают НЧ в кишечнике в течение 6–12 ч после воздействия [7].

AuНЧ выбраны для тестирования, поскольку они легко функционализируются, химически инертны, а также в связи с их широким использованием в биомедицинских исследованиях, пищевой промышленности и электронике [1, 8, 9]. Для выявления механизмов, ответственных за токсичность AuНЧ, изучены молекулярно-клеточные реакции, которые происходят при контакте с тканями внутри организма. В частности, окислительный стресс свидетельствует о повреждении и/или восстановлении клеток, а также является естественной реакцией на инородный объект.

## Материал и методы

### Общая характеристика наночастиц золота

Синтез AuНЧ был осуществлен в лаборатории «Бионанотехнологии» (ИФИБ НИЯУ МИФИ) одностадийным методом фемтосекундной лазерной абляции в водном растворе 1 mM NaCl. Для синтеза использовали Nd:YAG лазер (длина волны 1030 нм, длительность импульсов 270 фс, частота импульсов 200 кГц, энергия в импульсе

75 мкДж) (ТЕТА-20, Авеста, Москва, Россия). В результате лазерной абляции мишени Au был получен стабильный коллоидный раствор сферических AuНЧ размером 50 нм со стандартным отклонением 13 нм. Массовая концентрация золота в растворе составляла 59,5 мкг/мл. Размеры и характеристики AuНЧ контролировали спектрофотометрическим методом [10].

### Культивирование тест-организма

В качестве модельного тест-организма использовали беспозвоночных животных *D. magna*, культивируемых более 12 лет в оптимальных условиях лаборатории отделения биотехнологий ИАТЭ НИЯУ МИФИ в климатостате (модель Р2) в дехлорированной дважды фильтрованной водопроводной воде согласно международному протоколу [11]. Кормление осуществляли суспензией одноклеточных водорослей *Chlorella vulgaris* в концентрации 0,2 мг С на особь в день (2 мг С/л). Жизненный цикл *D. magna* в лабораторных условиях составляет около 10–11 недель. Период партеногенетического созревания животных длится около 9 сут, после чего каждая особь начинает вымет новорожденной молоди с периодичностью 3–5 сут. Помет может достигать от 1 до 20–30 особей. В эксперимент отбирали одно- и двухсуточных животных из третьего помета маточной культуры.

### Анализ жизнеспособности тест-организма по критериям выживаемости и плодовитости

Выживаемость и плодовитость *D. magna* в родительском поколении ( $F_0$ ) оценивали в 21-суточном эксперименте на ежедневной основе в контрольной и экспериментальных группах. Культивировали *D. magna* по одной особи в 50 мл лабораторных стеклянных стаканах в климатостате (модель Р2) при температуре  $20 \pm 1$  °C, автоматическом регулировании освещения 12/12 день/ночь и вентилировании. Культуральную среду меняли еженедельно. Новорожденных и погибших животных учитывали и удаляли из экспериментальных сосудов. Кормили через сутки суспензией *Ch. vulgaris* в концентрации 2 мгС/л. В каждой контрольной и экспериментальной группе было от 10 до 60 особей. Первое поколение ( $F_1$ ) было получено из третьего помета соответствующей группы родительского поколения. Культивирование животных в первом поколении проводили в 21-суточном эксперименте по той же схеме, что и в родительском поколении ( $F_0$ ), только без воздействия.

### Молекулярно-клеточные механизмы токсического действия исследуемых факторов

Цитотоксичность исследуемых факторов анализировали МТТ-тестом, который интегрально характеризует активность митохондриальных дегидрогеназ, соотношение живых и мертвых клеток и работу системы антиоксидантных ферментов [12]. Анализ проведен на планшетном иммуноферментном анализаторе StatFax 2100 (Awareness Technology, США, VIS-модель) при длине волны 492 нм (фоновая 630 нм) по переходу бесцветного 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразола

(МТТ) в фиолетово окрашенный формазан. Оценку МТТ-показателя провели по изменению оптической плотности (ОП) подготовленных образцов из экспериментальных и контрольных групп животных в родительском ( $F_0$ ) и первом ( $F_1$ ) поколениях. Согласно методике, ОП образцов пропорциональна количеству формазана, образованного при восстановлении МТТ дегидрогеназами живых клеток. Всего в контрольных и экспериментальных группах было проанализировано от 11 до 97 образцов. В каждом образце было по 20 десятисуточных животных.

### Облучение пучками протонов

Острое облучение родительского поколения ( $F_0$ ) *D. magna* проводили на протонном комплексе «Прометейс» в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия) сканирующим пучком протонов (энергия 150 МэВ), покрывающего зону  $65 \times 70$  мм с равномерностью 99 %. Размер одиночного пучка составлял  $7,1 \times 6,4$  мм. Длительность вывода пучка – 150 мс, пауза между циклами – 1,8 с. Исследование проведено для варианта протонного облучения с пиком Брэгга, находящимся за пределами тест-объекта («прострельное» облучение).

### Схема эксперимента

Односуточных *D. magna* из третьего помета отбирали в эксперимент и помещали в культуральную воду, распределив на следующие группы: контроль; облучение – 3, 10 и 30 Гр; наночастицы (НЧ); НЧ + 3 Гр; НЧ + 10 Гр и НЧ + 30 Гр.

*D. magna* из контрольной группы не подвергали воздействию исследуемых факторов и до 21-суточного возраста культивировали поодиночно в 50 мл культуральной среды в стеклянных лабораторных стаканах в условиях климатостата для анализа выживаемости и плодовитости. Для облучения протонами односуточ-

ных животных соответствующих групп переносили в пластиковые контейнеры с 20 мл культуральной воды. Облучение в дозах 3–30 Гр занимало от 15 до 30 мин. После облучения животных рассаживали поодиночно в стеклянные лабораторные стаканы с 50 мл и культивировали до 21-суточного возраста в условиях климатостата. В растворе АиНЧ животных выдерживали 24 ч, затем поодиночно рассаживали в лабораторные стаканы для дальнейшего наблюдения за выживаемостью и плодовитостью. В экспериментальных группах, где проводили анализ сочетанного действия облучения и НЧ, манипуляции выполняли в последовательности, прописанной в схеме эксперимента.

Биологические показатели (выживаемость, плодовитость и цитотоксичность) оценивали в двух последовательных поколениях ( $F_0$ ) и ( $F_1$ ). Воздействию подвергали только животных родительского поколения ( $F_0$ ). В первом поколении ( $F_1$ ) исследовали трансгенерационные эффекты.

### Статистический анализ

Анализ динамики выживаемости проводили методом Каплана–Мейера. Сравнение проводили пермутационным омнибус-тестом KONP [13] в программе R с поправкой на множественное сравнение тестом Стила. Для анализа плодовитости и цитотоксичности использовали непараметрические критерии Крускала–Уоллиса для нескольких групп сравнения и Манна–Уитни для парных сравнений с поправкой Стила.

### Результаты и обсуждение

#### Выживаемость *Daphnia magna* в родительском ( $F_0$ ) и первом ( $F_1$ ) поколениях

На рис. 1 показана динамика выживаемости *D. magna* в контроле и после облучения пучками протонов, а так-

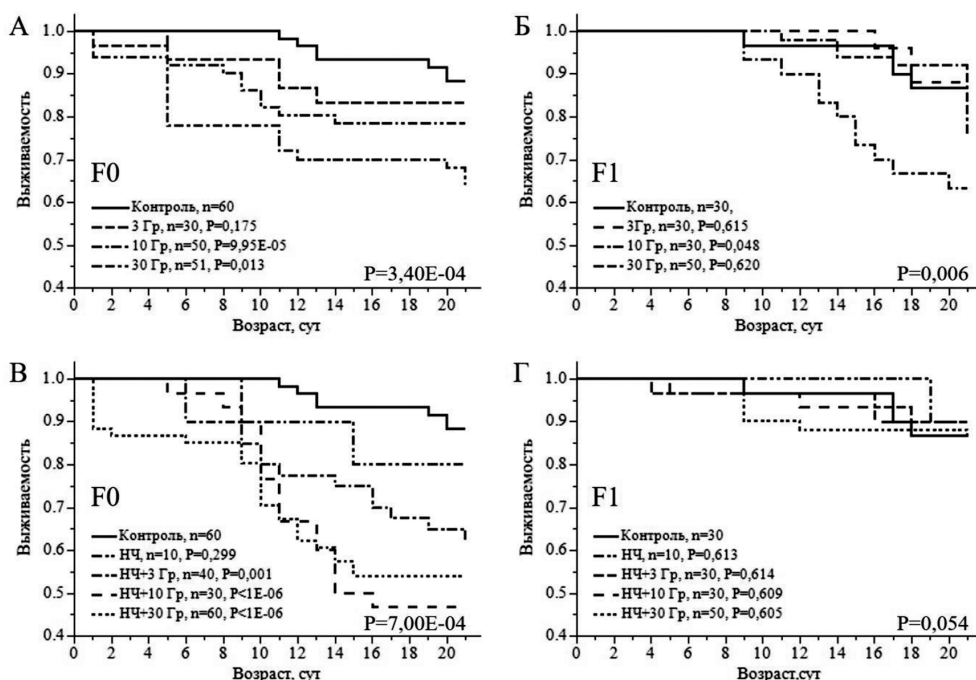


Рис. 1. Доля выживших *Daphnia magna* в контроле и после облучения пучками протонов в дозах 3, 10 и 30 Гр (А, Б), а также при взаимодействии облучения с наночастицами (НЧ) золота (В, Г) в родительском ( $F_0$ ) и первом поколениях ( $F_1$ ). На графиках показаны скорректированные тестом Стила вероятности ( $p$ ) отличия от контроля и исходные размеры выборки ( $n$ ) для всех групп, а также вероятности по всей выборке

Fig. 1. The proportion of *Daphnia magna* survivors in the control and after irradiation with proton beams at doses of 3, 10 and 30 Gy (A, B), as well as during the interaction of irradiation with gold nanoparticles (НЧ) in the parent ( $F_0$ ) and first generations ( $F_1$ ). The graphs show the probabilities adjusted by the Steele test ( $p$ ) of differences from the control and the initial sample sizes ( $n$ ) for all groups, as well as probabilities for the entire sample



же при взаимодействии с НЧ золота в двух поколениях. Из рис. 1А видно, что выживаемость экспериментальных *D. magna* к 21-суточному возрасту снижалась на 5–28,3 % при облучении в дозах 3–30 Гр. Трансгенерационный эффект облучения не наблюдали (рис. 1Б). НЧ в концентрации 10 мкг/мл снижали выживаемость не более чем на 8 % (рис. 1В). Согласно данным из литературы, полулетальная концентрация AuНЧ для *D. magna* составляет около 65–75 мкг/мл [14]. AuНЧ усиливали эффект облучения протонами примерно в 1,35 раз при их сочетанном действии на животных (рис. 1В,  $p = 0,001$  и  $10^{-6}$ ). Эффект взаимодействия нивелировался в первом поколении (рис. 1Г). Согласно проведенному анализу, в контрольных выборках животных из родительского и первого поколений значимых отличий в выживаемости не обнаружено ( $p = 0,345$ ).

В табл. 1 представлены результаты по оценке вклада облучения, НЧ и их взаимодействия в изменение выживаемости *D. magna* к 21-суточному возрасту в родительском ( $F_0$ ) и первом ( $F_1$ ) поколениях. Облучение в дозе 30 Гр приводило к снижению выживаемости на грани статистической значимости с учётом поправки на множественное сравнение ( $p = 0,013$ ). Сочетанное действие облучения с наночастицами золота вызывало значимое усиление эффекта уже при дозе облучения протонами 10 Гр ( $p = 1E-06$ ).

Данные по негативному действию облучения согласуются с результатами исследований, проведенных на позвоночных животных. При облучении мышей линии Balb/C пучками протонов в дозах 10 – 100 Гр (45 МэВ) «в простреле» выявлена гибель клеток опухоли СТ26 у 10–25 % животных с усилением эффекта до 50–100 % при воздействии AuНЧ [15]. Введение НЧ перед облучением в дозах 5–50 Гр задерживало развитие рака молочной и предстательной железы, плоскоклеточного рака головы и шеи, ортотипической глиомы и глиобластомы, фибро- и глиосаркомы, способствовало снижению роста опухолей, уменьшению их размера, а также увеличивало продолжительность жизни подопытных крыс [9]. Комбинированное действие AuНЧ (10 мкг/мл, 50 нм, 4 ч перед облучением) и протонов (6 Гр, 200 МэВ) приводило к усилению гибели клеток линии СНО-К1 [16]. В исследовании [14] наблюдали снижение на 40 % выживаемости клеток линии А431 при комбинированном действии AuНЧ (0,05 мг/мл) и облучения протонами с ЛПЭ 25 кэВ/мкм. В цитируемых исследованиях обнаружено накопление НЧ клетками опухоли и формирование активных радикалов при взаимодействии частиц с протонами за счет усиления радиолитической воды. Хорошо известно, что излучение протонов нарушает пролиферацию клеток, снижая их количество в фазах G1/S и увеличивая в фазах G2/M клеточного цикла.

### Плодовитость *Daphnia magna* в родительском ( $F_0$ ) и первом поколении ( $F_1$ )

Плодовитость оценивали по количеству новорожденных *D. magna* на помет в каждой экспериментальной и контрольной группе в двух последовательных поколениях к 21-суточному возрасту животных.

В табл. 2 приведены медианные значения анализируемой выборки к 21-суточному возрасту и значимость отличия показателей от контроля по критерию Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение. Согласно полученным данным, в контрольных выборках животных из родительского и первого поколений значимых отличий в плодовитости не обнаружено ( $p = 0,989$ ). *D. magna* начали откладывать яйца в 9-суточном возрас-

Таблица 1

Вклад облучения, наночастиц золота (НЧ) и их взаимодействия в наблюдаемый эффект в поколениях *D. magna*  
The contribution of irradiation, gold nanoparticles and their interactions to the observed effect in *D. magna* generations

Фактор	$p^*$		
	Выживаемость	Плодовитость	Цитотоксичность
Родительское поколение, $F_0$			
НЧ + Облучение 3 Гр	0,215**	0,165**	<b>5,27</b> ×10 <sup>-6**</sup>
Облучение 3 Гр	0,376	0,371	1,000
НЧ	1,000	0,183	<b>1,22</b> ×10 <sup>-5</sup>
НЧ + Облучение 10 Гр	<b>0,002</b> **	0,247**	<b>2,94</b> ×10 <sup>-6</sup>
Облучение 10 Гр	<b>0,018</b>	0,425	0,093
НЧ	0,150	0,242	<b>1,08</b> ×10 <sup>-5</sup>
НЧ + Облучение 30 Гр	0,066**	0,169**	<b>6,74</b> ×10 <sup>-7</sup>
Облучение 30 Гр	0,162	0,247	0,204
НЧ	0,314	0,279	<b>1,58</b> ×10 <sup>-5</sup>
Первое поколение, $F_1$			
НЧ + Облучение 3 Гр	0,168**	<b>0,008</b> **	0,056**
Облучение 3 Гр	0,322	0,757	0,575
НЧ	0,316	<b>0,022</b>	0,243
НЧ + Облучение 10 Гр	0,162**	<b>0,005</b> **	0,111**
Облучение 10 Гр	0,326	0,828	0,903
НЧ	0,306	<b>0,001</b>	0,094
НЧ + Облучение 30 Гр	0,159**	<b>0,002</b> **	0,066**
Облучение 30 Гр	0,324	<b>0,042</b>	0,359
НЧ	0,320	0,167	0,392

Примечание: \* – по критерию Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение; \*\* – тест Крускала–Уоллиса для трех групп сравнения. Здесь и далее жирным шрифтом выделены значимые отличия от соответствующего контроля

Таблица 2

Эффект облучения протонами и воздействие наночастиц золота на плодовитость *D. magna* в родительском ( $F_0$ ) и первом ( $F_1$ ) поколениях  
The effect of proton irradiation and gold nanoparticles on the fertility of *D. magna* in the parental ( $F_0$ ) and first ( $F_1$ ) generations

Фактор	Размер выборки	Медиана (мр)*, особей	$p^*$	$p^{***}$
Родительское поколение, $F_0$ , $p^{****} = 5,98 \times 10^{-5}$				
Контроль, К	25	11,50 (6,83)	–	–
Облучение, 3 Гр	17	7,33 (5,50)	<b>0,002</b>	<b>0,045</b>
Облучение, 10 Гр	21	7,00 (5,33)	<b>0,001</b>	<b>0,021</b>
Облучение, 30 Гр	21	7,00 (4,17)	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>
Наночастицы, 10 мкг/мл	5	5,00 (6,34)	<b>0,003</b>	0,102
НЧ + 3 Гр	17	9,60 (4,26)	0,052	0,252
НЧ + 10 Гр	17	8,00 (6,00)	<b>0,028</b>	0,227
НЧ + 30 Гр	25	9,00 (4,34)	<b>0,008</b>	<b>0,038</b>
Первое поколение, $F_1$ , $p^{****} = 7,86 \times 10^{-5}$				
Контроль, К	19	14,00 (8,67)	–	–
Облучение, 3 Гр	20	9,00 (4,25)	0,055	0,143
Облучение, 10 Гр	21	7,33 (2,67)	<b>0,005</b>	<b>0,044</b>
Облучение, 30 Гр	28	6,00 (5,00)	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
Наночастицы, 10 мкг/мл	10	16,38 (5,00)	0,219	0,847
НЧ + 3 Гр	19	10,00 (6,20)	0,108	0,386
НЧ + 10 Гр	20	6,75 (4,83)	<b>0,002</b>	<b>0,012</b>
НЧ + 30 Гр	19	10,00 (11,54)	<b>0,045</b>	0,735

Примечание: \* – межквартильный размах; \*\* – тест Манна–Уитни; \*\*\* – поправка на множественное сравнение; \*\*\*\* – тест Крускала–Уоллиса

те и реализовали 3–4 помета в течение периода наблюдения. Поскольку воздействие ионизирующего излучения ставило под угрозу жизнеспособность, мы анализировали плодовитость животных, которые дожили до конца эксперимента. Негативное влияние облучения протонами в дозах 10 и 30 Гр на плодовитость наблюдали во всех исследуемых поколениях.

Ранее нами было обнаружено негативное влияние родительского  $\gamma$ -облучения на размер помета *D. magna*, причем показатель был очень близок к таковому для интегральной фертильности, оцениваемой как количество новорожденных на самку. Плодовитость в  $F_0$  и  $F_1$  снижалась при дозе 100 мГр и выше [17]. Из литературы известно, что острое  $\gamma$ -облучение в высоких дозах значительно уменьшает количество яиц, продуцируемых почвенным беспозвоночным *Folsomia candida* [18] и морским веслоногим *Paracyclops nana* [19]. Облучение протонами в дозе 100 Гр не влияло на выживаемость тихоходок, но снижало количество и жизнеспособность отложенных яиц [20]. Уменьшение количества новорожденных на помет в нашем эксперименте, как и в эксперименте с  $\gamma$ -квантами, может быть объяснено цитотоксическим действием облучения протонами на половые клетки. Хотя облученные односущные *D. magna* еще не отложили яйца [21], их первичные половые клетки были поражены, что может поставить под угрозу выживание особей либо их способность формировать яйца. На модели нематоды *Caenorhabditis elegans* описаны трансгенерационные эффекты снижения плодовитости после облучения протонами в дозе 10 Гр, вызванные повреждением гонад, разрывами ДНК, окислительным стрессом и эпигенетическими нарушениями, сохраняющимися в двух последовательных поколениях [22].

Из литературы известно, что облучение протонами вне пика Брега может оказывать негативное действие на фертильность пациентов после лучевой терапии, вызывая олигоспермию, повышение рН, снижение подвижности и аномальный вид сперматозоидов [23]. Согласно сведениям из литературы, лучевая терапия оказывает негативное влияние на функцию яичников в виде атрофии и уменьшения запасов фолликулов [24]. Это, по мнению авторов цитируемых работ, может привести к нарушению выработки гормонов яичниками, дисфункции матки из-за недостаточного воздействия эстрогена, ранней менопаузы и бесплодию, что и обнаружено в модельных экспериментах на позвоночных и у пациенток с раковыми опухолями в области таза.

Как показано в исследованиях на позвоночных и беспозвоночных животных, развивающиеся эмбрионы более чувствительны к облучению, чем взрослые особи [18, 21, 25]. В этом отношении могут представлять интерес результаты раздельного и сочетанного с протонами действия AuНЧ в нашем эксперименте. Из табл. 2 видно, что AuНЧ снижают плодовитость экспериментальных животных родительского поколения в 1,75 раз ( $p = 0,102$ ), а облучение в дозе 30 Гр – в 1,45 раз ( $p = 0,007$ ). Обнаружен трансгенерационный эффект облучения на исследуемый параметр плодовитости при облучении в дозах 10 и 30 Гр ( $p = 0,044$  и  $0,002$  соответственно).

Анализ вклада излучения, НЧ и их взаимодействия, рассчитанный тестом Крускала–Уоллиса, показал, что раздельное действие факторов не вносит вклад в изменение размера пометов в родительском поколении (табл. 1). Как известно из наших ранних исследований, размер помета не является чувствительным к облучению показателем [17], но он в целом характеризует репродуктивное состояние популяции. В данном исследовании обнаружен трансгенерационный эффект взаимодействия об-

лучения с НЧ во всех исследуемых дозах в первом поколении животных. Как видно из табл. 1, при облучении в дозах 3 и 10 Гр основной вклад в суммарный эффект вносили НЧ, а при дозе 30 Гр – протоны.

### Цитотоксический эффект действия на *Daphnia magna* исследуемых факторов в родительском ( $F_0$ ) и первом поколении ( $F_1$ )

В табл. 3 приведены результаты анализа МТТ-показателя, характеризующего цитотоксическое действие исследуемых факторов. Медианные значения (М) приведены в единицах оптической плотности (ОП). Парное сравнение с контролем проведено по критерию Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение. Из табл. 3 видно, что контроли в поколении ( $F_0$ ) и ( $F_1$ ) гомогенны ( $p = 0,999$ ). Анализ вклада действующих факторов в формирование эффекта в клетках *D. magna* показал, что облучение вызывает цитотоксический эффект, AuНЧ не оказывают цитотоксического действия ( $p = 0,324$ ), но значительно усиливают негативный эффект облучения протонами ( $p \sim 0,001$ ). В первом поколении трансгенерационный эффект взаимодействия факторов не обнаружен.

Из литературы известно, что радиосенсибилизация НЧ определяется образованием и пространственно-временным распределением свободных радикалов, которые появляются в биохимических процессах [26]. Золото ( $Z = 79$ ) является биосовместимым и химически инертным металлом, при этом поверхность AuНЧ электронно-активна. При взаимодействии золота с кислородом образуется супероксид, который может привести к дисмутации. Основными биологическими механизмами ответной реакции клеток на радиосенсибилизацию AuНЧ являются выработка активных форм кислорода (АФК),

Таблица 3

Влияние облучения протонами и действие наночастиц золота на изменение МТТ-показателя в клетках *Daphnia magna* в родительском ( $F_0$ ) и первом ( $F_1$ ) поколениях

The effect of proton irradiation and gold nanoparticles on the change in the MTT index in *Daphnia magna* cells in the parental ( $F_0$ ) and first ( $F_1$ ) generations

Фактор	Количество образцов <sup>++</sup>	Медиана (мр)*, усл.ед.	$p^{**}$	$p^{***}$
Родительское поколение, $F_0$ , $p^{****} = 8,35 \times 10^{-12}$				
Контроль, К	29	0,367(0,362)	–	–
Облучение, 3 Гр	36	0,234(0,096)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Облучение, 10 Гр	30	0,282(0,204)	<b>0,037</b>	0,200
Облучение, 30 Гр	47	0,215(0,088)	<b><math>2,06 \times 10^{-5}</math></b>	<b>0,001</b>
Наночастицы, 10 мкг/мл	11	0,473(0,132)	0,056	0,283
НЧ + 3 Гр	20	0,231(0,097)	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
НЧ + 10 Гр	30	0,212(0,065)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
НЧ + 30 Гр	25	0,173(0,122)	<b><math>3,37 \times 10^{-5}</math></b>	<b>0,001</b>
Контроль, $F_1$	27	0,330(0,208)	0,658	0,999
Первое поколение, $F_1$ , $p^{****} = 7,90 \times 10^{-5}$				
Контроль, К	27	0,330(0,208)	–	–
Облучение, 3 Гр	27	0,222(0,101)	<b>0,004</b>	<b>0,022</b>
Облучение, 10 Гр	21	0,257(0,135)	0,090	0,392
Облучение, 30 Гр	50	0,238(0,158)	<b>0,002</b>	<b>0,012</b>
Наночастицы, 10 мкг/мл	6	0,402(0,229)	0,401	0,942
НЧ + 3 Гр	20	0,257(0,184)	0,121	0,491
НЧ + 10 Гр	29	0,233(0,123)	<b>0,019</b>	0,104
НЧ + 30 Гр	21	0,293(0,256)	0,258	0,834

Примечание: \* – межквартильный размах; \*\* – тест Манна–Уитни; \*\*\* – поправка на множественное сравнение; \*\*\*\* – тест Крускала–Уоллиса; ++ – в каждом образце по 20 особей

окислительный стресс и индукция повреждений ДНК [27]. Повышение уровня АФК при облучении протонами мышей в дозе 10 Гр было на фоне АuНЧ на 12–36 % выше, чем при раздельном облучении [15]. При этом терапевтическая концентрация АuНЧ, которая приводила к 100 %-ному лизису злокачественных клеток при дозе ионизирующего излучения 30 Гр, составляла 41 мкг Аu/г ткани. Авторы сделали вывод об увеличении дозы облучения на опухоль за счет вторичного облучения, индуцированного взаимодействием с НЧ. При сочетании действия облучения и НЧ выживаемость мышей с перевитой опухолью за год составила 58–100 % по сравнению с 11–13 %-й выживаемостью при использовании только терапии протонами. Методом конфокальной микроскопии было установлено, что поглощенные АuНЧ повышали образование АФК в кишечнике *D. magna*, на что указывала ярко-зеленая флуоресценция в цитоплазме энтероцитов после 24-часового воздействия НЧ [28].

Согласно приведенным в табл. 1 данным, совместное действие облучения протонами в дозах 3–30 Гр и АuНЧ, проанализированное тестом Крускала–Уоллиса, оказывало значимое цитотоксическое воздействие на животных. При этом НЧ вносили основной вклад в цитотоксический эффект, оцененный тестом Манна–Уитни с поправкой на множественное сравнение. Трансгенерационный цитотоксический эффект в первом поколении не обнаружен.

### Заключение

Проведенное нами исследование показало, что однократное воздействие АuНЧ усиливает поражающий эффект острого облучения протонами у модельного беспозвоночного *D. magna* по критерию выживаемости в 1,35 раз. В первом поколении при отсутствии повторного воздействия жизнеспособность животных восстанавливается.

Возможным механизмом повышения радиочувствительности является создание условий для реализации цитотоксического эффекта, вызванного облучением, что обнаружено в наших экспериментах. Известно, что комплексные биологические процессы, лежащие в основе сенсibilизирующего взаимодействия НЧ и облучения, включают в себя окислительный стресс, остановку клеточного цикла, ингибирование репарации ДНК и др. [26]. Для лучшего понимания механизмов действия НЧ необходим анализ молекулярных реакций, лежащих в основе выработки активных форм кислорода, а также анализ экспрессии генов, связанных с антиоксидантной системой. Использование данного подхода может предоставить дополнительную информацию о потенциальных механизмах токсичности НЧ в сочетании с облучением для экосистемы, а также в биомедицинских целях, что будет являться темой отдельного сообщения.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований на позвоночных животных, проанализированных в цитируемых статьях, а также в обзорной статье [1] при взаимодействии протонов с НЧ тяжелых металлов, в том числе золота. Сопоставление результатов может указывать на универсальный механизм цитотоксического действия облучения протонами как на беспозвоночных, так и позвоночных животных, включая человека, а также на возможность применения АuНЧ в качестве радиосенсibilизаторов для усиления эффекта облучения в бинарных технологиях протонной терапии.

### Благодарности

Авторы благодарят сотрудника лаборатории «Бионауфотоники» НИЯУ МИФИ Шахова П.В. за синтез НЧ и аспирантку Савину Н.Б. за помощь в культивировании тест-организма.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Бушманов А.Ю., Шейно И.Н., Липенгольц А.А., Соловьев А.Н., Корякин С.Н. Перспективы применения комбинированных технологий в протонной терапии злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64, № 3. С. 11–18 [Bushmanov AYu, Sheino IN, Lipengolts AA, Soloviev AN, Koryakin SN. Prospects of Proton Therapy Combined Technologies in the Treatment of Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):11–18 (In Russ.)]. DOI: 10.12737/article\_5cf237bf846b67.57514871
2. Peukert D, Kempson I, Douglass M, Bezak E. Gold Nanoparticle Enhanced Proton Therapy: a Monte Carlo Simulation of the Effects of Proton Energy, Nanoparticle Size, Coating Material, and Coating Thickness on Dose and Radiolysis Yield. Med Phys. 2020; 47(2):651–661. DOI: 10.1002/mp.13923. PMID: 31725910
3. Benn TM, Westerhoff P. Nanoparticle Silver Released into Water from Commercially Available Sock Fabrics. Environ Sci Technol. 2008;42(11):4133–9. Erratum in: Environ Sci Technol. 2008; 42(18):7025–6. DOI: 10.1021/es7032718. PMID: 18589977
4. Petersen EJ, Pinto RA, Mai DJ, Landrum PF, Weber WJ Jr. Influence of Polyethyleneimine Graftings of Multi-Walled Carbon Nanotubes on their Accumulation and Elimination by and Toxicity to *Daphnia Magna*. Environ Sci Technol. 2011;45(3):1133–8. DOI: 10.1021/es1030239. PMID: 21182278
5. Baun A, Hartmann NB, Grieger K, Kusk KO. Ecotoxicity of Engineered Nanoparticles to Aquatic Invertebrates: a Brief Review and Recommendations for Future Toxicity Testing. Ecotoxicology. 2008;17(5):387–95. DOI: 10.1007/s10646-008-0208-y. PMID: 18425578
6. Fuller N., Lerebours A., Smith J.T., Ford A.T. The Biological Effects of Ionising Radiation on Crustaceans: a Review. Aquat. Toxicol. 2015;167:55–67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquatox.2015.07.013>
7. Feswick A, Griffitt RJ, Siebein K, Barber DS. Uptake, Retention and Internalization of Quantum Dots in *Daphnia* is Influenced by Particle Surface Functionalization. Aquat Toxicol. 2013;130–131:210–8. DOI: 10.1016/j.aquatox.2013.01.002. PMID: 23419536
8. Liu A, Ye B. Application of Gold Nanoparticles in Biomedical Researches and Diagnosis. Clin Lab. 2013;59(1-2):23–36. PMID: 23505903
9. Финогенова Ю.А., Липенгольц А.А., Скрибицкий В.А., Шпакова К.Е., Смирнова А.В., Скрибицкая А.В., Сычева Н.Н., Григорьева Е.Ю. Металлосодержащие наноразмерные радиосенсibilизаторы для лучевой терапии злокачественных новообразований // Медицинская физика, 2023. № 3. С. 70–86 [Finogenova YA, Lipengolts AA, Skribitskiy VA, Shpakova KE, Smirnova AV, Skribitskaya AV, Sycheva NN, Grigorieva EY. Metal Nanoparticles as Radiosensitizers for Cancer Radiotherapy in Vivo. Meditsinskaya Fizika = Medical Physics, 2023;3:70–86 (In Russ.)]. DOI: 10.52775/1810-200x-2023-99-3-70-86
10. Скрибицкий В.А., Позднякова Н.В., Липенгольц А.А., Попов А.А., Тихоновский Г.В., Финогенова Ю.А., Смирнова А.В., Григорьева Е.Ю. Спектрофотометрический метод оценки размера и концентрации лазерно-аблированных золотых наночастиц // Биофизика. 2022. Т. 67, № 1. С. 30–36 [Skribitskiy VA, Pozdnyakova NV, Lipengolts AA, Popov AA, Tikhonovskiy GV, Finogenova YuA, Smirnova AV, Grigorieva EYu. A Spectrophotometric Method for Evaluation of Size and Concentration of Laser Ablated Gold Nanoparticles. Bio-



- fizika* = Biophysics. 67(1):30–36 (In Russ.)). DOI: 10.31857/S0006302922010045.
11. Test Guideline. Daphnia Magna Reproduction Test. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Paris, OECD Publ., 2012. No. 211. P. 26. <http://dx.doi.org/10.1787/20745761>.
  12. Cancer Cell Culture. Methods and Protocols / Ed. I.A.Cree. New York, Dordrecht, Heidelberg, London, Springer, Human Press, 2011. P. 237–244.
  13. Gorfine M, Schlesinger M, Hsu L. K-Sample Omnibus Non-Proportional Hazards Tests Based on Right-Censored Data. Stat Methods Med Res. 2020;29(10):2830–2850. doi: 10.1177/0962280220907355
  14. Li S, Penninckx S, Karmani L, Heuskin AC, Watillon K, Marega R, Zola J, Corvaglia V, Genard G, Gallez B, Feron O, Martinive P, Bonifazi D, Michiels C, Lucas S. LET-Dependent Radiosensitization Effects of Gold Nanoparticles for Proton Irradiation. Nanotechnology. 2016;27(45):455101. Epub 2016 Oct 3. DOI: 10.1088/0957-4484/27/45/455101. PMID: 27694702
  15. Kim JK, Seo SJ, Kim HT, Kim KH, Chung MH, Kim KR, et al. Enhanced Proton Treatment in Mouse Tumors Through Proton Irradiated Nanoradiator Effects on Metallic Nanoparticles. Phys Med Biol. 2012;57(24):8309–23. DOI: 10.1088/0031-9155/57/24/8309
  16. Cunningham C, de Kock M, Engelbrecht M, Miles X, Slabbert J, Vandevoorde C. Radiosensitization Effect of Gold Nanoparticles in Proton Therapy. Front Public Health. 2021;9:699822. DOI: 10.3389/fpubh.2021.699822. PMID: 34395371; PMCID: PMC8358148
  17. Sarapultseva EI, Dubrova YE. The Long-Term Effects of Acute Exposure to Ionising Radiation on Survival and Fertility in Daphnia Magna. Environ Res. 2016;150:138–143. doi: 10.1016/j.envres.2016.05.046. PMID: 27288911.
  18. Nakamori T, Yoshida S, Kubota Y, Ban-nai T, Kaneko N, Hasegawa M, Itoh R. Effects of Acute Gamma Irradiation on Folsomia Candida (Collembola) in a Standard Test. Ecotoxicol Environ Saf. 2008;71(2):590–6. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2007.10.029. PMID: 18155145
  19. Won EJ, Lee JS. Gamma Radiation Induces Growth Retardation, Impaired Egg Production, and Oxidative Stress in the Marine Copepod Paracyclopina Nana. Aquat Toxicol. 2014;150:17–26. DOI: 10.1016/j.aquatox.2014.02.010. PMID: 24632311
  20. Jönsson K.I. Radiation Tolerance in Tardigrades: Current Knowledge and Potential Applications in Medicine. Cancers 2019;11(9):1333; <https://doi.org/10.3390/cancers11091333>.
  21. Dubrova YE, Sarapultseva EI. Radiation-Induced Transgenerational Effects in Animals. Int J Radiat Biol. 2022;98(6):1047–1053. DOI: 10.1080/09553002.2020.1793027. PMID: 32658553.
  22. Min H, Sung M, Son M, Kawasaki I, Shim YH. Transgenerational Effects of Proton Beam Irradiation on Caenorhabditis Elegans Germline Apoptosis. Biochem Biophys Res Commun. 2017;490(3):608–615. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.085. PMID: 28630005.
  23. Hoppe BS, Harris S, Rhoton-Vlasak A, Bryant C, Morris CG, Dagan R, Nichols RC, Mendenhall WM, Henderson RH, Li Z, Mendenhall NP. Sperm Preservation and Neutron Contamination Following Proton Therapy for Prostate Cancer Study. Acta Oncol. 2017;56(1):17–20. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1205219. PMID: 27420031
  24. Wo JY, Viswanathan AN. The Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes in Female Cancer Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;73:1304–1312. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.016.
  25. Streffer C, Shore R, Konermann G, Meadows A, Uma Devi P, Preston Withers J, Holm LE, Stather J, Mabuchi K, H R. Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). A Report of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP. 2003;33(1-2):5–206. PMID: 12963090.
  26. Falk M. Nanodiamonds and Nanoparticles as Tumor Cell Radiosensitizers-Promising Results but an Obscure Mechanism of Action. Ann Transl Med. 2017;5(1):18. DOI: 10.21037/atm.2016.12.62. PMID: 28164103; PMCID: PMC5253274
  27. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kalef-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold Nanoparticles Enhance the Radiation Therapy of a Murine Squamous Cell Carcinoma. Phys Med Biol. 2010;55(11):3045–59. DOI: 10.1088/0031-9155/55/11/004. PMID: 20463371
  28. Ates M, Danabas D, Ertit Tastan B, Unal I, Cicek Cimen IC, Aksu O, Kutlu B, Arslan Z. Assessment of Oxidative Stress on Artemia salina and Daphnia magna After Exposure to Zn and ZnO Nanoparticles. Bull Environ Contam Toxicol. 2020; 104(2):206–214. doi: 10.1007/s00128-019-02751-6. PMID: 31748865.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 23-24-10041. Облучение осуществлено на оборудовании ЦКП «Радиологические и клеточные технологии» ФГБУ «НМИЦ радиология» Минздрава России.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.03.2024. Принята к публикации: 25.04.2024.

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

**Financing.** The work was carried out with the financial support of the Russian Academy of Sciences within the framework of scientific project No. 23-24-10041. The irradiation was carried out on the equipment of the Central Research Center «Radiological and Cellular Technologies» of the Federal State Budgetary Institution «NMIС Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

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

**Article received:** 20.03.2024. Accepted for publication: 25.04.2024.

Д.В. Молодцова, Н.Ю. Воробьева, Л.И. Яшкина, Т.М. Трубченкова, Д.В. Гурьев, А.Н. Осипов

## ПОВЫШЕННАЯ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КЛЕТОК НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЦИСПЛАТИНА

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

Контактное лицо: Дарья Викторовна Молодцова, e-mail: dmolodtsova@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценка радиочувствительности клеток немелкоклеточного рака легкого человека (НМРЛ), выживших и давших устойчивый рост после воздействия цисплатина.

**Материал и методы:** В работе использовали клеточную линию НМРЛ А549, которую подвергали четырехкратному воздействию цисплатина в концентрации 2,5 мкг/мл для получения клеточной популяции, выживающей и дающей устойчивый рост после воздействия цисплатина, далее клетки А549Рt. Облучение клеток проводили на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (Россия) при мощности дозы 0,85 Гр/мин. Оценка клеточной гибели проводили с помощью проточной цитометрии. Для анализа эффективности репарации ДНК от двуниевых разрывов (ДР) использовали количественную оценку фокусов белков-маркеров ДР ДНК  $\gamma$ H2AX и 53BP1.

**Результаты:** Выжившие и давшие устойчивый рост после воздействия цисплатина клетки НМРЛ А549Рt характеризуется пониженной активацией апоптоза и образованием меньшего количества 53BP1 в ответ на дополнительное воздействие цисплатина по сравнению с исходными клетками А549. А549Рt также проявляют резистентность к воздействию рентгеновского излучения, проявляющуюся в снижении количественного выхода фокусов белков-маркеров ДР ДНК  $\gamma$ H2AX и 53BP1.

**Заключение:** Выявленная в ходе работы резистентность клеток А549Рt к воздействию ионизирующего излучения может существенно снижать эффективность неадьювантной химиолучевой терапии злокачественных новообразований. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению детальных клеточно-молекулярных механизмов приобретённой в ходе химиотерапии устойчивости выживших клеток к лучевой терапии. В будущем это позволит увеличить эффективность лечения злокачественных новообразований и избежать рецидивов.

**Ключевые слова:**  $\gamma$ H2AX, 53BP1, радиорезистентность, остаточные фокусы, двуниевые разрывы ДНК, рентгеновское излучение, цисплатин

**Для цитирования:** Д.В. Молодцова, Н.Ю. Воробьева, Л.И. Яшкина, Т.М. Трубченкова, Д.В. Гурьев, Осипов А.Н. Повышенная радиорезистентность клеток немелкоклеточного рака легкого человека после воздействия цисплатина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 20–24. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-20-24

D.V. Molodtsova, N.Yu. Vorobyeva, L.I. Yashkina, T.M. Trubchenkova, D.V. Guryev, A.N. Osipov

## Increased Radioresistance of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Cisplatin Exposure

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

Contact person: D.V. Molodtsova, e-mail: dmolodtsova@gmail.com

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate radioresistance of human non-small cell lung cancer (NSCLC) cells that survived and showed sustained growth after exposure to cisplatin.

**Material and methods:** The work used the NSCLC cell line A549, which was exposed to cisplatin at a concentration of 2.5  $\mu$ g/ml four times to obtain a cell population that survives and produces stable growth after exposure to cisplatin, A549Pt. Cell irradiation was carried out on a RUB RUST-M1 X-ray biological installation (Russia) at a dose rate of 0.85 Gy/min. Cell death was assessed using flow cytometry. To analyze the effectiveness of DNA repair from double-strand breaks (DSBs), we used a quantitative assessment of the foci of DNA DSB marker proteins  $\gamma$ H2AX and 53BP1.

**Results:** A549Pt NSCLC cells that survived and grew robustly after exposure to cisplatin exhibited reduced activation of apoptosis and produced less 53BP1 in response to additional cisplatin exposure compared to parental A549 cells. A549Pt also exhibit resistance to X-ray radiation, manifested in a decrease in the quantitative yield of foci of DNA DSB marker proteins  $\gamma$ H2AX and 53BP1. The resistance of A549Pt cells to the effects of ionizing radiation, revealed in this work, can significantly reduce the effectiveness of neoadjuvant chemoradiation therapy for malignant neoplasms. Further research is needed to identify the detailed cellular and molecular mechanisms of the resistance of surviving cells to radiation therapy acquired during chemotherapy. In the future, this will increase the effectiveness of treatment of malignant neoplasms and avoid relapses.

**Keywords:**  $\gamma$ H2AX, 53BP1, radioresistance, residual foci, DNA double-strand breaks, X-ray irradiation, cisplatin

**For citation:** Molodtsova DV, Vorobyeva NYu, Yashkina LI, Trubchenkova TM, Guryev DV, Osipov AN. Increased Radioresistance of Human Non-Small Cell Lung Cancer Cells Surviving Cisplatin Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):20–24. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-20-24

## Введение

Химио-, лучевая и химиолучевая терапия на сегодняшний день являются одними из основных способов лечения злокачественных новообразований [1]. Однако гетерогенность клеточной популяции в опухолевой ткани является одним из важнейших препятствий их терапии с использованием химиопрепаратов и ионизирующего излучения. Гетерогенность опухолевых клеток по морфологическим и функциональным признакам (в том числе по чувствительности к радиационным и химическим воздействиям) является фундаментальным свойством злокачественных новообразований и определяет эффективность лечения злокачественных новообразований [2–4]. Присутствие резистентных клеток приводит к неудачам терапии злокачественных новообразований и рецидивам заболевания. Химиотерапия может проводиться одновременно или последовательно до (неoadъювантная) или после (адъювантная) основного лечения (хирургического вмешательства или лучевой терапии). При последовательной химиолучевой терапии неудача может быть связана с перекрестной резистентностью клеток как к радиационным, так и химическим воздействиям.

Радио- и химиорезистентность представляют собой два разных фенотипа, и их взаимодействие очень сложное: в некоторых случаях они обеспечивают защитные эффекты при последующей химиотерапевтической или радиационной терапии, а в других случаях усиливают повреждающие эффекты. Имеются данные о том, что химиорезистентные раковые клетки также становятся устойчивыми к воздействию ионизирующего излучения [5–10]. В клетках рака яичников перекрестной резистентности способствует повышенное содержание глутатиона, поскольку ингибирование глутатиона с помощью бутионинсульфоксимида сенситизирует цисплатин-резистентные клетки к воздействию ионизирующего излучения [6, 11]. Лучшая выживаемость клеток глиомы, устойчивых к цисплатину, после дополнительного облучения предполагает повышенную эффективность систем репарации ДНК в этих клетках [8]. В связи с вышеизложенным, характеристика и выявление молекулярно-клеточных особенностей химио- и радиорезистентных клеток различных опухолей является актуальной задачей современной онкологии.

Цель исследования – оценка радиочувствительности клеток немелкоклеточного рака легкого человека (НМРЛ), выживших и давших устойчивый рост после воздействия цисплатина.

Для оценки эффективности репарации ДНК использовали иммуноцитохимическую оценку остаточных (регистрируемых через 24 ч и большее время после облучения) фокусов белков маркеров ДР ДНК –  $\gamma$ H2AX и 53BP1. Считается, что наличие остаточных фокусов белков маркеров ДР ДНК свидетельствует о невозможности завершения процесса репарации ДНК и наличии летальных повреждений ДНК [12–14].

## Материал методы

### Культура клеток

В работе использовали клеточную линию НМРЛ A549 (ATCC CRM-CCL-185). Клетки культивировали в питательной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы (4,5 г/л) (ПанЭко, Россия) с алабил-глутамином, 25000 ед/фл пенициллина, 50 мг/фл стрептомицина (Биолот, Россия) и 10 % фетальной бычьей сыворотки (HyClone Cytiva, США). Культивирование клеток проводили в стандартных условиях CO<sub>2</sub>-инкубатора (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>, насыщенная влажность).

### Инкубация с цисплатином

Для получения выживших клеток исходные клетки четырехкратно инкубировали в среде, содержащей 2,5 мкг/мл цисплатина (Тева, Россия) в течение 1 часа (1 раз в неделю с перерывом в 6 суток) по аналогии с клиническим назначением с учетом свободной концентрации цисплатина в крови 2,25 мкг/мл при быстрой инфузии 40 мг/м<sup>2</sup> препарата 1 час [15]. После последней дозы клетки инкубировали до появления активно делящихся клеток, которые и характеризовали. Этим клеткам было присвоено условное название A549Pt. Для сравнительной оценки чувствительности к дополнительному воздействию цисплатина исходные клетки и A549Pt подвергали воздействию цисплатина в концентрации 2 или 4 мкг/мл в течение 24 ч.

### Облучение

Облучение клеток проводили на рентгеновской установке РУСТ-М1 (ООО «Диагностика-М», Москва, Россия), оснащенной двумя рентгеновскими излучателями, с мощностью дозы 0,85 Гр/мин (напряжение 200 кВ, анодный ток 2×5 мА и алюминиевый фильтр 1,5 мм).

### Иммуноцитохимия

Клетки фиксировали на покровных стеклах в 4 % параформальдегиде в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4) в течение 20 минут при комнатной температуре с последующим двойным промыванием фосфатно-солевым буфером (PBS) и пермеабиллизацией в 0,3 % тритоне-X100 (в фосфатно-солевом буфере, pH 7,4), дополненном 5 % сывороткой козы для блокирования неспецифического связывания антител в течение 60 мин. Затем клетки инкубировали в течение ночи при 4 °C с первичными моноклональными антителами кролика против  $\gamma$ H2AX (фосфо S139) (разведение 1:800, клон EP854(2)Y, Abcam, Waltham, MA, США) или первичными моноклональными антителами мыши против 53BP1 (разведение 1:400, клон BP13, Merck-Millipore, Берлингтон, Вирджиния, США) которые разводили в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина. После нескольких промываний в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4) клетки инкубировали в течение 1 ч со вторичными антителами IgG (H + L) козы против мыши, конъюгированными с Alexa Fluor 488 (разведение 1:1600; Abcam, Уолтем, Массачусетс, США) или козы против кролика конъюгированными с Alexa Fluor 488 (разведение 1:1600; Abcam, Уолтем, Массачусетс, США), разведенными в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), содержащем 1 % бычьего сывороточного альбумина. Затем покровные стекла несколько раз промывали в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4) и помещали на предметные стекла со средой ProLong Gold (Life Technologies, Карлсбад, США) с DAPI для окрашивания ДНК. Клетки визуализировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Nikon, Токио, Япония), оснащенного камерой высокого разрешения ProgRes MFcool (Jenoptik AG, Йена, Германия). Использовались наборы фильтров UV-2E/C (возбуждение 340–380 нм и эмиссия 435–485 нм), B-2E/C (возбуждение 465–495 нм и эмиссия 515–555 нм) и Y-2E/C (возбуждение 540–580 нм и эмиссия 600–660 нм). Для каждой точки данных было визуализировано в общей сложности 300–400 клеток. Фокусы подсчитывали вручную и с использованием программного обеспечения DARFI (<http://github.com/varnivey/darfi>).

### Проточная цитометрия

Для количественной оценки доли клеток на стадии раннего апоптоза и погибших клеток использовали ком-



мерческий набор «Vybrant Apoptosis Assay Kit #4» с YO-PRO-1 и йодистый пропилий (PI) для проточной цитометрии (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США; каталожный номер: V13243). К каждому 0,5 мл, содержащему  $5 \times 10^5$  клеток, добавляли 0,5 мкл исходного раствора YO-PRO-1 и 0,5 мкл исходного раствора PI. Клетки инкубировали на льду в течение 20–30 мин. Клетки анализировали с помощью проточной цитометрии (BD FACSCalibur, Becton Dickinson, Сан-Хосе, Калифорния, США) с использованием 488 нм лазера с регистрацией зеленой флуоресценции для YO-PRO-1 и красной для PI. В общей сложности для каждого образца получали 10000 событий, которые затем анализировали с помощью программного обеспечения FlowJo V10 (Becton Dickinson, Сан-Хосе, Калифорния, США).

### Статистический и математический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий выборок использовали t-критерий Стьюдента. Сравнение значимости различий угловых коэффициентов линейных уравнений для зависимостей доза–эффект проводили с использованием z-теста. Результаты исследований представлены как среднее арифметическое результатов трех независимых экспериментов  $\pm$  стандартная погрешность среднего ( $M \pm SEM$ ).

### Результаты и обсуждение

После 4-кратного воздействия цисплатина у выживших клеток наблюдалось изменение фенотипа: гигантские многоядерные клетки, которые оставались дормантными в течение двух недель. Площадь поверхности этих клеток была в несколько раз больше, чем у исходных клеток. Полагают, что формирование дормантных полиплоидных и многоядерных гигантских опухолевых клеток может быть одним из механизмов выживания опухолевых клеток после терапевтических воздействий [16, 17]. После двух недель появлялись активно делящиеся клетки, имеющие размер, сходный с исходными клетками, которые были использованы для дальнейшего анализа. Выжившие и давшие устойчивый рост после воздействия цисплатина клетки получили название A549Pt.

Для сравнительной оценки чувствительности исходных A549 и выживших A549Pt клеток к дополнительному воздействию цисплатина был проведен анализ клеточной гибели с помощью флуоресцентных красителей YO-PRO-1 и PI. Метод основан на свойствах флуоресцентного красителя ДНК YO-PRO-1 избирательно проникать через мембрану клеток на стадии раннего апоптоза, после чего клетки начинают флуоресцировать в зеленой области спектра [18, 19]. Добавление PI позволяет дифференцированно окрасить погибшие клетки (поздний апоптоз + некроз), флуоресцирующие после окраски в красной области спектра. Через мембрану живых клеток эти красители не проникают.

Через 24 ч после тестовой инкубации с цисплатином в концентрации 4 мкг/мл в клетках A549Pt доля клеток на стадии раннего апоптоза была статистически значимо меньше, чем в исходной клеточной линии (рис. 1). Однако анализ доли погибших клеток не выявил статистически значимых различий между клетками A549 и A549Pt при  $p=0,14$  (рис. 1), но отмечается тенденция к снижению доли погибших A549Pt клеток. Для окончательного заключения о формировании резистентности A549Pt клеток к цисплатину необходимы более тщательные

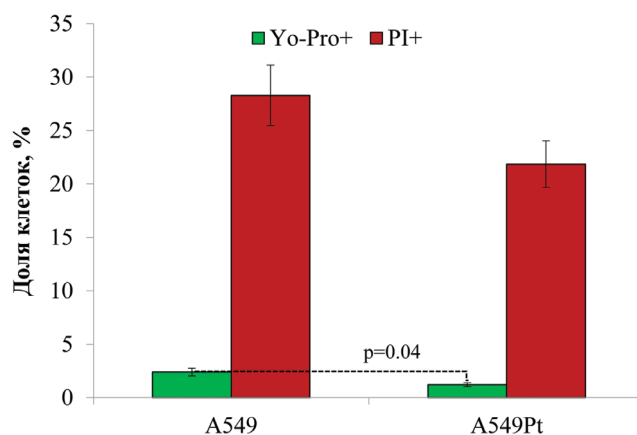


Рис. 1. Доля клеток A549 и A549Pt в стадии раннего апоптоза (YO-PRO-1+) и погибших (PI+) после воздействия цисплатина в концентрации 4 мкг/мл в течение 24 ч

Fig. 1. Proportion of A549 and A549Pt cells in the stage of early apoptosis (YO-PRO-1+) and dead (PI+) after exposure to cisplatin at a concentration of 4 µg/ml for 24 hours

исследования с использованием других концентраций цисплатина, времени инкубации и привлечением других методов оценки клеточной гибели, в том числе репродуктивной гибели с помощью клоногенного теста.

На рис. 2 представлены результаты оценки фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 в клетках A549 и A549Pt после 24 ч инкубации с цисплатином в дозе 2 мкг/мл. Показано, что количество фокусов  $\gamma$ H2AX в клетках A549 и A549Pt статистически значимо не различается (рис. 2). Здесь необходимо понимать, что фосфорилирование гистона H2AX осуществляется не только киназами ATM и DNA-PK, активируемыми в ответ на образование «истинных» ДР ДНК, но и киназой ATR, активируемой в ответ на появление фрагментов одностранных ДНК (ДР ДНК с «липкими» концами и одностранные участки ДНК, образующиеся в результате эксцизионной репарации нуклеотидов) [20, 21]. Поэтому количество фокусов  $\gamma$ H2AX отражает процесс репарации ДНК не только от ДР, но и от одностранных разрывов. Анализ количества фокусов более специфичного белка-маркера ДР ДНК 53BP1 выявил статистически значимое снижение их количества в клетках A549Pt по сравнению с исходными клетками A549 (рис. 2). Аналогичные результаты были получены

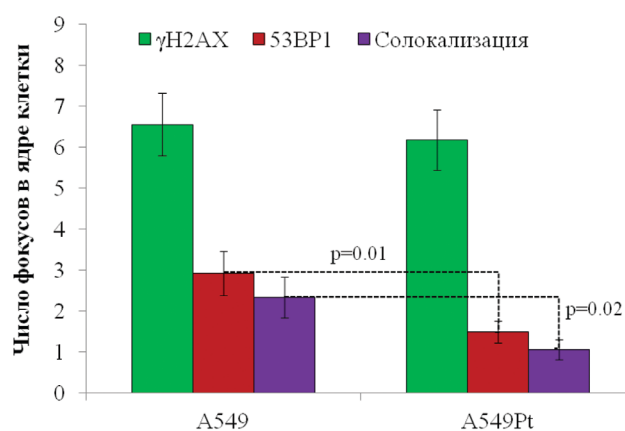


Рис. 2. Количество фокусов  $\gamma$ H2AX, 53BP1 и их солокализация в клетках A549 и A549Pt после инкубации с цисплатином в концентрации 2 мкг/мл в течение 24 ч

Fig. 2. Number of  $\gamma$ H2AX, 53BP1 foci and their colocalization in A549 and A549Pt cells after incubation with cisplatin at a concentration of 2 µg/ml for 24 hours

при анализе солокализации фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1. Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что в клетках A549Pt отмечается повышенная эффективность репарации ДР ДНК, но не о механизмах эксцизионной репарации нуклеотидов.

На следующем этапе работы была проведена оценка кросс-резистентности клеток A549 и A549Pt к тестируемому воздействию рентгеновского излучения. Для этого использовали анализ остаточных фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 через 24 ч после облучения в дозах 2, 4 и 6 Гр. Результаты исследования представлены на рис. 3. Было показано, что дозовые зависимости для количества остаточных фокусов  $\gamma$ H2AX могут быть фитированы линейными регрессионными уравнениями:  $y=0,97x+2,00$  ( $R^2=0,99$ ) и  $y=0,35x+1,64$  ( $R^2=0,65$ ), где  $y$  – количество фокусов, а  $x$  – доза в Гр, для клеток A549 и A549Pt, соответственно (рис. 3А). Сравнение угловых коэффициентов, показывающих прирост эффекта на единицу, показало, что количественный выход остаточных фокусов  $\gamma$ H2AX в клетках A549Pt был в  $\sim 2,9$  ( $z=3,4$ ,  $p<0,001$ ) ниже, чем в исходных клетках A549. В случае дозовых зависимостей для количества остаточных фокусов 53BP1 были получены следующие линейные уравнения:  $y=0,67x+0,79$  ( $R^2=0,94$ ) и  $y=0,28x+1,18$  ( $R^2=0,71$ ) для клеток A549 и A549Pt соответственно (рис. 3Б). То есть количественный выход остаточных фокусов 53BP1 в клетках A549Pt был в  $\sim 2,4$  ( $z=2,2$ ,  $p=0,03$ ) ниже, чем в исходных клетках A549. Для дозовых зависимостей количества солокализованных фокусов  $\gamma$ H2AX и 53BP1 были получены линейные уравнения:  $y=0,70x+0,30$  ( $R^2=0,95$ ) и  $y=0,29x+0,70$  ( $R^2=0,73$ ) для клеток A549 и A549Pt соответственно. Таким образом, количественный выход солокализованных фокусов был в  $\sim 2,4$  ( $z=2,4$ ,  $p=0,02$ ) ниже, чем в исходных клетках A549. В целом, полученные результаты свидетельствуют о повышенной радиорезистентности клеток A549Pt.

Ранее было показано, что из 9 клонов клеток глиомы человека, резистентных к воздействию цисплатина, 8 были также резистентны к воздействию ионизирующего излучения [22]. При воздействии цисплатина на клетки хорошо известно формирование сшивок Pt-ДНК, которые репарируются путем эксцизионной репарации нуклеотидов за счет вырезания сшитых нуклеотидов [23]. Однако, цисплатин активирует и другие пути репарации ДР ДНК, а именно гомологичную рекомбинацию и негомологичное соединение концов [23]. По всей видимости, активация путей репарации ДР ДНК в клетках A549Pt позволяет более эффективно репарировать ДНК, тем самым снижая негативные последствия воздействия ионизирующего излучения.

### Заключение

Выжившие и давшие устойчивый рост после воздействия цисплатина клетки НМРЛ A549Pt характеризуются пониженной активацией апоптоза и образованием меньшего количества фокусов 53BP1 в ответ на дополнительное воздействие цисплатина по сравнению с исходными клетками A549. Клетки A549Pt также проявляют резистентность к воздействию рентгеновского излучения, проявляющуюся в снижении количественного выхода фокусов белков-маркеров ДР ДНК  $\gamma$ H2AX и 53BP1. Выявленная в ходе работы резистентность клеток A549Pt к воздействию ионизирующего излучения может существенно снижать эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии злокачественных новообразований. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению детальных клеточно-молекулярных механизмов приобретённой в ходе химиотерапии устойчивости выживших

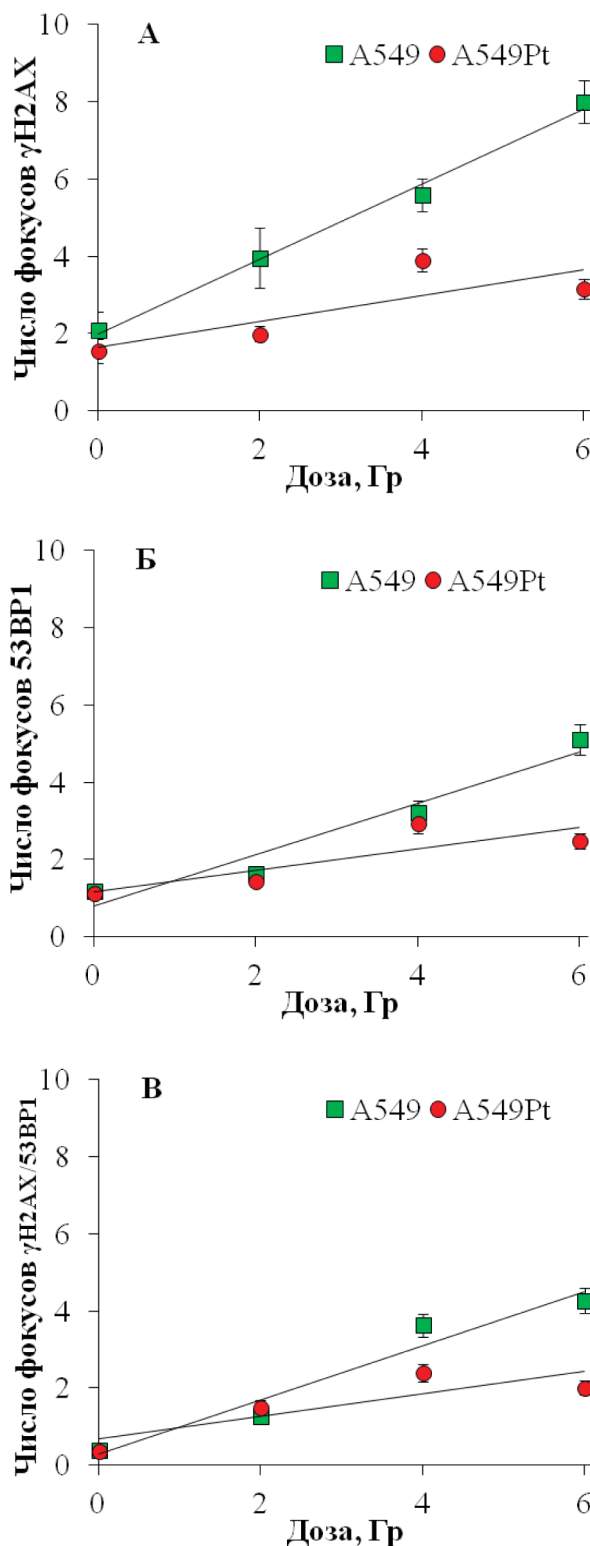


Рис. 3. Дозовые зависимости изменений количества остаточных фокусов  $\gamma$ H2AX (А), 53BP1 (Б) и их солокализация (Б) в клетках A549 и A549Pt через 24 ч после воздействия рентгеновского излучения.

Fig. 3. Dose dependences of changes in the number of residual  $\gamma$ H2AX (A), 53BP1 (B) foci and their colocalization (B) in A549 and A549Pt cells 24 hours after exposure to X-ray radiation

клеток к лучевой терапии. В будущем это позволит увеличить эффективность лечения злокачественных новообразований и избежать возможных рецидивов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Molodtsova D., Guryev D.V., Osipov A.N. Composition of Conditioned Media from Radioresistant and Chemo-resistant Cancer Cells Reveals miRNA and Other Secretory Factors Implicated in the Development of Resistance. *International journal of molecular sciences*. 2023;24;22. doi: 10.3390/ijms242216498.
- Alhaddad L., Osipov A.N., Leonov S. The Molecular and Cellular Strategies of Glioblastoma and Non-Small-Cell Lung Cancer Cells Conferring Radioresistance. *International journal of Molecular Sciences*. 2022;23;21. doi: 10.3390/ijms232113577.
- Leonov S., Inyang O., Achkasov K., Bogdan E., Kontareva E., Chen Y., et al. Proteomic Markers for Mechanobiological Properties of Metastatic Cancer Cells. *International journal of Molecular Sciences*. 2023;24;5. doi: 10.3390/ijms24054773.
- Pustovalova M., Alhaddad L., Blokhina T., Smetanina N., Chigasova A., Chuprov-Netochin R., et al. The CD44high Subpopulation of Multifraction Irradiation-Surviving NSCLC Cells Exhibits Partial EMT-Program Activation and DNA Damage Response Depending on Their p53 Status. *International journal of Molecular Sciences*. 2021;22;5. doi: 10.3390/ijms22052369.
- Twentyman P.R., Wright K.A., Rhodes T. Radiation Response of Human Lung Cancer Cells with Inherent and Acquired Resistance to Cisplatin. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1991;20;2:217-220. doi: 10.1016/0360-3016(91)90093-j.
- Britten R.A., Peacock J., Warenus H.M. Collateral Resistance to Photon and Neutron Irradiation Is Associated with Acquired Cis-Platinum Resistance in Human Ovarian Tumour Cells. *Radiotherapy and Oncology*. 1992;23;3:170-5. doi: 10.1016/0167-8140(92)90327-q.
- Groen H.J.M., Sleijfer S., Meijer C., Kampinga H.H., Konings A.W.T., De Vries E.G.E., et al. Carboplatin- and Cisplatin-Induced Potentiation of Moderate-Dose Radiation Cytotoxicity in Human Lung Cancer Cell Lines. *British Journal of Cancer*. 1995;72:1406-11. doi: 10.1038/bjc.1995.522.
- Wilkins D.E., Ng C.E., Raaphorst G.P. Cisplatin and Low Dose Rate Irradiation in Cisplatin Resistant and Sensitive Human Glioma Cells. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1996;36;1:105-11. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00243-x.
- Raaphorst G.P. Concomitant Low Dose-Rate Irradiation and Cis Platin Treatment in Ovarian Carcinoma Cell Lines Sensitive and Resistant to Cis Platin Treatment. *International Journal of Radiation Biology*. 2009;69;5:623-631. doi: 10.1080/095530096145634.
- Leblanc J.M., Raaphorst G.P. Evaluation of Cisplatin Treatment Given Concurrently with Pulsed Irradiation in Cisplatin Sensitive and Resistant Human Ovarian Carcinoma Cell Lines. *International Journal of Radiation Biology*. 2009;81;6:429-435. doi: 10.1080/09553000500141447.
- Britten R.A., Warenus H.M., White R., Peacock J. BSO-Induced Reduction of Glutathione Levels Increases the Cellular Radiosensitivity of Drug-Resistant Human Tumor Cells. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1992;22;4:769-72. doi: 10.1016/0360-3016(92)90521-i.
- Osipov A., Chigasova A., Yashkina E., Ignatov M., Fedotov Y., Molodtsova D., et al. Residual Foci of DNA Damage Response Proteins in Relation to Cellular Senescence and Autophagy in X-Ray Irradiated Fibroblasts. *Cells*. 2023;12;8. doi: 10.3390/cells12081209.
- Vorobyeva N.Y., Babayan N.S., Grigoryan B.A., Sargsyan A.A., Khondkaryan L.G., Apresyan L.S., et al. Increased Yield of Residual Gammah2ax Foci in p53-Deficient Human Lung Carcinoma Cells Exposed to Subpicosecond Beams of Accelerated Electrons. *Bull Exp Biol Med*. 2022;172;6:756-759. doi: 10.1007/s10517-022-05472-9.
- Babayan N.S., Guryev D.V., Vorobyeva N.Y., Grigoryan B.A., Tadevosyan G.L., Apresyan L.S., et al. Colony-Forming Ability and Residual Foci of DNA Repair Proteins in Human Lung Fibroblasts Irradiated with Subpicosecond Beams of Accelerated Electrons. *Bull Exp Biol Med*. 2021;172;1:22-5. doi: 10.1007/s10517-021-05323-z.
- Rajkumar P. Cisplatin Concentrations in Long and Short Duration Infusion: Implications for the Optimal Time of Radiation Delivery. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. doi: 10.7860/jcdr/2016/18181.8126.
- Alhaddad L., Chuprov-Netochin R., Pustovalova M., Osipov A.N., Leonov S. Polyploid/Multinucleated Giant and Slow-Cycling Cancer Cell Enrichment in Response to X-ray Irradiation of Human Glioblastoma Multiforme Cells Differing in Radioresistance and TP53/PTEN Status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24;2. doi: 10.3390/ijms24021228.
- Pustovalova M., Blokhina T., Alhaddad L., Chigasova A., Chuprov-Netochin R., Veviorskiy A., et al. CD44+ and CD133+ Non-Small Cell Lung Cancer Cells Exhibit DNA Damage Response Pathways and Dormant Polyploid Giant Cancer Cell Enrichment Relating to Their p53 Status. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23;9:4922. doi: 10.3390/ijms23094922.
- Pustovalova M., Alhaddad L., Smetanina N., Chigasova A., Blokhina T., Chuprov-Netochin R., et al. The p53-53BP1-Related Survival of A549 and H1299 Human Lung Cancer Cells after Multifractionated Radiotherapy Demonstrated Different Response to Additional Acute X-ray Exposure. *Int J Mol Sci*. 2020;21;9. doi: 10.3390/ijms21093342.
- Fujisawa S., Romin Y., Barlas A., Petrovic L.M., Turkecul M., Fan N., et al. Evaluation of YO-PRO-1 as an Early Marker of Apoptosis Following Radiofrequency Ablation of Colon Cancer Liver Metastases. *Cytotechnology*. 2014;66;2:259-273. doi: 10.1007/s10616-013-9565-3.
- Osipov A.N., Pustovalova M., Grekhova A., Eremin P., Vorobyova N., Pulin A., et al. Low Doses of X-Rays Induce Prolonged and ATM-Independent Persistence of  $\gamma$ H2AX foci in Human Gingival Mesenchymal Stem Cells. *Oncotarget*. 2015;6;29:27275-27287. doi: 10.18632/oncotarget.4739.
- Osipov A., Chigasova A., Yashkina E., Ignatov M., Fedotov Y., Molodtsova D., et al. Residual Foci of DNA Damage Response Proteins in Relation to Cellular Senescence and Autophagy in X-Ray Irradiated Fibroblasts. *Cells*. 2023;12;8:1209. doi: 10.3390/cells12081209.
- Raaphorst G.P., Wilkins D.E., Mao J.P., Miao J.C., Ng C.E. Evaluation of Cross-Resistance between Responses to Cisplatin, Hyperthermia, and Radiation in Human Glioma Cells and Eight Clones Selected for Cisplatin Resistance. *Radiation Oncology Investigations*. 1999;7;3:153-157. doi: 10.1002/(sici)1520-6823(1999)7:3<153::Aid-roi3>3.0.Co;2-t.
- Rocha C.R.R., Silva M.M., Quinet A., Cabral-Neto J.B., Menck C.F.M. DNA Repair Pathways and Cisplatin Resistance: an Intimate Relationship. *Clinics*. 2018;73:e478s. doi: 10.6061/clinics/2018/e478s.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследования выполнены при поддержке Госзадания на НИР цифр «Сигнал» (№ регистрации в системе ЕГИСУ НИОКТР: 123011200048-4).

**Участие авторов.** Написание статьи: Д.В. Молодцова, А.Н. Осипов; Планирование экспериментов: Д.В. Молодцова, Н.Ю. Воробьева, А.Н. Осипов, Д.В. Гурьев; Выполнение экспериментов: Д.В. Молодцова, Н.Ю. Воробьева, Л.И. Яшкина, Т.М. Блохина; Визуализация: А.Н. Осипов.

**Поступила:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

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

**Financing.** The research was carried out with the support of the State Research Assignment cipher «Signal» (registration number in the USISU R&D system: 123011200048-4).

**Contribution.** Writing: D.V. Molodtsova, A.N. Osipov; Experimental planning: D.V. Molodtsova, N.Yu. Vorobyeva, A.N. Osipov, D.V. Guryev; Experimental work: D.V. Molodtsova, N.Yu. Vorobyeva, L.I. Yashkina, T.M. Blokhina; Visualization: A.N. Osipov.

**Article received:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.



С.М. Киселев<sup>1</sup>, Ю.Н. Зозуль<sup>1</sup>, В.В. Шлыгин<sup>1</sup>, А.М. Маренный<sup>2</sup>,  
А.Н. Малахова<sup>1</sup>, С.В. Ахромеев<sup>1</sup>, Ф.Ф. Файзрахманов<sup>3</sup>

## РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТСКИХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ г. СНЕЖИНСКА

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup> Научно-технический центр радиационно-химической безопасности гигиены ФМБА России, Москва

<sup>3</sup> Центр гигиены и эпидемиологии № 15 ФМБА России, Челябинская область, Снежинск

Контактное лицо: Сергей Михайлович Киселёв, e-mail: sergbio@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Радиационно-гигиеническое обследование зданий детских образовательных учреждений г. Снежинска Челябинской области.

**Материал и методы:** Всего обследовано 209 помещений детских садов и школ (общественные помещения первых этажей, подвалы). Измерения мощности амбиентного эквивалента дозы (МАЭД) выполнены ДКГ-02У АРБИТР. Объемную активность радона ( $OA_{Rn}$ ) измеряли интегральным методом в отопительный и теплый периоды года.

**Результаты:** Мощность дозы гамма-излучения в помещениях варьирует в диапазоне от 0,10 до 0,21 мкЗв/ч. Среднегодовые значения эквивалентной равновесной объемной активности радона ( $ЭРОА_{Rn}$ ) варьируют в широком диапазоне, достигая 590 Бк/м<sup>3</sup>, в 10 % помещений  $ЭРОА_{Rn}$  превышает 100 Бк/м<sup>3</sup>. Средние значения среднегодовой  $ЭРОА_{Rn}$  составляют около 30 Бк/м<sup>3</sup> и характеризуют радоновую обстановку в обследованных объектах социальной инфраструктуры в целом как приемлемую. Выявлено различие значений  $ЭРОА_{Rn}$  в зданиях, построенных из кирпича и из железобетонных панелей. В зданиях из кирпича значения среднегодовой  $ЭРОА_{Rn}$  достигают 590 Бк/м<sup>3</sup>, в зданиях из железобетонных панелей – 360 Бк/м<sup>3</sup>, при средних значениях 32 Бк/м<sup>3</sup> и 18 Бк/м<sup>3</sup> соответственно. При этом герметизация кирпичных и железобетонных зданий посредством установки пластиковых стеклопакетов усиливает эти различия.

**Заключение:** В результате проведенного обследования выявлена «критическая группа» зданий детских образовательных учреждений г. Снежинска, характеризующаяся повышенным содержанием радона в воздухе помещений. К ним относятся кирпичные здания старой постройки (1950–1970 гг.) с невентилируемыми подвалами и установленными пластиковыми стеклопакетами. Эти здания нуждаются в углубленном радоновом обследовании и, при необходимости, планировании радонозащитных мероприятий.

**Ключевые слова:** радон, трековый метод, детские сады, школы, подвалы, общественные помещения, деревянные окна, пластиковые окна

**Для цитирования:** Киселев С.М., Зозуль Ю.Н., Шлыгин В.В., Маренный А.М., Малахова А.Н., Ахромеев С.В., Файзрахманов Ф.Ф. Радиационно-гигиеническое обследование детских образовательных учреждений г. Снежинска // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 25–33. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-25-33

S.M. Kiselev<sup>1</sup>, Yu.N. Zozul<sup>1</sup>, V.V. Shlygin<sup>1</sup>, A.M. Marenniy<sup>2</sup>, A.N. Malakhova<sup>1</sup>, S.V. Akhromeev<sup>1</sup>, F.F. Faizrahmanov<sup>3</sup>

## Radiological Survey of Schools and Kindergartens in Snezhinsk

<sup>1</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Scientific and Technical Center for Radiation and Chemical Safety and Hygiene, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Center for Hygiene and Epidemiology No. 15 FMBA of Russia, Snezhinsk, Russia

Contact person: S.M. Kiselev, e-mail: sergbio@gmail.com

### ABSTRACT

**Purpose:** Radiological survey in schools and kindergartens of Snezhinsk, Chelyabinsk region.

**Material and methods:** Total 209 public premises on the ground floor and basements were examined. Ambient dose equivalent power measurements were performed by DKG-02U ARBITER. SSNTDs were used to measure annual indoor radon concentrations during the warm and cold seasons.

**Results:** Indoor gamma dose rate varies within the range 0.10–0.21 μSv/h. Annual equilibrium equivalent concentration of radon (EECRn) varies over a wide range up to 590 Bq/m<sup>3</sup>, exceeding 100 Bq/m<sup>3</sup> in 10 % of surveyed premises. Average annual values of equivalent equilibrium concentration are about 30 Bq/m<sup>3</sup> and characterize the radon situation as generally acceptable. The difference in the values of the EECRn in brick buildings and buildings made of reinforced concrete panels has been revealed. The average annual EECRn values reach 590 Bq/m<sup>3</sup> in brick buildings, and 360 Bq/m<sup>3</sup> in buildings made of reinforced concrete panels, with average values of 32 and 18 Bq/m<sup>3</sup>, respectively. Sealing brick and reinforced concrete buildings by installing plastic double-glazed windows enhances these differences.

**Conclusions:** The survey revealed a critical group of buildings with enhanced indoor radon. Old brick buildings (1950–1970) with unventilated basements and installed plastic double-glazed windows are characterized by the highest indoor radon concentration in public premises. These type of buildings require in-depth radon research and planning of radon protection measures if necessary.

**Keywords:** radon, SSNTD, kindergartens, schools, basements, public premises, wooden windows, plastic windows

**For citation:** Kiselev SM, Zozul YuN, Shlygin VV, Marenny AM, Malakhova AN, Akhromeev SV, Faizrahmanov FF. Radiological Survey of Schools and Kindergartens in Snezhinsk. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):25–33. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-25-33

## Введение

Природные источники ионизирующего излучения вносят основной вклад в облучение населения. Задача обеспечения радиационной безопасности населения от воздействия природных источников излучения, среди которых радон и дочерние продукты его распада (ДПР), представлена в качестве одного из основных направлений реализации государственной политики<sup>1</sup> в области ядерной и радиационной безопасности [1, 3]. При этом констатируется необходимость совершенствования государственного контроля (надзора) в объектах социальной инфраструктуры, к которым относятся детские сады и школы. Мониторинг радона и его ДПР в воздухе детских образовательных учреждений на систематической основе осуществляется учреждениями санитарно-эпидемиологического надзора на предмет соответствия эксплуатируемых помещений требованиям нормативных документов<sup>2, 3, 4</sup>.

Вместе с тем, как показывает практика, охват детских образовательных учреждений радоновыми обследованиями сильно варьирует от региона к региону, составляя в некоторых регионах лишь менее 1 % зданий данной категории [6]. В целях повышения эффективности мониторинга и выявления зданий, требующих реализации первоочередных радонозащитных мероприятий, представляется важным накопление и систематизация научных данных о характеристиках эксплуатируемых зданий, их конструктивных особенностях, режимов их содержания и других параметров, определяющих высокие уровни накопления радона в воздухе эксплуатируемых помещений. Это позволит выделить «критическую группу» зданий и определить приоритетность мониторинговых радоновых исследований в объектах социальной инфраструктуры. В отсутствие единой программы на государственном уровне подобные исследования проводятся отдельны-

ми научными коллективами в разных регионах России [4, 6, 8, 9, 10, 12, 13]. Настоящая работа дополняет эти исследования результатами скринингового радонового обследования детских образовательных учреждений г. Снежинска Челябинской области. В соответствии с законодательством Российской Федерации город имеет статус закрытого административно-территориального образования с градообразующим предприятием атомной отрасли. Геологические особенности Челябинской области характеризуются многочисленными тектоническими нарушениями и распространением горных пород (граниты, сиениты, углистые сланцы и пр.) с повышенным содержанием радионуклидов [9]. Радоноопасность данной территории классифицируется как «опасная» [7], что определяет актуальность настоящих исследований.

## Материал и методы

Исследование радиационно-гигиенической обстановки проведено в помещениях общественного назначения (спальни, игровые комнаты, классы, библиотеки, актовые залы) на первых этажах, а также в подвальных помещениях зданий детских садов и школ. Всего обследовано 209 помещений детских образовательных учреждений.

Для оценки радиационно-гигиенической обстановки измерена мощность AMBIENTного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД) в помещениях и на открытой местности с использованием ДКГ-02У АРБИТР (Россия).

Определение объемной активности радона ( $OA_{Rn}$ ) в воздухе помещений детских садов и школ выполнено интегральным методом с использованием камер РЭИ-4 с пленочными трековыми детекторами комплекта ТРЕК-РЭИ 1М (Россия) в соответствии с методикой измерения<sup>5</sup>. Для учета сезонных вариаций экспозиметры размещали в помещениях на отопительный (ноябрь–март) и неотопительный периоды года (июнь–октябрь).

Среднегодовое значение  $OA_{Rn}$  рассчитывали по формуле:

$$OA_{\text{ср. год}} = K_{\text{отоп.}} \cdot OA_{\text{отоп.}} + K_{\text{тёпл.}} \cdot OA_{\text{тёпл.}}, \quad (1)$$

$OA_{\text{ср. год}}$  – среднегодовое значение  $OA_{Rn}$  в воздухе помещения, Бк/м<sup>3</sup>;

$OA_{\text{отоп.}}$  и  $OA_{\text{тёпл.}}$  –  $OA$  радона в воздухе помещения, измеренные в отопительный и тёплый периоды, Бк/м<sup>3</sup>;

$K_{\text{отоп.}}$  и  $K_{\text{тёпл.}}$  – весовые коэффициенты, зависящие от среднегодовой продолжительности отопительного и тёплого периодов.

В соответствии с требованиями<sup>6</sup> неопределённость  $OA_{Rn}$  в воздухе исследуемых помещений в период экспонирования была рассчитана по формуле:

<sup>5</sup> Радон. Измерение объемной активности в воздухе помещений интегральным трековым методом: Методика измерений. Разработана ФГУП НТЦ РХБГ ФМБА России, ООО «ГК РЭИ». Аттестована ФГУП ВНИИФТРИ, свидетельство № 40090.2И385 от 16.07.2012 г.

<sup>6</sup> Рекомендация. Государственная система обеспечения единства измерений измерения косвенные определение результатов измерений и оценивание их погрешностей. МИ 2083-90. Утверждена НПО «ВНИИМ им. Д.И.Менделеева» 20.12.89. – 11 с.

<sup>1</sup> Основы государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу (Утверждены Указом Президента Российской Федерации от 13 октября 2018 г. № 585)

<sup>2</sup> Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.07.2009 № 47. Зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 14.08.2009, регистрационный № 14534. Введены взамен СП 2.6.1.758-99 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99)».

<sup>3</sup> Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010). Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04.2010 № 40. Зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 11.08.2010, регистрационный № 18115. Введены взамен СП 2.6.1.799-99 «ОСПОРБ-99».

<sup>4</sup> Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2800-10. Гигиенические требования по ограничению облучения населения за счет природных источников ионизирующего излучения. Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 24.12.2010 № 171. Зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 27.01.2011, регистрационный № 19587. Введены взамен СП 2.6.1.1292-03 и СанПиН 2.6.1.2750-10 «Изменения и дополнения 1 к СП 2.6.1.1292-03».

$$\Delta OA_{\text{ср. год.}} = \sqrt{(K_{\text{отоп.}} \cdot \Delta OA_{\text{отоп.}})^2 + (K_{\text{тёпл.}} \cdot \Delta OA_{\text{тёпл.}})^2 + (K_{\text{вар.}} \cdot \Delta OA_{\text{ср. год.}})^2}, \quad (2)$$

$\Delta OA_{\text{ср. год.}}$  – погрешность среднегодового значения  $OA_{Rn}$  в воздухе помещения при  $p = 0,95$ , Бк/м<sup>3</sup>;

$\Delta OA_{\text{отоп.}}$  и  $\Delta OA_{\text{тёпл.}}$  – погрешности  $OA_{Rn}$  в воздухе помещения<sup>7</sup>, измеренных в отопительный и тёплый периоды, Бк/м<sup>3</sup>;

$K_{\text{вар.}}$  – коэффициент вариации, установленный в соответствии с МУ 2.6.1.037-2015<sup>8</sup>.

Для сопоставления среднегодового значения  $OA_{Rn}$  в помещениях общественного назначения с нормируемой величиной проведен расчет эквивалентной равновесной объемной активности радона (ЭРОА<sub>Rn</sub>), при использовании рекомендованного значения фактора равновесия  $F=0,5$ , согласно МУ 2.6.1.2838-11<sup>9</sup>.

Межсезонные коэффициенты  $OA_{Rn}$  рассчитывали по формуле:

$$K_{\text{сез.}} = \frac{OA_{\text{отоп.}}}{OA_{\text{тёпл.}}}, \quad (3)$$

$K_{\text{сез.}}$  – межсезонный коэффициент;

$OA_{\text{отоп.}}$  и  $OA_{\text{тёпл.}}$  – ОА радона в воздухе помещения, измеренные в отопительный и тёплый периоды, Бк/м<sup>3</sup>.

Погрешность межсезонного коэффициента рассчитывали по формуле:

$$\Delta K_{\text{сез.}} = \frac{\sqrt{\Delta OA_{\text{отоп.}}^2 + (K_{\text{сез.}} \cdot \Delta OA_{\text{тёпл.}})^2}}{OA_{\text{тёпл.}}}, \quad (4)$$

$\Delta K_{\text{сез.}}$  – погрешность межсезонного коэффициента при  $p = 0,95$

$\Delta OA_{\text{отоп.}}$  и  $\Delta OA_{\text{тёпл.}}$  – погрешности  $OA_{Rn}$  в воздухе помещения<sup>10</sup>, измеренных в отопительный и тёплый периоды, Бк/м<sup>3</sup>.

Математическая обработка результатов исследования проведена в соответствии с общепринятыми методами математической статистики посредством табличного процессора MS Excel. В соответствии с принципом консервативности сравнение фактических среднегодовых значений ЭРОА<sub>Rn</sub> с нормативами осуществлялось с запасом на погрешность измерения. По этой же причине максимальные значения  $OA_{Rn}$  и ЭРОА<sub>Rn</sub> приведены с запасом на погрешность. Поскольку распределения значений  $OA_{Rn}$ , ЭРОА<sub>Rn</sub> и  $K_{\text{сез.}}$  подчиняются логнормальному

<sup>7</sup> Значение погрешности при  $p = 0,95$  в соответствии с руководством по эксплуатации ШТКД.1.297.001 РЭ «Комплект аппаратуры для измерений средней объемной активности радона в воздухе трековым методом ТРЕК-РЭИ-1М».

<sup>8</sup> Методические указания МУ 2.6.1.037-2015. Определение среднегодовых значений ЭРОА изотопов радона в воздухе помещений по результатам измерений разной длительности Утверждены ФМБА России 14.05.2015. – М. 2016. – 48 с.

<sup>9</sup> Методические указания МУ 2.6.1.2838-11. Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка жилых, общественных и производственных зданий и сооружений после окончания их строительства, капитального ремонта, реконструкции по показателям радиационной безопасности. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 28.01.2011. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 26 с.

<sup>10</sup> Значение погрешности при  $p = 0,95$  в соответствии с руководством по эксплуатации ШТКД.1.297.001 РЭ «Комплект аппаратуры для измерений средней объемной активности радона в воздухе трековым методом ТРЕК-РЭИ-1М».

закону, в качестве основного показателя центральной тенденции выбрано среднее геометрическое значение. Тезис о близости фактических распределений к логнормальному подтвержден близостью средних геометрических и медианных значений данных показателей. Медианные значения и границы их доверительного интервала при  $p = 0,95$  вычислены в соответствии с ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004<sup>11</sup>.

Для оценки взаимосвязи  $OA_{Rn}$  в помещениях постоянного пребывания детей на первых этажах и  $OA_{Rn}$  в подвалах выбрана модель парной линейной связи. В соответствии с общепринятой практикой вычислены коэффициенты парной корреляции Пирсона и коэффициенты регрессии, рассчитанные методом наименьших квадратов. Проверка гипотезы о достоверности полученных коэффициентов корреляции и оценка границ их доверительных интервалов проведена с помощью z-преобразования Фишера [2].

### Характеристика зданий и помещений

Детские сады (24 здания) и школы (8 зданий) г. Снежинска построены в период 1950–2021 гг., распределение по годам постройки представлено на диаграмме (рис. 1). Строения различаются по материалам конструкций, этажности, наличию и отсутствию бетонированных подвальных помещений и вентиляционных отверстий в них. Оконные проемы в помещениях общественного назначения на первых этажах стандартного размера с высоким подоконником, в основном с остеклением пластиковыми стеклопакетами, в 34 % помещений – деревянные рамы.

Основная часть зданий детских учреждений относится к периоду постройки 1950–1970 гг. (65 %), больше половины из них (64 %) – кирпичные. В 77 % зданий этого периода постройки установлены пластиковые стеклопакеты. В большинстве строений есть подвальные помещения (82 %), в половине из них предусмотрены вентиляционные окна (55 %). Здания с бетонированными полами подвальных помещений составляют 56 %, в остальной части – полы земляные.

Значительно меньше зданий построены в период 1971–1990 гг. (24 %), все из железобетонных панелей, с подвальными помещениями. В четверти помещений установлены окна с деревянными рамами. В большей части (88 %) подвальных помещений предусмотрены вентиляционные окна. Подвальные помещения в основном бетонированные, земляной пол присутствует лишь в 25 % помещений.

К 1991–2020 гг. постройки относится 12 % обследованных зданий, 75 % из них построены из железобетона, 25 % – из кирпича. Во всех из них есть подвалы с бетонированными полами, вентиляционные окна отсутствуют в 25 % в подвалах.

### Результаты и обсуждение

#### Радиационно-гигиеническая обстановка в детских садах и школах

Мощность дозы гамма-излучения в помещениях зданий характеризуется значениями на уровне естественного радиационного фона. Медианные значения МАЭД составили 0,12 мкЗв/ч, максимальное – 0,21 мкЗв/ч (табл. 1). В результате исследований не выявлено помещений, в которых МАЭД отличается от значений на

<sup>11</sup> ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004. Статистические методы. Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов. М.: ИПК Издательство стандартов, 2004. – 12 с.



Таблица 1

Распределение значений МАЭД в помещениях образовательных учреждений ЗАТО г. Снежинск

Distribution of AEDR values in the premises of schools and kindergartens of Snezhinsk

Место измерений	Количество измерений	МАЭД, мкЗв/ч*		
		Макс	Ср. геом.	Медиана
Детские сады, первые этажи	125	0,21	0,11 (<0,10–0,15)	0,12 (<0,10–0,18)
Детские сады, подвалы	31	0,20	0,12 (<0,10–0,16)	0,12 (<0,10–0,19)
Школы, первые этажи	38	0,19	<0,10 (<0,10–0,14)	0,12 (<0,10–0,18)
Школы, подвалы	10	0,20	0,13 (0,10–0,18)	0,13 (<0,10–0,23)
На открытой местности	150	0,14	<0,10 (<0,10–0,12)	<0,10 (<0,10–0,13)

Примечание: \* – в скобках указаны границы доверительного интервала

открытой местности на 0,2 мкЗв/ч и более<sup>12</sup>. МАЭД в помещениях детских садов и школ г. Снежинска соответствует уровню естественного радиационного фона, характерного для данной местности.

В рамках скринингового обследования детских образовательных учреждений исследования проведены в помещениях пребывания детей на первых этажах зданий. Повышенные уровни ЭРОА<sub>Rn</sub> (более 100 Бк/м<sup>3</sup>) отмечены в 10 из 114 обследованных помещений. В четырех помещениях (игровые и спальные комнаты) ЭРОА<sub>Rn</sub> превышает установленный норматив 200 Бк/м<sup>3</sup>. При этом средние значения среднегодовой ЭРОА<sub>Rn</sub> в детских садах и школах города составляют 24 и 31 Бк/м<sup>3</sup> соответственно (табл. 2) и в целом определяют радиационную обстановку как благополучную.

Таблица 2

Распределение ЭРОА<sub>Rn</sub> в общественных помещениях детских садов и школ г. Снежинск

Distribution of EECRn in public premises of schools and kindergartens of Snezhinsk

Место измерений	Количество измерений*	Среднегодовое значение ЭРОА <sub>Rn</sub> **, Бк/м <sup>3</sup>		
		Макс	Ср. геом.	Медиана
Детские сады	94 (3 %)	5,9·10 <sup>2</sup>	24 (18–33)	25 (13–39)
Школы	20 (5 %)	2,6·10 <sup>2</sup>	31 (17–54)	29 (<10–84)

Примечание: \* – в скобках указан процент помещений, где ЭРОА<sub>Rn</sub> > 200 Бк/м<sup>3</sup>; \*\* – в скобках указан доверительный интервал

<sup>12</sup> Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.07.2009 № 47. Зарегистрированы в Министерстве юстиции Российской Федерации 14.08.2009, регистрационный № 14534. Введены взамен СП 2.6.1.758-99 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99)».

Таблица 3

Характеристика распределения ОА<sub>Rn</sub> в подвальных помещениях в зависимости от типа пола и наличия вентиляционных окон

Characteristics of the distribution of radon concentration in basements depending on the type of floor covering and the presence of air vents

Тип пола в подвале	Среднегодовое значение ОА <sub>Rn</sub> *, Бк/м <sup>3</sup>					
	Подвалы с вентиляционными окнами			Подвалы без вентиляционных окон		
	Отопительный период	Теплый период	Ср. за год	Отопительный период	Теплый период	Ср. за год
Земляной	58 (33–100)	79 (37–170)	79 (50–130)	280 (120–670)	86 (<20–400)	150 (50–440)
Бетонный	<20 (<20–60)	86 (38–200)	64 (32–130)	200 (74–520)	210 (67–670)	180 (60–520)
Все подвалы	31 (<20–65)	83 (48–140)	70 (46–110)	240 (130–440)	140 (57–370)	160 (78–350)

Примечание: \* – ср. геом. значение, в скобках указан доверительный интервал

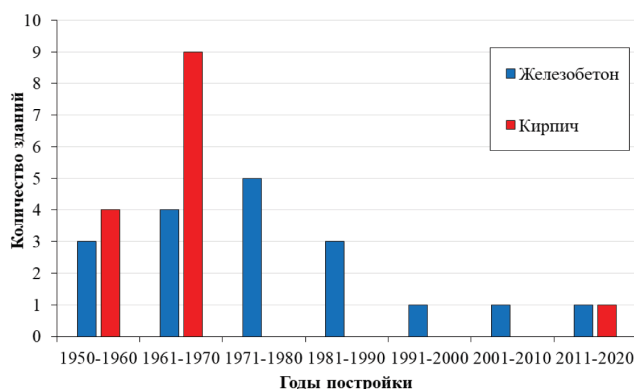


Рис. 1. Диаграмма распределения зданий детских садов и школ г. Снежинска по годам постройки с учетом материала конструкций

Fig. 1. Distribution of kindergartens and schools by year of construction and construction material in Snezhinsk

Следует отметить, что представленные данные получены с применением интегральных методов и дают консервативную оценку среднегодовых уровней содержания радона в воздухе помещений. Это связано с тем, что период экспонирования детекторов охватывает круглые сутки, включая ночное время, когда помещения в отсутствие детей не проветриваются, что способствует накоплению радона в воздухе помещений. Вместе с тем полученные данные позволяют охарактеризовать здания по потенциальной радоноопасности, выявить наиболее неблагоприятные из них с точки зрения гигиенической обстановки и сосредоточить усилия на определении источников поступления радона, а также выявить необходимость проведения радонозащитных мероприятий.

#### Анализ распределения радона в воздухе помещений первых этажей и подвалах

Наличие подвальных помещений и особенности их эксплуатации играют важную роль в накоплении радиоактивного газа в зданиях. Как было отмечено выше, большинство детских садов и школ г. Снежинска имеют подвалы. Вентиляционные окна предусмотрены в 62 % из них. Учитывая разные режимы вентилирования и отсутствие количественных показателей воздухообмена в подвальных помещениях, для проведения сравнительных оценок распределения содержания радона в исследуемых зданиях анализировали величину ОА<sub>Rn</sub>, непосредственно измеряемую в ходе обследования. В таблице представлены результаты измерения среднегодовой ОА<sub>Rn</sub> в общей выборке подвальных помещений детских садов и школ (табл. 3). Показано, что в подвалах с отсутствием вентиляционных окон ОА<sub>Rn</sub> в два и более раза выше по сравнению с вентилируемыми подвальными помещениями. Наиболее высокие уровни радиоактивного газа отмечены в отопительный период в не-



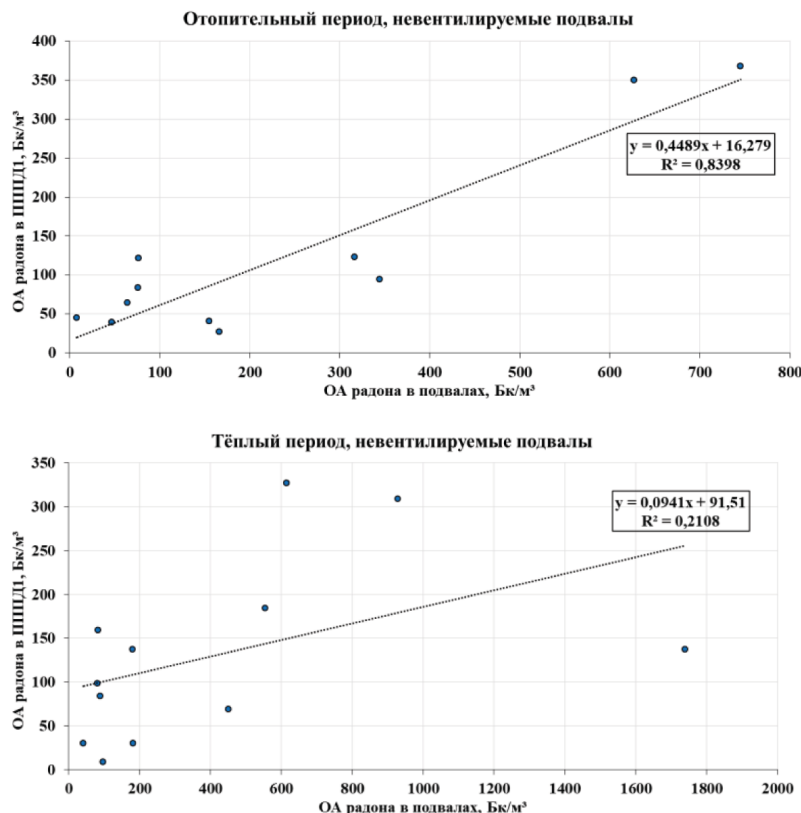


Рис. 2. Корреляционная зависимость между значениями среднегодовой  $OA_{Rn}$  в подвальном помещении и общественных помещениях на 1 этажах зданий в отопительный и теплый периоды года

Fig. 2. Correlation between the values of the average annual radon concentration in the basements and public premises on the ground floors during the heating and warm periods

проветриваемых подвальных помещениях с земляными полами ( $OA_{Rn} = 280$  Бк/м³). Наименьшие значения наблюдаются также в отопительный период в вентилируемых подвальных помещениях с бетонированными полами ( $OA_{Rn} < 20$  Бк/м³).

Анализ взаимосвязи средних показателей среднегодовой  $OA_{Rn}$  в воздухе общественных помещений первых этажей и подвалов детских учреждений показывает (рис. 2), что в случае проветриваемых подвальных помещений и в теплый, и в отопительный периоды года корреляция отсутствует. В зданиях с неветилируемыми подвальными помещениями отмечается устойчивая положительная корреляционная зависимость (коэффициент Пирсона 0,8) между среднегодовыми значениями  $OA_{Rn}$  в подвалах и общественных помещениях как в те-

плый, так и в отопительный периоды.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что основным источником поступления радона в воздушную среду помещений являются грунт и подстилающие породы под зданием.

### Содержание радона в воздухе общественных помещений зданий разных годов постройки

По сроку эксплуатации зданий все детские учреждения объединены в три группы: построенные в период 1950–1970 гг., 1971–1990 гг. и после 1991 г. Основной массив общественных помещений всех зданий характеризуется значениями  $ЭРОA_{Rn}$  ниже 50 Бк/м³. Значения  $ЭРОA_{Rn}$  выше 150 Бк/м³ отмечаются в зданиях наиболее раннего периода постройки (рис. 3). Наблюдается сниже-

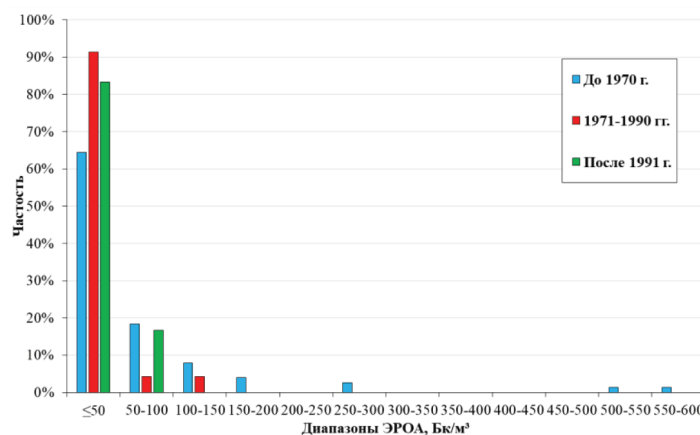


Рис. 3.  $ЭРОA_{Rn}$  в общественных помещениях детских садов и школ г. Снежинска

Fig. 3.  $EEC_{Rn}$  in public premises of kindergartens and schools in Snezhinsk

Таблица 5

Характеристика распределения ЭРОА<sub>Rn</sub> в общественных помещениях в зданиях из кирпича и железобетона, построенных в период 1950–1970 гг.

Characteristics of EEC<sub>Rn</sub> distribution in public premises in brick and reinforced concrete buildings, built in the period 1950–1970

Строительный материал	Количество измерений*	Среднегодовое значение ЭРОА <sub>Rn</sub> **, Бк/м³		
		Макс	Ср. геом.	Медиана
Здания с подвальными помещениями без вентиляционных окон				
Железобетон	15 (10 %)	360	25 (10–60)	28 (<10–140)
Кирпич	17 (10 %)	590	48 (25–93)	62 (16–120)
Здания с подвальными помещениями с вентиляционными окнами				
Железобетон	12 (0 %)	80	14 (<10–29)	18 (<10–46)
Кирпич	41 (2 %)	260	25 (18–36)	29 (14–62)

Примечание: \* – в скобках указан процент помещений, где ЭРОА<sub>Rn</sub> > 200 Бк/м<sup>3</sup>; \*\* – в скобках указан доверительный интервал

Таблица 4

Характеристика распределения ЭРОА<sub>Rn</sub> в общественных помещениях детских садов и школ в зависимости от материала конструкций

Characteristics of EEC<sub>Rn</sub> distribution in public premises of kindergartens and schools depending on construction material

Строительный материал	Год постройки	Кол-во измерений, ед.	ЭРОА <sub>Rn</sub> , Бк/м <sup>3</sup> *		
			Ср. геом.	Медиана	Макс
Железобетон	До 1970	23	23 (18–39)	21 (11–38)	360
	1971–1990 гг.	23	20 (15–28)	21 (11–42)	130
	1991 г. и позже	8	12 (<10–23)	13 (<10–30)	73
Кирпич	До 1970	53	34 (22–41)	32 (14–62)	590
	1971–1990 гг.	–	–	–	–
	1991 г. и позже	4	29 (19–45)	33 (11–56)	56

Примечание: \* – в скобках указан доверительный интервал

ние верхней границы регистрируемых значений ЭРОА<sub>Rn</sub> для сооружений более новых годов постройки (600 Бк/м<sup>3</sup> – для периода постройки 1950–1970 гг., 150 Бк/м<sup>3</sup> – 1970–1990 гг., 100 Бк/м<sup>3</sup> – после 1991 г. постройки).

#### Анализ конструктивных особенностей зданий на накопление радона в воздухе помещений

##### Материал постройки

Изучение влияния строительных материалов конструкций на накопление радона в воздухе помещений выявило ряд закономерностей. Для зданий из железобе-

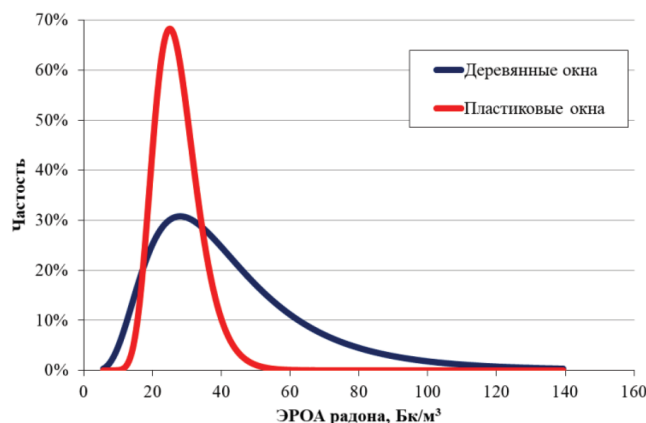


Рис. 4. Распределение ЭРОА<sub>Rn</sub> в общественных помещениях с разным типом остекления

Fig.4. Distribution of EEC<sub>Rn</sub> in public premises with different types of glazing

тонных панелей прослеживается тенденция увеличения содержания радона в воздухе общественных помещений с увеличением срока их эксплуатации (табл. 4), что согласуется с данными других исследований [12]. В отношении кирпичных зданий подобной закономерности не установлено в связи с отсутствием достаточного для сравнительного анализа количества кирпичных зданий современной постройки.

Вместе с тем, показано, что содержание радона в воздухе помещений кирпичных зданий ранней постройки (1950–1970 гг.) характеризуется в целом более высокими значениями, по сравнению с железобетонными аналогичного периода. Наиболее явно это прослеживается в зданиях с подвальными помещениями без вентиляционных окон (табл. 5).

##### Тип остекления

Современные тенденции к повышению тепловой эффективности зданий обуславливают применение строительных технологий, в т.ч. направленных на улучшение герметизации зданий. Это достигается, в частности, заменой деревянных оконных рам пластиковыми рамами со стеклопакетами. Однако их применение существенно снижает воздухопроницаемость и предъявляет особые требования к организации регулируемого, управляемого воздухообмена, осуществляемого с применением соответствующих систем вентиляции.

Таблица 6

Характеристики распределения ЭРОА<sub>Rn</sub> в помещениях с деревянными рамами и пластиковыми стеклопакетами в зависимости от материала конструкции и наличия вентиляционных окон в подвальном помещении

Characteristics of EEC<sub>Rn</sub> distribution in rooms with wooden and plastic double-glazed windows, depending on the construction material and the presence of air vents in the basement

Тип окон в помещении	Среднегодовое значение ЭРОА <sub>Rn</sub> , Бк/м <sup>3</sup> *					
	Железобетон			Кирпич		
	Ср. геом.	Медиана	Макс	Ср. геом.	Медиана	Макс
Здания с подвальными помещениями с вентиляционными окнами						
Деревянные	16 (<10–41)	18 (<10–62)	80	20 (<10–49)	12 (<10–170)	260
Пластиковые	15 (11–21)	19 (<10–30)	75	27 (19–38)	31 (14–61)	200
Здания с подвальными помещениями без вентиляционных окон						
Деревянные	Нет данных	Нет данных	120	33 (10–110)	26 (<10–500)	500
Пластиковые	19 (<10–36)	17 (<10–73)	360	81 (48–140)	80 (33–190)	590
Все здания						
Деревянные	27 (13–55)	30 (10–110)	120	24 (12–49)	19 (<10–88)	500
Пластиковые	16 (12–23)	19 (<10–30)	360	35 (25–48)	36 (18–72)	590

Примечание: \* Для медианных и средних геометрических значений в скобках указаны границы их доверительных интервалов при  $p = 0,95$

Для оценки влияния разных типов остекления на уровни накопления радона в детских учреждениях были проанализированы выборки зданий с деревянными рамами и пластиковыми стеклопакетами. Сравнение данных объединенной выборки зданий (рис. 4), построенных из разного материала, не выявило значимых различий средних тенденций ЭРОА<sub>Rn</sub>. В общественных помещениях первых этажей с деревянными рамами среднегометрическое значение ЭРОА<sub>Rn</sub> составило 36 Бк/м<sup>3</sup> (доверительный интервал 14–92 Бк/м<sup>3</sup>), с пластиковыми стеклопакетами – 33 Бк/м<sup>3</sup> (доверительный интервал 21–51 Бк/м<sup>3</sup>).

Вместе с тем, при сравнении распределения ЭРОА<sub>Rn</sub> в выборках зданий, построенных из кирпича или железобетона, обнаруживаются значимые различия содержания радона в помещениях с разным типом остекления (табл. 6). Наиболее выраженное накопление радона в общественных помещениях кирпичных зданий выявлено в помещениях, остекленных пластиковыми стеклопакетами (ср. геом. – 35 Бк/м<sup>3</sup>), по сравнению с зданиями из железобетона (ср. геом. – 16 Бк/м<sup>3</sup>). При этом в помещениях кирпичных зданий уровни ЭРОА<sub>Rn</sub> выше в помещениях, где установлены пластиковые стеклопакеты, по сравнению с деревянными рамами (ср. геом. 35 и 24 Бк/м<sup>3</sup> соответственно).

Обнаруженные тенденции более четко проявляются в выборке зданий с неветилируемыми подвалами (табл. 6, рис. 5, 6). Среднегодовые уровни ЭРОА<sub>Rn</sub> в помещениях с пластиковым остеклением в зданиях из кирпича и железобетона составляют 81 и 19 Бк/м<sup>3</sup> соответственно, против 27 и 15 Бк/м<sup>3</sup> в зданиях с наличием вентиляционных окон в подвалах.

Анализ данных для зданий с неветилируемыми подвалами подчеркивает выраженность отличий в накоплении радона в эксплуатируемых помещениях первых этажей кирпичных зданий с разным типом остекления: ЭРОА<sub>Rn</sub> в помещениях с деревянными рамами 33 Бк/м<sup>3</sup> (доверительный интервал 1–110 Бк/м<sup>3</sup>), с пластиковыми стеклопакетами – 85 Бк/м<sup>3</sup> (доверительный интервал 48–150 Бк/м<sup>3</sup>).

#### **Анализ сезонных распределений объемной активности радона в воздухе помещений**

Перенос радона из подстилающих грунтов под зданием в помещение определяется сочетанием двух основных механизмов – диффузионного, обусловленного разностью концентраций радона в источнике и в помещении, и конвекционного, связанного с разностью давлений в разных частях здания [5, 11]. Сравнительный вклад диффузионного и конвекционного механизмов можно оценить путем сопоставления средних значений ОА<sub>Rn</sub> в помещениях в теплый и отопительный сезоны года и расчета межсезонных коэффициентов.

Сопоставление средних значений межсезонных коэффициентов ОА<sub>Rn</sub> в помещениях первых этажей зданий с наличием и отсутствием вентиляционных окон в подвалах (ср. геом. 1,0 и 0,84 соответственно) не выявило различий, что свидетельствует о смешанном диффузионно-конвекционном механизме поступления радона. Вместе с тем, в кирпичных зданиях обнаружена разнонаправленная тенденция в распределении ОА<sub>Rn</sub> в отопительном и теплом периодах в зависимости от наличия вентилируемых подвальных помещений (табл. 7). Так, в кирпичных зданиях с неветилируемыми подвалами ОА<sub>Rn</sub> в помещениях первых этажей в отопительный период в целом выше, чем в теплый ( $K_{сез} > 1$ ). Это может свидетельствовать о существенном вкладе конвекционного механизма поступления радона, наряду с диффу-

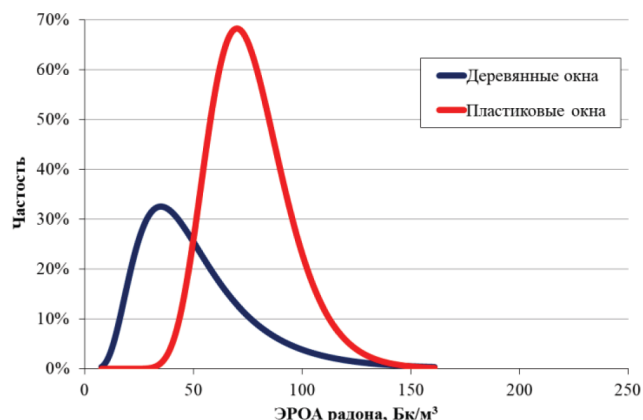


Рис. 5 Распределение ЭРОА<sub>Rn</sub> в помещениях с разным типом остекления в кирпичных зданиях

Fig.5. Distribution of EECRn in public premises with different types of glazing in brick buildings

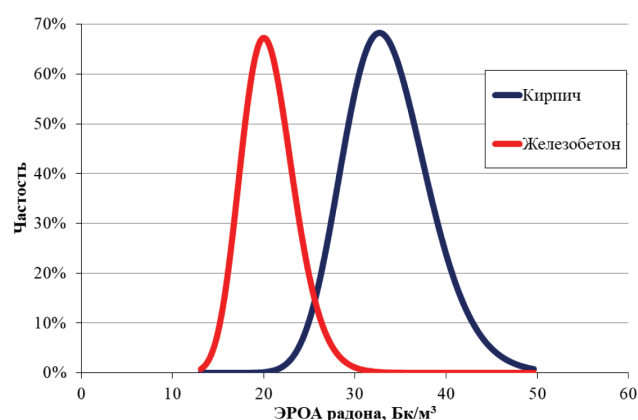


Рис. 6. Распределение ЭРОА<sub>Rn</sub> в помещениях с пластиковыми стеклопакетами в зданиях, построенных из кирпича и железобетонных панелей

Fig.6. Distribution of EECRn in public premises with plastic double-glazed windows in brick buildings and buildings made of reinforced concrete panels

зионным. Что закономерно, учитывая эффект теплового напора при градиенте температур в холодное время года. Наоборот, в кирпичных зданиях с наличием вентилируемых подвалов содержание радона в помещениях первых этажей в отопительный период ниже, чем в теплый, что определяет вероятность преобладания диффузионного механизма поступления. Данные наблюдения требуют подтверждения на большем объеме экспериментального материала. Определение межсезонных отношений ОА<sub>Rn</sub> в воздухе помещений является необходимым для принятия решения по реализации радонозащитных мероприятий в зданиях с высокими уровнями радона.

#### **Заключение**

Результаты скринингового обследования детских садов и школ г. Снежинска позволяют охарактеризовать радиационно-гигиеническую обстановку в целом как удовлетворительную. Мощность дозы гамма-излучения в помещениях соответствует уровню естественного радиационного фона характерного для данной местности.

Содержание радона в воздухе помещений пребывания детей характеризуется выраженной гетерогенностью (неравномерностью). Это связано с особенностями поступления и распределения радона в здания, которые определяются их конструктивными характеристика-

Таблица 7

Распределение межсезонных коэффициентов  $OA_{\text{вн}}$  в воздухе помещений кирпичных зданий 1950–1970 гг. постройки

Distribution of seasonal coefficients ratio of radon concentration in the indoor air of brick buildings, built in the period 1950–1970

Тип остекления	Количество измерений	$K_{\text{сез}} = OA_{\text{отоп.}} / OA_{\text{тепл.}}$	
		Ср. геом.	Медиана
Здания с подвальными помещениями без вентиляционных окон			
Пластиковые и деревянные	14	1,5 (0,7–3,0)	1,3 (0,1–8,9)
Пластиковые	7	1,2 (0,5–2,9)	1,2 (0,1–15)
Деревянные	7	1,9 (0,6–5,6)	1,9 (0,1–39)
Здания с подвальными помещениями с вентиляционными окнами			
Пластиковые и деревянные	35	0,77 (0,5–1,2)	0,68 (0,1–1,8)
Пластиковые	24	0,66 (0,4–1,1)	0,58 (0,1–1,5)
Деревянные	11	1,1 (0,6–2,0)	1,1 (0,1–6,6)

ми, спецификой содержания и эксплуатации помещений. Здания детских садов и школ г. Снежинска различаются по годам постройки, материалу строительных конструкций, типу остекления, состоянию подвальных помещений. В ходе проведенного исследования определены характеристики зданий, в помещениях которых обнаруживаются повышенные уровни радона. К ним относятся кирпичные здания 1950–1970 гг. периода постройки. Наблюдаемые различия между кирпичными и

железобетонными зданиями более выражены в помещениях с установленными пластиковыми стеклопакетами. При этом для зданий, где в подвальных помещениях отсутствуют вентиляционные отверстия, выявлена прямая корреляционная связь между содержанием радона в подвале и его накоплением в воздухе помещений первых этажей.

Полученные результаты позволяют выделить «критическую группу» зданий детских садов и школ г. Снежинска по содержанию радона в воздухе помещений и оптимизировать объем контроля детских учреждений, осуществляемого учреждениями ФМБА России в рамках надзора за обеспечением радиационной безопасности населения от природных источников излучения. Представляется важным объединение и накопление данных о содержании радона и характеристиках зданий детских образовательных учреждений, получаемых разными группами исследователей на единой методологической базе в формате общей информационной системы, прототипом которой в настоящее время является ИАС ПИИ, функционирующая на базе НТЦ РХБГ ФМБА России.

### Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУЗ ЦгиЭ № 15 ФМБА России за содействие в выполнении исследований.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. V. I. Sources. Annex B: Exposures from Natural Radiation Sources. New York: United Nations, 2000. 76 p. ISBN 92-1-142238-8.
2. Айвазян С.А., Мхитарян В.С. Прикладная статистика и основы эконометрики // Электронная библиотека университета Синергия. URL: <https://www.e-biblio.ru/?page=about&about=29> (дата обращения: 29.02.2024).
3. Барковский А.Н., Ахматдинов Р.Р., Ахматдинов Р.Р., Барышков Н.К., Библин А.М., Братилова А.А., Воробьев Б.Ф., Кормановская Т.А., Романович И.К., Титова Т.Н., Журавлева В.Е., Сивенков А.Г., Цовьянов А.Г. Дозы облучения населения Российской Федерации в 2020 году: Информационный сборник. СПб.: ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева, 2021. 83 с.
4. Васильев А.С., Романович И.К., Кормановская Т.А., Кононенко Д.В., Историк О.А., Еремина Л.А. Сравнительная оценка доз облучения и радиационных рисков у обучающихся и сотрудников некоторых детских учреждений Ленинградской области в зависимости от методов и подходов к измерению содержания радона в воздухе помещений // Радиационная гигиена. 2022. Т. 15, № 2. С. 6-18. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-2-6-18.
5. Жуковский М.В., Кружалов А.В., Гурвич В.Б., Ярмошенко И.В. Радоновая безопасность зданий. Екатеринбург: УрО РАН, 2000. 180 с. ISBN 5-7691-1088-0.
6. Кормановская Т.А., Историк О.А., Романович И.К., Еремина Л.А., Королева Н.А., Балабина Т.А., Кононенко Д.В., Кокоулина Е.С., Васильев А.С. Исследование уровней содержания радона в воздухе помещений зданий детских учреждений // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 2. С. 6–20. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-2-6-20.
7. Максимовский В.А., Харламов М.Г., Мальцев А.В., Лучин И.А., Смыслов А.А. Районирование территории России по степени радоноопасности // АНРИ. 1996/97. № 3. С. 66–73.
8. Маренный А.М., Киселева М.Е., Нефёдов Н.А., Сутягина Г.И., Карл Л.Э. Обследование зданий города Лесной на содержание радона в помещениях // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 3. С. 92-106. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-3-92-106.
9. Маренный А.М., Кононенко Д.В., Труфанова А.Е. Радоновое обследование в Челябинской области в 2008–2011 гг. Анализ территориальной вариативности объемной активности радона // Радиационная гигиена. 2020. Т. 13, № 3. С. 51–67. DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-51-67.
10. Маренный А.М., Романов В.В., Астафуров В.И., Губин А.Т., Киселёв С.М., Нефёдов Н.А., Пенезев А.В. Проведение обследований зданий различного назначения на содержание радона на территориях, обслуживаемых ФМБА России // Радиационная гигиена. 2015. Т. 8, № 1. С. 23-29.
11. Организация и проведение мероприятий по снижению содержания изотопов радона в помещениях жилых и общественных зданий и сооружений: Методические рекомендации. МР № 35-14.
12. Онищенко А.Д., Васильев А.В., Малиновский Г.П., Жуковский М.В. Влияние строительных характеристик зданий на накопление радона в детских дошкольных учреждениях Свердловской области // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 2. С. 28-36. DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-2-28-36.
13. Романович И.К., Стамат И.П., Кормановская Т.А., Балабина Т.А., Королева Н.А., Историк О.А., Еремина Л.А. Результаты выборочного исследования содержания радона в помещениях детских дошкольных и школьных организаций Ленинградской области // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 10. С. 46-49.

### REFERENCES

1. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I: Sources. Annex B: Exposures from Natural Radiation Sources. New York, United Nations, 2000. 76 p. ISBN 92-1-142238-8.
2. Ayvazyan S.A., Mkhitaryan V.S. Applied statistics and fundamentals of econometrics [electronic resource] Synergy University Electronic Library. URL: <https://www.e-biblio.ru/?page=about&about=29>. (In Russ.). (date of the application: 29.02.2024).



3. Barkovskiy A.N., Akhmatdinov R.R., Akhmatdinov R.R., Baryshkov N.K., Biblin A.M., Bratilova A.A., Vorobyev B.F., Kormanovskaya T.A., Romanovich I.K., Titova T.N., Zhuravleva V.E., Sivenkov A.G., Tsovyanyov A.G. Radiation Doses to the Population of the Russian Federation in 2020: Information Collection. St.-Petersburg Publ., 2021. 83 p. (In Russ.).
4. Vasilyev A.S., Romanovich I.K., Kormanovskaya T.A., Kononenko D.V., Istorik O.A., Eremina L.A. Comparative Assessment of Doses and Health Risks for Students (Pupils) and Employees of Several Educational Institutions in the Leningrad Region, Depending on Methods and Approaches to Measuring Indoor Radon Concentration. *Radiatsionnaya Gygiena* = Radiation Hygiene. 2022;15;2:6-18 (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-2-6-18.
5. Zhukovskiy M.V., Kruzhlov A.V., Gurvich V.B., Yarmoshenko I.V. Radon Safety of Buildings. Ekaterinburg Publ., 2000. 180 p. ISBN 5-7691-1088-0.
6. Kormanovskaya T.A., Istorik O.A., Romanovich I.K., Eremina L.A., Koroleva N.A., Balabina T.A., Kononenko D.V., Kokoulina E.S., Vasilyev A.S. Radon Surveys in the Buildings of Children Institutions. *Radiatsionnaya Gygiena* = Radiation Hygiene. 2021;14;2:6-20 (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-2-6-20.
7. Maksimovskiy V.A., Kharlamov M.G., Maltsev A.V., Luchin I.A., Smyslov A.A. Zoning of the Territory of Russia According to the Radon Potential. *ANRI* = ANRI. 1996/97;3;9:66–73 (In Russ.).
8. Marennyy A.M., Kiseleva M.E., Nefedov N.A., Sutiagina G.I., Karl L.E. Survey of Buildings in the City Lesnoy on the Indoor Radon Concentration. *Radiatsionnaya gygiena* = Radiation Hygiene. 2018;11;3:92-106 (In Russ.) DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-3-92-106.
9. Marennyy A.M., Kononenko D.V., Trufanova A.E. Radon Survey in Chelyabinsk Oblast, Russia, in 2008–2011. Analysis of Spatial Variability of Indoor Radon Concentration. *Radiatsionnaya Gygiena* = Radiation Hygiene. 2020;13;3:51-67 (In Russ.). DOI: 10.21514/1998-426X-2020-13-3-51-67.
10. Marennyy A.M., Romanov V.V., Astafurov V.I., Gubin A.T., Kiselev S.M., Nefedov N.A., Peneshev A.V. Survey for Indoor Radon in Dwellings on the Territories Supervised by FMBA of Russia. *Radiatsionnaya Gygiena* = Radiation Hygiene. 2015;8;1:23-29 (In Russ.).
11. Organization of the Activities on the Reduction of the Radon Isotopes in the Premises of the Residential and Public Buildings and Constructions. Guidelines. MR № 25-14. (In Russ.).
12. Onishchenko A.D., Vasilyev A.V., Malinovskiy G.P., Zhukovskiy M.V. Influence of Building Features on Radon Accumulation in Kindergartens of the Sverdlovsk Region. *Radiatsionnaya gygiena* = Radiation Hygiene. 2018;11;2:28-36 (In Russ.) DOI: 10.21514/1998-426X-2018-11-2-28-36.
13. Romanovich I.K., Stamat I.P., Kormanovskaya T.A., Balabina T.A., Koroleva N.A., Istorik O.A., Eremina L.A. Results of Sampling Analysis of Radon Content in Preschool and School Organizations in the Leningrad Region. *Zdorovye Naseleniya i Sreda Obitaniya* = Population Health and Habitat. 2017;10;295:46-49 (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Финансирование исследований проводилось за счёт оплаты по Государственному контракту в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 гг. и на период до 2030 г.».

**Участие авторов.** Киселев С.М. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Зозуль Ю.Н. – сбор материала и обработка данных, написание текста; Шлыгин В.В. – проведение измерений, статистическая обработка данных; Маренный А.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Малахова А.Н. – проведение измерений проб; анализ литературного материала; Ахромеев С.В. – проведение измерений, редактирование текста; Ф.Ф. Файзрахманов – редактирование текста.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Поступила:** 20.03.2024. Принята к публикации: 25.04.2024.

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

**Financing.** Financing. The work was financed under the State Contract as part of the Federal Target Program «Nuclear and Radiation Safety for 2016-2020 and for the period until 2030».

**Contribution.** Kiselev S.M. – data collection and processing, writing the text; Zozul Yu.N. – data collection and processing, writing the text; Shlygin V.V. – sample measurements, statistical data processing; Marenny A.M. – study conception and design, writing and editing the text; Malakhova A.N. – sample measurements, literary material analysis; Akhromeev S.V. – sample measurements, editing the text; Faizrahmanov F.F. – editing the text.

All authors are responsible for approval of the final version of the article and integrity of all parts of the article.

**Article received:** 20.03.2024. Accepted for publication: 25.04.2024.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, И.Г. Дибиргаджиев, Т.М. Буланова, М.В. Калинина

## ПРИРОДА РАДИОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ В ХРУСТАЛИКЕ: Пороговые, тканевые реакции (детерминированные эффекты), но не стохастические, беспороговые эффекты

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

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

### РЕФЕРАТ

Целью работы является анализ аргументов «за» и «против» предположения о том, что радиогенные нарушения в хрусталике, ранее считавшиеся тканевыми реакциями с порогом (детерминированными эффектами), могут являться стохастическими событиями и характеризоваться отсутствием порога. Важность природы лучевого катарактогенеза для радиационной безопасности связана с концептуальным отличием подходов при разработке НРБ. При пороговых эффектах для 100 % -ой защиты достаточно НРБ с лимитами доз, не превышающими порог, в то время как при стохастических событиях защита основывается на концепции «социально-приемлемого риска», поскольку вероятность эффекта есть при любой дозе облучения.

Анализ четырех аргументов «за» беспороговость и стохастичность радиогенных нарушений в хрусталике продемонстрировал, что некоторые соображения могут не иметь отношения к проблеме (как отсутствие эффекта мощности дозы, что может объясняться отсутствием репарации ДНК и клеточного обновления в хрусталике). Попытка обосновывать отсутствие порога меньшей единицы величиной верхнего доверительного интервала для рисков в когорте пострадавших от атомных бомбардировок несостоятельна, исходя из канонов статистики и эпидемиологии. Данные об эффектах малых доз излучения с низкой ЛПЭ (до 0,1 Гр) на нарушения в хрусталике для большинства исследуемых групп отсутствуют, а для тех, для которых зарегистрированы (медицинские радиологи, промышленные радиографисты и пациенты после компьютерной томографии) результаты несистемны, противоречивы, и могут объясняться в том числе нерадиационными факторами. Последний аргумент – молекулярно-клеточные предпосылки для гипотезы о стохастичности (наличие только гипотетического биологического механизма) не имеет прямой доказательной силы в области эпидемиологии.

В то же время, существуют весомые аргументы «за» детерминированную природу радиогенных нарушений в хрусталике. Основным является влияние величины дозы облучения на тяжесть патологии, что характерно только для тканевых реакций. Приведены экспериментальные, эпидемиологические и экологические примеры дозовых зависимостей для радиогенных нарушений в хрусталике, которые охватывают практически все облученные группы и условия: воздействия на животных и на людей; излучения разного качества – как с низкой, так и с высокой ЛПЭ; на профессиональные контингенты, пациентов и резидентов радиоактивно-загрязненных территорий. Другой аргумент – длительное выявление пороговых доз как в лабораторных, так и в эпидемиологических исследованиях (с 2011–2012 гг. по настоящее время порогом является доза 0,5 Гр согласно МКРЗ и НКДАР ООН). На основе этих закономерностей МКРЗ сформировала допустимые нормы облучения хрусталика для профессионалов и населения. Представленное аналитическое исследование подводит итоги дискуссии о природе радиогенных нарушений в хрусталике: по совокупности различных корректных данных, таковые являются пороговыми, тканевыми реакциями (детерминированными эффектами).

**Ключевые слова:** хрусталик, радиогенные нарушения, радиационные катаракты, тканевые реакции, пороговый эффект, стохастические эффекты

**Для цитирования:** Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Калинина М.В. Природа радиогенных повреждений в хрусталике: пороговые, тканевые реакции (детерминированные эффекты), но не стохастические, беспороговые эффекты // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 34–47. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-34-47

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, I.G. Dibirgadzhiyev, T.M. Bulanov, M.V. Kalinina

## The Essence of Radiogenic Damages in the Lens: Threshold, Tissue Reactions (Deterministic Effects), but not Stochastic, Non-Threshold Effects

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

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

### ABSTRACT

The purpose is to analyze the arguments ‘for’ and ‘against’ the assumption that radiogenic disturbances in the lens, previously considered as tissue reactions with a threshold (deterministic effects), may be stochastic events characterized by the absence of a threshold. The importance of the nature of radiation cataractogenesis for radiation safety is associated with the conceptual difference in approaches to developing Radiation Safety Standards. For threshold effects, Radiation Safety Standards with dose limits not exceeding the threshold is sufficient for 100 % protection, while for stochastic events, protection is based on the concept of ‘socially admissible risk’, since the probability of an effect exists at any radiation dose.

An analysis of four arguments in favor of the non-threshold and stochastic nature of radiogenic disturbances in the lens demonstrated that some considerations may not be relevant to the problem (such as the lack of a dose rate effect, which may be explained by the lack of DNA repair and cellular renewal in the lens). An attempt to justify the absence of a threshold of less than one by the value of the upper confidence

interval for the risks in the cohort of victims of the atomic bombings is untenable based on the canons of statistics and epidemiology. Data on the effects of low-dose low-LET radiation (up to 0.1 Gy) on lens abnormalities are lacking for most study populations, and for those that have been reported (medical radiologists, industrial radiographers, and patients undergoing computed tomography), the results are inconsistent, non-system, and can be explained, among other things, by non-radiation factors. The last argument – the molecular cellular prerequisites for the stochastic hypothesis (the presence of only a hypothetical biological mechanism) does not have direct evidentiary force in the field of epidemiology.

At the same time, there are strong arguments for the deterministic nature of radiogenic disorders in the lens. The main effect is the influence of the radiation dose on the severity of the pathology, which is typical only for tissue reactions. Experimental, epidemiological and environmental examples of dose dependencies for radiogenic disorders in the lens are presented, which cover almost all irradiated groups and conditions: effects on animals and people; radiation of different quality – both low and high LET; for professional contingents, patients and residents of radioactively contaminated areas. Another argument is the long-term identification of threshold doses, both in laboratory and in epidemiological studies (from 2011–2012 to the present, the threshold is a dose of 0.5 Gy according to the ICRP and UNSCEAR). Based on these ICRP regulations, acceptable standards for lens irradiation were formed for professionals and the public.

The presented analytical study summarizes the discussion about the nature of radiogenic disorders in the lens: according to the totality of various correct data, these are threshold, tissue reactions (deterministic effects).

**Keywords:** *lens, radiogenic disturbances, radiation cataracts, tissue reactions, threshold effect, stochastic effects*

**For citation:** Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhiyev IG, Bulanova TM, Kalinina MV. The Essence of Radiogenic Damages in the Lens: Threshold, Tissue Reactions (Deterministic Effects), but not Stochastic, Non-Threshold Effects. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):34–47. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-34-47

## 1. Введение

С 1961 г., а особенно – с 2007 по 2023 гг., вышло множество обзоров, систематических обзоров и документов официальных организаций, частично или нацело посвященных радиогенным нарушениям в хрусталике и катарактам. Подборка таких источников (49), а также перечисление затрагивающих данную проблему сообщений международных или имеющих международный авторитет организаций (всего 15) на 2022 г. была опубликована нами ранее [1]. С тех пор был найден еще ряд обзорных исследований, так что всего их стало 53. Оценка хроно-регрессии показала статистически значимую линейную зависимость числа обзоров год от года: на 2022 г. коэффициент корреляции  $r = 0,650$  при  $p = 0,006$  [1], а к 2023 г. нами зарегистрирована уже экспоненциальная зависимость от года публикации ( $r = 0,615$ ;  $p = 0,015$ )<sup>1</sup> при отсутствии ощутимой качественной прибавки собственно эпидемиологических данных [2, 3]. Это демонстрирует, на наш взгляд, не совсем здоровый интерес к вопросу, когда в радиационной безопасности профессиональных контингентов проблема лучевых помутнений хрусталика выходит по актуальности на третье место после действительно смертельных патологий – злокачественных новообразований и болезней системы кровообращения [1–3] (первые места среди причин смертности в настоящее время [4]). И это при том, что нарушения в хрусталике ныне достаточно легко подвергаются хирургической коррекции в их крайней форме (катаракты). Конечно, нельзя упускать из виду, что важность феномена радиочувствительности хрусталика заключается в снижении профессиональной пригодности работников даже после хирургической коррекции катаракты, поскольку искусственный хрусталик, как правило, слабее способен к аккомодации [5]. Но это все же несравнимо с рисками смерти.

В большинстве обзорных публикаций по радиогенным нарушениям в хрусталике, особенно в последние годы, дискутируются вопросы не только о возможности эффектов малых доз (до 0,1 Гр для излучения с низкой ЛПЭ [6]), но даже о принципиальной беспороговости подобных эффектов. В результате в обзорах и документах, в которых более десяти лет разные авторы обсуж-

дают и пересчитывают без какого-либо однозначного вывода почти одни и те же эпидемиологические данные (разобрано нами ранее [2, 3]), с 2012 г. (с МКРЗ-118 [7]) муссируется гипотеза об отсутствии порога и стохастичности указанных последствий, ранее всегда считавшихся тканевыми (детерминированными) реакциями. Выдвигается ряд аргументов как *'pro'*, так и *'contra'* для предположения о стохастичности лучевых эффектов для хрусталика. Аргументы *'pro'* в кратком виде рассматривались нами ранее [1, 3], но самое главное, аргументы за пороговые тканевые реакции пока нигде не получили своего систематического изложения, несмотря на упомянутую массу обзоров и документов [1, 3]. Однозначное решение данной проблемы отсутствует даже в сообщениях НКДАР ООН, МКРЗ (ICRP), МАГАТЭ (IAEA) и др.; все как бы «повисло в воздухе» (см. в [1]). В результате каждый может в зависимости от конъюнктуры найти ссылку любой весомости как за пороговость, так и за беспороговость радиогенных нарушений в хрусталике, хотя накопленные радиобиологические и радиоэпидемиологические данные не свидетельствуют о подобном дуализме.

Цель представленной работы – систематическое изложение экспериментальных, эпидемиологических и, так сказать, идеологических аргументов «за» и «против» утверждений о повреждениях в хрусталике как результата стохастических эффектов либо тканевых реакций (детерминированных эффектов).

## 2. Суть стохастических и детерминированных эффектов; концепция «социально-приемлемого риска»

В области радиационной защиты эффекты облучения классифицируются либо как «нестохастические», или «детерминированные» (с 2012 г. МКРЗ переименовала их в «тканевые реакции» [7]), либо как «стохастические» (вероятностные) [8–10]. Первые возникают только при превышении максимальной пороговой дозы, поскольку обусловлены повреждением определенного числа клеток, и, что важно, от величины дозы зависит *тяжесть* соответствующего заболевания (подробнее ниже). Стохастические эффекты (раки, лейкозы и наследственные генетические патологии) являются результатом *вероятностных* процессов и зависят от формирования комплекса мутаций в единственной стволовой клетке [8, 11]. В отличие от детерминированных последствий, для стохастических эффектов от величины дозы зави-

<sup>1</sup> При построении кривых по эмпирическим точкам выбор оптимальной функции для формулировки регрессии среди линейной, логарифмической, квадратичной (биномиальной) и экспоненциальной осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistica, ver. 20 (сленг программы – «подгонка кривых»).

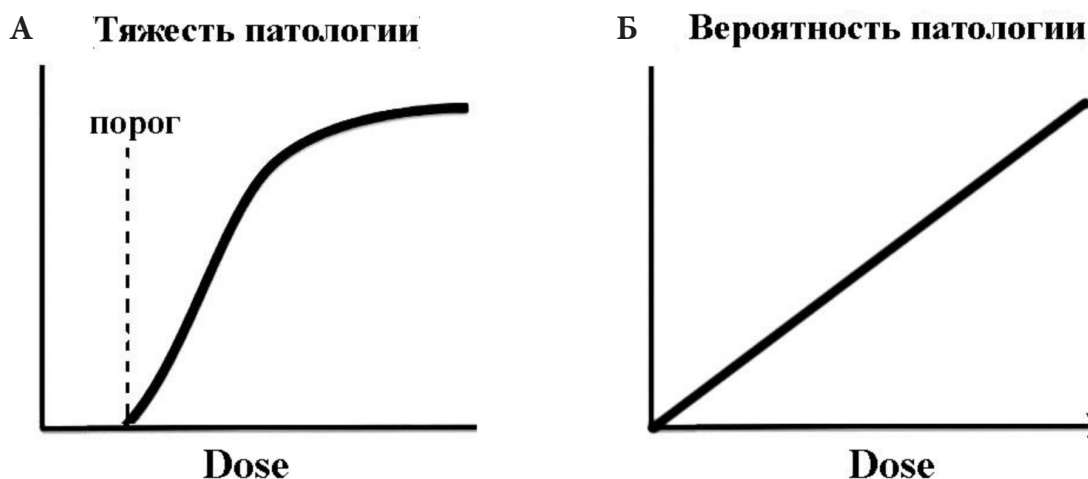


Рис. 1. Общая схема, отображающая детерминированные (тканевые реакции) (А) и стохастические эффекты (Б). По мотивам иллюстрации из [12]. Для тканевых реакций видна пороговая доза воздействия. Для стохастических эффектов вероятность патологии отражена в соответствии с официально принятой в радиационной безопасности Линейной беспороговой концепцией, хотя на деле для частоты раков и лейкозов могут иметься и иные зависимости, не только линейная (для области малых доз в настоящий момент развития радиационной эпидемиологии – равновероятны; подробнее см. в [14, 15])

Fig.1. General scheme showing deterministic (tissues reaction) (A) and stochastic effects (B). Based on the illustration from [12]. For tissues reaction, a threshold exposure dose is visible. For stochastic effects, the probability of pathology is reflected in accordance with the Linear Non-Threshold concept officially adopted in radiation safety, although in fact for the frequency of cancers and leukemia there may be other dependencies, not only linear (for the low-dose region, at the moment, the development of radiation epidemiology is equally probable; more details see [14, 15])

сит не тяжесть патологии, но вероятность ее возникновения [8–12]. Действительно, никто не наблюдал более тяжелых форм рака при воздействии более высоких доз канцерогена сравнительно с меньшими, но всякий знает, что, например, степень лучевого ожога зависит от дозы.

Наглядная схема изложенного приведена на рис. 1.

Очевидна высокая практическая значимость вопроса о том, какова природа радиогенных помутнений хрусталика. Если это детерминированные эффекты (тканевые реакции), то они характеризуются порогом и, следовательно, для мероприятий в области радиационной безопасности достаточно ввести соответствующую норму облучения. Ведь если пороговое значение не достигается, то и последствия не могут ожидаться. Но в случае стохастического эффекта имеется вероятность для сколь угодно малой дозы индуцировать неблагоприятные последствия, хотя бы и в исчезающее малой степени. В подобном случае при разработке мер радиационной безопасности исходят не из предельно допустимой дозы, а из дозы с приемлемой вероятностью последствий.

МКРЗ в качестве практического порога дозы для детерминированных эффектов, и в качестве дозы с приемлемой вероятностью стохастических эффектов, рассчитывает такую дозу, которая индуцирует (или делает вероятной) патологию у 1 % облученной популяции. Это положение появилось в МКРЗ-103 [13] и повторено в МКРЗ-118 [7]. Данный момент подробно рассматривается в том числе в обзорах по эпидемиологии радиационных катаракт [8, 10, 11, 16], и он имеет важность для радиационной защиты. «1 %» появился у МКРЗ, как полагают в [10], на основе положений Р. Rubin и G. Casarett от 1972 г. [17] о «толерантной дозе» (tolerance dose) при радиотерапии: «Минимальная толерантная доза определяется как доза  $TD_{5/5}$  (которую накапливает группа пациентов при стандартном наборе условий терапии), приводящая к частоте тяжелых осложнений не более чем у 5 % индивидуумов в течение 5 лет после лечения».

Последний из введенных МКРЗ (в 2012 г. [7]) порогов дозы на хрусталик составляет 0,5 Гр (независимо от режима радиационного воздействия – острого, хронического или фракционированного), причем утверждается,

что при подобной дозе помутнение хрусталика (катаракты) и будет наблюдаться у 1 % облученных. Уместно привести оценки частоты важных радиационных последствий, сделанные для населения Японии после облучения в дозе 0,5 Гр: пожизненная заболеваемость катарактой увеличится с 75 до 76 %, заболеваемость раком – с 48 до 54 %, а смертность от рака – с 20 до 22 % (цитировано по [10]).

Можно вспомнить также концепцию МКРЗ «социально-приемлемого риска»:  $5 \times 10^{-5}$  и  $1 \times 10^{-4}$  случаев для населения и профессионалов за год [13] и приемлемого риска смертности при техногенном облучении персонала, составляющего  $10^{-3}$ /год [18], каковы значения входят в действующие НРБ-99/2009.

### 3. Аргументы в пользу стохастических эффектов: несоответствие деклараций реальности

Эти аргументы массово повторяются в обзорах с 2009 г. [8, 9, 11, 19–25] (включая МКРЗ [7]). Причем вкуче с некими глубокомысленными сентенциями типа: «[эффект] может быть более точно описан линейной, беспороговой моделью» (2009) [19], «стохастическая гипотеза (беспороговый эффект)» (2012) [24], «эффекты могут носить стохастический характер без порога» (2012) [7], «указывает на отсутствие порога» (2014) [22], «без порога и при малых дозах» (2016) [25], «высказали предположения, что порога не существует» (2019) [23], «порога дозы может вообще не быть» (2021) [9] и т.д. Хотя и не везде – в некоторых источниках однозначно указывается на детерминизм радиогенных нарушений в хрусталике (например, в обзоре Barnard S.G.R., Hamada N. [25]<sup>2</sup>).

<sup>2</sup> Следует отметить, что первый автор, S.G.R. Barnard, не раз был соавтором Е.А. Ainsbury [8, 27] и является здесь соавтором N. Hamada. Целый ряд из цитированных выше публикаций с рассуждениями об отсутствии порога дозы и стохастичности радиогенных нарушений в хрусталике принадлежат этим двум авторам [8, 9, 11, 19], включая соавторство и самого S.G.R. Barnard [8]. Подобное отсутствие стабильного мнения даже у одних и тех же авторов делает невозможными практические шаги в области радиационной безопасности на основе великого множества их обзоров.



Аргументы в пользу стохастичности эффектов можно разделить на две группы: основанные на эпидемиологии и основанные на биологическом механизме (эксперимент), как то и сделано одним из ведущих исследователей радиационных катаракт Elizabeth A. Ainsbury (Великобритания) с сотрудниками, в публикации от 2016 г. [8].

Всего таких аргументов четыре, и они отчасти были изложены нами ранее [1, 3]. Уместно сначала привести их все в кратком виде, чтобы сразу сформировалось общее представление, и только потом разобрать данные пункты подробно.

- 1) Отсутствие эффекта мощности дозы для радиогенных нарушений в хрусталике.
- 2) При модельной оценке пороговой дозы для радиогенных катаракт в когорте пострадавших от атомной бомбардировки величина нижнего 95 или 90 % доверительного интервала (CI) меньше 1,0 [28, 29].
- 3) В отдельных эпидемиологических исследованиях декларируются нарушения в хрусталике для малых доз (до 0,1 Гр [6]) излучения с низкой ЛПЭ.
- 4) Заявляется о молекулярных механизмах, которые, по аналогии со стохастическими причинами канцерогенеза, через единственную клональную клетку могут индуцировать катарактогенные изменения.

### 3.1. Отсутствие эффекта мощности дозы для радиогенных нарушений в хрусталике

Отсутствие такового эффекта в первую очередь может свидетельствовать не о стохастичности, а об отсутствии репарации, преимущественно ДНК (см. в [6]). Но в [11] утверждается: «отсутствие эффекта мощности дозы дедуктивно отражает стохастические события». Какая дедукция привела к подобному заключению, в публикации [11] не разъясняется. По нашему мнению, отсутствие репарации совсем не значит, что патология может развиваться по вероятностному механизму из-за повреждения единственной клетки. Тем более, что для таких стохастических событий, как частота злокачественных новообразований, эффект мощности дозы вполне имеется [6, 30, 31]. Поэтому никакой «дедукции» тут быть не может.

Как отмечается в том же обзоре [11], в основной массе хрусталика нет ДНК, она локализуется только в клетках на внешней стороне и на экваторе органа. Это подтверждает мнение, что катаракта представляет собой посттрансляционное воздействие фотонов на белки-кристаллины, приводя к агрегации этих белков хрусталика, что и имеет следствием катаракту [11]. Отсюда не ясно, как отражается на помутнениях хрусталика даже высокая радиочувствительность его отдельных клеток, превышающая по индукции двунитевых разрывов ДНК показатель лимфоцитов (см. в [1]). Хотя и есть мнение, что повреждения ДНК в тех клетках, где таковая имеется, способны нарушать репликацию волокон указанного органа [11, 23, 24].

Все же отсутствие влияния мощности дозы на помутнение может быть, по крайней мере частично, обусловлено отсутствием оборота ткани в хрусталике (нет обновления, как бы аналога репарации) [11, 16]. Известно также влияние фракционирования облучения при радиотерапии на латентный период формирования нарушений в хрусталике [32], что несколько противоречит положению об отсутствии эффекта мощности дозы.

В целом, углубленный анализ основных на настоящий момент источников, в которых изложены гипотезы о механизмах радиационного катарактогенеза [8, 9, 11, 16, 20, 23–25, 27, 33–35], выявляет, как это нередко бывает в исследованиях, только ряд гипотез, основанных на разнородных экспериментальных данных. С помощью

таких гипотез пытаются объяснить отсутствие эффекта мощности дозы (тоже неабсолютного, как сказано, для стохастических последствий) опять же гипотетическим предположением о том, что это проявление стохастических событий. Как бы по аналогии с тем, как то имеет место для радиационного канцерогенеза, хотя, как указано выше, такая «аналогия» некорректна. И следует иметь в виду, что аналогии в эпидемиологических исследованиях и вообще в медико-биологических дисциплинах не могут служить доказательством – при желании их всегда можно найти («зависит от изобретательности исследователя») [36, 37].

Таким образом, данный аргумент ‘*pro*’ оказывается только гипотетическим и ничем реально не подкрепленным.

### 3.2. Наличие для рисков радиогенных нарушений в хрусталике нижнего CI, меньшего единицы

Подробно, с графическими иллюстрациями, этот вопрос нами разбирался ранее [2].

Основа здесь – исследования когорты пострадавших от атомных бомбардировок (LSS). В работе Neriishi K. et al. 2007 [29], при изучении частоты оперативного удаления катаракт, была выявлена значимая дозовая зависимость, которая, однако, не воспроизвелась при аналогичном исследовании работников ПО «Маяк» после хирургии катаракт для хронического воздействия  $\gamma$ -излучения, как с корректировкой на эффект нейтронов, так и без нее [38]. В то же время, для инцидентности катаракт у работников ПО «Маяк» были зарегистрированы четкие зависимости от дозы применительно к радиогенным типам этих образований [39, 40] (подробнее ниже).

Из дозовой зависимости для когорты LSS не следует никаких эффектов малых доз (минимальная средняя доза на подгруппу составляла 0,2 Гр, а не  $\leq 0,1$  Гр [6]), но авторы, используя логистический регрессионный анализ и метод максимального правдоподобия для определения порога в диапазоне 0–1 Гр, выявили статистически незначимый порог для отношения шансов (OR), равный 0,1 Гр (95 % CI:  $<0; 0,8$ ) [29]. Поскольку нижняя граница CI оказалась ниже нуля, то, как указывают в [29], нельзя исключить, что порога нет вовсе («наши данные легко совместимы [с моделью] без порога»); это повторили в рассуждениях и иные авторы [23]. Предыдущее исследование когорты LSS тех же авторов, но в ином порядке (Nakashima E. et al., 2006 [28]), для преваленса катаракт (не хирургии) выявило два порога применительно к их различным типам: 0,6 Зв (90 % CI:  $<0,0; 1,2$  Зв) и 0,7 Зв (90% CI:  $<0,0; 2,8$  Зв) для кортикальных образований и задних субкапсулярных катаракт (PSCs) соответственно. Можно видеть, что и здесь нижняя граница доверительного интервала меньше нуля, что, как отмечают авторы [28], также формально может свидетельствовать против порога:

«Если нижняя граница 90 % CI для порога равна 0 Зв, то мы не можем заключать, что порог статистически превышает 0 Зв. Если нижняя граница больше 0 Зв, то делаем вывод, что порог существует».

Однако ширина доверительных интервалов может зависеть от иных факторов, особенно – от статистической мощности исследования (выборки в минимальных дозовых группах). Основывать на подобном материале положения об отсутствии порога явно преждевременно, особенно когда эти пороги для LSS были оценены как в [28], так и в [29], и они, в основном, не слишком характерны для малых доз (0,1 Гр [29]; 0,6 и 0,7 Зв [28]).

Более того, исходя из основ статистической обработки данных, приведенные рассуждения о CI просто

странны. Ведь когда сравниваются две средних величины с 95 % CI, которые (интервалы) не перекрываются, то это, действительно, свидетельствует о статистической значимости отличий. Перекрывание же только *предполагает* отсутствие отличий, но подобное следствие совсем не обязательно: ситуация зависит от конкретных выборок, и ее прояснение требует статистической обработки, о чем и сказано в руководстве Cochrane Collaboration [41]. При желании можно придумать множество исключений.

Еще одно, также уже относительно старое исследование, которое цитируется в контексте «отсутствия порога» – это работа интернациональной группы авторов Worgul B.V. et al, 2007 [42] по оценке преваленса катаракт у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. В данном исследовании выявили ряд порогов (тем же методом, что и в [29]), причем в ряде случаев меньших (0,34–0,35 Зв), чем рекомендованные МКРЗ даже в 2012 г. 0,5 Зв [7] (подробнее см. в [2]). Однако в исследовании [42] все нижние 95 % CI локализируются выше границы малых доз (0,1 Гр), не то что нуля. Но со ссылкой в том числе на катаракты у ликвидаторов в [42] можно видеть фразы типа: «...предсказали пороговые значения, статистически эквивалентные или близкие к нулю» [25]. Откуда все это берется, и не в первый раз, трудно даже представить.

Кроме того, хотя в [42] указывается на коррекцию рисков по возрасту, полу, курению, сахарному диабету, приему кортикостероидов и фенотиазина, воздействию химических агентов, ультрафиолета и ионизирующего излучения вне работ на Чернобыльской АЭС, для ликвидаторов остается очень значительная неопределенность в дозиметрии (см. в [43]).

Приведенные странные рассуждения и положения вне закономерностей статистики и эпидемиологии могут свидетельствовать только о неких пожеланиях (воспроизводящихся уже более десятка лет), но совсем не об аргументах «за» беспороговость радиогенных нарушений в хрусталике.

### **3.3. Данные о нарушениях в хрусталике для малых доз (до 0,1 Гр) излучения с низкой ЛПЭ**

Наличие эффектов малых доз является еще одной косвенной предпосылкой, которая дает возможность рассуждать о стохастичности радиогенных нарушений в хрусталике – вдруг за выявлением последствий в такой-то малой дозе последует выявление в еще более малой и т.д., практически до нуля? В предыдущей работе от 2023 г. [2] нами были подробно проанализированы исследования этого вопроса для всех возможных облученных групп; с этого времени в качественном плане новых данных не прибавилось. Поэтому здесь мы представляем только суммирующую сводку по [2] (табл. 1).

Выводом из наших аналитических исследований [2, 3] действия малых доз применительно к радиогенным нарушениям в хрусталике было следующее [2]. Вероятно, катарактогенные эффекты малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 0,1 Гр), существуют, но – при специфических условиях облучения. Учитывая чрезвычайную радиочувствительность клеток хрусталика [1, 3], а также данные как для медицинских работников, имеющих дело с радиацией, так и для промышленных радиографистов, помутнения в хрусталике могут индуцироваться дозами даже в немногие десятки миллигрей [2] (см. табл. 1), но – при непосредственном действии органа зрения в профессиональных манипуляциях с облучением. Возможно, в таких случаях играет роль даже не само облучение (ибо в области малых доз не имеется зависи-

мости от дозы – см. в табл. 1), а напряжение органа зрения. Как у радиологов и радиографистов. Для остальных рассматриваемых категорий занятости и медицинского воздействия следует, вероятно, придерживаться порогового значения в 0,3 Гр безотносительно, как указывает МКРЗ [7], острого или хронического воздействия. Этот порог несколько ниже, чем рекомендованный в МКРЗ-118 лимит в 0,5 Гр/Зв [7], но показан на мышах (0,2–0,4 Гр) [49] и вычислен для ликвидаторов аварии на ЧАЭС (0,34–0,35 Гр [42]). Исходя из предупредительного принципа [50], значение в 0,3 Гр можно снизить до 0,2 Гр, поскольку для этой дозы имеется тенденция на границе значимости к учащению катаракт у мышей [49] (см. ниже). Что же касается радиологов (рентгенологов, радиационных технологов) и радиографистов, то, по-видимому, радиогенные типы катаракт у этих контингентов (PSCs и кортикальные [1–3]), при корректровке на возраст, могут учитываться как профессионально обусловленные, начиная с накопленных доз в 20 мЗв, опять же из «предупредительного принципа» [2, 50]. И здесь нельзя сбрасывать со счетов вопрос об индивидуальной радиочувствительности хрусталика [26].

Подводя итог подразделу, следует сделать вывод, что данные об индукции нарушений в хрусталике малыми дозами радиации локальны, несистемны, не демонстрируют твердой радиационной обусловленности, дозовой зависимости, и, главное, не отвечают эпидемиологическому критерию доказательности (критерий Хилла) «Постоянство ассоциации» в разных исследованиях на разных группах и полученные разными авторами [51]. Но даже если эффекты малых доз и существуют для некоторых профессиональных групп, из них все равно нельзя делать выводы о стохастической, беспороговой природе радиогенных нарушений в хрусталике. Порог для таких групп просто может оказаться ниже.

### **3.4. Молекулярные механизмы, которые, по аналогии со стохастическими причинами канцерогенеза, могут индуцировать катарактогенные изменения**

Эксперименты показывают активацию в клетках хрусталика ряда молекулярных процессов, связанных с системой трансдукции сигнала, с немишенными эффектами, с аномальной пролиферацией и т.д. [8] (см. также в обзоре [1]). Это наиболее спекулятивные аргументы, которые при оценке рисков на уровне организма человека и популяции могут приниматься только в случае отсутствия адекватных эпидемиологических данных [14, 52–54]. Поскольку «биологически правдоподобный механизм легко найти для “объяснения” любой ассоциации» («...easy to find a biologically plausible mechanism to “explain” each association») [55]. Поэтому подробно механистическое обоснование мы не рассматриваем, ибо имеется, как было видно выше, достаточно эпидемиологических данных, которые в основном отрицательны.

И итогом раздела должен быть вывод, что нет ни одного существенного эпидемиологического доказательства беспороговой, стохастической причинности для радиогенных нарушений в хрусталике.

### **4. Аргументы в пользу детерминированных эффектов**

Несмотря на цитированные выше как бы заклиная ведущих авторов про стохастичность радиогенных повреждений хрусталика, эти последствия рассматриваются в контексте детерминированных эффектов (тканевых реакций) такими международными и имеющими международный авторитет организациями, как МКРЗ

Таблица 1.

**Сводка данных по возможным катарактогенным эффектам малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 0,1 Гр)  
во всех исследованных облученных группах\***

**Summary of data on possible cataractogenic effects of low-dose radiation with low LET (up to 0.1 Gy) in all studied irradiated groups\***

Группа воздействия	Эффекты при низких дозах	Комментарий
Пострадавшие от атомных бомбардировок (LSS) [28, 29]	Наименьшие исследованные дозы составляют <i>диапазон</i> 5 мГр – 0,5 Гр (среднее 0,2 Гр) [28, 29]. Выводы о возможном отсутствии порога – исходя из меньшей нуля величины нижнего 95 % CI или 90 % CI	Эффекты собственно малых доз не изучались. Выводы об отсутствии порога – несостоятельны [2]
Ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС [42]	Частота всех катаракт суммарно не зависела от дозы в диапазоне: 0–0,05 Гр, 0,05–0,1 Гр, 0,1–0,2 Гр, 0,2–0,4 Гр, 0,4–0,7 Гр. При расчете OR на 1 Гр более детально (по типам и стадиям образований) показатель диапазона 0–0,1 Гр (то есть малых доз) принят за референсную «1». Оцененные пороги для катаракт разного типа составляют 0,34–0,6 Гр [42]	Эффекты малых доз не изучались. Заявлены пороги эффекта. Вероятны неточности в дозиметрии [43] и эффекты множества нерадиационных факторов, хотя авторы [42] и делали поправку на ряд таковых
Дети – резиденты аварии на Чернобыльской АЭС [44]	Сравнение контингентов в трех городах (один для контроля). По разным данным, доза общего облучения затронутых групп: 29–85,6 мЗв. Частота субклинических изменений в хрусталике 3,6 % против 1,1 % в контроле ( $p = 0,0005$ ), из них для PSCs 2,8 % против 1,0 % ( $p = 0,005$ ) [44]	«Экологический» дизайн исследования [44] не позволяет делать эпидемиологические выводы [45]. Офтальмологическое обследование не было «слепым» (исследовательский уклон – ‘investigation bias’); в опытной группе возможен уклон самоотбора (self-bias), а контрольная группа не подвергалась рандомизации (см. в [46]). Работа [44] (1995) упоминается только в немногих обзорах [19, 22, 46, 47]
Резиденты при повышенном радиационном фоне (провинция Yangjiang, Китай; река Теча и загрязненные <sup>60</sup> Со здания на Тайване; см. в [2])	Диапазоны доз кумулятивной экспозиции выше 0,1 Гр (см. в [2])	Эффекты малых доз не изучались. «Экологический» дизайн исследования резидентов провинции Китая не позволяет делать эпидемиологические выводы [45]
Пилоты и космонавты/астронавты (см. в [2])	Единственная работа по пилотам, в которой сообщалось об эффектах малых доз (Исландия), показывает отсутствие радиогенной специфичности катаракт и отрицательный эффект в зависимости от дозы [2]	Космонавты/астронавты не подходят для исследования катарактогенных эффектов малых доз радиации с низкой ЛПЭ, поскольку неустраняемы действия излучения с высокой ЛПЭ, УФ и солнечных лучей. Для пилотов данные о радиогенных катарактах после воздействия в малых дозах отрицательны [2]
Работники ядерной индустрии: обзор [2], систематический обзор и мета-анализ Котеров А.Н. и др., 2023 [3]	Для 15 из 18 вошедших в систематический обзор групп воздействия в диапазоне малых доз авторами работ не выделены. В трех остальных работах эффекты малых доз либо не изучались, либо отсутствует зависимость от дозы в этом диапазоне (вплоть до отрицательного избыточного относительного риска на 1 Гр) [2, 3]	По данным обзора и систематического обзора (исчерпывающая сводка исследований) [2, 3] сведений об эффектах малых доз и беспороговости радиогенных нарушений в хрусталике для работников ядерной индустрии не обнаружено
Медицинские радиологи и рентгенологи (см. в [2])	В одних исследованиях выявлены эффекты при малых дозах, в других нет. Первоначальные эффекты подобного плана для финской когорты позже не подтвердились. В пяти работах из девяти средние (медианные) дозы на хрусталик в группах с некими эффектами составляли 17–60 мЗв [2]	<i>Имеются правдоподобные данные об эффектах малых доз</i> , но про отсутствие порога выводы сделать нельзя. Возможны ошибки дозиметрии (небрежность обследуемых специалистов при использовании защитных очков во время их работы) [2]
Диагностическое облучение – компьютерная томография; СТ (см. в [2])	В одних исследованиях выявлены эффекты при малых дозах, в других нет, включая дозовую зависимость (от числа СТ). Зарегистрированы эффекты в те периоды времени, когда дозы от СТ на хрусталик составляли 0,5–120 мЗв и 1,8–5 мЗв [2]	<i>Имеются правдоподобные данные об эффектах малых доз</i> , но про отсутствие порога выводы сделать нельзя. Поскольку дизайн исследований часто опросный, возможен уклон запоминания (recall bias), снижающий число СТ (величину дозы). Для исследований последствий СТ очень трудно устранить «Эффект обратной причинности» [2]
Промышленные радиологи [48]. Industrial radiographers [48]	Хотя эффекты отчетливы и имеют радиогенную специфичность, отсутствует зависимость от дозы в диапазоне, входящих в область малых доз: 0–48,4 мЗв; 48,4–66,1 мЗв; 66,1–88,6 мЗв и 88,6–146,1 мЗв [48]	<i>Вероятно наличие эффектов малых доз</i> . Про отсутствие порога выводы делать нельзя [2]

**Примечание:** \* Ссылки и подробный обзор см. в [2]

(последний документ на тему ICRP-118 от 2012 г. [7]), NCRP (например, NCRP-168 [56]; цитировано по [57]) и НКДАР ООН (UNSCEAR-2017 [58]. МКРЗ в 2011 г. ('Seoul statement' [10, 59]) указывала, что «нет прямых доказательств того, что одна поврежденная эпителиальная клетка-предшественник в хрусталике может вызывать катаракту» [7, 8, 11, 20].

#### 4.1. Дозовая зависимость для тяжести радиогенных нарушений в хрусталике

Это – главный аргумент против стохастической природы радиационных повреждений в хрусталике. Данный момент как бы между делом упоминается в массе обзоров на тему [8–12, 19, 21, 22, 47, 59] (и др.), но без какого-либо акцента на том, что подобный феномен – сильное и однозначное свидетельство тканевых реакций. И что соответствующие факты неоднократно демонстрирова-

лись в течение десятилетий, начиная с основополагающего исследования (радиотерапия) Merriam G.R, Focht E., 1957 [32]. Ряд таких зависимостей иллюстрируют графики на рис. 2–9, построенные нами по опубликованным данным<sup>3</sup>.

Подобранный здесь материал на тему, отображенный на рис. 2–9, охватывает практически все возможные облученные группы. Можно видеть широту условий, при которых выявляется эффект: это облучение и животных, и людей, причем излучением разного качества – как с низкой, так и с высокой ЛПЭ (нейтроны, протоны и  $\alpha$ -частицы). Хронологический разброс также велик – от 1978 г. [49] до 2021 г. [62]. Помимо лабораторных экспериментов (рис. 2 и 3), эффект обнаруживается и при радиотерапии (рис. 4 и 5). В этом плане кроме класси-

<sup>3</sup> Построение графиков и статистическая обработка – программа Statistica, ver. 10.



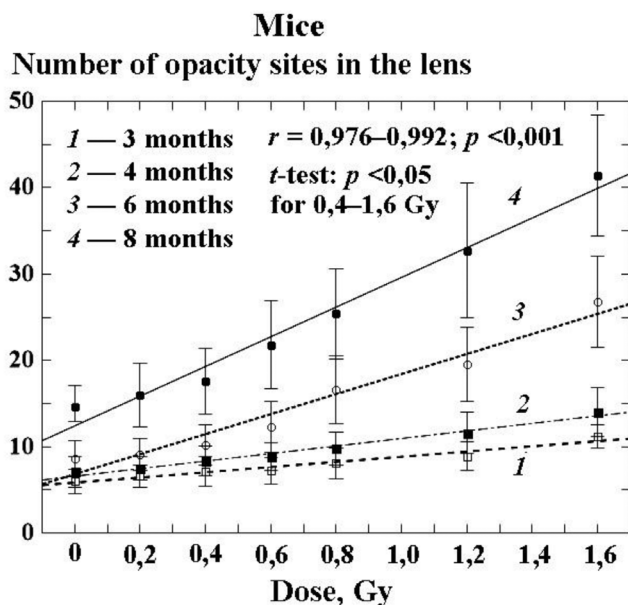


Рис. 2. Зависимость числа помутнений в хрусталике от дозы радиации (Гр) в разные сроки после воздействия на мышей линии C54B1 × C3H рентгеновского излучения. График построен нами по данным Table I из Di Paola M. et al, 1978 [47]. Коэффициенты корреляции Пирсона:  $r = 0,976–0,992$  для разных сроков после облучения;  $p < 0,01$  для всех сроков. Представлены, согласно оригиналу [49],  $\text{Mean} \pm \sigma$  (стандартное отклонение), что дало возможность рассчитать здесь статистическую значимость отличий от показателей для дозы 0 Гр. После воздействия в дозе 0,2 Гр значимых отличий не обнаружено ни на один срок, только для 8 мес после облучения  $p = 0,052$  (близко к значимости). Начиная с дозы 0,4 Гр, все отличия были статистически значимы ( $p = 0,001–0,02$ ). Сходные зависимости были получены и для облучения нейтронами (14 МэВ)

Fig. 2. Dependence of the opacity number in the lens on the dose of radiation (Gy) at different times after exposure of C54B1 × C3H mice to X-rays. The graph was made by us according to the data from Table I of Di Paola M. et al, 1978 [49]. Pearson correlation coefficients:  $r = 0.976–0.992$  for different periods after exposure;  $p < 0.001$  for all periods. Presented, according to the original [47],  $\text{Mean} \pm \sigma$  (standard deviation), which made it possible to calculate here the statistical significance of the differences from the indexes for a dose of 0 Gy. After exposure to a dose of 0.2 Gy, no significant differences were found for any period, only for 8 months after irradiation  $p = 0.052$  (close to significance). Starting from a dose of 0.4 Gy, all differences were statistically significant ( $p = 0.001–0.02$ ). Similar dependences were obtained for neutron irradiation (14 MeV)

ческих публикаций G.R. Merriam с различными соавторами от 1957–1983 гг. [32, 66], можно добавить и еще подобные факты [67]. Феномен обнаружен и для радиологов (рис. 6), и для работников ядерной индустрии (рис. 7). Видно некоторое подтверждение феномена и в экологических исследованиях полевых на радиоактивно-загрязненных территориях (рис. 8), хотя для популяций кабана после аварии на АЭС «Фукусима-1» корреляций между нарушениями в хрусталике и оцененной дозой не отмечалось (1 мЗв – 1,5 Зв в течение жизни) [68]. Эти экологические исследования (собственно исследования, а не дизайн) не могут быть значимыми вследствие трудностей с точной дозиметрией и возможностью влияния иных факторов, однако дозовая зависимость выявлена и для риска катаракт у резидентов реки Теча (рис. 9).

К массиву примеров можно добавить рассмотренную выше зависимость доза – эффект для частоты катаракт в японской когорте LSS [28, 29] (иллюстрацию см. в [2]); есть еще такие примеры и для работников ядерной индустрии (источники рассмотрены в [3]), и у медицинских радиологов (см. в [2]). Что же касается исключений (когда дозовая зависимость отсутствует), то нам таковых среди облученных групп людей [2, 3] известно всего два:

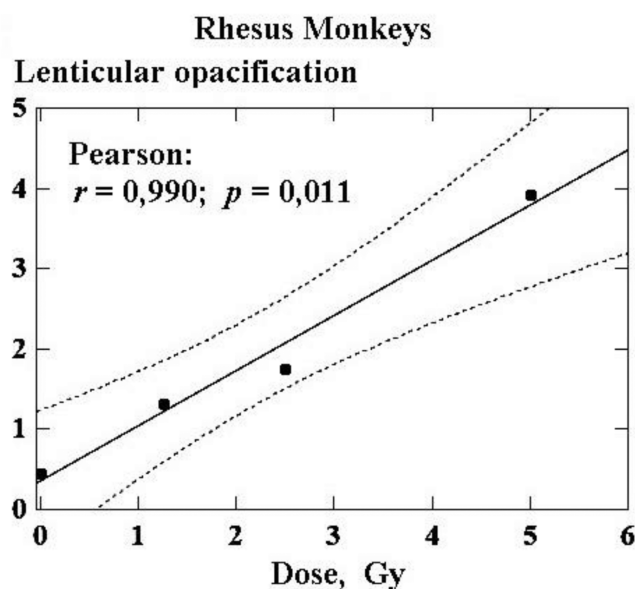


Рис. 3. Степень помутнения хрусталика ('Mean cataract index') в зависимости от дозы (Гр) облучения протонами (55 МэВ) макак-резус. График построен нами после оцифровки кривых (здесь и далее – программа GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) с рис. 1 из Lett J.T. et al., 1991 [60]. Линейная корреляция Пирсона. В оригинале [58] приведены данные для периода 20–24 г. после воздействия; здесь представлены показатели только для срока 24 г.

Fig. 3. The degree of lens opacification ('Mean cataract index') depending on the dose (Gy) of proton irradiation (55 MeV) in rhesus monkeys. We made the graph after digitizing the curves (hereinafter – GetData Graph Digitizer program, ver. 2.26.0.20) on Fig. 1 from Lett J.T. et al, 1991 [58]. Linear Pearson correlation. The original [60] provides data for the period 20–24 years after exposure; Here the figures are presented only for the period of 24 years

### People: infants, $^{226}\text{Ra}$ therapy

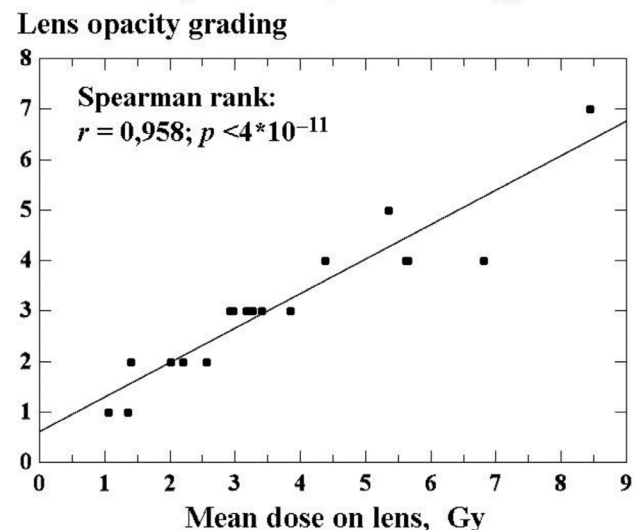


Рис. 4. Степень помутнения хрусталика (балльная система – score) в зависимости от средней дозы на этот орган (Гр) в группах людей по взрослому возрасту после терапии радием в раннем детстве по поводу гемангиом. График построен нами по данным табл. 1 из Wilde G., Sjostrand J., 1997 [61]. Вследствие балльной системы оценок помутнения (целые числа), здесь и далее в таких случаях, – Spearman rank test

Fig. 4. The degree of lens opacity (score) depending on the mean dose to this organ (Gy) in adult groups after therapy by  $^{226}\text{Ra}$  in early childhood for hemangiomas. We made the graph according to Table 1 from Wilde G., Sjostrand J., 1997 [61]. Due to the haze scoring system (integers), here and further in such cases, – Spearman rank test



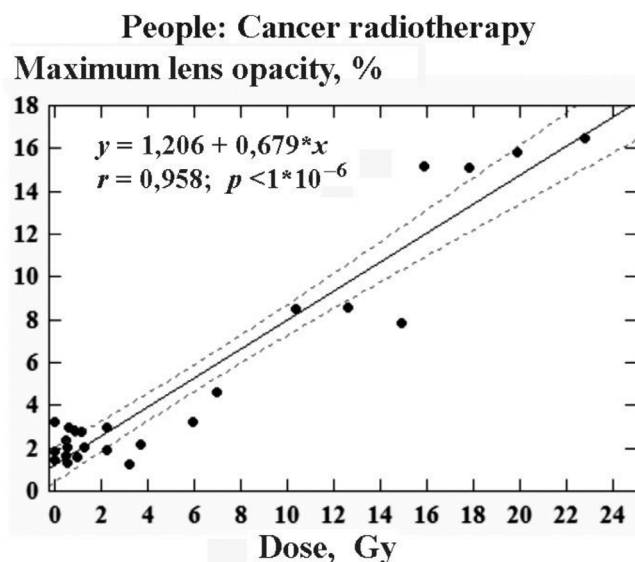


Рис. 5. Степень помутнения хрусталика (%) в зависимости от оцененной дозы на этот орган (Гр) у пациентов через 6 мес после радиотерапии. График построен нами после оцифровки оригинальных данных с рис. 2 Arefpour A.M. et al, 2021 [62]. Линейная корреляция Пирсона

Fig. 5. The degree of lens opacity (%) depending on the estimated dose to this organ (Gy) in patients 6 months after radiotherapy. We made the graph after digitizing the original data from Fig. 2 Arefpour A.M. et al, 2021 [62]. Linear Pearson correlation

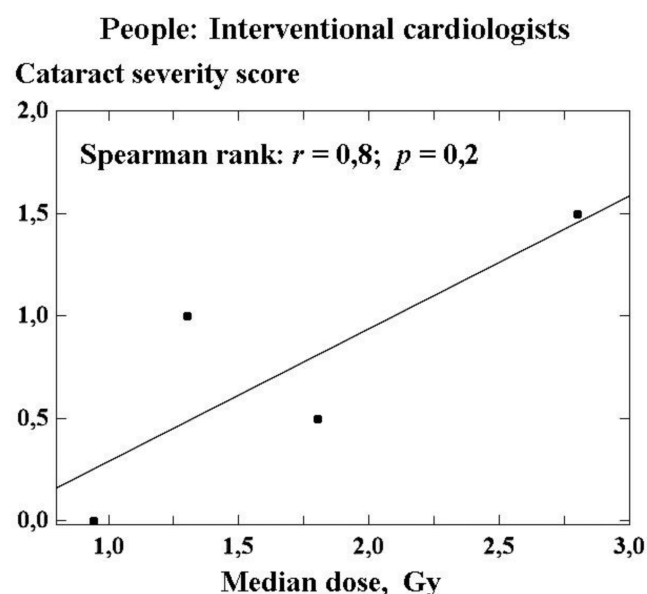


Рис. 6. Зависимость тяжести катаракты (балльная система – score) от медианной дозы на хрусталик (Гр) для групп интервенционных радиологов. График построен нами по данным табл. 3 из Ciraj-Bjelac O. et.al, 2010 [63]

Fig. 6. Dependence of cataract severity (score system) on the median dose per lens (Gy) for interventional radiologist groups. We made the graph according to Table 3 data from Ciraj-Bjelac O. et.al, 2010 [63]

вышеупомянутое исследование частоты хирургического удаления катаракт у работников ПО «Маяк» [38] и оценка встречаемости катаракт у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [42]. Причем второе исследование, как уже говорилось, характеризуется значительными неопределенностями в дозиметрии и массой вмешивающихся факторов.

Широта приведенных примеров дозовых зависимостей вполне укладывается в упомянутый выше один

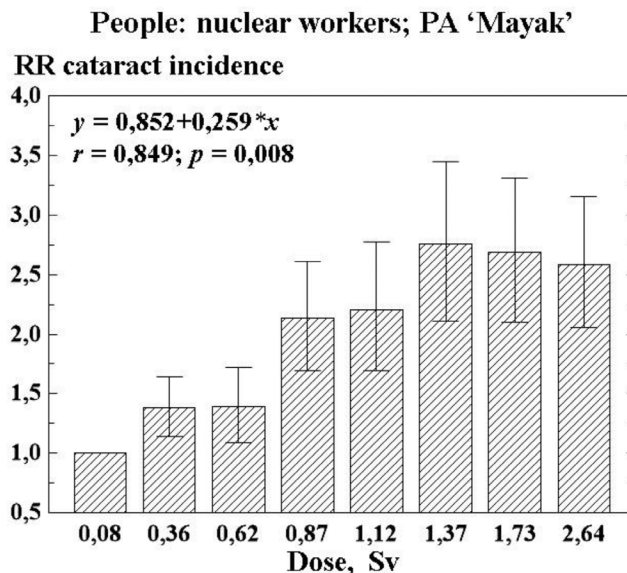


Рис. 7. Относительный риск (Relative Risk; RR) инцидентности катаракт у работников ПО «Маяк». График построен нами по данным табл. 3 из Azizova T.V. et al, 2018 [39]. Представлены RR  $\pm$  95 % CI

Fig. 7. Relative risk (RR) of the cataract incidences among PA 'Mayak' nuclear workers. We made the graph based on Table 3 data from Azizova T.V. et al, 2018 [39]. RR  $\pm$  95 % CI are presented

### Bank voles (полевки) from Chernobyl zone

#### Cataract score (age adjusted)

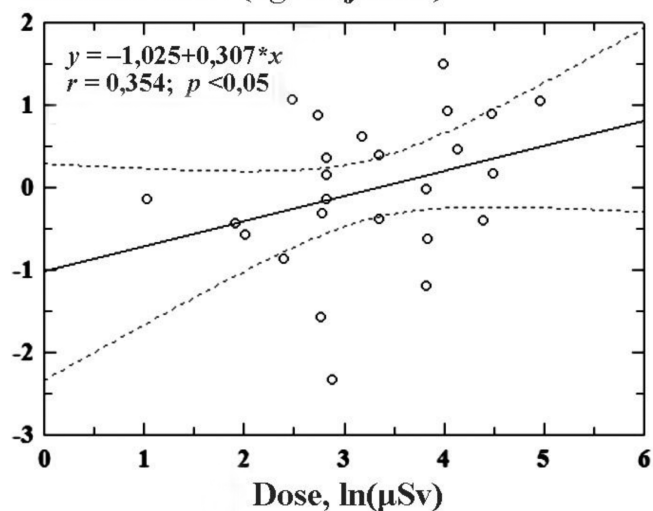


Рис. 8. Степень тяжести катаракты (балльная система – score), скорректированная по возрасту, в зависимости от логарифма оцененной дозы, накопленной за жизнь (микроЗв) для самок полевков с загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС территорий. График построен нами после оцифровки оригинальных данных с рис. 1 из Lehmann P. et al, 2016 [64]. Обратить внимание на статистическую значимость корреляции, о чем указано в [62], хотя степень ассоциации (коэффициент  $r$ ) и невелика. Для самок полевков подобная зависимость, однако, отсутствовала [64]

Fig. 8. Severity of cataracts (score), adjusted for age, depending on the logarithm of the estimated lifetime dose (microSv) for female voles from areas contaminated after the Chernobyl accident. We made the graph after digitizing the original data from Figure 1 of Lehmann P. et al, 2016 [64]. Pay attention to the statistical significance of the correlation, as indicated in [62], although the degree of association (coefficient  $r$ ) is small. For female voles, however, such a dependence was absent [64]

из наиболее важных критериев причинности Хилла «Постоянство ассоциации» [51], который по рангам для таких критериев находится на 1–2-ом местах из девяти [69].

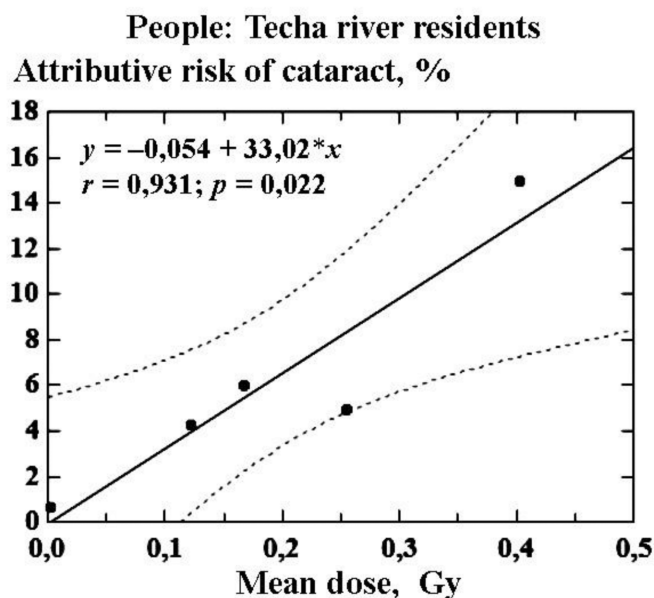


Рис. 9. Атрибутивный риск катаракт (%) у жителей реки Течи в зависимости от средней накопленной дозы на группу (Гр). График построен нами по данным табл. 5 из Mikryukova L.D., Akleyev A.V., 2017 [65]. Линейная корреляция Пирсона

Fig. 9. Attributable risk of cataracts (%) in residents of the Techa River depending on the mean accumulated dose per group (Gy). We made the graph according to Table 5 from Mikryukova L.D., Akleyev A.V., 2017 [65]. Linear Pearson correlation

То есть, как видно из материала выше, тяжесть радиационных нарушений хрусталика, в том числе катаракты, отчетливо связана с дозой на этот орган, а это характерно только для детерминированных эффектов (см. выше иллюстрацию на рис. 1).

#### 4.2. Перманентное эмпирическое выявление и официальное установление порогов дозы для радиогенных нарушений в хрусталике

Второй аргумент «за» детерминированные эффекты применительно к радиационному катарактогенезу основан, так сказать, «на прецедентах», – это длительное выявление пороговых доз как в лабораторных, так и в эпидемиологических исследованиях. В [1] нами была собрана сводка данных по пороговым эффектам для радиогенных нарушений в хрусталике в эксперименте (мыши, крысы, кролики; 1951–2019 гг.). Самые малые пороговые дозы для излучений с низкой ЛПЭ составили 114 и 140 мГр, однако эти опыты были проведены давно – в 1951 г. [70], и хотя они цитируются доныне, в таких работах могут иметься значительные неопределенности в дозиметрии. Тем не менее, в исследованиях на грызунах и кроликах пороги всегда регистрировались, и в большинстве случаев пороговая доза для катарактогенеза у животных составляла порядка 0,5 Гр – единиц грей [1]. Хотя из более современных опытов на мышах (см. рис. 2) следует, что порог для рентгеновского излучения может составлять 0,2–0,3 Гр.

В эти диапазоны попадают и исторические «хроноколебания» порога у МКРЗ. Соответствующие величины распространяются от 15 Зв в 1977 г. до 0,5 Зв с 2011–2012 гг. по настоящий момент (см. обзоры с историей данного вопроса [7, 9, 10, 16]). «Колебания линии» допустимых пределов дозы на хрусталик по МКРЗ наглядно представлены в приложении к обзору Hamada N., Fujimichi Y., 2014 [10] (табл. 2).

Из табл. 2 можно видеть, что ожидаемого монотонного снижения предельной дозы вследствие априори все

Таблица 2

История пределов дозы при облучении хрусталика согласно МКРЗ (по Hamada N., Fujimichi Y., 2014 [10])

History of dose limits for lens irradiation according to the ICRP (according to Hamada N., Fujimichi Y., 2014 [10])

Год	Лимит для работников, мЗв/год	Лимит для населения, мЗв/год
1954	150	15
1956	120	12
1959 (ICRP-1)	50	возраст <18: 5; возраст ≥18: 15
1964 (ICRP-6)	150	15
1966 (ICRP-9)	150	15
1977 (ICRP-26)	300	50
1980 (ICRP Brighton Statement)	150	50
1990 (ICRP-60)	150	15
2007 (ICRP-103)	150	15
2011 (ICRP Seoul Statement) 2012 (ICRP-118)	20	15

большей инструментальной разрешимости офтальмологических методов и общего прогресса в методологии не наблюдается, особо для населения. Да и для профессионалов нынешняя минимальная пороговая доза в 20 мЗв/год рекомендована всего 12–13 лет назад [7]. А до того никакой корреляции с годом не отмечается. Все это свидетельствует и о недостатке необходимых данных при всей массе работ, и о том, что радиационные эффекты при таких дозах весьма невелики и нестабильны. Но – они отражают тканевые реакции (детерминированные последствия) и однозначно характеризуются порогом, что важно для установления НРБ. Если же базировать рассуждения о невозможности регламентации подобных эффектов вследствие колебаний в индивидуальной радиочувствительности хрусталика [26], то этот вопрос, скорее философский, можно отнести к любым радиационным последствиям. Включая колебания, например, ЛД50 после облучения в зависимости от возраста в разы (см. краткий обзор в [71]), как и индивидуальные колебания других последствий радиационного воздействия. Но это не мешает разработке общих для всех профессионалов и всего населения НРБ.

#### 5. Заключение

В настоящем разделе ссылки не приводятся – их можно найти выше.

Проблема радиогенных нарушений в хрусталике после воздействия малых доз радиации (до 0,1 Гр для излучения с низкой ЛПЭ) не решается уже второе десятилетие, несмотря на множество как экспериментальных, так и эпидемиологических данных. В последние лет 10 развитие молекулярных дисциплин подняло вопрос о биологических механизмах радиационного катарактогенеза, с предположением о таких же закономерностях, как при опухолеобразовании из единой стволовой клетки. В результате с 2009 г. по настоящее время во множестве весьма схожих обзоров выдвигается гипотеза, согласно которой радиогенные нарушения в хрусталике являются не детерминированными эффектами (тканевыми реакциями с порогом), а стохастическими, беспороговыми последствиями. И это – несмотря на то, что официальные организации (МКРЗ, НКДАР) ранее всегда рассматривали радиационный катарактогенез как типичный детерминированный эффект.

Важность решения этой проблемы сомнений не вызывает, ибо в случае пороговых, тканевых реакций, для

радиационной безопасности нет проблемы в защите персонала и населения – достаточно разработать НРБ с лимитами доз, не превышающими пороговые. И защита окажется 100 %-й. Однако в случае стохастичности эффекта, не имеющего порога, для любой сколь угодно малой дозы, теоретически, будет иметься некий риск. Даже если таковой очень мал, он все равно окажется отличным от нуля, и никакие НРБ, таким образом, не способны обеспечить полную защиту. НРБ смогут обеспечить только «социально-приемлемый риск».

В связи с этим систематическое рассмотрение в настоящем исследовании аргументов «за» и «против» стохастической/детерминированной природы радиогенных нарушений в хрусталике является весьма актуальным и, по всем признакам, в таком виде не было пока представлено нигде, несмотря на более 50 соответствующих обзоров, затрагивающих указанную проблему.

Последовательное изложение четырех аргументов «за» беспороговость и стохастичность радиационного катарактогенеза продемонстрировало, что, на деле, эти аргументы могут:

- а) Не иметь отношения к данному вопросу (как отсутствие эффекта мощности дозы на индукцию нарушений в хрусталике, что может объясняться не стохастичностью эффекта, а отсутствием репарации ДНК и клеточного обновления в ткани хрусталика);
- б) Вообще не существовать, исходя из азбучных канон статистики и эпидемиологии (как для рассуждений о меньшей нуля величине 95 или 90 % CI для рисков в японской когорте LSS);
- в) Быть неполными, несистемными и сомнительными применительно к вопросу о собственно беспороговости и стохастичности (как проблематичность соответствующих эффектов малых доз для множества исследованных облученных групп);
- г) Не иметь существенной доказательной силы в области эпидемиологии (как рассуждения и гипотезы о биологических механизмах радиационного катарактогенеза, основанные на молекулярно-клеточных исследованиях).

Таким образом, уже аналитика только одной стороны проблемы («за» стохастичность) показывает несостоятельность выводов против порога и детерминированности эффектов излучения на хрусталик. Но имеются и весомые аргументы со второй стороны – «за» данную природу феномена. Основной из них – бесспорное влияние величины дозы облучения на тяжесть патологии, что характерно только для тканевых реакций, являющихся

следствием поражения определенного числа клеток, а не вероятности повреждения единой, впоследствии клонированной клетки.

В представленном исследовании приведены экспериментальные, эпидемиологические и экологические примеры дозовых зависимостей для радиогенных нарушений в хрусталике, которые охватывают практически все возможные облученные группы и условия: это воздействия и на животных, и на людей, причем излучением разного качества – как с низкой, так и с высокой ЛПЭ (нейтроны, протоны и  $\alpha$ -частицы). Помимо лабораторных экспериментов, эффект обнаруживается и при радиотерапии как в детском, так и во взрослом возрасте, а также при профессиональном облучении (радиологи, работники ядерной индустрии). Имеется некоторое подтверждение феномена и в экологических исследованиях для полевых (на территориях, затронутых аварией на Чернобыльской АЭС) и людей (резидентов реки Течи) на радиоактивно-загрязненных территориях. Широта приведенных примеров укладывается в один из наиболее важных критериев причинности Хилла «Постоянство ассоциации».

Второй аргумент «за» пороговость и детерминированность анализируемого эффекта – это длительное выявление пороговых доз, как в лабораторных, так и в эпидемиологических исследованиях: в опытах на грызунах и кроликах пороги всегда регистрировались, и в большинстве случаев соответствующие дозы составляли порядка 0,5 Гр – единиц грей. Хотя из более современных опытов на мышах следует, что порог для рентгеновского излучения может составлять 0,2–0,3 Гр. В целом в эти диапазоны попадают и исторические «хроно-колебания» порога у МКРЗ. Соответствующие величины распространяются от 15 Зв в 1977 г. до 0,5 Зв с 2011–2012 гг. по настоящее время, причем независимо от типа лучевого воздействия – острого, хронического или фракционированного.

Представленное аналитическое исследование, на наш взгляд, подводит итоги дискуссии о природе радиогенных нарушений в хрусталике. Это – пороговые, тканевые реакции (детерминированные эффекты), и продолжать достаточно замутненные теоретические рассуждения об обратном не представляется соответствующим научному подходу. Во всяком случае – до получения качественно иных экспериментальных и эпидемиологических данных взамен имеющихся. Что проблематично.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Катарактогенные эффекты малых доз радиации с низкой ЛПЭ: скорее нет, чем есть. Сообщение 1. Постановка проблемы и эксперименты на животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2023. Т.63. № 4. С. 341–354.
2. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Катарактогенные эффекты малых доз радиации с низкой ЛПЭ: скорее нет, чем есть. Сообщение 2. Эпидемиологические исследования // Радиационная биология. Радиоэкология. 2023. Т.63. № 4. С. 355–386.
3. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Вайнсон А.А., Калинина М.В., Бирюков А.П. Избыточный относительный риск катарактогенных нарушений хрусталика у работников ядерной индустрии: систематический обзор и мета-анализ // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2023. Т.68. № 3. С. 21–32.
4. Здравоохранение в России 2021: Статистический сборник. Росстат. М., 2021. –171 с.
5. Ong H.S., Evans J.R., Allan B.D.S. Accommodative Intraocular Lens Versus Standard Monofocal Intraocular Lens Implantation in Cataract Surgery // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. No. 5. P. CD009667. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009667.pub2>.
6. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21.
7. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs - Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Annals of the ICRP. Ed. Clement C.H. Amsterdam - New York: Elsevier, 2012. 325 p.
8. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S., Dalke C., Jarrin M., Kunze S., et al. Ionizing Radiation Induced Cataracts: Recent Biological and Mechanistic Developments and Perspectives for Future Research // Mutat. Res. Rev. Mutat. 2016. V.770, No. Pt. B: P. 238–261. <https://doi.org/10.1016/j.mrev.2016.07.010>.
9. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjaoud M.A., Chumak V., Ginjaume M. et al. Radiation-Induced Lens Opacities: Epidemiological, Clinical and Experimental Evidence, Methodological Issues, Research Gaps and Strategy // Environ. 2021. No. 146. P. 106213. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106213>.



10. Hamada N., Fujimichi Y. 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>.
11. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T., Fujii N., Furuhashi M., Kubo E., et al. Emerging Issues in Radiogenic Cataracts and Cardiovascular Disease // *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55, No. 5. P. 831–846. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru036>.
12. Ainsbury L. Cataract Following Low Dose Ionising Radiation Exposures: Mechanistic Understanding and Current Research. CNSC/CRPA Webinar: 'Lens of the eye'. 21st March 2018. - 19 slides. URL: <https://crpa-acrp.ca/home/wp-content/uploads/2019/09/lens-of-the-eye-presentation-ainsbury.pdf> (address data 2024/02/23).
13. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection // *Annals of the ICRP*. Ed. Valentin J. Amsterdam - New York: Elsevier, 2007. 329 p.
14. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Радиационный гормезис и эпидемиология канцерогенеза: «вместе им не сойтись» // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2021. Т.66, № 2. С. 36–52.
15. Boice J.D.Jr. The Linear Nonthreshold (LNT) Model as Used in Radiation Protection: an NCRP Update // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93, No. 10. P. 1079–1092. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1328750>.
16. Hamada N. Ionizing Radiation Sensitivity of the Ocular Lens and Its Dose Rate Dependence // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93, No. 10. P. 1024–1034. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1266407>.
17. Rubin P., Casarett G. A Direction for Clinical Radiation Pathology. The Tolerance Dose // *Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue*. Ed. Vaeth J.M. 6th Annual San Francisco Cancer Symposium, San Francisco, Calif., October 1970. Proceedings. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 1972. V.6. P. 1–16. <https://doi.org/10.1159/000392794>.
18. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Panfilov A.P., Agapov A.M., Kaidalov O.V., Korelo A.M., et al. Estimation of Individualized Radiation Risk from Chronic Occupational Exposure in Russia // *Health Phys.* 2009. V. 97, No. 2. P. 107–114. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000346702.02932.7d>.
19. Ainsbury E.A., Bouffler S.D., Dorr W., et al. Radiation Cataractogenesis: a Review of Recent studies // *Radiat. Res.* 2009. V.172, No. 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1667/RR1688.1>.
20. Jacob S., Michael M., Brezlin A., Laurier D., Bernier M.O. Ionizing Radiation as a Risk Factor for Cataract: what about Low-Dose Effects? // *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011. No. 1. P. 005. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.S1-005>.
21. Della Vecchia E., Modenese A., Loney T., Muscatello M., Paulo M.S., Rossi G., Gobba F. Risk of Cataract in Health Care Workers Exposed to Ionizing Radiation: a Systematic Review // *Med. Lav.* 2020. V.111, No. 4. P. 269–284. <https://doi.org/10.23749/mdl.v111i4.9045>.
22. Kleiman N.J. Radiation Cataract // *Ann. ICRP*. 2012. V. 41, No. 3–4. P. 80–97. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.06.018>.
23. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2019. V.63, No. 6. P. 786–794. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12950>.
24. Picano E., Vano E., Domenici L., Bottai M., Thierry-Chef I. Cancer and Non-Cancer Brain and Eye Effects of Chronic Low-Dose Ionizing Radiation Exposure // *BMC Cancer*. 2012. No. 12. P. 157. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-157>.
25. Seals K.F., Lee E.W., Cagnon C.H., Al-Hakim R.A., Kee S.T. Radiation-Induced Cataractogenesis: a Critical Literature Review for the Interventional Radiologist // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2016. V.39, No. 2. P. 151–160. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1207-z>.
26. Barnard S.G.R., Hamada N. Individual Response of the Ocular Lens to Ionizing Radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 2023. V.99, No. 2. P. 138–154. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2074166>.
27. Ainsbury E.A., Barnard S.G.R. Sensitivity and Latency of Ionising Radiation-Induced Cataract // *Exp. Eye Res.* 2021. No. 212. P. 108772. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108772>.
28. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a Threshold Analysis // *Health Phys.* 2006. V.90, No. 2. P. 154–160. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000175442.03596.63>.
29. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H.K., et al. Postoperative Cataract Cases among Atomic Bomb Survivors: Radiation Dose Response and Threshold // *Radiat. Res.* 2007. V.168, No. 4. P. 404–408. <https://doi.org/10.1667/RR0928.1>.
30. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
31. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes // Annex A. Evaluation of Selected Health Effects and Inference of Risk Due to Radiation Exposure. New York, 2020. P. 21–192.
32. Merriam G.R., Focht E. A Clinical Study of Radiation Cataracts and the Relationship to Dose // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1957. V.77, No. 5. P. 759–785.
33. Lipman R.M., Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cataracts Induced by Microwave and Ionizing Radiation // *Surv. Ophthalmol.* 1988. V.33, No. 3. P. 200–210. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90088-4](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90088-4).
34. Auerbeck D., Salomaa S., Bouffler S., Ottolenghi A., Smyth V., Sabatier L. Progress in Low Dose Health Risk Research: Novel Effects and New Concepts in Low Dose Radiobiology // *Mutat Res.* 2018. No. 776. P. 46–69. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.001>.
35. Bouffler S., Ainsbury E., Gilvin P., Harrison J. Radiation-Induced Cataracts: the Health Protection Agency's Response to the ICRP Statement on Tissue Reactions and Recommendation on the Dose Limit for the Eye Lens // *J. Radiol. Prot.* 2012. V.32, No. 4. P. 479–488. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/4/479>.
36. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 2: последние четыре критерия Хилла: использование и ограничения // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2021. Т.61. № 6. С. 563–606.
37. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence, and Radiation Aspect. Report 3, Part 2: Hill's Last Four Criteria // *Biology Bulletin (Moscow)*. 2022. V.49, No. 11. P. 155–193. <https://doi.org/10.1134/S1062359022110115>.
38. Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Risk of Cataract Removal Surgery in Mayak PA Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation over Prolonged Periods // *Radiat. Environ. Biophys.* 2019. V.58, No. 2. P. 139–149. <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00787-0>.
39. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation // *Eur. J. Epidemiol.* 2018. V.33, No. 12. P. 1193–1204. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0450-4>.
40. Азизова Т.В., Хамада Н., Григорьева Е.С., Брагин Е.В. Риск катаракты различных типов в когорте работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2020. Т.65, № 4. С. 48–57.
41. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ed. Higgins J.P.T., James T., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. 2019. 694 p. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>.
42. Worgul B.V., Kundiyeve Y.I., Sergiyenko N.M. Chumak, et al. Cataracts among Chernobyl Clean-up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposure // *Radiat. Res.* 2007. V.167, No. 2. P. 233–243. <https://doi.org/10.1667/rr0298.1>.
43. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. I. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2012. Т.57, № 1. С. 58–79.
44. Day R., Gorin M.B., Eller A.W. Prevalence of Lens Changes in Ukrainian Children Residing Around Chernobyl // *Health Phys.* 1995. V.68, No. 5. P. 632–642. <https://doi.org/10.1097/00004032-199505000-00002>.
45. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П. Экологические (корреляционные) исследования в дисциплинах радиационного и нерадиационного профиля: «птица Феникс» // Под ред. Н.И. Санжаровой и В.М. Шершакова. // Сб. докл. междунауч. конф. «Радиоэкологические последствия радиационных аварий: к 35-ой годовщине аварии на ЧАЭС», Обнинск, 22–23 апреля 2021 г. Обнинск, 2021. С. 185–190.
46. Shore R.E., Neriishi K., Nakashima E. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing Is Believing // *Radiat. Res.* 2010. V.174, No. 6. P. 889–894. <https://doi.org/10.1667/RR1884.1>.
47. Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F., Wicke H., Neriishi K., Blettner M. Occupational Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation and Cataract Development: a Systematic Literature Review and Perspectives on Future Studies // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. V.52, No. 3. P. 303–319. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0477-6>.
48. Lian Y., Xiao J., Ji X., Guan S., Ge H., Li F. et al. Protracted Low-Dose Radiation Exposure and Cataract in a Cohort of Chinese Industry Radiographers // *Occup. Environ. Med.* 2015. V.72, No. 9. P. 640–647. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102772>.
49. Di Paola M., Bianchi M., Baarli J. Lens Opacification in Mice Exposed to 14-MeV Neutrons // *Radiat. Res.* 1978. V.73, No. 2. P. 340–350. <https://doi.org/10.2307/3574825>.
50. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes // Annex A. Attributing Health Effects to Ionizing Radiation Exposure and Inferring Risks. New York, 2015. 86 p.
51. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2021. Т.61. № 3. С. 300–332.



52. Rothman K.J., Greenland S. Causation and Causal Inference in Epidemiology // *Am. J. Public Health*. 2005. V.95, No. 1. P. S144–S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>.
53. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла «Биологическое правдоподобие». Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.60. № 5. С. 453–480.
54. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's 'Biological Plausibility' Criterion: Integration of Data from Various Disciplines for Epidemiology and Radiation Epidemiology // *Biology Bulletin (Moscow)*. 2021. V.48, No. 11. P. 1991–2014. <https://doi.org/10.1134/S1062359021110054>.
55. Davey Smith G. Data Dredging, Bias, or Confounding. They Can all Get you into the BMJ and the Friday Papers // *Brit. Med. J.* 2002. V.325, No. 7378. P. 1437–1438. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1437>.
56. NCRP Report No. 168. Radiation Dose Management for Fluoroscopically-Guided Interventional Medical Procedures, National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, Maryland, 2011.
57. Dauer L., Blakely E., Brooks A., Hoel D. Epidemiology and Mechanistic Effects of Radiation on the Lens of the Eye: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Electric Power Research Institute. Technical Report. 3002003162. Final Report. Newburgh: NY, 2014. 142 p.
58. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes // Annex A. Principles and Criteria for Ensuring the Quality of the Committee's Reviews of Epidemiological Studies of Radiation Exposure. United Nations. New York. 2018. P. 17–64.
59. Hamada N., Sato T. Cataractogenesis Following High-LET Radiation Exposure // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016. V.770, No. Pt. B. P. 262–291. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.005>.
60. Lett J.T., Lee A.C., Cox A.B. Late Cataractogenesis in Rhesus Monkeys Irradiated with Protons and Radiogenic Cataract in Other Species // *Radiat. Res.* 1991. V.126, No. 2. P. 147–156. <https://doi.org/10.2307/3577813>.
61. Wilde G., Sjostrand J. A Clinical Study of Radiation Cataract Formation in Adult Life Following Gamma Irradiation of the Lens in Early Childhood // *Br. J. Ophthalmol.* 1997. V.81, No. 4. P. 261–266. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.4.261>.
62. Arefpour A.M., Bahrami M., Haghparsat A., Khoshgard K., Tabar H. A., Farshchian N. Evaluating Dose-Response of Cataract Induction in Radiotherapy of Head and Neck Cancers Patients // *J. Biomed. Phys. Eng.* 2021. V.11, No. 1. P. 9–16. <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.834>.
63. Ciraj-Bjelac O., Rehani M.M., Sim K.H., Liew H.B., Vano E., Kleiman N.J. Risk for Radiation-Induced Cataract for Staff in Interventional Cardiology: Is there Reason for Concern? // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010. V.76, No. 6. P. 826–834. <https://doi.org/10.1002/ccd.22670>.
64. Lehmann P., Boratynski Z., Mappes T., Mousseau T.A., Moller A.P. Fitness Costs of Increased Cataract Frequency and Cumulative Radiation Dose in Natural Mammalian Populations from Chernobyl // *Sci Rep.* 2016. No. 6. P. 19974.
65. Mikryukova L.D., Akleyev A.V. Cataract in the Chronically Exposed Residents of the Techa Riverside Villages // *Radiat. Environ. Biophys.* 2017. V.56, No. 4. P. 329–335. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0702-9>.
66. Merriam G.R., Worgul B.V. Experimental Radiation Cataract – Its Clinical Relevance // *Bull. N.Y. Acad. Med.* 1983. V.59, No. 4. P. 372–392.
67. Ferrufino-Ponce Z.K., Henderson B.A. Radiotherapy and Cataract Formation // *Semin. Ophthalmol.* 2006. V.21, No. 3. P. 171–180. <https://doi.org/10.1080/08820530500351728>.
68. Pederson S.L., Margaret C., Puma L., Hayes J.M., Okuda K., Reilly C.M., et al. Effects of Chronic Low-Dose Radiation on Cataract Prevalence and Characterization in Wild Boar (*Sus scrofa*) from Fukushima, Japan // *Sci. Rep.* 2020. V.10, No. 1. P. 4055. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59734-5>.
69. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 4. Часть 2: иерархия критериев, их критика и иные методы установления причинности // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2022. Т.62. № 4. С. 339–398.
70. Christenberry K.W., Furth J. Induction of Cataracts in Mice by Slow Neutrons and X-Rays // *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 1951. V.77, No. 3. P. 559–560. <https://doi.org/10.3181/00379727-77-18849>.
71. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2018. Т.63. № 1. С. 5–27.

## REFERENCES

1. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Cataractogenic Effects of Low-Dose Radiation with low LET: More not than There. Report 1. Statement of the Problem and Experiments on Animals. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2023;63;4:341–365. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803123040045>.
2. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Cataractogenic Effects of Low-Dose Radiation with Low LET: More not than There. Report 2. Epidemiological Studies. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2023;63;4:355–386. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803123040057>.
3. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Dibirgadzhiyev I.G., Waynson A.A., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Excess Relative Risk of Cataractogenic Lens Disorders in Nuclear Workers: Systematic Review and Meta-analysis. *Medical Radiology and Radiation Safety. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68;3:21–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2023-68-3-21-32>.
4. *Zdravoohraneniye v Rossii. 2021: Statisticheskii Sbornik, Rosstat* – Healthcare in Russia. 2021: Statistical Collection, Rosstat. Moscow Publ., 2021. 171 p. (In Russ.).
5. Ong H.S., Evans J.R., Allan B.D.S. Accommodative Intraocular Lens Versus Standard Monofocal Intraocular Lens Implantation in Cataract Surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;5:Article CD009667:46 p. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009667.pub2>.
6. Koterov A.N. From Very Low to Very Large Doses of Radiation: New Data on Ranges Definitions and Its Experimental and Epidemiological Basing. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;2:5–21 (In Russ.).
7. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP*. Ed. Clement C.H. Amsterdam – New York, Elsevier, 2012. 325 p.
8. Ainsbury E.A., Barnard S., Bright S., Dalke C., Jarrin M., Kunze S., et al. Ionizing Radiation Induced Cataracts: Recent Biological and Mechanistic Developments and Perspectives for Future Research. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2016;770;Pt. B:238–261. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.010>.
9. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjaoud M.A., Chumak V., Ginjaume M., et al. Radiation-Induced Lens Opacities: Epidemiological, Clinical and Experimental Evidence, Methodological Issues, Research Gaps and Strategy. *Environ. Int.* 2021;146;106213:14. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106213>.
10. Hamada N., Fujimichi Y. 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>.
11. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T., Fujii N., Furuhashi M., Kubo E., et al. Emerging Issues in Radiogenic Cataracts and Cardiovascular Disease. *J. Radiat. Res.* 2014;55;5:831–846. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru036>.
12. Ainsbury L. Cataract Following Low Dose Ionising Radiation Exposures: Mechanistic Understanding and Current Research. *CNSC/CRPA Webinar: 'Lens of the eye'*. 21st March 2018. 19 slides. URL: <https://crpa-acrp.ca/home/wp-content/uploads/2019/09/lens-of-the-eye-presentation-ainsbury.pdf>. (address data 2024/02/23).
13. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*. Ed. Valentin J. Amsterdam – New York, Elsevier, 2007. 329 p.
14. Koterov A.N., Waynson A.A. Radiation Hormesis and Epidemiology: 'Never the Twain Shall Meet'. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;2:36–52. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-2-36-52>.
15. Boice J.D. Jr. The Linear Nonthreshold (LNT) Model as Used in Radiation Protection: an NCRP Update. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017;93;10:1079–1092. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1328750>.
16. Hamada N. Ionizing Radiation Sensitivity of the Ocular Lens and Its Dose Rate Dependence. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017;93;10:1024–1034. <https://doi.org/10.1080/09553002.2016.1266407>.
17. Rubin P., Casarett G. A Direction for Clinical Radiation Pathology. The Tolerance Dose. Radiation Effects and Tolerance, Normal Tissue. Ed. Vaeth J.M. 6th Annual San Francisco Cancer Symposium, San Francisco, Calif., October 1970: Proceedings. Front Radiat Ther Oncol. Basel, Karger, 1972;6:1–16. <https://doi.org/10.1159/000392794>.
18. Ivanov V.K., Tsyb A.F., Panfilov A.P., Agapov A.M., Kaidalov O.V., Korelo A.M., et al. Estimation of Individualized Radiation Risk from Chronic Occupational Exposure in Russia. *Health Phys.* 2009;97;2:107–114. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000346702.02932.7d>.
19. Ainsbury E.A., Bouffier S.D., Dorr W., et al. Radiation Cataractogenesis: a Review of Recent Studies. *Radiat. Res.* 2009;172;1:1–9. <https://doi.org/10.1667/RR1688.1>.
20. Jacob S., Michael M., Brezlin A., Laurier D., Bernier M.-O. Ionizing Radiation as a Risk Factor for Cataract: what About Low-Dose Ef-

- fects? Clin. Exp. Ophthalmol. 2011;Suppl. 1;Article 005:7. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.S1-005>.
21. Della Vecchia E., Modenese A., Loney T., Muscatello M., Paulo M.S., Rossi G., Gobba F. Risk of Cataract in Health Care Workers Exposed to Ionizing Radiation: a Systematic Review. Med. Lav. 2020;111;4:269–284. <https://doi.org/10.23749/ml.v11i1i4.9045>.
  22. Kleiman N.J. Radiation Cataract. Ann. ICRP. 2012;41;3–4:80–97. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2012.06.018>.
  23. Poon R., Badawy M.K. Radiation Dose and Risk to the Lens of the Eye During CT Examinations of the Brain. J. Med. Imaging Radiat. Oncol. 2019;63;6:786–794. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12950>.
  24. Picano E., Vano E., Domenici L., Bottai M., Thierry-Chef I. Cancer and Non-Cancer Brain and Eye Effects of Chronic Low-Dose Ionizing Radiation Exposure. BMC Cancer. 2012;12;157:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-157>.
  25. Seals K.F., Lee E.W., Cagnon C.H., Al-Hakim R.A., Kee S.T. Radiation-Induced Cataractogenesis: a Critical Literature Review for the Interventional Radiologist. Cardiovasc. Interv. Radiol. 2016;39;2:151–160. <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1207-z>.
  26. Barnard S.G.R., Hamada N. Individual Response of the Ocular Lens to Ionizing Radiation. Int. J. Radiat. Biol. 2023;99;2:138–154. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2074166>.
  27. Ainsbury E.A., Barnard S.G.R. Sensitivity and Latency of Ionising Radiation-Induced Cataract. Exp. Eye Res. 2021;212:108772. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108772>.
  28. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A Reanalysis of Atomic-Bomb Cataract Data, 2000–2002: a Threshold Analysis. Health Phys. 2006;90;2:154–160. <https://doi.org/10.1097/01.hp.0000175442.03596.63>.
  29. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A., Fujiwara S., Akahoshi M., Mishima H.K., et al. Postoperative Cataract Cases among Atomic Bomb Survivors: Radiation Dose Response and Threshold. Radiat Res. 2007;168;4:404–408. <https://doi.org/10.1667/RR0928.1>.
  30. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
  31. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Evaluation of Selected Health Effects and Inference of Risk Due to Radiation Exposure. New York, 2020. P. 21–192.
  32. Merriam G.R., Focht E. A Clinical Study of Radiation Cataracts and the Relationship to Dose. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 1957;77;5:759–785.
  33. Lipman R.M., Tripathi B.J., Tripathi R.C. Cataracts Induced by Microwave and Ionizing Radiation. Surv. Ophthalmol. 1988;33;3:200–210. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90088-4](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90088-4).
  34. Averbek D., Salomaa S., Bouffler S., Ottolenghi A., Smyth V., Sabatier L. Progress in Low Dose Health Risk Research: Novel Effects and New Concepts in Low Dose Radiobiology. Mutat Res. 2018;776:46–69. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.04.001>.
  35. Bouffler S., Ainsbury E., Gilvin P., Harrison J. Radiation-Induced Cataracts: the Health Protection Agency's Response to the ICRP Statement on Tissue Reactions and Recommendation on the Dose Limit for the Eye Lens. J. Radiol. Prot. 2012;32;4:479–488. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/32/4/479>.
  36. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 3, Part 2: Last Four Hill's Criteria: Use and Limitations. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803121060060>.
  37. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence, and Radiation Aspect. Report 3, Part 2: Hill's Last Four Criteria. Biology Bulletin (Moscow). 2022;49;11:155–193. <https://doi.org/10.1134/S1062359022110115>.
  38. Azizova T.V., Hamada N., Bragin E.V., Bannikova M.V., Grigoryeva E.S. Risk of Cataract Removal Surgery in Mayak PA Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation over Prolonged Periods. Radiat. Environ. Biophys. 2019;58;2:139–149. <https://doi.org/10.1007/s00411-019-00787-0>.
  39. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. Eur. J. Epidemiol. 2018;33;12:1193–1204. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0450-4>.
  40. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of Various Types of Cataracts in a Cohort of Mayak Workers Following Chronic Occupational Exposure to Ionizing Radiation. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 2020;65;4:48–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-4-48-57>.
  41. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ed. Higgins J.P.T., James T., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. 2019. 694 p. <https://doi.org/10.1002/9781119536604>.
  42. Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M. Chumak et al. Cataracts among Chernobyl Clean-Up Workers: Implications Regarding Permissible Eye Exposure. Radiat. Res. 2007;167;2:233–243. <https://doi.org/10.1667/rr0298.1>.
  43. Koterov A.N., Biryukov A.P. The Offspring of Liquidators of Chernobyl Atomic Power Station Accident. 1. The Estimation of the Basic Opportunity to Register of Radiation Effects. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety 2012;57;1:58–79.
  44. Day R., Gorin M.B., Eller A.W. Prevalence of Lens Changes in Ukrainian Children Residing Around Chernobyl. Health Phys. 1995;68;5:632–642. <https://doi.org/10.1097/00004032-199505000-00002>.
  45. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P. Ecological (Correlation) Studies in the Disciplines of Radiation and Nonradiation Profile: 'Phoenix Bird'. Materials of International Research and Practice Conference 'Radioecological Consequences of Radiation Accidents: to the 35th anniversary of the Chernobyl Accident'. Obninsk, 2021. P. 185–190 (In Russ.).
  46. Shore R.E., Neriishi K., Nakashima E. Epidemiological Studies of Cataract Risk at Low to Moderate Radiation Doses: (Not) Seeing Is Believing. Radiat. Res. 2010;174;6:889–894. <https://doi.org/10.1667/RR1884.1>.
  47. Hammer G.P., Scheidemann-Wesp U., Samkange-Zeeb F., Wicke H., Neriishi K., Blettner M. Occupational Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation and Cataract Development: a Systematic Literature Review and Perspectives on Future Studies. Radiat. Environ. Biophys. 2013;52;3:303–319. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0477-6>.
  48. Lian Y., Xiao J., Ji X., Guan S., Ge H., Li F., et al. Protracted Low-Dose Radiation Exposure and Cataract in a Cohort of Chinese Industry Radiographers. Occup. Environ. Med. 2015;72;9:640–647. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102772>.
  49. Di Paola M., Bianchi M., Baarli J. Lens Opacification in Mice Exposed to 14-MeV Neutrons. Radiat. Res. 1978;73;2:340–350. <https://doi.org/10.2307/3574825>.
  50. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing Health Effects to Ionizing Radiation Exposure and Inferring Risks. New York. 2015. 86 p.
  51. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 3, Part 1: First Five Hill's Criteria: Use and Limitations. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2021;61;3:300–332 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>.
  52. Rothman K.J., Greenland S. Causation and Causal Inference in Epidemiology. Am. J. Public Health. 2005;95;Suppl 1:S144–S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>.
  53. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's Criteria 'Biological Plausibility'. The Data Integration from Different Disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;5:453–480. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>.
  54. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's 'Biological Plausibility' Criterion: Integration of Data from Various Disciplines for Epidemiology and Radiation Epidemiology. Biology Bulletin (Moscow). 2021;48;11:1991–2014. <https://doi.org/10.1134/S1062359021110054>.
  55. Davey Smith G. Data Dredging, Bias, or Confounding. They Can all Get You Into the BMJ and the Friday Papers. Brit. Med. J. 2002;325;7378:1437–1438. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1437>.
  56. NCRP Report No. 168. Radiation Dose Management for Fluoroscopically-Guided Interventional Medical Procedures, National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, Maryland, 2011.
  57. Dauer L., Blakely E., Brooks A., Hoel D. Epidemiology and Mechanistic Effects of Radiation on the Lens of the Eye: Review and Scientific Appraisal of the Literature. Electric Power Research Institute. Technical Report. 3002003162. Final Report. Newburgh, NY, 2014. 142 p.
  58. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Principles and Criteria for Ensuring the Quality of the Committee's Reviews of Epidemiological Studies of Radiation Exposure. United Nations. New York. 2018. P. 17–64.
  59. Hamada N., Sato T. Cataractogenesis Following High-LET Radiation Exposure. Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2016;770;Pt. B:262–291. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.005>.
  60. Lett J.T., Lee A.C., Cox A.B. Late Cataractogenesis in Rhesus Monkeys Irradiated with Protons and Radiogenic Cataract in Other Species. Radiat. Res. 1991;126;2:147–156. <https://doi.org/10.2307/3577813>.
  61. Wilde G., Sjostrand J. A Clinical Study of Radiation Cataract Formation in Adult Life Following Gamma Irradiation of the Lens in Early Childhood. Br. J. Ophthalmol. 1997;81;4:261–266. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.4.261>.
  62. Arefpour A.M., Bahrami M., Haghparsat A., Khoshgard K., Tabar H. A., Farshchian N. Evaluating Dose-Response of Cataract Induction in Radiotherapy of Head and Neck Cancers Patients. J. Biomed. Phys. Eng. 2021;11;1:9–16. <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.834>.
  63. Ciraj-Bjelac O., Rehani M.M., Sim K.H., Liew H.B., Vano E., Kleiman N.J. Risk for Radiation-Induced Cataract for Staff in Interventional

- Cardiology: Is there Reason for Concern? Catheter Cardiovasc. Interv. 2010;76;6:826–834. <https://doi.org/10.1002/ccd.22670>.
64. Lehmann P., Boratynski Z., Mappes T., Mousseau T.A., Moller A.P. Fitness Costs of Increased Cataract Frequency and Cumulative Radiation Dose in Natural Mammalian Populations from Chernobyl. Sci Rep. 2016;6:19974:7.
65. Mikryukova L.D., Akleyev A.V. Cataract in the Chronically Exposed Residents of the Tcha Riverside Villages. Radiat. Environ. Biophys. 2017;56;4:329–335. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0702-9>.
66. Merriam G.R., Worgul B.V. Experimental Radiation Cataract – its Clinical Relevance. Bull. N.Y. Acad. Med. 1983;59;4:372–392.
67. Ferrufino-Ponce Z.K., Henderson B.An. Radiotherapy and Cataract Formation. Semin. Ophthalmol. 2006;21;3:171–180. <https://doi.org/10.1080/08820530500351728>.
68. Pederson S.L., Margaret C., Puma L., Hayes J.M., Okuda K., Reilly C.M., et al. Effects of Chronic Low-Dose Radiation on Cataract Prevalence and Characterization in Wild Boar (*Sus Scrofa*) from Fukushima, Japan. Sci. Rep. 2020;10;1:4055:14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59734-5>.
69. Koterov A.N., Ushenkova L.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 2: Hierarchy of Criteria, Their Criticism and Other Methods for Causation Establishing. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2022;62;4:339–398. (In Russ.). <https://doi.org/0.31857/S0869803122040051>.
70. Christenberry K.W., Furth J. Induction of Cataracts in Mice by Slow Neutrons and X-Rays. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 1951;77;3:559–560. <https://doi.org/10.3181/00379727-77-18849>.
71. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Waynson A.A., Biryukov A.P. The Relationship between the Age of the Based Laboratory Animals (Mice, Rats, Hamsters and Dogs) and the Age of Human: Actuality for the Age-Related Radiosensitivity Problem and the Analysis of Published Data. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety 2018;63;1:5–27. [https://doi.org/10.12737/article\\_5a82e4a3908213.56647014](https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

**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:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.



Ф.С. Торубаров, М.В. Кулешова, Н.А. Метляева, С.Н. Лукьянова

## ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОДИНАМИКИ У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

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

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

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Сравнительный анализ изменений состояния вегетативной нервной системы и гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и лиц группы сопоставления, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения (ИИ).

**Материал и методы:** Исследование выполнено для 141 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС и 84 чел. группы сопоставления мужского пола в возрасте от 30 до 50 лет ( $41,24 \pm 0,41$ ) и ( $40,95 \pm 0,54$ ) соответственно. Ионизирующему воздействию могли подвергаться только ликвидаторы. Все они имели дозу ИИ, не превышающую 0,5 Гр. Все лица прошли клинико-неврологическое и электрофизиологическое обследование в условиях клинического отдела радиационной медицины ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Основное внимание было уделено изучению состояния вегетативной нервной системы и гемодинамики у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.

**Результаты:** Клиническое обследование позволило диагностировать в обеих группах неврологические нарушения в виде: вегетативно-сосудистой дистонии, нейроциркуляторной дистонии, дисциркуляторной энцефалопатии различной этиологии – со статистически значимым преобладанием их количества и качества у ликвидаторов. Наблюдаемые у ликвидаторов изменения являются функциональными и носят неспецифический характер.

**Выводы:** В группе ликвидаторов выявлено достоверное увеличение количества и степени выраженности рассматриваемых неврологических нарушений. Сравнение обследованных групп по состоянию центральной гемодинамики показало отсутствие статистически существенной связи состояния мозгового кровотока с облучением в малых дозах. В то же время, установлена связь состояния церебральной гемодинамики с системным вегетативным тонусом и возрастом обследованных лиц. Сочетание перманентных и пароксизмальных вегетативных расстройств, психосоматических расстройств можно рассматривать как проявление гипоталамической дисфункции, развившейся на фоне возникших с возрастом сосудистых нарушений в головном мозге.

**Ключевые слова:** ликвидаторы аварии на ЧАЭС, вегетативная нервная система, гемодинамика, функциональная диагностика

**Для цитирования:** Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Метляева Н.А., Лукьянова С.Н. Изучение состояния вегетативной нервной системы и гемодинамики у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 48–54. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-48-54

F.S. Torubarov, M.V. Kuleshova, N.A. Metlyaeva, S.N. Lukyanova

## Studying the State of the Autonomic Nervous System and Hemodynamics in the Liquidators of the Accident at the Chernobyl NPP

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

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

### ABSTRACT

**Purpose:** Comparative analysis of changes in the state of the autonomic nervous system and hemodynamics in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident and individuals in the comparison group exposed to low doses of ionizing radiation.

**Material and methods:** The study was carried out for 141 liquidators of the consequences of the Chernobyl accident and 84 male comparison group people aged from 30 to 50 years ( $41.24 \pm 0.41$ ) and ( $40.95 \pm 0.54$ ), respectively. Only liquidators could be exposed to ionizing effects. All of them, the dose of ionizing radiation did not exceed 0.5 Gy. All individuals underwent a clinical, neurological and electrophysiological examination in A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center. The main attention was paid to studying the state of the autonomic nervous system and hemodynamics in participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident.

**Results:** Clinical examination made it possible to diagnose neurological disorders in both groups in the form of: vegetative-vascular dystonia, neurocirculatory dystonia, dyscirculatory encephalopathy of various etiologies – with a statistically significant predominance of their quantity and quality among liquidators. The changes observed in liquidators are functional and nonspecific.



**Conclusions:** In the group of liquidators, a significant increase in the number and severity of the considered neurological disorders was revealed. Comparison of the examined groups according to the state of central hemodynamics showed the absence of a statistically significant connection between the state of cerebral blood flow and low-dose irradiation. At the same time, a connection was established between the state of cerebral hemodynamics and systemic autonomic tone and the age of the examined individuals. The combination of permanent and paroxysmal autonomic disorders, psychosomatic disorders can be considered as a manifestation of hypothalamic dysfunction that has developed against the background of vascular disorders in the brain that have arisen with age.

**Keywords:** *accident at Chernobyl NPP, liquidators, autonomic nervous system, hemodynamics, functional diagnostics*

**For citation:** Torubarov FS, Kuleshova MV, Metlayeva NA, Lukyanova SN. Studying the State of the Autonomic Nervous System and Hemodynamics in the Liquidators of the Accident at the Chernobyl NPP. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):48–54. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-48-54

## Введение

Проблема отдалённых медико-биологических последствий у лиц, переживших экологические катастрофы (в том числе и аварию на АЭС), сохраняет свою актуальность. Особое внимание уделяется эффектам малых доз (МД) ионизирующего излучения (ИИ). Важную роль в соответствующих адаптивных процессах отводят нервной и сердечно-сосудистой системам. В многочисленных публикациях, в том числе и сотрудников нашего центра, отмечается возможность развития негативных эффектов со стороны этих систем [1–9]. Существует мнение, что сосуды и глиальные клетки более подвержены лучевым воздействиям, чем нейроны. В частности, по данным А.К. Гуськовой [4, 10], при уровне дозы от 0,2 до 1 Гр не выявлено поражение нервной системы, но отмечена повышенная заболеваемость ССС, что может быть связано и с изменением нервно-психического состояния. Гемодинамические показатели оставались в границах нормы, но характеризовались выраженным непостоянством, развитием «синдрома функциональной неустойчивости кровообращения», обусловленного изменениями в нейрогуморальных механизмах регуляции и гемодинамики с преобладающим влиянием симпатического отдела [11]. Эффекты пролонгированного воздействия радиации на вегетативный отдел нервной системы описаны в работах А.К. Гуськовой [12–15], Е.А. Денисовой [16], Н.М. Кончаловской с соавторами [17], В.И. Тернова [18].

Клинические эффекты МД ИИ изучались на контингентах лиц, работающих с источниками ИИ [19–25]. Показано, что при суммарной дозе общего внешнего облучения 250–500 мЗв в группах с воздействием ИИ отмечался повышенный процент лиц с лабильностью регуляторных систем, по сравнению с адекватным контролем (соответственно, 24–70 % относительно 19–22 %). Это рассматривалось как адаптационно-приспособительная реакция на облучение, действующая в комплексе с другими факторами внешней среды [18]. Функциональная неустойчивость регуляторных систем (синдром ВСД) выявляется при достижении дозы облучения порядка 250–300 мЗв и в большей степени выражена у лиц, работающих в условиях облучения с превышенной предельно допустимой годовой дозой в 2–5 раз.

Некоторые авторы [22] представляют 250–700 мЗв как порог возникновения напряжения адаптационных систем организма при профессиональном облучении в течение нескольких лет, а 700–1500 мЗв – переход к признакам функциональной недостаточности нервной деятельности.

Согласно современной концепции, ведущую роль в осуществлении универсальной регуляции гомеостаза и адаптации выполняет лимбико-ретикулярный комплекс, связывающий механизмы взаимодействия нервных и сосудистых реакций. Указывается на неразрывную

функциональную и морфологическую сопряженность вегетативной нервной и сосудистой систем. Существенное влияние на возникновение и дальнейшее прогрессирование сосудистой патологии мозга, на особенности их клинических проявлений оказывает нервно-эмоциональное напряжение.

Настоящее сообщение дополняет существующие представления об изменениях состояния вегетативной нервной системы и гемодинамики у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ. Представлена оценка их состояния у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на Чернобыльской АЭС.

## Материал и методы

Работа выполнена на базе клиники ГНЦ РФ ИБФ и Ростовского медицинского института им. Дружбы народов. Обследовано 141 УЛПА на ЧАЭС мужского пола в возрасте от 30 до 50 лет ( $41,24 \pm 0,41$ ). Все они имели дозу ИИ, не превышающую 0,5 Гр. До аварии обследованные не контактировали с ИИ и не являлись сотрудниками АЭС. Среди них можно выделить представителей таких профессий, как инженер, водитель и разнорабочий. Группу сопоставления (контроля) составили 84 представителя тех же профессий, той же возрастной категории ( $40,95 \pm 0,54$ ), не имевших контакта с ИИ. Все участники проходили профилактические осмотры в клинике, что показало отсутствие у них острых нарушений мозгового кровотока и обострений хронических соматических заболеваний. Группы ликвидаторов и контроля по профессиям были сопоставимы (соответственно, инженеры – 44,6 % и 53,5 %; рабочие – 55,4 и 46,5 %).

Индивидуальные дозиметрические данные проанализированы у 44 из 141 УЛПА на ЧАЭС (31,2 %), получивших дозы ИИ в пределах 2–350 мЗв. В зависимости от индивидуальных доз ИИ эти 44 УЛПА на ЧАЭС были разделены на I и II группы. В I группу вошли 28 чел (64 %), получивших дозы ИИ от 2 до 95 мЗв, а во II группу – 16 чел (36 %), получивших от 105 до 350 мЗв. Вычисление средних значений доз в группах I и II показало, что они достоверно отличаются друг от друга. Это дает основание рассматривать их как группы, правомерные для анализа неврологических расстройств при дозах  $31 \pm 6$  и  $190 \pm 22$  мЗв.

Оценка вегетативной реактивности осуществлялась при помощи классической пробы: Даньини-Ашнера (глазосердечный рефлекс) по стандартной схеме; ортостатическая проба – по классической методике Биркмаера.

Реоэнцефалографическое (РЭГ) исследование проводилось с использованием реографической приставки 4РГ – 2М, шестиканального электрокардиографа типа ЭК 61–02 “Биомедика” (Италия). Для изучения суммарного кровенаполнения больших полушарий применяли лобно-мастоидальное (F–M) расположение электродов.

Таблица 1

**Сравнение величины изменения ЧСС в группах ликвидаторов и сопоставления**  
**Comparison of the change in heart rate in groups of liquidators and comparisons**

Группа (кол-во обследованных чел.)	$\Delta$ ЧСС, уд. в мин, $M \pm m$	Распределение реакций в соответствии с величинами изменения ЧСС, %						
		В пробе Ашнера				В ортопробе $\Delta$ ЧСС, уд. в мин.		
		-12: -15	-10: -6	-6: 0	>0: +	< + 10	+10: + 30	> + 30
УЛПА на ЧАЭС (141)	$-7,174 \pm 0,381^{**}$	20,3***	49,7*	21,9*	7,8	33,3***	55,3***	11,3*
Группа сопоставления (84)	$-10,482 \pm 0,401$	57,2	32,4	7,6	2,3	13,1	83,3	3,5

**Примечание:** \*, \*\*, \*\*\* – достоверно относительно группы сопоставления при  $p < 0,01$ ; 0,001; по критерию Манна–Уитни соответственно

Для выявления функциональных и органических нарушений, а также определения скрытых и неотчетливых изменений в сосудистой стенке мы применяли функциональные пробы (повороты головы, гипервентиляцию). На основании качественных и количественных характеристик всех кривых РЭГ отмечали следующие феномены: отсутствие изменений, все параметры РЭГ в пределах возрастных норм, гипотонический или гипертонический характер кривой, признаки уменьшения кровенаполнения, признаки затруднения венозного оттока.

С учетом данных литературы [8] были выделены следующие диагностические критерии оценки гемодинамики: при начальных проявлениях недостаточности кровоснабжения мозга – повышение вазомоторного тонуса, преимущественно в сосудах мелкого калибра, увеличение периферического сопротивления кровотоку и затруднение венозного оттока; при ангиодистониях – отсутствие выраженных изменений (пологий подъем и спуск РЭГ-волн, несколько дополнительных зубцов на вершине).

Ранним критерием развития артериальной гипертензии считали повышение тонуса мозговых сосудов, когда еще отсутствуют изменения на глазном дне, нарушения на ЭКГ, а АД неустойчиво [26].

При церебральном атеросклерозе отмечали характерные РЭГ-признаки – снижение эластичности сосудов, закругленная или платообразная вершина пульсовых волн, снижение амплитуды, сглаженность или исчезновение дополнительных волн [27].

Исследование состояния кровенаполнения и тонуса периферического сосудистого русла методом реовазографии (РВГ) на уровне кистей и голеней проводилось при помощи электрокардиографа Cardiorex-6 и четырехканальной приставки “Реограф” 4 РГ–1М (Россия).

Диагностические критерии обоснования основных сосудистых синдромов и нозологических форм, а также характера нарушений мозговой гемодинамики учитывались в соответствии с методическими рекомендациями разработанными Институтом кардиологии и НИИ неврологии РАМН [27–29]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, диагноз пограничной АГ устанавливали при начальных устойчивых показателях АД 140/90 – 159/94 мм. рт. ст. При нарушении у лиц I стадии отмечали в покое систолическое артериальное давление (САД) в пределах 160–179 мм. рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) в пределах 94–104 мм. рт. ст. Во II стадии (стабильной) стадии артериальной гипертензии наблюдали устойчивое на протяжении всего пребывания в клинике повышение САД 180–200 мм. рт. ст. и ДАД 105–114 мм. рт. ст. По данным РЭГ отмечали дистонический гипертензивного типа. На ЭКГ – наблюдали гипертрофию левого желудочка; на глазном дне – сужение сосудов сетчатки.

Стойкое снижение АД ниже 100/60 мм. рт. ст. расценивали как артериальную гипотензию.

Атеросклероз мозговых сосудов диагностировали при наличии жалоб на головную боль, головокружение,

шум в голове, интеллектуально-мнестические нарушения, утомляемость, расстройство сна, психоэмоциональные расстройства, подтвержденные биохимическими показателями, УЗДГ, РЭГ.

Проводилось клиническое вегетологическое обследование.

При оценке вегетативного тонуса покоя учитывались: лабильность пульса, артериального давления, изменение окраски кожных покровов кистей рук, характер дермографизма, наличие гипергидроза, нарушения нервно-мышечной возбудимости, резкого равномерно-го оживления сухожильных и периостальных рефлексов, наличие глазных симптомов, состояние зрачковых рефлексов, дизрафических черт. Отмечали наличие клинических симптомов эндокринных расстройств: повышение вазомоторного тонуса, преимущественно в сосудах мелкого калибра, увеличение периферического сопротивления кровотоку и затруднение венозного оттока; ранний критерий развития артериальной гипертензии – повышение тонуса мозговых сосудов, когда еще отсутствуют изменения на глазном дне, нарушения на ЭКГ, а АД неустойчиво [13]; признаки церебрального атеросклероза – снижение эластичности сосудов, закругленная или платообразная вершина пульсовых волн, снижение амплитуды, сглаженность или исчезновение дополнительных волн.

## Результаты и обсуждение

### Оценка состояния вегетативной нервной системы

Для исследования вегетативной реактивности использовали пробу Даньини–Ашнера (глазо-сердечный рефлекс) и ортостатическую пробу. При проведении пробы Ашнера учитывали изменение ЧСС. Сравнение средних величин изменения ЧСС в пробе и распределение реакций в соответствии с величиной изменения приведены в табл. 1.

Сравнение приведенных в таблице показателей выявило различия в обследованных группах.

При проведении анализа двумерного распределения в обследуемых группах: в группе сопоставления у 53,5 % наблюдалась нормальная реакция на ортопробу, тогда как в группе ликвидаторов – у 17,0 % (табл. 2). У 33,3 % УЛПА на ЧАЭС отмечена реакция по типу недостаточности вегетативного обеспечения, в группе сопоставления – лишь у 4,7 % лиц. Коэффициент корреляции между показателями динамики сердечного ритма и систолического артериального давления составил в группе УЛПА на ЧАЭС 0,885 и в группе сопоставления 0,975.

В целом анализ результатов оценки вегетативной реактивности показывает наличие достоверных различий между обследованными группами. Проведенный статистический анализ подтверждает зависимость гемодинамических показателей от состояния вегетативного тонуса в ССС, функционального состояния пациента и состояния органов кровообращения.

Таблица 2

Сравнение результатов изменения систолического артериального давления в ортопробе в группах ликвидаторов и сопоставления

Comparison of the results of changes in systolic arterial pressure in orthotest in groups of liquidators and comparison

Группа (кол-во чел.)	Процент обследованных с изменением артериального давления в пределах:				
	< -30	-30 ÷ -11	-10 ÷ +10	+11 ÷ +30	> +30
Ликвидаторы (141)	33,3***	19,8*	17***	19	11,3*
Гр. сопоставления (84)	4,7	8,3	53,5	29,7	3,5

Примечание: \*, \*\*\* – достоверно, относительно группы сопоставления при  $p < 0,01$ ; 0,001 по критерию  $\chi^2$

### Оценка состояния сердечно-сосудистой системы по результатам ЭКГ

Основные результаты анализа ЭКГ приведены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика ЭКГ анализа в группах ликвидаторов и сопоставления, %

Comparative characteristics of ECG analysis in groups of liquidators and comparisons, %

Группа (кол-во чел.)	Процент обследованных с наличием признаков:			
	ЭКГ норма	Нарушения ритма	Диффузные изменения	Гипертрофия левого желудочка
УЛПА на ЧАЭС (141)	52,2	63,2***	47,8**	7,8
Группа сопоставления (84)	48	5,6	3,5	2,3

Примечание: \*\*, \*\*\* – достоверно относительно группы сопоставления при  $p < 0,05$ ; 0,001 по критерию  $\chi^2$

Как следует из табл. 3, ЭКГ без патологии наблюдали у 52,2 % УЛПА на ЧАЭС и 48 % лиц группы сопоставления. Нарушения сердечного ритма в виде синусовой тахикардии (17,9 %), синусовой брадикардии (38,4 %), синусовой тахикардии (1,6 %), синусовой брадикардии (2,9 %), синусовой аритмии (1,3 %), мерцательной аритмии (1,1 %) отмечали у 63,2 % УЛПА на ЧАЭС и у 5,6 % лиц группы сопоставления. Частоту нарушений возбудимости сердца (экстрасистолия) – у 7,1%, в виде синдрома ранней реполяризации желудочков – у 2 %. Частоту нарушения проводимости сердца (блокада) – у 17,6 %. Незначительные изменения миокарда – у 19,8 %, диффузные изменения миокарда – у 47,8 %, в группе сопоставления – у 3,5 % обследуемых. Гипертрофия левого желудочка выявлена у 7,8 % УЛПА на ЧАЭС, в группе сопоставления – у 2,3 % лиц. Таким образом, сопоставление данных ЭКГ показало наличие статистически значимых различий между группами.

### Реоэнцефалографическое исследование

Визуальная оценка РЭГ производилась на основании общепринятых критериев. Результаты анализа представлены в табл. 4.

Как следует из таблицы, наиболее часто в группе УЛПА на ЧАЭС отмечена артериальная дистония гипертонического типа (36,8 %). В группе сопоставления РЭГ гипертонического типа были зафиксированы у 8,3 % лиц. Дистония смешанного типа наблюдалась у 31,2 % УЛПА на ЧАЭС. У 12 % УЛПА на ЧАЭС выявлена дистония в пределах нормы.

Неизмененные полушарные РЭГ отмечены у 16,3 % УЛПА на ЧАЭС и у 93,3 % лиц группы сопоставления.

Таблица 4

Сравнительная характеристика показателей РЭГ в группах ликвидаторов и сопоставления  
Comparative characteristics of REG indicators in groups of liquidators and comparisons

Показатели РЭГ	Группы			
	УЛПА на ЧАЭС (141 чел.)		Группа сопоставления (84 чел.)	
	абс.	%	абс.	%
Без изменений	23***	16,3	76	93,3
Дистония:				
Нормотонического типа	17***	12	59	70
Гипотонического типа	4	2,8	7	8,3
Смешанного типа	44***	31,2	8	9,5
Гипертонического типа	52***	36,8	7	8,3
Затруднение венозного оттока	26***	18,4	3	3,6
Снижение кровотока	81***	57,4	3	3,6
Асимметрия кровотока	53***	37,5	2	2,4
Снижение эластико-тонических свойств	6	4,2	2	2,4

Примечание: \*\*\* – достоверно относительно группы сопоставления при  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$

Наряду с этим, у 2,8 % УЛПА на ЧАЭС и у 8,3 % лиц группы сопоставления выявлена дистония гипотонического типа. Изменение эластико-тонических свойств мозговых сосудов (за счет повышения тонуса артерий мелкого и среднего калибра и некоторого снижения эластичности сосудов) отмечались у 4,2 % УЛПА на ЧАЭС. Признаки затруднения венозного оттока встречались у 18,4 % УЛПА на ЧАЭС и у 3,6 % лиц группы сопоставления. Кровенаполнение в сосудах мозга чаще всего изменялось параллельно изменениям тонуса сосудов. Нормальное кровенаполнение выявлено у 42,5 % УЛПА на ЧАЭС и у 96,4 % лиц группы сопоставления. Уменьшение кровенаполнения всех сосудов головы отмечено у 57,4 % УЛПА на ЧАЭС. Асимметрия кровотока определялась у 37,5 % УЛПА на ЧАЭС.

Приведенная выше характеристика особенностей изменения церебральной гемодинамики по данным РЭГ свидетельствует о различных механизмах их формирования. В большинстве случаев имели место изменения вегетативной регуляции сосудистого тонуса и нарушения механизмов ауторегуляции церебрального кровотока, в некоторых случаях определялись первичные изменения сосудистой стенки. Определение коэффициента сопряженности выявило повышение степени сопряжения церебральной и системной гемодинамики с возрастом.

### Обсуждение

В работе представлены данные исследования лиц, принимавших участие в УЛПА на ЧАЭС, подвергшихся радиационному воздействию в дозах  $31 \pm 6$  мЗв и  $192 \pm 22$  мЗв, спустя 9–11 лет.

С учетом известных в литературе данных, касающихся методов ранней диагностики сосудистых церебральных нарушений, всем обследованным проведено комплексное обследование, включающее: классическое неврологическое исследование, электрофизиологические методы (ЭЭГ, РЭГ, ЭКГ), исследование состояния сосудов глазного дна, биохимическое исследование крови.

При анализе состояния УЛПА на ЧАЭС установлено следующее:

– В диагнозе при направлении в стационар функциональная неврологическая патология отмечалась у 38,8 % обследованных, органическая неврологическая патология (остеохондроз позвоночника) – у 10,4 %, соматическая – у 14,2 %.



- По результатам клинического обследования диагноз неврологической патологии установлен у 141 УЛПА на ЧАЭС.
- В 83,9 % случаев выявлена функциональная неврологическая патология.

По данным проведенного обследования в 41 % случаев в направительном диагнозе присутствовали вегетососудистая дистония (ВСД) и нейроциркулярная дистония (НЦД), значительно реже – соматическая и очаговая неврологическая симптоматика. Однако в результате проведенного обследования у 73 % из 83,9 % лиц, имеющих функциональные расстройства, установлен диагноз той или иной соматической патологии: у 72 чел. (51 %) – неврологические проявления остеохондроза позвоночника, причем у 32 чел. (22,6 %) этот диагноз поставлен впервые.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) различного генеза выявлена у 16,3 % УЛПА на ЧАЭС. Так, у 10,6 % лиц ДЭ развилась на фоне патологии шейного отдела позвоночника; у 4,2 % УЛПА на ЧАЭС – на фоне АГ; у 1,4 % – ДЭ на фоне стенозирующего атеросклероза магистральных артерий головы и АГ.

Необходимо отметить, что наибольшее количество изменений по всем показателям встречалось у УЛПА на ЧАЭС. Так, функциональная неврологическая симптоматика наблюдалась фактически у всех УЛПА на ЧАЭС. При этом наибольшее количество изменений отмечалось в вегетативной сфере. У обследованного контингента частота астено-вегетативных жалоб достигала 85,8%, значительно отличаясь от таковой в группе сопоставления – 40,4 %. Исключение составили жалобы на метеочувствительность: 69,5 % у УЛПА на ЧАЭС и у 57,1 % лиц в группе сопоставления.

Обращает на себя внимание тесная связь жалоб астено-вегетативного круга с симптомами невротического характера и сопутствующей патологии.

При полиэтиологическом характере субъективной картины заболевания особое значение приобретает ее объективная оценка как в плане углубленного анализа самих жалоб, так и сопоставление субъективных феноменов с данными объективного исследования.

В нашем исследовании характер и частота встречаемости выявленных изменений в неврологическом статусе обследованных во многом соответствовали данным авторов [11, 26], изучавших особенности неврологического статуса лиц с ВСД и начальными формами сосудистых заболеваний головного мозга вне контакта с источником ИИ.

Характеристика состояния церебральной гемодинамики по данным РЭГ свидетельствует о значительной вариабельности гемодинамических показателей, достоверном увеличении количества РЭГ с признаками дистонии смешанного типа, гипертипа, затруднения венозного оттока, снижения кровотока. В ходе сравнения результатов в ряде проб с группой сопоставления становится достаточно очевидным существенно больший вариационный размах вегетативных показателей в группах УЛПА на ЧАЭС. Наряду с этим, выявленные сочетания различных типов реакций в пробах у обследуемых говорят об известном феномене расширения функциональной лабильности регуляторных механизмов.

Представляет интерес и сопоставление с литературными данными результатов исследований. Так, сравнение обследованных групп по состоянию церебральной гемодинамики показало в нашем исследовании, как и в работе [26], отсутствие статистически существенной связи состояния мозгового кровотока с облучением в МД. В то же время, установлена связь состояния цере-

бральной гемодинамики с системным вегетативным тонусом и возрастом обследованных. Эти результаты подтверждают данные литературы о том, что в диапазоне МД имеет место влияние и других факторов.

В целом, по итогам проведенного вегетологического обследования в общем контингенте лиц невозможно было выделить группу с изолированными дистоническими расстройствами. За доминирующими астено-вегетативными жалобами выявлялся широкий спектр психосоматических расстройств. Расстройства психоэмоциональной сферы наблюдались у 61,7 % УЛПА на ЧАЭС и у 29,7 % лиц группы сопоставления. Различная соматическая патология выявлена у всех УЛПА на ЧАЭС и у 34 % лиц группы сопоставления.

По-видимому, сочетание перманентных и пароксизмальных вегетативных расстройств, психосоматических расстройств можно рассматривать как проявления гипоталамической дисфункции, развившейся на фоне возникших с возрастом сосудистых нарушений в головном мозге.

При анализе клинической картины обращали на себя внимание достаточно частые жалобы на нарушения чувствительности (боли и парестезии) в конечностях. В большинстве подобных случаев при обследовании выявлен остеохондроз позвоночника, нарушения периферического кровообращения по данным РВГ.

В ходе ЭКГ-исследования были выявлены нарушения функции автоматизма, проводимости, диффузные изменения миокарда, но не прослеживалось отчетливой зависимости между выявленными изменениями и дозой облучения.

Присущие начальным проявлениям сосудистых заболеваний мозга офтальмологические признаки ангиодистонии сетчатки обнаружены в настоящем исследовании у 53,5 % УЛПА на ЧАЭС, а в группе сопоставления – у 35,7 %. В литературе на сегодняшний день существуют данные, касающиеся результатов ЭЭГ-исследования при начальных формах цереброваскулярной патологии [41].

## Выводы

1. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, получивших малые дозы ионизирующего излучения, неспецифическая неврологическая симптоматика (83,9%) в виде ВСД, НЦД и ДЭ выявлялась достоверно чаще, чем в группе сопоставления (16,1 %).
2. Нарушение нервной системы УЛПА на ЧАЭС представляет симптомокомплекс вегетативных дисфункций в виде полисистемного генеза (17,7 %), НЦД (68 %), ДЭ I-II (16,2 %), что в количественном и качественном отношении достоверно выше, чем в группе сопоставления.
3. Соматическая патология выявлена у 73 % УЛПА на ЧАЭС, в группе сопоставления – у 34,2 % лиц.
4. Расстройства психоэмоциональной сферы выявлены у 61,7 % УЛПА на ЧАЭС, в группе сопоставления – у 29,7 %, что свидетельствует о значимости фактора психоэмоционального перенапряжения у лиц, контактирующих с ИИ.
5. ЭКГ-исследования выявили нарушения функции автоматизма у 63,2 % УЛПА на ЧАЭС, в группе сопоставления – у 5,6 %, возбудимости (экстрасистолия) – у 7,1 %, проводимости (блокада) – у 17,6 %, синдрома ранней реполяризации желудочков – у 2 %, диффузных изменений миокарда у 47,8 %, в группе сопоставления – у 3,5 %, гипертрофия левого желудочка – у 7,8 %, в группе сопоставления – у 2,3 %.
6. При дозе  $31 \pm 6$  мЗв отмечается достоверное преобладание диагноза НЦД, по сравнению с дозой 191–22 мЗв.



## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуськова А.К., Солдатов В.А., Денисова Е.А. и др. Отдаленные последствия профессионального лучевого воздействия // Медицинская радиология. 1976. №4. С. 34-40.
2. Григорьев Ю.Г. Эффекты длительного хронического гамма-облучения // Биологические эффекты малых доз радиации: Сборник научных трудов. М., 1983. С. 11-20.
3. Торубаров Ф.С. Клинико-физиологическая характеристика церебральной гемодинамики при ОЛБ человека и ее последствиях: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1983.
4. Гуськова А.К. Радиация: опасности мнимые и подлинные // Нормативные и методические материалы по радиационной медицине Минздрава СССР. М., 1990. С. 5-11.
5. Дахно Д.В. Изучение состояния вегетативной нервной системы у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. С. 145-154.
6. Волошин П.В., Крыженко Т.В., Здесенко И.В. Клинические и клинико-физиологические особенности церебро-васкулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию // Сб. материалов Всесоюзной конференции «Изменение нервной системы человека при действии ионизирующей радиации» / Под ред. Ф.С.Торубарова. М., 1990. С. 91-95.
7. Гордон И.Б., Гордон А.И. Церебральные и периферические вегетативные расстройства в клинической кардиологии. М.: Медицина, 1994. С. 6-8.
8. Ананьева В.М. Психовегетативные нарушения у лиц, подвергшихся воздействию относительно малых доз радиации // Всероссийский съезд неврологов: тезисы докладов. Нижний Новгород, 1995. С. 520-521.
9. Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Лукьянова С.Н., Зверева З.В., Самойлов А.С. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. №64(3). С. 40-45.
10. Баранов А.Е., Гуськова А.К., Протасова Т.Г. Опыт лечения пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС и непосредственные исходы заболевания // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1991. № 36(3). С. 29-32.
11. Бушманов А.Ю. Клинико-эпидемиологическое исследование развития мозговых инсультов у жителей закрытого административно-территориального образования Западной Сибири (г. Северск): Дис. ... докт. мед. наук. М., 1997. С. 34-38.
12. Гуськова А.К. Десять лет после аварии на ЧАЭС (ретроспектива клинических событий и мер по преодолению последствий) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1997. № 42(1). С. 5-12.
13. Гуськова А.К., Денисова Е.А. Основные физиологические показатели сердечно-сосудистой системы практически здоровых людей // Физиология человека. 1975. №(2). С. 302-309.
14. Гуськова А.К., Шакирова И.Н. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. №89(2). С.138-142.
15. Гуськова А.К., Ярмонинко С.П. Очерк радиационных эффектов атомной бомбардировки (рецензия) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1995. №40(6). С. 67-69.
16. Денисова Е.А. Состояние сердечно-сосудистой системы при хроническом лучевом воздействии в профессиональных условиях: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1970. 425 с.
17. Сердечно-сосудистая система при действии профессиональных факторов / Под ред. Н.М. Кончаловской. М., 1976. 256 с.
18. Тернов В.И. Гигиеническая значимость воздействия на организм ионизирующей радиации малой интенсивности (натурные и экспериментально-лабораторные исследования). М., 1986. 43 с.
19. Барбаренко Н.И., Денисова Е.А., Павлова И.В. Функциональное состояние симпатoadренальной системы при профессиональном облучении // Медицинская радиология. 1975. №9. С. 46-52.
20. Гуськова А.К. Использование данных медицинского наблюдения за работающими с источниками радиации для обоснования «риска» профессионального облучения // Медицинская радиология. 1980. № 11. С. 41-46.
21. Гуськова А.К., Денисова Е.А., Сельцер В.К. и др. Итоги клинико-физиологических наблюдений за лицами, подвергающимися профессиональному облучению // Медицинская радиология. 1975. № 9. С. 36-46.
22. Болотников В.М., Михайлов М.А., Нечаева В.И. и др. Организация и основные задачи диспансерного наблюдения за работающими с источниками неионизирующих излучений // Рентгенология и радиология. 1981. №2. С. 128-131.
23. Кирышкин В.И., Гуськова А.К., Косенко Н.М. Организация наблюдения за ограниченной частью населения в условиях повышенного облучения // Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения. М., Энергоиздат, 1986. С. 137-168.
24. Захарова А.В. О влиянии малых доз ионизирующей радиации на состояние некоторых показателей гемодинамики у лиц, работающих на ускорителях // Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». 1970. Т.2. С. 52-55.
25. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985. 293 с.
26. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. М.: Медицина, 1982. 432 с.
27. Механизмы системной регуляции мозга / Под ред. член.-корр. АМН СССР Рудакова К.В., Чиркова А.И. Горький, 1978. С. 348-355.
28. Судаков К.В., Юматов Е.А., Ульянинский Л.С. Системные механизмы эмоционального стресса // Матер. 8-го Всесоюзного съезда невропатологов, психиатров и наркологов, 25-28 окт. М.: Ин-т нормальной физиологии им. П. К.Анохина АМН СССР, 1988. Т.3. С. 52-63.
29. Прибылова Н.Н., Корень В.С., Сидорев В.М., Безносов Н.С., Фомин А.В., Неронов А.Ф. Особенности нейроциркуляторной дистонии под воздействием ионизирующей радиации // Матер. Всесоюзной научной конф., 30-31 мая, 1989. М., 1989. С. 67-74.

## REFERENCES

1. Guskova AK, Soldatova VA, Denisova EA, et al. Long-term Consequences of Occupational Radiation Exposure. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1976(4):34-40 (In Russ.).
2. Grigoriev Yu.G. Effects of Long-term Chronic Gamma Irradiation. *Biologicheskiye Effekty Malyykh Doz Radiatsii. Sbornik Nauchnykh Trudov* = Biological Effects of Low Doses of Radiation: Collection of Scientific Papers. Moscow Publ., 1983. P. 11-20 (In Russ.).
3. Torubarov F.S. *Kliniko-Fiziologicheskaya Kharakteristika Tserebral'noy Gemodinamiki pri OLB Cheloveka i yeye Posledstviyakh* = Clinical and Physiological Characteristics of Cerebral Hemodynamics in Human and its Consequences. Doctor's thesis (Med.). Moscow Publ., 1983 (In Russ.).
4. Guskova A.K. Radiation: Imaginary and Real Dangers (Regulatory and Methodological Materials on Radiation Medicine of the USSR Ministry of Health). Moscow Publ., 1990. P. 5-11 (In Russ.).
5. Dakhno D.V. *Izucheniye Sostoyaniya Vegetativnoy Nervnoy Sistemy u Lits, Prinimavshikh Uchastiye v Likvidatsii Posledstviy Avarii na CHAES* = Study of the State of the Autonomic Nervous system in Persons Who Took Part in the Liquidation of the Consequences of the Chernobyl Accident. Doctor's thesis (Med.). Moscow Publ., 1990. P. 145-154 (In Russ.).
6. Voloshin PV, Kryzhenko TV, Zdesenko IV. Clinical and Clinical-Physiological Features of Cerebrovascular Disorders in Persons Exposed to Radiation. *Izmeneniye Nervnoy Sistemy*

- Cheloveka pri Deystvii Ioniziruyushchey Radiatsii* = Changes in the Human Nervous System under the Influence of Initiating radiation. Materials of the All-union Conference. Ed. F.S.Torubarov. Moscow Publ., 1990. P. 91-95 (In Russ.).
7. Gordon I.B., Gordon A.I. *Tserebral'nyye i Perifericheskiye Vegetativnyye Rasstroystva v Klinicheskoy Kardiologii* = Cerebral and Peripheral Autonomic Disorders in Clinical Cardiology. Moscow, Medicine Publ., 1994. P. 6-8 (In Russ.).
  8. Ananyeva V.M. Psychovegetative Disorders in Persons Exposed to Relatively Low Doses of Radiation. *Vserossiyskiy S"Yezd Nevrologov* = All-Russian Congress of Neurologists: Abstracts of Reports. Nizhny Novgorod Publ., 1995. P. 520-521 (In Russ.).
  9. Torubarov FS, Kuleshova MV, Lukyanova SN, Zvereva ZV, Samoilov AS. Spectral-Correlation Analysis of EEG in Liquidators of the Chernobyl Accident with Neurological Disorders. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(3):40-45 (In Russ.).
  10. Baranov AE, Guskova AK, Protasova TG. Experience in Treating Victims of the Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant and Immediate Outcomes of the Disease. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 1991;36(3):29-32 (In Russ.).
  11. Bushmanov A.Yu. *Kliniko-Epidemiologicheskoye Issledovaniye Razvitiya Mozgovykh Insul'tov u Zhiteley Zakrytogo Administrativno-Territorial'nogo Obrazovaniya Zapadnoy Sibiri (g. Seversk)* = Clinical and Epidemiological Study of the Development of Cerebral Strokes in Residents of a Closed Administrative-Territorial Entity of Western Siberia (Seversk). Doctor's thesis (Med.). Moscow Publ., 1997. P. 34-38 (In Russ.).
  12. Guskova AK. Ten Years After the Chernobyl Accident (Retrospective of Clinical Events and Measures to Overcome the Consequences). *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 1997;42(1):5-12 (In Russ.).
  13. Guskova AK, Denisova EA. Basic Physiological Indicators of the Cardiovascular System of Practically Healthy People. *Fiziologiya Cheloveka* = Human Physiology. 1975(2):302-309 (In Russ.).
  14. Guskova A.K., Shakirova I.N. Reaction of the Nervous System to Damaging Ionizing Radiation. Review. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova* = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1989;89(2):138-142 (In Russ.).
  15. Guskova AK, Yarmoninko SP. Essay on the Radiation Effects of the Atomic Bombing. Review. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'* = Medical Radiology and Radiation Safety. 1995;40(6):67-69 (In Russ.).
  16. Denisova E.A. *Sostoyaniye Serdechno-Sosudistoy Sistemy pri Khronicheskom Luchevom Vozdeystvii v Professional'nykh Usloviyakh* = State of the Cardiovascular System during Chronic Radiation Exposure in Professional Conditions. Doctor's thesis (Med.). Moscow Publ., 1970. 425 p. (In Russ.).
  17. *Serdechno-Sosudistaya Sistema pri Deystvii Professional'nykh Faktorov* = Cardiovascular System under the Influence of Professional Factors. Ed. N.M. Konchalovskaya. Moscow Publ., 1976. 256 p. (In Russ.).
  18. Ternov V.I. *Gigiyenicheskaya Znachimost' Vozdeystviya na Organizm Ioniziruyushchey Radiatsii Maloy Intensivnosti (Naturnyye i Eksperimental'no-Laboratornyye Issledovaniya)* = The Hygienic Significance of the Impact on the Body of Low-intensity Ionizing Radiation (Field and Experimental Laboratory Studies). Moscow Publ., 1986. 43 p. (In Russ.).
  19. Barbarenko N.I., Denisova E.A., Pavlova I.V. Functional State of the Sympathetic-Adrenal System during Occupational Exposure. *Meditinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1975;(9):46-52 (In Russ.).
  20. Guskova A.K. Using Medical Observation Data of Workers Working with Radiation Sources to Substantiate the "Risk" of Occupational Exposure. *Meditinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1980(11):41-46 (In Russ.).
  21. Guskova A.K., Denisova E.A., Seltser V.K., et al. Results of Clinical and Physiological Observations of Persons Exposed to Occupational Exposure. *Meditinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1975(9):36-46 (In Russ.).
  22. Bolotnikov V.M., Mikhailov M.A., Nechaeva V.I., et al. Organization and Main Tasks of Dispensary Observation of Workers Working with Sources of Non-Ionizing Radiation. *Rentgenologiya i Radiologiya* = Radiology and Radiology. 1981(2):128-131 (In Russ.).
  23. Kiryushkin V.I., Guskova A.K., Kosenko N.M. Organization of Observation of a Limited Part of the Population in Conditions of Increased Exposure. *Rukovodstvo po Organizatsii Meditsinskogo Obsluzhivaniya Lits, Podvergnutyykh Deystviyu Ioniziruyushchego Izlucheniya* = Guidelines for the Organization of Medical Care for Persons Exposed to Ionizing Radiation. Moscow, Energoizdat Publ., 1981;(2):128-131 (In Russ.).
  24. Zakharova A.V. On the Effect of Low Doses of Ionizing Radiation on the State of Some Hemodynamic Parameters in People Working at Accelerators. *Izbrannyye Materialy Byulletenya Radiatsionnoy Meditsiny* = Selected Materials Bulletin of Radiation Medicine. 1970;2:52-55 (In Russ.).
  25. Vorobyov E.I., Stepanov R.P. *Ioniziruyushcheye Izlucheniye i Krovenosnyye Sosudy* = Ionizing Radiation and Blood Vessels. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985. 293 p. (In Russ.).
  26. Zenkov L.R., Ronkin M.A. *Funktsional'naya Diagnostika Nervnykh Bolezney* = Functional Diagnosis of Nervous Diseases. Moscow, Meditsina Publ., 1982. 432 p. (In Russ.).
  27. *Mekhanizmy Sistemnoy Regulyatsii Mozga* = Mechanisms of Systemic Regulation of the Brain. Ed. Rudakova K.V., Chirkova A.I. Gor'kiy Publ., 1978. P. 348-355 (In Russ.).
  28. Sudakov K.V., Yumatov Ye.A., Ul'yaninskiy L.S. Systemic Mechanisms of Emotional Stress. *8-y Vsesoyuznyy S"Yezd Nevropatologov, Psikhiatrov i Narkologov* = 8th All-Union Congress of Neuropathologists, Psychiatrists and Narcologists. Materials. 25-28 October, 1988, Moscow. Moscow, Institute of Normal Physiology named after. P.K.Anokhin Publ., 1988. V.3. Pp. 52-63 (In Russ.).
  29. Pribylova N.N., Koren V.S., Sidorets V.M., Beznosov N.S., Fomin A.V., Neronov A.F. Features of Neurocirculatory Dysfunction under the Influence of Ionizing Radiation. *Vsesoyuznaya Nauchnaya Konferentsiya* = All-Union Scientific Conference 30-31 May, 1989. Moscow Publ., 1989. P. 67-74 (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:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

**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:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.

Ф.С. Торубаров, М.В. Кулешова, Н.А. Метляева, С.Н. Лукьянова, Л.А. Юнанова

## ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И КОЛИЧЕСТВО НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С НИЗКИМИ ДОЗАМИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И СРОКАМИ НАБЛЮДЕНИЯ

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

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

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Провести анализ собственных данных о зависимости неврологических проявлений у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС от дозы в пределах их низких значений и времени наблюдения после облучения.

**Материал и методы:** Исследование проведено с участием 141 ликвидатора последствий аварии на АЭС. При анализе использованы клинические данные о нозологии неврологических проявлений, которые представлены в сопоставлении с низкими дозами облучения ( $31 \pm 6$  и  $190 \pm 22$  мЗв) и временем наблюдения после аварии (1986–1988 гг.). Результаты статистически обоснованы.

**Результаты:** Показано отсутствие прямой зависимости частоты возникновения неврологических расстройств от величины дозы ИИ в пределах низких значений. Напротив, статистически значимое преобладание их количества отмечено при более низких дозах –  $31 \pm 6$ , относительно  $190 \pm 22$  мЗв. Основная феноменология сводилась к нейроциркуляторной дистонии (НЦД). Распространенность вегетососудистой дистонии (ВСД) и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) была практически одинаковой в различные периоды работы на ЧАЭС и всегда была статистически значимо ниже, чем НЦД. Эти данные коррелировали с типом ЭЭГ-активности.

**Заключение:** Эффекты малых доз ИИ ( $31 \pm 6$  и  $190 \pm 22$  мЗв) в различные периоды наблюдения (1986–1988 гг.) характеризовались количественным преобладанием нозологических форм в виде – НЦД. Статистически значимо в большем проценте случаев они отмечены при более низких дозах (35,7 %, относительно, 18,7 % – при повышенных). Анализ периодов наблюдения эффектов малых доз подтверждает эти данные и представляет вероятность их усиления в отдаленные сроки наблюдения: 1986 г. – 24,4 %, 1988 г. – 35,7 %, тогда как при более высоких дозах эти изменения отмечены только в 1986 г. – 18,7 %.

**Ключевые слова:** авария на ЧАЭС, ликвидаторы, нейроциркуляторная дистония, вегетососудистая дистония, дисциркуляторная энцефалопатия, электроэнцефалография

**Для цитирования:** Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Метляева Н.А., Лукьянова С.Н., Юнанова Л.А. Феноменология и количество неврологических проявлений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с низкими дозами ионизирующего излучения и сроками наблюдения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 55–61. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-55-61

F.S. Torubarov, M.V. Kuleshova, N.A. Metlyaeva, S.N. Lukyanova, L.A. Yunanova

## Phenomenology and Number of Neurological Manifestations in Liquidators of The Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP with Low Doses of Ionizing Radiation and Observation Period

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

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

### ABSTRACT

**Purpose:** To analyze our own data on the dependence of neurological manifestations in liquidators of the Chernobyl accident on the dose within low values and observation time after irradiation.

**Material and methods:** The study was conducted with the participation of 141 liquidators of the consequences of a nuclear power plant accident. The analysis used clinical data on the nosology of neurological manifestations, which are presented in comparison with low radiation doses ( $31 \pm 6$  and  $190 \pm 22$  mSv) and observation time after the accident (1986–1988). The results are statistically substantiated.

**Results:** It was shown that there is no direct relationship between the incidence of neurological disorders and the dose of ionizing radiation within low values. On the contrary, a statistically significant predominance of their number was noted at lower doses –  $31 \pm 6$ , relative to  $190 \pm 22$  mSv. The main phenomenology was reduced to neurocirculatory dystonia. The prevalence of vegetative-vascular dystonia and encephalopathy was almost the same during different periods of operation at the Chernobyl NPP and was always statistically significantly lower than the neurocirculatory dystonia. These data were correlated with the type of EEG activity.

**Conclusion:** The effects of low doses of ionizing radiation ( $31 \pm 6$  and  $190 \pm 22$  mSv) during various periods of observation (1986–1988) were characterized by a quantitative predominance of nosological forms in the form of neurocirculatory dystonia. Statistically significant, in a greater percentage of cases they were noted at lower doses (35.7 %, relatively, 18.7 % at higher doses). Analysis of observation periods of the effects of low doses confirms these data and represents the likelihood of their intensification in long-term observation periods: 1986 – 24.4 %, 1988 – 35.7 %, whereas at higher doses these changes were noted only in 1986 – 18.7 %.

**Keywords:** accident at the Chernobyl NPP, liquidators, neurocirculatory dystonia, vegetative-vascular dystonia, encephalopathy, electroencephalography



**For citation:** Torubarov FS, Kuleshova MV, Metlyaeva NA, Lukyanova SN, Yunanova LA. Phenomenology and Number of Neurological Manifestations in Liquidators of the Consequences of the Accident at the Chernobyl NPP with Low Doses of Ionizing Radiation and Observation Period. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):55–61. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-55-61

## Введение

Многочисленные исследования, в том числе и наши, свидетельствуют о возможности развития у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) неврологических отклонений как следствие малых доз облучения. Эти данные и психические нарушения занимают у них одно из ведущих мест в формировании первичной заболеваемости [1–6]. Работы А.К. Гуськовой [1, 8] и ряд других исследований описывают сходство наблюдаемых реакций на облучение с классическим развитием стресс – ответ. В содержании и структуре пострадиационных расстройств, подчёркивая большое значение стресс-фактора, показав развитие (как следствие) психосоматического синдрома. Он сочетает в себе взаимодействие процессов психологических и соматических – с одной стороны, и дезадаптивных и психозащитных – с другой. Отмечается, что они относятся к периоду “пульсирующих интерпретаций”, когда более или менее регулярные сведения о радиационной опасности всякий раз заново ухудшают уже, казалось бы, улучшившееся состояние. Углублённое изучение этих отклонений свидетельствует о наличии у значительного числа ликвидаторов этой аварии дезадаптивных психических состояний, выражающихся в эмоциональной напряжённости, тревоге, страхе, пониженном настроении и активности, гнетущем ощущении дискомфорта, нервозности, общей депрессии [9–13]. В структуре невротических расстройств доминировали астенические, тревожно-депрессивные и ипохондрические проявления [13], которые могли иметь и органическую составляющую [11].

Отсроченность вторичных стрессовых расстройств зависит во многом от степени психической травмы, личностных качеств человека, его темперамента, впечатлительности, мнительности, ориентированности в жизни на прошлое и на будущее. Субъективная оценка степени рациональной травмированности влияет на дальнейший образ жизни человека, его взаимоотношения с окружающими. Психическая травма возникает у ликвидаторов, даже не получавших серьёзные дозы радиации, а лишь представляющих или, наоборот, плохо представляющих себе эффект радиационного воздействия. При такой трактовке событий не является удивительным развитие диагностических критериев: ВСД, НЦД, ДЭП, АГ, которые отмечаются и в отдалённые периоды после аварии. Их появление, динамика развития, изучение механизмов и средств защиты сохраняют свою актуальность и в настоящее время, что тесно связано с накоплением данных. В литературе нет единого мнения по этим вопросам, приведём некоторые из источников.

Оценка состояния здоровья у 12537 ликвидаторов аварии на ЧАЭС показала наличие у них неврологических расстройств в виде ВСД (30 %) и хронических нарушений мозгового кровообращения (60 %) [1]. Полученные рядом авторов [14, 15] результаты соответствующих неврологических исследований подтверждают предположение о возможной роли радиационного фактора в развитии стойких изменений в состоянии ЦНС и в отдалённые сроки после воздействия малых доз ИИ.

В.Н. Сиваченко с соавторами [16] показано развитие ДЭП в 41,14 % в группе 306 ликвидаторов данной аварии. Авторы утверждают, что формирование цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в возрасте 30–35

лет, облученных в дозе 0,2–0,3 Гр, проходит ряд этапов. Первоначально развивается синдром ВСД как следствие корково-подкорковых нарушений, на втором этапе (через 2–3 года) происходит стабилизация процесса, на третьем этапе (через 5–6 лет) развивается АС и АГ [17]. Н.И. Романенко [18] обследовано 250 ликвидаторов аварии на ЧАЭС в возрасте до 45 лет, подвергшихся воздействию доз ИИ до 0,5 Зв. Было отмечено опережение на 20–30 лет сроков появления ДЭП. По мнению авторов [19], специфичность клинической картины зависит как от факторов психогенного воздействия, так и от выраженности вегетативно-соматических расстройств, обусловленных лучевым поражением. Заслуживает особого внимания временная характеристика развития синдрома: в одних случаях указанная симптоматика развивалась непосредственно после облучения ИИ, в других – в течение 1–2 лет, в третьих – описанный синдром возник после довольно продолжительного периода [19].

Попытки верифицировать и объективизировать возникающие у участников ликвидации аварии на ЧАЭС функциональные и органические поражения нервной системы связаны с трудностями ввиду отсутствия единого подхода к необходимости проведения различных методик и однозначной интерпретации получаемых результатов.

Вопросы о последствиях аварии Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) и зависимости от малых доз облучения до настоящего времени сохраняют свою актуальность. Одним из важных аспектов является накопление данных в виде привлечения новых и ранее полученных, но не опубликованных материалов. К последнему и относится настоящая статья, дополняя и развивая существующие представления.

## Материал и методы

Работа выполнена на базе клиники ГНЦ РФ ИБФ и Ростовского медицинского института им. Дружбы народов. В данную работу включены результаты обследования 141 ликвидатора аварии на ЧАЭС мужского пола в возрасте от 30 до 50 лет. Все они имели дозу ИИ, не превышающую 0,5 Гр. До аварии обследованные не контактировали с ИИ и не являлись сотрудниками АЭС. На момент поступления в клинику у этих пациентов не было обнаружено острых нарушений мозгового кровотока (ОНМК) и обострений хронических соматических заболеваний.

Группу сопоставления составили 84 представителя тех же профессий, той же возрастной категории, не имевших контакта с ИИ. Они проходили профилактические осмотры в клинике. В результате этих осмотров у них не было выявлено ОНМК и обострений хронических соматических заболеваний. Средний возраст обследуемых из этих двух групп:  $41,24 \pm 0,41$  и  $40,95 \pm 0,54$ , соответственно.

Подробно методика и результаты этих исследований описаны нами ранее [6]. Конкретно в данной работе внимание обращено на изучение зависимости полученных результатов от времени пребывания на ЧАЭС и от дозы облучения. На этом основании из группы ликвидаторов были выделены две самостоятельные группы для дополнительного анализа зависимости полученных результатов от времени работы на ЧАЭС (97 чел.) и дозы



Таблица 1

Распределение обследованных в зависимости от времени пребывания на ЧАЭС

Distribution of those examined depending on the time of stay at the Chernobyl NPP

Время работы на ЧАЭС	Количество обследованных	
	абс.	%
Апрель–май 1986 г.	24	24,7
Июнь–декабрь 1986 г.	35	36,3
1987 г.	29	29,8
1988 г.	9	9,2
Всего:	97	100

Таблица 2

Распределение обследованных УЛПА на ЧАЭС (44 чел.) в зависимости от дозы внешнего облучения

Distribution of examined participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl NPP (44 people) depending on the dose of external irradiation

Группа	Общее количество обследованных, чел.	Дозовая нагрузка, мЗв	
		Интервалы доз	Средние значения
I	28	2–95	31±6
II	16	105–350	190±22***

Примечание: \*\*\* – достоверно при  $p < 0,01$

внешнего облучения (44 чел.), у которых имелась документировано установленная доза внешнего облучения (табл. 1 и 2).

УЛПА на ЧАЭС, работавшие на ЧАЭС с 26 апреля по май месяц 1986 г., были выделены в отдельную группу, так как воздействие ИИ в этот период времени было наибольшим.

Как видно из табл. 2, количество работавших УЛПА на ЧАЭС составило: в IV–V 1986 г. – 24,7 %; в VI–XII 1986 г. – 36,3 %; в 1987 г. – 29,8 %; в 1988 г. – 9,2 %.

Распределение 44 УЛПА на ЧАЭС, имеющих документировано установленную дозу облучения, представлено в табл. 2.

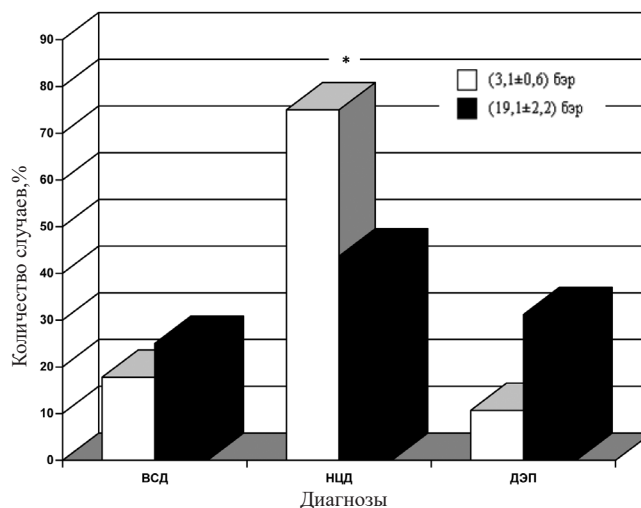
Индивидуальные дозиметрические данные проанализированы у 44 из 141 УЛПА на ЧАЭС (31,2 %), получивших дозы ИИ в пределах 2–350 мЗв. В зависимости от индивидуальных доз ИИ эти 44 УЛПА на ЧАЭС были разделены на I и II группы. В I группу вошли 28 чел. (64 %), получивших дозы ИИ от 2 до 95 мЗв, а во II группу – 16 чел. (36 %), получивших от 105 до 350 мЗв. Вычисление средних значений доз в группах I и II показало, что они достоверно отличаются друг от друга. Это дает основание рассматривать их как группы, правомерные для анализа неврологических расстройств при дозах 31±6 и 190±22 мЗв.

Углубленное клиническое обследование лиц проводилось согласно методической схеме исследования, разработанной Всесоюзным центром вегетативной патологии

Таблица 3

Сравнительная характеристика диагнозов в зависимости от дозы, периода работы на ЧАЭС и возраста обследованных ликвидаторов  
Comparative characteristics of the diagnoses in combination with the dose, period of work at the Chernobyl NPP and age of the examined liquidators

Доза (кол-во обследованных)		31±6 мЗв (28 чел.) % от общего количества				192±22 мЗв (16 чел.) % от общего количества			
Период работы		1986 г.		1987 г.	1988 г.	1986 г.		1987 г.	1988 г.
Диагноз	Возраст	IV–V	VI–XII			IV–V	VI–XII		
ВСД	30–40	3,5	–	3,5	7,1	–	–	–	–
	41–50	–	–	–	–	–	25	–	–
НЦД	30–40	–	24,4	–	–	–	18,7	6,2	–
	41–50	–	3,5	10,7	35,7	–	12,5	6,2	–
ДЭП	30–40	–	–	–	–	–	–	–	–
	41–50	–	10,7	–	–	–	25	6,2	–



Примечание: \* –  $p < 0,01$ , относительно лиц, имеющих дозу  $192 \pm 22$  мЗв по критерию  $\chi^2$

Рис. 1. Распределение обследуемых по нозологическим формам в соответствии с дозой внешнего облучения

Fig.1. Distribution of subjects by nosological forms in accordance with the dose of external radiation

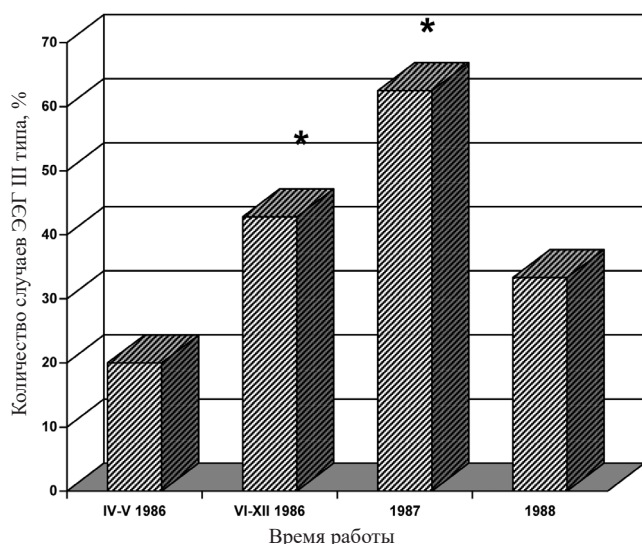
гии при ММА им. И.М. Сеченова [20]. Диагностические критерии обоснования основных сосудистых синдромов и нозологических форм учитывались в соответствии с методическими рекомендациями разработанными Институтом кардиологии и НИИ неврологии РАМН [4].

В данной статье привлечены оценки типов ЭЭГ, разработанные Е.А. Жермунской и широко используемые в неврологической практике [25].

### Результаты и обсуждение

Зависимость неврологических расстройств от дозы облучения проанализирована у 44 ликвидаторов аварии на ЧАЭС, имеющих документировано установленную дозу внешнего облучения. Необходимо отметить, что у всех 44 участников среди выявленных неврологических расстройств преобладала НЦД. Эти данные подробно описаны нами в предыдущей статье [6] и находят подтверждение в исследованиях других авторов [14, 15].

Как следует из приведенного рис. 1, в изученном диапазоне доз прямой зависимости с развитием неврологических нарушений не наблюдается. Напротив, следует отметить преобладание случаев НЦД в случае более низкой дозы. Так, при дозе  $31 \pm 6$  мЗв НЦД наблюдалась у 75 % ликвидаторов, а при дозе  $192 \pm 22$  мЗв – у 43,7 % (рис. 1), что ещё раз подтверждает отсутствие прямой зависимости частоты возникновения неврологических расстройств от величины дозы ИИ в пределах низких значений.



Примечание: \* –  $p < 0,01$  относительно IV–V 1986 и 1988 гг.

Рис. 2. Зависимость количества случаев ЭЭГ III типа от времени работы на ЧАЭС

Fig. 2. Dependence of the number of cases of type III EEG on the time of operation at the Chernobyl NPP

Распределение 97 обследованных (68,8 % от общего числа) в соответствии с временем работы на ЧАЭС показало следующее количество участников: в IV–V 1986 г. составило 24 чел.; в VI–XII 1986 г. – 35 чел.; в 1987 г. – 29 чел.; 1988 г. – 9 чел.

Распространенность заболеваний в отмеченные периоды времени представлена в табл. 3 и на рис. 2. Как следует из представленных данных, распространенность ВСД в IV–V 1986 г. составила 33,3 %; в VI–XII 1986 г. – 17,1 %; в 1987 г. – 10,3 %; в 1988 г. – 22,2 %. Распространенность ДЭП – в IV–V 1986 г. составила 12,4 %; в VI–XII 1986 г. – 17 %; в 1987 г. – 6,8 %;

в 1988 г. – 22,2 %. Таким образом, распространенность ВСД и ДЭП была практически одинаковой в различные периоды работы на ЧАЭС.

Из выявленной у 97 УЛПА на ЧАЭС неврологической патологии следует преобладание НЦД различных типов в период 1986–1988 гг. Установлено, что НЦД смешанного типа наблюдалась статистически значимо чаще в VI–XII 1986 г. – 40 %, и в 1987 г. – 55,1 %, по сравнению с IV–V 1986 г. – 20,8 % и 1988 г. – 33,3. Исследование зависимости неврологических расстройств от дозовой нагрузки в соответствии с периодом пребывания на ЧАЭС и возрастом свидетельствует о преобладании НЦД у лиц в возрасте 41–50 лет (табл. 3).

Проведен параллельный анализ показателей неврологических расстройств и степени соответствующих отклонений на ЭЭГ. Он показал, что при НЦД смешанного типа достоверно чаще наблюдается III тип ЭЭГ по классификации Е.А. Жермунской [25].

Эта классификация выделяет 5 типов ЭЭГ, учитывая следующие признаки: степень выраженности и характер распределения альфа-диапазона, наличие межполушарной асимметрии, очаговых изменений, наличие и локализация медленной активности и низкочастотного бета-ритма, а также патологических феноменов с учетом реактивных изменений при функциональных пробах.

Данные А.И. Нягу и др. [22] свидетельствуют о том, что у пациентов с ВСД (независимо от работы на ЧАЭС) изменения ЭЭГ характеризуются снижением удельного веса альфа-, тета- и бета-диапазонов при нарастании дельта-активности. Альфа-активность чаще была нерегулярной и отличалась низкой амплитудой (до  $22,4 \pm 1,8$  мкВ) и частотной неустойчивостью в интервале 8–9 Гц.

В случаях с диагнозом НЦД у ликвидаторов преобладал вышеописанный второй или третий тип ЭЭГ, которых объединяет заметное снижение индекса альфа-активности. Дополнительно проведенное сопоставление типов ЭЭГ у ликвидаторов в различные периоды

### Распределение обследованных в соответствии с видом неврологической патологии и времени пребывания на ЧАЭС

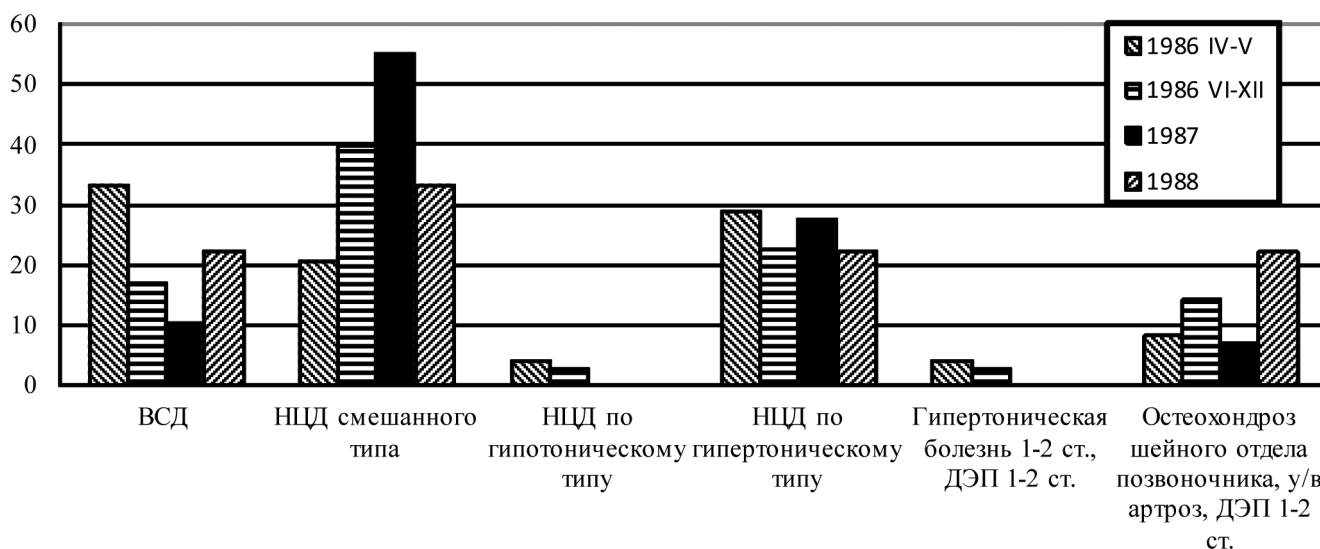


Рис. 3. Относительное количество обследованных, %  
Fig. 3. Relative number of examined people, %

наблюдения целиком согласуется с выше приведенными результатами (табл. 2, рис. 2). Так, в VI–XII 1986 и 1987 гг. при НЦД смешанного типа достоверно чаще наблюдается III тип ЭЭГ (рис. 3). Анализируя полученные данные в свете представления Е.А. Жирмунской [25], можно отметить важную роль лимбико-стволовых отношений в механизме формирования изучаемых расстройств. Обнаруженные у УЛПА на ЧАЭС ЭЭГ нарушения свидетельствуют о рассогласовании взаимоотношений между корой, лимбической системой и ретикулярной формацией ствола мозга и могут служить в качестве одного из патогенетических механизмов возникновения астенических психопатологических симптомов.

Исследование зависимости неврологических расстройств от дозовой нагрузки в соответствии с периодом пребывания на ЧАЭС и возрастом свидетельствует о преобладании НЦД у лиц в возрасте 41–50 лет (табл. 3), работавших на ЧАЭС с IV 1986 г. по 1988 г., вне зависимости от дозы.

Рядом авторов [21–24] отмечено, что процесс старения создает предпосылки для накопления структурных и функциональных изменений, способствующих при определенных условиях возникновению сосудистых заболеваний. С возрастом начинается перестройка сосудистой стенки, изменяется липидный и белковый состав крови и нейроэндокринная регуляция, снижается

потребность мозга в кислороде. Эти изменения способствуют более интенсивному развитию атеросклероза и цереброваскулярных расстройств.

Суммируя результаты комплексного клинического обследования, необходимо подчеркнуть, что данные по характеру и выраженности выявленных изменений нервной системы сопоставимы с данными литературы [21–27]. Результаты комплексных исследований ряда авторов выделяют психосоматические и психовегетативные отношения как наиболее важные аспекты. На существенное сходство с результатами нашего исследования указывают: высокая частота жалоб астено-вегетативного круга, колебаний артериального давления и психоэмоциональных нарушений (табл. 4).

### Заключение

Эффекты конкретно представленных малых доз ИИ ( $31 \pm 6$  и  $190 \pm 22$  мЗв) в различные периоды наблюдения (1986–1988 гг.) характеризовались количественным преобладанием нозологических форм в виде НЦД. Статистически значимо в большем проценте случаев они отмечены при более низких дозах (35,7 %, относительно 18,7 % при повышенных). Анализ периодов наблюдения эффектов малых доз подтверждает эти данные и представляет вероятность их усиления в отдаленные сроки наблюдения: 1986 г. – 24,4 %, 1988 г. – 35,7 %, тогда как при более высоких дозах эти изменения отмечены только в 1986 г. – 18,7 %.

Таблица 4

Распределение 44 УЛПА на ЧАЭС по типу ЭЭГ в соответствии с неврологическим диагнозом и дозой облучения  
Distribution of 44 participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl NPP by EEG type in accordance with neurological diagnosis and radiation dose

Нозологии	ВСД		НЦД		ДЭП	
Доза облучения, (n = 44)	$31 \pm 6$ мЗв	$192 \pm 22$ мЗв	$31 \pm 6$ мЗв	$192 \pm 22$ мЗв	$31 \pm 6$ мЗв	$192 \pm 22$ мЗв
Тип ЭЭГ	Процент типов ЭЭГ при указанных диагнозах и дозах ИИ					
I	–	–	–	–	–	–
II	7,1	4,5	13,6*	–	–	–
III	–	4,5	15,9*	4,5	2,2	–
IV	–	–	11,3	6,8	4,5	6,8
V	–	–	10,7	4,5	2,2	4,5

Примечание: \* – достоверно относительно лиц, имеющих дозу  $192 \pm 22$  мЗв при  $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$

Тип I – организованный. Характеризуется доминированием альфа-активности. Альфа-ритм регулярен по частоте, высокоамплитудный, с хорошими модуляциями и выраженными зональными различиями

Тип II – гиперсинхронный (моноритмичный). Характеризуется высоким индексом колебаний биопотенциалов, при потере зональных различий. Возможны варианты, с исчезновением альфа-активности и заменой ее на бета-активность низкой частоты или на тета-активность

Тип III – десинхронный. Характеризуется почти полным исчезновением или резким уменьшением количества альфа-волн. Общий амплитудный уровень колебаний биопотенциалов низкий

Тип IV – дезорганизованный (с преобладанием альфа-активности). Альфа-активность доминирует по всем областям мозга. Высокая амплитуда, альфа-ритм нерегулярен по частоте и немодулирован по амплитуде. Бета-активность и медленные волны, имеющие высокую амплитуду, выражены слабо

Тип V – дезорганизованный (с преобладанием тета- и дельта-активности). Плохая выраженность альфа-активности. Колебания биопотенциалов альфа-, бета-, тета-диапазонов частот регистрируются без четкой доминантности. Этот тип кривой может иметь как средний, так и высокий амплитудный уровень

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Гуськова А.К. Радиация и мозг человека. Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле. Материалы международной конференции. Киев. 1985. с. 22.
- Будунов В.А., Страпко Н.П., Пирогова Е.А. Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Минск. 1991. с. 168–169.
- Зозуля А.Е., Полищук И.Е., Король С.А. Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Минск, 1991, с. 171–173.
- Верещагин Н.В., Братина Л.К., Вавилов С.Б. и др. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина. 1986. с. 251.
- Холодова Т.Б. Изменение центральной нервной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. (по данным клиники и рентгенологического исследования) // Журнал неврологии и психиатрии. 1993;93(4):74–77.
- Торубаров Ф.С., Кулешова М.В., Лукьянова С.Н., Зверева З.В., Самойлов А.С. Спектрально-корреляционный анализ ЭЭГ у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с неврологическими нарушениями // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(3):40–45.



7. Нягу А.И. Отдаленные психоневрологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС: итоги и приоритетные направления. Международная конференция «Актуальные и прогнозируемые нарушения психического здоровья после ядерной катастрофы в Чернобыле». 24-28 мая 1995. Киев. с. 30.
8. Гуськова А.К. Радиация: опасности мнимые и подлинные (нормативные и методические материалы по радиационной медицине Минздрава СССР). Москва. 1990. С. 5-11.
9. Александровский Ю.А., Румянцева Г.М., Щукин Б.П., Юров В.В. Журнал невропатологии и психиатрии. 1989. №5. С. 111-117.
10. Александровский Ю.А., Щукин Б.П. Журн. невропатологии и психиатрии. 1991. №5. С. 39-43.
11. Нечипоренко В.В., Рудой И.С., Софроньева Н.М., Сергиенко А.В. VIII З'їзд невропатологів, психіатрів та наркологів України РСР. Харків. 1990:4(2):349-350.
12. Сапрун Н.П. VIII З'їзд невропатологів, психіатрів та наркологів України РСР. Харків. 1990:4(2):350-351.
13. Панченко О.А. Дезадаптивные состояния у участников ЛПА на ЧАЭС. Украинский вестник психоневрологии. 1995:3(2):190-191.
14. Буртянский Д. Л. Некоторые клинические особенности современных неврозов в зависимости от причин и условий их развития. Сборник научных трудов. АН СССР. Институт психологии. М.: 1991, С. 186-188.
15. Исурин Г.Л. Механизмы психологической коррекции личности в процессе групповой психотерапии при нервно-психических заболеваниях. Л.: 1988. 4. Ереван, 1973, с. 77.
16. Сиваченко В.Н., Зеневич М.В., Гарбуз Л.А. Механизмы развития патологии и ее структура при воздействии малых доз радиации на организм человека // Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека: Тезисы докладов. Томск. 1996. С. 328-331.
17. Здесенко И.В. Этапы развития цереброваскулярных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС. Международная конференция.
18. Новиков В.С. Интенсивность защитных реакций организма при психоэмоциональном напряжении. Восьмой все-союзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. Тез. докл., 25-28 окт. Москва. 1988. т. 3. С. 356-357.
19. Краснов В.Н., Юркин М.М., Войцех В.Ф., Скавыш В.А., Горобец Л.Н., Зубовский Г.А. и др. Дудаева К.Н. Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Социальная и клиническая психиатрия, 1993. №1. С. 5-10.
20. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М., Медицины, 1991; С. 39-51.
21. Ларионова И.К. Функциональные изменения ЦНС при сочетанном воздействии внешнего излучения и инкорпорированного плутония-239 в малых дозах // Бюллетени рад. мед. 1982. №3. С. 115-121.
22. Нягу А.И., Нощенко А.Г., Логановский К.Н. Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональные состояния головного мозга человека // Журнал неврологии и психиатрии. 1992. № 4, С. 72-77.
23. Денисевич Н.К. Клинико-эпидемиологические исследования по выявлению заболеваний нервной системы среди населения, постоянно проживающего в условиях повышенного ионизирующего излучения. Всесоюзная научная конференция «Изменения нервной системы человека при воздействии ионизирующей радиации»: Тезисы докладов, – Москва. 1989. С. 110-114.
24. Вейн А.М. Классификация вегетативных нарушений. Журн. невропатологии и психиатрии, 1988. № 10, С. 9-12.
25. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. М.: 1991. с. 77.
26. Кочанова Е.М. Состояние кровообращения у лиц с синдромом нейро-циркуляторной дистонии, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в профессиональных условиях. Дисс. канд. мед. наук. М.: 1976. с. 140.
27. Дахно Д.В. Изучение состояния вегетативной нервной системы у лиц, принимавших участие в ЛПА ЧАЭС. Дис. канд. мед. наук. М.: 1990. с. 145-154.

## REFERENCES

1. Guskova AK. Radiation and the human brain. Current and predicted mental health disorders after the Chernobyl nuclear disaster. Proceedings of the international conference. Kyiv. 1985. p. 22. (In Russ.).
2. Budunov VA, Strapko NP, Pirogova EA. Scientific and practical aspects of preserving the health of people exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Minsk. 1991, P. 168-169. (In Russ.).
3. Zozulya AE., Polishchuk IE., Korol SA. Scientific and practical aspects of preserving the health of people exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. Minsk, 1991, P. 171-173. (In Russ.).
4. Vereshchagin NV, Bratina LK, Vavilov SB et al. Computed tomography of the brain. M.: Medicine. 1986. p. 251. (In Russ.).
5. Kholodova TB. Changes in the central nervous system of liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. (according to clinical and X-ray data) Journal of Neurology and Psychiatry. 1993:93(4):74-77. (In Russ.).
6. Torubarov FS, Kuleshova MV, Lukyanova SN, Zvereva ZV, Samoilov AS. Spectral-correlation analysis of EEG in liquidators of the Chernobyl accident with neurological disorders. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019:64(3):40-45. (In Russ.).
7. Nyagu AI. Long-term psychoneurological consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: results and priority directions. International conference "Current and predictable mental health disorders after a nuclear disaster in Chernobyl." May 24-28, 1995. Kyiv. p. 30. (In Russ.).
8. Guskova AK. Radiation: imaginary and real dangers (regulatory and methodological materials on radiation medicine of the USSR Ministry of Health). Moscow. 1990. p. 5-11. (In Russ.).
9. Aleksandrovsky YuA, Rumyantseva GM, Shchukin BP, Yurov VV. Journal of Neuropathology and Psychiatry, 1989(5):111-117. (In Russ.).
10. Aleksandrovsky YuA, Shchukin BP. Journal Neuropathology and Psychiatry. 1991(5):39-43. (In Russ.).
11. Nechiporenko VV, Rudoy IS, Sofronyeva NM, Sergienko AV. VIII CONGRESS of neuropathologists, psychiatrists and narcologists of Ukraine RSR. Kharkov, 1990:4(2):349-350.
12. Saprun NP. VIII CONGRESS of neuropathologists, psychiatrists and narcologists of Ukraine RSR. Kharkov, 1990:4(2):350-351.
13. Panchenko OA. Maladaptive states in participants of the emergency response at the Chernobyl nuclear power plant. Ukrainian Herald of Psychoneurology. 1995:3(2):190-191.
14. Burtyansky DL. Some clinical features of modern neuroses depending on the causes and conditions of their development. Collection of scientific papers. USSR Academy of Sciences. Institute of Psychology. M.: 1991. P. 186-188. (In Russ.).
15. Isurina GL. Mechanisms of psychological correction of personality in the process of group psychotherapy for neuropsychiatric diseases. L.: 1988. 4. Yerevan. 1973. p. 77. (In Russ.).
16. Sivachenko VN, Zenevich MV, Garbuz LA. Mechanisms of development of pathology and its structure under the influence of small doses of radiation on the human body. Radioactivity and radioactive elements in the human environment: Abstracts of reports. Tomsk. 1996. P. 328-331.
17. Zdesenko IV. Stages of development of cerebrovascular disorders in persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. International conference. (In Russ.).
18. Novikov BS. The intensity of the body's defensive reactions during psycho-emotional stress. Eighth All-Union Congress of Neuropathologists, Psychiatrists and Narcologists. Abstract

- report, 25-28 Oct. Moscow. 1988. Volume 3. P. 356-357. (In Russ.).
19. Krasnov VN, Yurkin MM, Voitsek VF, Skavysh VA, Gorobets LN, Zubovsky GA et al. Mental disorders among participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Social and clinical psychiatry*, 1993;(1):5-10. (In Russ.).
20. Vein AM. Diseases of the autonomic nervous system. M.: Medicine, 1991. P. 39-51. (In Russ.).
21. Larionova I.K. Functional changes in the central nervous system under the combined influence of external radiation and incorporated plutonium-239 in small doses. *Radiation Medicine Bulletins*. 1982(3):115-121. (In Russ.).
22. Nyagu AI, Noshchenko AG, Loganovsky KN. Long-term consequences of psychogenic and radiation factors of the accident at the Chernobyl nuclear power plant on the functional states of the human brain. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 1992;(4):72-77. (In Russ.).
23. Denisevich NK. Clinical and epidemiological studies to identify diseases of the nervous system among the population constantly living in conditions of increased ionizing radiation. All-Union scientific conference "Changes in the human nervous system under the influence of ionizing radiation": Abstracts of reports. Moscow. 1989. P. 110-114. (In Russ.).
24. Wayne AM. Classification of autonomic disorders. *Journal Neuropathology and Psychiatry*. 1988; (10):9-12. (In Russ.).
25. Zhirmunskaya EA. Clinical electroencephalography. M.: 1991. p. 77. (In Russ.).
26. Kochanova EM. The state of blood circulation in persons with neurocirculatory dystonia syndrome exposed to ionizing radiation in professional conditions. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. M.: 1976. p. 140. (In Russ.).
27. Dakhno DV. Study of the state of the autonomic nervous system in individuals who took part in the Chernobyl nuclear accident. Dissertation of Candidate of Medical Sciences. M.: 1990. P. 145-154. (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:** 20.03.2024. Принята к публикации: 25.04.2024.

**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:** 20.03.2024. Accepted for publication: 25.04.2024.

Л.И. Баранов, А.Ю. Бушманов, Н.А. Богданенко, А.Н. Царев, А.С. Кретов,  
И.Г. Дибиргаджиев, Т.М. Буланова, Ю.Е. Смирнов, А.С. Самойлов

## ЦИФРОВОЙ ДВОЙНИК КАК ИНСТРУМЕНТ ПАРТИСИПАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ

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

Контактное лицо: Леонид Иванович Баранов, e-mail: lbaranov@fmbcfmba.ru

### РЕФЕРАТ

Введение.

Партисипативная медицина.

Здоровье, норма.

Предсменный медицинский осмотр работников объектов использования атомной энергии  
как источник основных индивидуальных показателей здоровья.

Технологическая инфраструктура для сбора данных.

Цифровой двойник как инструмент партисипативности.

Защита персональных медицинских данных.

Заключение.

**Ключевые слова:** партисипативная медицина, цифровой двойник, работник объекта использования атомной энергии, предсменный медицинский осмотр, информационное пространство

**Для цитирования:** Баранов Л.И., Бушманов А.Ю., Богданенко Н.А., Царев А.Н., Кретов А.С., Дибиргаджиев И.Г., Буланова Т.М., Смирнов Ю.Е., Самойлов А.С. Цифровой двойник как инструмент партисипативной медицины для работников объекта использования атомной энергии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 62–70. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-62-70

L.I. Baranov, A.Yu. Bushmanov, N.A. Bogdanenko, A.N. Tsarev, A.S. Kretov,  
I.G. Dibirgadzhiyev, T.M. Bulanova, Yu.E. Smirnov, A.S. Samoilov

## Digital Twin as a Tool of Participatory Medicine for Workers of Nuclear Facility

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

Contact person: Л.И. Баранов, e-mail: lbaranov@fmbcfmba.ru

### ABSTRACT

Introduction.

Participatory medicine.

Health, norm.

Pre-shift medical examination of workers of nuclear facility as a source of significant individual health indicators.

Technological infrastructure for data collection.

The digital twin as a tool of participatory.

Protection of personal medical data.

Conclusion.

**Keywords:** participatory medicine, digital twin, worker of nuclear facility, pre-shift medical examination, medical information space

**For citation:** Baranov LI, Bushmanov AY, Bogdanenko NA, Tsarev AN, Kretov AS, Dibirgadzhiyev IG, Bulanova TM, Smirnov YuE, Samoilov AS. Digital Twin as a Tool of Participatory Medicine for Workers of Nuclear Facility. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):62–70. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-62-70

### Введение

В 2018 г. министром здравоохранения РФ было объявлено о вступлении отечественной медицины в эпоху «медицины 4П», которая базируется на четырех основных компонентах: предикция, превентивность, персонализация и партисипативность [1]. Отличием от ранее заявленной концепции «ЗП» [2] является добавление активного участия человека (пациента) в профилактике возможных заболеваний и их лечении. К одной из мер профилактики можно отнести объективную оценку текущего состояния здоровья, которая, в частности, может

быть определена в ходе прохождения предсменного медицинского осмотра работников объектов использования атомной энергии. Активная роль и заинтересованность каждого работника в успешном прохождении данной процедуры позволяет определить ее составной частью партисипативности в рамках 4П медицины. Рассматривая процедуру предсменного медицинского осмотра как средство построения индивидуального цифрового двойника (ЦД), способного предоставить индивидуальные нормы показателей здоровья, видится целесообразным обеспечить возможность поддержки установленных ин-



формационных связей с его прототипом (работником) в течение всей жизни. ЦД работника объекта использования атомной энергии становится, таким образом, одним из инструментов активного вовлечения человека в управление собственным здоровьем, не ограничиваясь временем трудовой активности, то есть превращаясь в инструмент партисипативности.

### Партисипативная медицина

Переход от 3П к 4П медицине основан на изменении роли пациента, придание ей активной составляющей. Концепцию медицины будущего, или 4П-медицины, в 2008 году предложил известный ученый, президент Института системной биологии (Сиэтл) Лерой Худ [3]. Новый компонент – партисипативность – трактуется в основном как «вовлеченность пациента в сам процесс лечения» [4]. В [5] указывается, что «партисипативная медицина – наименее развитое направление медицины 4П, которое возможно только при осознанном участии самого пациента в лечебном процессе».

Согласно представленным определениям, партисипативность не является чем-то кардинально новым: пациент даже в рамках консультаций с врачом, участвуя в адекватной оценке своего состояния, процессе лечения, уже вовлечен и проявляет активную позицию. Кроме того, в нашей стране Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [6] установлено, что граждане обязаны заботиться о сохранении своего здоровья, а находясь на лечении, обязаны соблюдать его режим (статья 27) [6], то есть активно участвовать в поддержании собственного здоровья. Однако понятие партисипативности гораздо шире.

Лерой Худ в своей статье [7], задаваясь вопросом «кто входит в понятие партисипативный?» отмечает, что кроме пациентов, которые все больше начинают контролировать свое здоровье, для интеграции 4П медицины в здравоохранение необходимо включить также и «врачей, других медицинских работников, других участников системы здравоохранения (плательщиков, поставщиков услуг), тех, кто занимается политикой и внедрением здравоохранения, а также тех, кто занимается образованием студентов и широкой общественности».

Чтобы лучше разобраться в содержании понятия, рассмотрим его более широко. Дословный перевод слова «партисипативный» – «участвующий» [8]. Большая российская энциклопедия дает определение понятия «партисипативность» преимущественно применительно к сфере управления предприятием, менеджменту, раскрывая его как «практику расширения прав и возможностей сотрудников компании участвовать в принятии организационных решений» [9]. Если немного углубиться в историю управления, то можно увидеть, что партисипативное управление, появившись в 60-е годы прошлого века, предполагало расширение привлечения работников к управлению предприятием сразу по нескольким направлениям:

- предоставление работникам права самостоятельного принятия решений;
- привлечение работников к процессу принятия решений (сбор необходимой информации для принятия решения, определение приемов и способов выполнения принятого решения, организация работ и т.п.);
- предоставление работникам права контроля за качеством и количеством выполненной ими работы;
- участие работников в совершенствовании деятельности как в целом всей организации, так и отдельных ее подразделений;

- предоставление работникам права создавать рабочие группы по интересам, привязанностям и пр. [10]. То есть включает практически все (конечно, с некоторыми поправками), что связывают с развитием партисипативности в медицине, включая право создавать рабочие группы, что закреплено в N 323-ФЗ правом на создание общественных объединений по защите прав граждан в сфере охраны здоровья, формируемых на добровольной основе.

Таким образом, можно сделать вывод, что партисипативность – это управление собственным здоровьем на базе возможностей, предоставляемых системой здравоохранения. Если, в свою очередь, воспользоваться общим определением управления (как воздействия на управляемую систему с целью обеспечения требуемого её поведения [11]), подразумевая под «управляемой системой» собственное здоровье, то для обеспечения своей вовлеченности человек должен получить возможность доступа к объективным показателям собственного здоровья, которые он сможет контролировать, поддерживая в необходимых пределах. Не случайно поэтому, анонсируя переход к медицине 4П, Вероника Скворцова, будучи на тот момент министром здравоохранения, отметила, что «каждый человек вводится в систему цифровой медицины и цифрового здравоохранения. Это огромное количество гаджетов, которые мониторируют состояние здоровья человека и становятся все более точными. Таким образом, меняется вся архитектура современного здравоохранения» [1].

Действительно, благодаря развитию информационных технологий появляется широкодоступная возможность с помощью носимой электроники получать оперативные данные о значении основных показателей функционирования организма. При этом их можно не только контролировать, но и правильно интерпретировать для своевременного принятия мер, если таковые потребуются.

В настоящее время развитию таких возможностей уделяется большое внимание. Например, в плане мероприятий («дорожной карте») «Хелснет» Национальной технологической инициативы [12] сегмент информационных технологий в медицине определяется, в частности, как «сегмент проектирования и реализации устройств и сервисов по мониторингу и коррекции состояния здоровья человека: сбор, анализ и интерпретация данных о состоянии организма, формирование рекомендаций на основе полученных данных, телемедицина» [13]. Там же представлены и целевые показатели, одним из которых является «доля населения, информированного о новых продуктах и услугах» (100 % значение которого должно быть достигнуто к 2025 г.), а другим «охват населения новыми продуктами и услугами (по инициативе врача / по инициативе пациента – в среднем)». То есть задача перехода к партисипативности заложена в государственных планах.

Необходимо также отметить влияние на переход к партисипативной составляющей медицины пандемии COVID-19. Представленный как один из трендов базы глобальных трендов и вызовов, связанных с развитием человеческого потенциала, в исследовании [14] с учетом влияния пандемии COVID-19 он подразделен на подтренды, одним из которых является «развитие носимых устройств для мониторинга отдельных параметров организма». В исследовании также приводится емкое определение модели партисипативной медицины, переход к которой предполагает, что «человек из пассивного получателя медицинских услуг превращается в активного участника системы здравоохранения, осознанно принимая решения, например при выборе тактики лечения и диагностики, и беря на себя ответственность за свое

## Ключевые оценки

# 332.7 млрд долл.

объем мирового рынка мобильных приложений в области охраны здоровья в 2025 г. (29.5 млрд долл. – в 2017 г.)

## Характеристика тренда

Влияние тренда на человеческий потенциал

Сильное

Период наиболее сильного проявления тренда

2026-2030 гг.

Влияние пандемии COVID-19 на развитие тренда

Усилила

Проявление тренда в России по сравнению со среднемировым



Слабый сигнал

Дистанционный мониторинг здоровья

Событие-джокер

Распространение цифровых двойников пациентов

Последствия реализации джокера

Обострение вопросов защиты персональных медицинских данных

Рис. 1. Ключевые оценки тренда «переход к партисипативной медицине» [14]

Fig. 1. Trend «transition to participatory medicine» key estimates [14]

собственное здоровье в партнерстве с лечащим врачом». На рис. 1 представлены ключевые оценки тренда [14].

Ожидаемый взрывной рост объема рынка мобильных приложений в области охраны здоровья является дополнительным свидетельством растущего интереса к возможности контроля показателей личного здоровья.

### Здоровье, норма

Как было отмечено выше, вовлеченность в заботу о собственном здоровье предполагает доступ к соответствующим объективным показателям, описывающим его состояние. Но сразу же возникает вопрос: какое состояние собственного здоровья считать «нормой», к которой надо стремиться?

Согласно Большой медицинской энциклопедии «понятие «здоровье индивидуума» не является точно детерминированным, что связано с большой широтой индивидуальных колебаний важнейших показателей жизнедеятельности организма, а также с многообразием факторов, влияющих на здоровье человека» [15]. Сложности возникают и в определении нормы: «нормальное развитие зависит от индивидуальных, половых, возрастных и конституциональных особенностей...патологическое для одного организма может быть нормой для другого» [16]. Результат одного из научных исследований на эту тему практически повторяет вышеприведенную формулировку: «Граница между состоянием нормы и патологии весьма динамична и субъективна. Необходимо в каждом конкретном случае определять систему параметров, соответствие которым или отклонение от которых на определенном этапе жизни человека возможно будет оценивать как состояние, оптимально соответствующее состоянию здоровья» [17].

Как отмечается в [15], в связи со сложностями объективизации норм в непосредственно практической врачебной деятельности большое значение имеют нормативные показатели. При их установлении возможно сознательное отвлечение от существующего многообразия явлений в сторону установления фиксированных схем или классификаций. Отдельно отмечается, что если нормативы в значительной степени зависят от субъективных целей, задач, то нормы объективны и лишь уровень их познания исторически детерминирован возможностями науки и практики.

Однако в виду способности одновременного существования отображаемых показателей в разных вариантах, сложно оставаться строго в рамках даже применяемых терминов. Например, ГОСТ Р 52623.1 «Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования» [18] для технологии измерения артериального давления на периферических артериях устанавливает для оценки результатов нормативы, но с уточнением «для относительно здорового человека», а для общей термометрии приводит нормы, но с необходимостью коррекции с учетом возраста, который определяется в виде категорий (пожилой, младенческий).

Учитывая, что личный контроль здоровья производится в соответствии с субъективными представлениями о собственном состоянии и интерпретации объективных показателей, особого внимания заслуживает приведенное в [17] описание нормы с помощью функционального подхода, в рамках которого лежит представление о том, что отклонением должен признаваться только такой процесс в организме человека, который в действительности отражает какие-либо изменения в сопоставлении с «индивидуальным трендом развития каждого человека».

А ведь именно «личный тренд развития» и должен лежать в основе партисипативной составляющей 4П медицины.

Таким образом, для контроля здоровья особую ценность приобретают результаты, постоянно собираемые на регулярной основе в течение значимых отрезков жизни, средние показатели которых можно интерпретировать как индивидуальную норму.

В связи со сбором объективных данных необходимо отметить важную проблему. Представим ее следующим практическим примером. Одним из шагов к партисипативной медицине в [4] названы социальные сети пациентских сообществ и, в частности, общества «количественной самооценки». Сайт одного из них [19] содержит следующее описание своей миссии: «Quantified Self – это международное сообщество пользователей и создателей инструментов самоконтроля, которые разделяют интерес к «самопознанию с помощью чисел». Если вы занимаетесь трекингом по какой-либо причине – чтобы ответить на вопрос о состоянии здоровья, достичь цели, изучить идею или просто из любопытства – вы можете найти помощь и поддержку здесь». Участники сайта подробно и обстоятельно описывают свой опыт в этом направлении. Одно из сообщений [20], в контексте определения личных показателей, представляется знакомым: в процессе определения уровня витамина D в крови один из участников общества столкнулся с тем, что результаты идентичных образцов, отправленных в разные лаборатории для определения витамина D, продемонстрировали «невероятную вариабельность», отличаясь в разы. Выводом было то, что очень сложно провести сравнение между различными исследованиями и если не знать конкретную лабораторию, которая обрабатывала образец, практически невозможно определить, сопоставимы ли значения. Притом, что все лаборатории были сертифицированы по одинаковой процедуре (CLIA).

Соответственно, при определении индивидуальных показателей здоровья как норма, необходимо помнить о сопоставимости измерений, причем даже использование одного и того же прибора (как средства измерений) не является гарантией получения объективных результатов, если, как минимум, он не имеет сертификации медицинского изделия и не проходил метрологический контроль согласно установленному порядку.

#### **Предсменный медицинский осмотр работников объектов использования атомной энергии как источник основных индивидуальных показателей здоровья**

В отношении работников объектов использования атомной энергии можно сказать, что они уже во многом погружены в парадигму 4П медицины, включая партисипативность. Благодаря необходимости прохождения предсменного контроля они явно вовлечены в постоянный процесс поддержания определенного уровня собственного здоровья по ряду ключевых параметров на протяжении всего трудового пути. Данные собираются с помощью специального комплекса медицинских приборов и обрабатываются медицинскими работниками.

Особо надо отметить, что медицинские данные, получаемые от работников, очень хорошо подходят для выявления в полном смысле индивидуальных норм здоровья. Постоянно находясь под медицинским контролем, начиная с медицинского предварительного отбора, люди постоянно проходят профессиональные медицинские обследования в период их физического расцвета и трудовой активности. Да, уровень здоровья определяется запросами промышленности, но высокий уровень от-

ветственности предполагает максимально объективную оценку соответствующую «практически здоров».

При контроле здоровья применяются популяционные статистические нормы, но они представлены в виде интервалов и личные данные могут совершенно по-разному вести себя по отношению к допустимым границам. И здесь особый интерес может представлять скорость и характер выхода на граничные показатели ввиду объективно установленных заболеваний (не только профессиональных) или просто с течением времени в продолжение всего трудового стажа по мере старения организма.

Несмотря на то, что большинство работников после окончания трудового пути по-прежнему продолжает обследоваться в тех же медицинских учреждениях, что и при выполнении трудовых обязанностей, необходимость в регулярном (предсменном) контроле отпадает и, соответственно, данные, которые могли бы служить уже не для повышения безопасности производств, а с целью обеспечения активного долголетия и повышения продолжительности жизни, не собираются и не контролируются. Вместе с тем, учитывая сформировавшуюся многолетнюю привычку и личную заинтересованность, такие данные могли бы собираться на протяжении всего жизненного пути, в особенности притом, что «техническая оснащенность» любого современного члена общества полностью соответствует требованиям, необходимым для решения такой задачи. Дополнительно надо отметить, что такие данные могли бы позволить по-новому (в соответствии с текущими реалиями) взглянуть на индивидуальные показатели здоровья и на их индивидуальные же нормы, позволив обеспечить индивидуальный подход к стандартным границам норм.

Важно также отметить, что плановое медицинское обследование работников после выхода на пенсию прекращается, они больше не проходят предсменный медицинский и психофизиологический осмотр, ежегодные профессиональные медосмотры заменяются на диспансеризацию один раз в 3 года с уменьшением объема обследования. Кроме того, приблизительно 1/4 ветеранов атомной промышленности вообще не имеет возможности наблюдения в ведомственных учреждениях, тем самым утрачивая преемственность в наблюдении.

С учетом новых тенденций в здравоохранении, связанных с внедрением ценностного здравоохранения, выстраивания клиентского пути, потоки данных, создаваемые в результате постоянного контроля здоровья работников объектов использования атомной энергии, с учетом их ценности как и для самих работников, так и для науки не должны прерываться с окончанием трудовой деятельности

Соответственно, сбор данных основных медицинских показателей во время трудовой деятельности и после нее с последующей их обработкой мог бы иметь не только личную, научную, медицинскую ценность, но и социальную значимость в плане организации поддержки ветеранов со стороны ведомства. Ведомственные же затраты не представляются значимыми, а с учетом научной ценности данных для исследований, направленных на изучение и повышение трудового долголетия вполне могут стать окупаемыми.

#### **Технологическая инфраструктура для сбора данных**

В настоящее время предсменный медицинский осмотр работников объектов атомной промышленности автоматизируется на базе цифровой платформы мониторинга здоровья персонала Digital Atom Medtech («Циф-





## Схема работы цифровой платформы управления здоровьем



Рис. 2. Схема работы цифровой платформы здравоохранения [22], [23]

Fig. 2. The scheme of operation of the digital healthcare platform [22], [23]

ровой атом медтех») [21]. Согласно данным из того же источника, платформа состоит из ядра, обеспечивающего работу четырех модулей: «Медосмотры» (к нему уже подключены 25 % пользователей в центральном аппарате концерна и на шести АЭС: Курской, Калининской, Ростовской, Смоленской, Нововоронежской и Билибинской), «Оповещения о заболеваемости» (в разработке), модуль автоматизации процесса отправки работников на оздоровление и санаторно-курортное лечение и разрабатывается также модуль, где будут собирать и обрабатывать данные по инфекционным заболеваниям, включая учет и запись на вакцинацию. Одним из вспомогательных модулей платформы является модуль автоматизации предсменных медицинских осмотров [21] в виде электронной системы медицинских осмотров (ЭСМО), которая фигурирует также в рамках цифровой платформы управления здоровьем, представленной как совместная разработка компании-производителя ЭСМО и одного из ее стратегических партнеров [22], в материалах которого раскрывается место и значение предсменных медицинских осмотров в концепции 4П медицины (рис. 2).

Для лучшего понимания дадим определения цифровой платформы и экосистемы по [24]. «Цифровая платформа» – это бизнес-модель, позволяющая потребителям и поставщикам связываться онлайн для обмена продуктами, услугами и информацией, включая предоставление продуктов/услуг/информации собственного производства. «Цифровая экосистема» – это клиентоцентричная бизнес-модель, объединяющая две и более группы продуктов, услуг, информации для удовлетворения конечных потребностей клиентов.

Отметим также, что терминалы ЭСМО предусматривают дистанционные медицинские осмотры согласно соответствующему постановлению Правительства РФ [25]. Таким образом, существуют каналы данных, способные обеспечивать передачу данных в систему без привязки к месту установки оборудования для снятия медицинских данных.

В связи с этим, необходимо принять во внимание постановление Правительства РФ от 28.12.2022 N 2469 «О реализации пилотного проекта по дистанционному наблюдению за состоянием здоровья пациента с использованием информационной системы (платформы) «Персональные медицинские помощники» [26]. Как разъяснялось в [27], данный проект предназначен для обеспечения мониторинга состояния здоровья пациентов с использованием дистанционных высокотехнологичных устройств и сервисов – персональных медицинских помощников. В рамках пилотного проекта людям, страдающим диабетом или гипертонией, выдаются диагностические приборы, данные с которых поступают на цифровую платформу для дальнейшей обработки врачами-специалистами из двух наших крупнейших медицинских центров НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России и НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

Надо отметить, что существуют и коммерческие проекты такого же плана [28]. По данным «СберЗдоровье», на конец 2023 г. дистанционный мониторинг работает в 62 субъектах РФ, обслуживая 257700 пациентов силами 4716 врачей [29]. Интересен возрастной состав пользователей умного мониторинга. По версии Сбера – 70 % пользователей это люди в возрасте от 50 до 79 лет (соответственно 22, 30 и 18 %). То есть основной интерес и, что важно, востребованность подобных услуг у пред- и пенсионеров, а значит партисипативная составляющая в 4П медицине явно развивающаяся.

Очень важно еще одно обстоятельство. Кроме медицинских приборов, с помощью которых можно получить основные параметры состояния здоровья, существует еще огромный рынок устройств не только выполняющих аналогичные функции, но и дающих интерпретацию снятых показателей как по отдельности, так и комплексно. Это фитнес-браслеты и умные часы. Они же являются основными источниками данных для мобильных приложений в области охраны здоровья, рынок которых, согласно рис. 1, будет только расти. И здесь особое внимание заслужива-

ет тот факт, что в конце 2023 г. на рынок было выпущено первое устройство, прошедшее сертификацию в локальном регионе как медицинский прибор класса II [30].

Если же вернуться к преемственности сбора данных в продолжение процедуры предсменного медицинского осмотра, то необходимые медицинские приборы есть в свободной продаже. Тесты сенсомоторных реакций несложно оформить в виде отдельного программного модуля, который можно установить на обычном компьютере или в виде приложения для смартфона.

### Цифровой двойник как инструмент партисипативности

На рис. 1, представленном выше, ключевые оценки тренда «переход к партисипативной медицине» содержат событие-джокер: распространение цифровых двойников пациентов. По определению [31] «Джокеры» – это события, которым присущи низкая вероятность, неожиданность наступления и чрезвычайно серьезные последствия. Тем не менее, известно, что в действительности они случаются достаточно регулярно.

В 2022 г. первый заместитель министра здравоохранения России Владимир Зеленский, анонсируя домен «Здравоохранение», подчеркнул, что «...главное — на уровне ядра нашего домена сформировать цифровой медицинский профиль – профиль клиента. Тогда мы будем понимать, как персонализировать лечение», т.е. косвенно подтвердил следование в русле 4П медицины, в числе его основных задач выделив создание «цифровых двойников» (ЦД) медицинских организаций, врачей и пациентов [32]. В том же году министр здравоохранения Михаил Мурашко на парламентском часе заявлял о том же: «Работаем над созданием домена здравоохранения... Это путь к формированию цифровых двойников пациента, врача, государства, медицинской организации. Это значимо облегчит персонификацию медицинской деятельности» [33]. В 2023 г. в докладе, посвященном

проектированию и развитию домена «Здравоохранение» при наличии ЦД медицинского работника, медицинской организации и процессов информационную структуру, описывающую пациентов, обозначили как «цифровой медицинский профиль» (рис. 3) [34].

Цифровой медицинский профиль – совокупность медицинских и медико-экономических показателей, которые позволяют составить впечатление о состоянии здоровья пациента. Система персонального учета медицинского помощи и «Цифровой профиль пациента» образуют «Главный индекс пациента», который, по сути, станет медицинским аналогом идентификационного номера налогоплательщика (ИНН) – цифровым медицинским профилем гражданина РФ [35]. Согласно другому источнику, «цифровой медицинский профиль пациента включает сведения об оказанной медпомощи, электронных медицинских картах. Уже созданы цифровые профили по всем застрахованным лицам и обеспечено их наполнение в разрезе трех ракурсов данными из 42 субъектов по 57 миллионам застрахованных. Данные по всем застрахованным будут загружены до 1 июля» [36]. Учитывая, что в представлении доклада [34], ЦД медицинского работника как свершившийся факт был представлен с опорой на то, что данные по медицинским работникам теперь автоматически выгружаются в Федеральный реестр медицинских работников (ФРМР) из информационных систем учреждений, формируя устойчивую актуальную картину, выбор иного названия для пациента – скорее вопрос терминологии. Важно другое – можно вполне обоснованно предположить, что событие-джокер если и окончательно не наступило, то накапливает все больше вполне объективных предпосылок.

В статье [37] ЦД был подробно рассмотрен с точки зрения продукта информационного общества, в [38] был сделан вывод о том, что используемые технологии предсменного медицинского осмотра можно рассматривать с позиций создания и поддержания цифровых двойников.

## Домен здравоохранение



Рис. 3. Домен «Здравоохранение» [34]

Fig.3. The domain «Healthcare» [34]

Все застрахованные лица (а это практически все активное население) однозначно идентифицированы в медицинском информационном пространстве, а, значит, все их медицинские данные будут иметь «знак принадлежности» и, соответственно, возможность объединения, как по значимому признаку, так и целиком. При этом не будут прерываться как их обновление и дополнение, так и возможность получения их собственником (пациентом). То есть согласно трем составным частям концепции ЦД (физические продукты в реальном пространстве, виртуальные продукты в виртуальном пространстве и соединения данных и информации, которые связывает виртуальные и реальные продукты вместе) можно получить цифрового двойника здоровья с заданным уровнем абстракции.

В настоящее время ни Единой государственной информационной системой в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), ни Доменом «Здравоохранения» не предполагается возможность пополнения данными непосредственно от пациентов с помощью личных устройств. Основных причин видится две: отсутствие на данный момент таких устройств с медицинской сертификацией и отсутствие профессионального отношения и ответственности к выполнению процедур медицинских измерений. Объясняя необходимость создания цифрового профиля, министр здравоохранения в частности отметил, что необходим переход от понятия «здоровый образ жизни» к формированию целой системы общественного здоровья, в которой человеку не просто предлагается заботиться о себе, но и государство, со своей стороны, подталкивает его к этому» [39]. Соответственно, ответственность за собственное здоровье приводит к необходимости овладения необходимыми навыками, что, в свою очередь, неявно подразумевает партисипативность, ибо невозможно принимать ответственное решение о действиях, направленных на поддержание здоровья, не имея об этих действиях никакого представления.

Из этого следует, что пациент будет стремиться к созданию локальных наборов данных, объективно отражающих его состояние. Эти наборы данных, находясь в локальных или облачных хранилищах, постоянно обновляясь от своего источника, неся информацию о состоянии здоровья человека, и будут (практически по определению) его спутниками – цифровыми двойниками. Их создание будет одной из весомых составляющих партисипативности, проявляемой человеком в концепции 4П медицины.

С развитием носимой электроники, повышением качества измерений и достижением ими медицинской значимости, концепция ЦД может оказаться весьма полезной для медицинского наблюдения за работниками объектов атомной энергии даже после их выхода на заслуженный отдых. В самом деле, внедренная на сегодняшний день электронная (автоматизированная) система медицинских осмотров и психофизиологических обследований ЭСМО, позволившая наладить централизованный сбор данных предсменных осмотров и представляющая собой цифровую платформу, может рассматриваться в качестве цифрового пространства, содержащего цифровых двойников работников объектов использования атомной энергии. Если обеспечить возможность передачи данных сотрудников в систему, проинформировать их о личной ценности накопленных данных и предоставить возможность их пополнения уже после окончания трудового пути, то, как отмечалось выше, в выигрыше окажутся обе стороны: и люди, и производство за счет получения возможности углубления научных исследований.

Может быть и второй путь – перемещение цифрового двойника этапа предсменного контроля из пространства ведомственной платформы в личное информационное пространство сотрудника с набором инструментов, позволяющим продолжить поддерживать информационные связи.

Применительно к оценке реальности второго пути, надо принять во внимание ту работу, которая будет выполнена в соответствии с постановлением Правительства РФ, связанного с персональными медицинскими помощниками [26], а именно, достижение установленных целей, заключающихся в отработке медико-технических требований к медицинским изделиям, протокола информационного взаимодействия, включая информационное взаимодействие с платформой и отработку медико-технических требований к информационно-технологическим решениям, протокола информационного взаимодействия, включая информационное взаимодействие с платформой. Или по описанию, приведенному в другом материале, «стандартизация и унификация протоколов информационного взаимодействия медицинских информационных систем и медицинских изделий» [40]. Таким образом, можно провести необходимую унификацию в рамках собственной платформы или в ближайшем будущем опереться на готовое и апробированное решение федерального уровня. Главное то, что ЦД приобретает законченную форму за счет утвержденного вида 3-й составляющей: соединения данных и информации, которые связывает виртуальные и реальные продукты вместе.

Итак, в настоящее время ЦД пациента постепенно приобретает законченный вид. С другой стороны, обеспечивающие обмен данными и информацией с ним технологические решения и техническая оснащенность для этого становятся доступными и адаптированными для применения на бытовом уровне.

### Защита персональных медицинских данных

К последствиям реализации события-джокера в [14] относят обострение вопросов защиты персональных данных (рис. 1).

Защите персональных медицинских данных в настоящее время уделяется пристальное внимание. В государственных информационных системах в этих целях предусмотрены специальные механизмы. Операторы персональных данных несут за них ответственность и со своей стороны предпринимает необходимые действия.

Но что делать в случае переноса части процесса обмена медицинскими данными или их хранения на бытовой уровень?

Не умаляя важности проблемы, отметим следующее. В обычных условиях ряд параметров, характеризующих здоровье человека, таких как, например, температура, давление, пульс, часто являются пояснениями к формулировке «плохо/хорошо себя чувствую» и могут свободно обсуждаться без всяких требований соблюдения конфиденциальности. Это, в первую очередь, относится к пожилым людям, для которых колебания ряда показателей естественное положение вещей. Во-вторых, в настоящее время, практически каждый имеет смартфон, который выступает, в частности, средством хранения личной информации, в том числе персональных данных и, все чаще, персональных медицинских данных. Данные практически становятся частью имущества. Соответственно, ответственность за их сбор и хранение является уже просто частью личной цифровой гигиены.



## Заключение

Современные цифровые технологии позволяют объединить усилия врача и пациента в области профилактики заболеваний и контроля основных медицинских показателей здоровья. Благодаря использованию «умных» приборов, пациент способен получить в свое распоряжение медицинские компетенции как минимум начального профессионального уровня, используя несложные навыки в обращении с ними. Этот факт, в свою очередь, предполагает возникновение новой активной роли в поддержании собственного здоровья. Практически, пациент становится участником системы здравоохранения, реализуя принцип партисипативности 4П медицины.

Концепции, описывающие новые принципы информационного взаимодействия, становятся не только реализованными технологически и технически, но и могут использоваться для точного и емкого описания новых явлений, связанных с развитием информационного общества. Так, концепция цифровых двойников становится удобным инструментом описания взаимодействия человека и совокупности показателей здоровья, расположенных в информационном медицинском пространстве, в динамике отражающих его состояние. При этом уже

апробированные подходы могут быть усовершенствованы не только технически, но и в плане расширения функционального предназначения.

Благодаря усилиям, предпринимаемым в направлении создания единого медицинского пространства, в рамках которого проводится стандартизация, личные показатели здоровья, выявленные в силу производственных требований, могут быть использованы и за пределами предприятий, что создаст дополнительную заинтересованность человека внимательно относиться к постоянно обновляющимся наборам собственных данных.

Процедура предсменного медицинского осмотра может быть использована не только для обеспечения безопасности производств, но также для выявления индивидуальных значений показателей здоровья человека и обеспечения возможности их контроля в течение жизни. Для описания этого процесса очень хорошо подходит концепция цифровых двойников, трансформируясь из теории в практически востребованную технологию, в том числе личного применения. Пациент же получает новый инструмент, способствующий развитию партисипативной медицины.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Veronika-Skvorcova-obuyavila-o-vstuplenii-v-cru-mediciny-4-P.html> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://doctorpiter.ru/novosti/minzdrav-soobshhil-o-nastuplenii-ry-mediciny-tri-p11352-id631498/> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://chr.plus.rbc.ru/news/5bf80c387a8aa91a4c366622> (дата обращения: 13.03.2024).
- Ульянов Ю.А. Зарипова Э.М., Мингазова Э.Н. От пациентоориентированной медицины к 4п-медицине: семантический аспект тренда // Менеджер здравоохранения. 2020. №9. С. 26-29.
- Пальцев М.А. Медицина будущего. Персонализированная медицина: опыт прошлого, реалии завтрашнего дня. М.: Российская академия наук, 2020. 152 с.
- Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ. Ред. от 25.12.2023. (С изм. и доп., вступ. в силу с 05.01.2024). URL: <http://www.consultant.ru/>.
- Leroy Hood & Charles Auffray Participatory Medicine: a Driving Force for Revolutionizing Healthcare // Genome Medicine. 2013. No. 5. P. 110. doi:10.1186/gm514.
- Епишкин Н.И. Исторический словарь галлицизмов русского языка. М.: Словарное издательство ЭТС, 2010.
- Партисипативность // Большая российская энциклопедия. URL: <https://bigenc.ru/c/partisipativnost-4fcc6> (дата обращения: 12.03.2024).
- Каблашова И.В., Елфимова И.Ф., Логунова И.В. Теория менеджмента: история управленческой мысли. ГОУ ВПО Воронежский государственный технический университет, 2013.
- Новиков Д.А. Вводный курс лекций по теории управления организационными системами Вводный курс лекций по теории управления организационными системами // Управление большими системами: сборник трудов. 2004. № 8. С. 10-87.
- URL: <http://government.ru/news/25907/> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/037/137/original/План\\_мероприятий.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/037/137/original/План_мероприятий.pdf) (дата обращения: 12.03.2024).
- База глобальных трендов и вызовов, связанных с развитием человеческого потенциала, с учетом влияния пандемии COVID-19 [https://ncmu.hse.ru/chelpoten\\_trends/participative\\_med](https://ncmu.hse.ru/chelpoten_trends/participative_med).
- Переход к партисипативной медицине // Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» Научный центр мирового уровня «Центр междисциплинарных исследований человеческого потенциала» URL: [https://ncmu.hse.ru/chelpoten\\_trends/participative\\_med](https://ncmu.hse.ru/chelpoten_trends/participative_med) (дата обращения: 12.03.2024).
- Здоровье // Большая медицинская энциклопедия URL: <https://бмэ.орг/index.php/ДОРОВЬЕ> (дата обращения: 12.03.2024).
- НОРМА (в биологии и медицине) // Большая медицинская энциклопедия URL: <https://бмэ.орг/index.php/НОРМА> (дата обращения: 12.03.2024).
- Крумлик С.Ю. Теоретические подходы к трактовке понятия «норма здоровья человека» // Образ человека будущего: кого и как воспитывать в подрастающих поколениях / Под ред. Базалука О.А. Т. 1. Киев, 2011. С. 251-259.
- Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования. ГОСТ Р 52623.1-2008.
- URL: <https://quantifiedself.com/> (дата обращения: 13.03.2024).
- URL: <https://forum.quantifiedself.com/t/blood-test-variability/11783> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://kvzrm.ru/projects/tsifrovaya-platforma-monitoringa-zdorovya-na-aes/> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://kvzrm.ru/news/novosti/sovместnoe-reshenie-tsifromed-esmo/> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: [https://vk.com/wall-155397808\\_146#:~:text=%20Цифровая%20платформа%20управления%20здоровьем, предприятия%20\(ПАО%2C%20ДЗО%2C%20подрядные%20организации\)](https://vk.com/wall-155397808_146#:~:text=%20Цифровая%20платформа%20управления%20здоровьем, предприятия%20(ПАО%2C%20ДЗО%2C%20подрядные%20организации)) (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: [https://www.economy.gov.ru/material/departments/d31/konceptsiya\\_gos\\_regulirovaniya\\_cifrovyy\\_platform\\_i\\_ekosistem/](https://www.economy.gov.ru/material/departments/d31/konceptsiya_gos_regulirovaniya_cifrovyy_platform_i_ekosistem/) (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://kvzrm.ru/news/novosti/distsionnye-medosmotry-nat-terminalakh-esmo/> (дата обращения: 12.03.2024).
- О реализации пилотного проекта по дистанционному наблюдению за состоянием здоровья пациента с использованием информационной системы (платформы) «Персональные медицинские помощники»: Постановление Правительства РФ от 28.12.2022 N 2469. URL: <http://www.consultant.ru/>.
- URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/29/19716-v-rossii-startoval-pilotnyy-proekt-po-distsionnomu-monitoringu-sostoyaniya-zdorovya-patsientov-s-ispolzovaniem-vysokotekhnologichnyh-ustroystv-i-servisov> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: [https://www.cnews.ru/news/top/2023-02-14\\_sber\\_vyshel\\_na\\_rynok\\_meditsinskih](https://www.cnews.ru/news/top/2023-02-14_sber_vyshel_na_rynok_meditsinskih) (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://www.itportal.ru/competition/sber-zdorovye.php> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://www.notebookcheck.net/Xiaomi-teases-new-ECG-and-blood-pressure-tracking-smartwatch.762134.0.html> (дата обращения: 12.03.2024).
- URL: <https://foresight-journal.hse.ru/data/2013/03/29/1294347383/6-vanRij-60-73.pdf> (дата обращения: 13.03.2024).
- URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/06/02/18814-pervyy-zamestitel-ministra-zdravooohraneniya-rossii-vladimir-zelenskiy-rasskazal-o-sozdanii-domena-zdravooohranenie> (дата обращения: 13.03.2023).
- URL: <https://www.pnp.ru/social/v-rossii-poyavyatsya-cifrovye-dvoyniki-vrachey-i-pacientov.html> (дата обращения: 13.03.2024).
- URL: <https://www.itportal.ru/resources/presentations/domen-zdravooohranenie-proektirovanie-i-razvitie/> (дата обращения: 13.03.2024).
- URL: <https://www.comnews.ru/content/229476/2023-10-17/2023-w42/1007/zdorove-eksport-rossii-poyavyatsya-cifrovye-profilii-pacientov-kotorye-budut-obuchat-ii> (дата обращения: 13.03.2024).

36. URL: <https://ria.ru/20240220/transformatsiya-1928492156.html> (дата обращения: 13.03.2023).
37. Баранов Л.И. Цифровой двойник как продукт информационного общества. Новые возможности для исследований в области медицинской радиологии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 6. С. 86–95. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-6-86-95.
38. Баранов Л.И., Царев А.Н., Торубаров Ф.С., Кретов А.С., Петрова В.В., Васильев А.В., Думанский С.М., Тихонова О.А., Буланова Т.М., Калинина М.В., Шулепов П.А., Дибиргаджиев И., Самойлов

- А.С. Цифровой двойник работника объекта использования атомной энергии на этапе предсменного контроля // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 1. С. 33–40. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-33-40.
39. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/06/04/16781-mihail-murashko-neobhodimo-sozdat-tsifrovoy-profil-zdorovya-dlya-kazhdogo-cheloveka> (дата обращения: 13.03.2023).
40. URL: [https://www.itmportal.ru/upload/iblock/4db/9oiw45cs0fvj49rf7xy0j5wpu2t7upu/1.8.1-Artemova-Federalnyi\\_proekt\\_Personalnye\\_meditainskie\\_pomoshchniki\\_1.pdf](https://www.itmportal.ru/upload/iblock/4db/9oiw45cs0fvj49rf7xy0j5wpu2t7upu/1.8.1-Artemova-Federalnyi_proekt_Personalnye_meditainskie_pomoshchniki_1.pdf) (дата обращения: 13.03.2023).

## REFERENCES

1. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/Veronika-Skvorcova-obuyavila-o-vstuplenii-v-eru-mediciny-4-P.html> (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
2. URL: <https://doctorpiter.ru/novosti/minzdrav-soobshhil-o-nastuplenii-ry-mediciny-tri-p11352-id631498/> (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
3. URL: <https://chr.plus.rbc.ru/news/5bf80c387a8aa91a4c366622> (Date of access: 13.03.2024).
4. Ulyanov Yu.A., Zaripova E.M., Mingazova E.N. From Patient-Oriented Medicine to 4p Medicine: the Semantic Aspect of the Trend. *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2020;9:26-29 (In Russ.).
5. Paltsev M.A. *Medicina Budushchego. Personalizirovannaya Medicina: Opyt Proshlogo, Realii Zavtrashnego Dnya* = Medicine of the Future. Personalized Medicine: the Experience of the Past, the Realities Of Tomorrow. Moscow Publ., 2020. 152 p. (In Russ.).
6. URL: <http://www.consultant.ru/> (In Russ.).
7. Leroy Hood & Charles Auffray Participatory Medicine: a Driving Force for Revolutionizing Healthcare. *Genome Medicine*. 2013;5:110. doi:10.1186/gm514.
8. Epishkin N.I. *Istoricheskiy Slovar' Gallitsizmov Russkogo Yazyka* = Historical Dictionary of Gallicisms of the Russian Language. Moscow Publ., 2010 (In Russ.).
9. URL: <https://bigenc.ru/c/partisipativnost-4fcc6> (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
10. Kablashova I.V., Elfimova I.F., Logunova I.V. Theory of Management: the History of Managerial Thought. Voronezh State Technical University, 2013 (In Russ.).
11. Novikov D.A. Introductory Course of Lectures on the Theory of Management of Organizational Systems. Management of Large Systems: Proceedings. 2004;8:10-87 (In Russ.).
12. URL: <http://government.ru/news/25907/> (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
13. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/037/137/original/План\\_мероприятий.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/037/137/original/План_мероприятий.pdf) (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
14. URL: [https://ncmu.hse.ru/chelipoten\\_trends/participative\\_med](https://ncmu.hse.ru/chelipoten_trends/participative_med). (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
15. URL: <https://бмэ.опр/index.php/ЗДОПОВЬЕ>. (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
16. URL: <https://бмэ.опр/index.php/НОПМА>. (Date of access: 12.03.2024) (In Russ.).
17. Krumlikova S.Y. Theoretical Approaches to the Interpretation of the Concept of «Human Health Norm». The Image of a Man of the Future: Whom and How to Educate in the Younger Generations. Ed. Bazaluk O.A. V. 1 Kiev Publ., 2011. P. 251-259.
18. Technologies for Performing Simple Medical Services of Functional Examination. GOST R 52623.1-2008 Is the National standard of the Russian Federation (In Russ.).
19. Quantifiedself URL: <https://quantifiedself.com/> (Date of access: 13.03.2024).
20. Blood test variability // Quantifiedself URL: <https://forum.quantifiedself.com/t/blood-test-variability/11783> (Date of access: 12.03.2024).
21. URL: <https://kvzrm.ru/projects/tsifrovaya-platforma-monitoringa-zdorovya-na-aes/> (Date of access: 12.03.2024). (In Russ.).
22. URL: <https://kvzrm.ru/news/novosti/sovmestnoe-reshenie-tsifromed-i-esmo/> (Date of access: 12.03.2024). (In Russ.).
23. URL: [https://vk.com/wall-155397808\\_146#:~:text=%20Цифровая%20платформа%20управления%20здоровьем,предприятия%20\(ПАО%2С%20ДЗО%2С%20](https://vk.com/wall-155397808_146#:~:text=%20Цифровая%20платформа%20управления%20здоровьем,предприятия%20(ПАО%2С%20ДЗО%2С%20)
24. URL: [https://www.economy.gov.ru/material/departments/d31/koncepciya\\_gos\\_regulirovaniya\\_cifrovyyh\\_platform\\_i\\_ekosistem/](https://www.economy.gov.ru/material/departments/d31/koncepciya_gos_regulirovaniya_cifrovyyh_platform_i_ekosistem/) (Date of access: 12.03.2024). (In Russ.).
25. URL: <https://kvzrm.ru/news/novosti/distantsionnye-medosmotry-na-terminalakh-esmo/> (Date of access: 12.03.2024). (In Russ.).
26. On the Implementation of A Pilot Project for Remote Monitoring of the Patient's Health Using the Information System (Platform) «Personal Medical Assistants». Decree of the Government of the Russian Federation dated 12/28/2022 No. 2469. URL: <http://www.consultant.ru/> (In Russ.).
27. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/12/29/19716-v-rossii-startoval-pilotnyy-proekt-po-distantsionnomu-monitoringu-sostoyaniya-zdorovya-patsientov-s-ispolzovaniem-vysokotekhnologichnyh-ustroystv-i-servisov>. (Date of access: 12.03.2024). (In Russ.).
28. URL: [https://www.cnews.ru/news/top/2023-02-14\\_sber\\_vyshel\\_na\\_rynok\\_meditainskih](https://www.cnews.ru/news/top/2023-02-14_sber_vyshel_na_rynok_meditainskih) (Date of access: 12.03.2024). (In Russ.).
29. URL: <https://www.itmportal.ru/competition/sber-zdorovye.php> (Date of access: 12.03.2024). (In Russ.).
30. URL: <https://www.notebookcheck.net/Xiaomi-teases-new-ECG-and-blood-pressure-tracking-smartwatch.762134.0.html> (Date of access: 12.03.2024).
31. URL: <https://foresight-journal.hse.ru/data/2013/03/29/1294347383/6-vanRij-60-73.pdf>. (Date of access: 13.03.2024). (In Russ.).
32. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/06/02/18814-pervyy-zamestitel-ministra-zdravookhraneniya-rossii-vladimir-zelenskiy-rasskazal-o-sozdani-domena-zdravookhraneniya> (Date of access: 13.03.2023). (In Russ.).
33. URL: <https://www.pnp.ru/social/v-rossii-poyavyatsya-cifrovye-dvoyniki-vrachey-i-pacientov.html> (Date of access: 13.03.2024). (In Russ.).
34. URL: <https://www.itmportal.ru/resources/presentations/domen-zdravookhraneniya-proektirovaniye-i-razvitiye/> (Date of access: 13.03.2024). (In Russ.).
35. URL: <https://www.comnews.ru/content/229476/2023-10-17/2023-w42/1007/zdorove-eksport-rossii-poyavyatsya-cifrovye-profil-pacientov-kotorye-budut-obuchat-ii>. (Date of access: 13.03.2024). (In Russ.).
36. URL: <https://ria.ru/20240220/transformatsiya-1928492156.html>. (Date of access: 13.03.2023). (In Russ.).
37. Baranov L.I. The Digital Double as a Product of the Information Society. New Opportunities for Research in the Field of Medical Radiology. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;6:86–95. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-6-86-95. (In Russ.).
38. Baranov L.I., Tsarev A.N., Torubarov F.S., Kretov A.S., Petrova V.V., Vasiliev A.V., Dumansky S.M., Tikhonova O.A., Bulanova T.M., Kalinina M.V., Shulepov P.A., Dibirgadzhiyev I., Samoilov A.S. Digital Twin of Worker of Nuclear Facility at the Stage Pre-Shift Control. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69;1:С. 33–40. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-1-33-40. (In Russ.).
39. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/06/04/16781-mihail-murashko-neobhodimo-sozdat-tsifrovoy-profil-zdorovya-dlya-kazhdogo-cheloveka>. (Date of access: 13.03.2023). (In Russ.).
40. URL: [https://www.itmportal.ru/upload/iblock/4db/9oiw45cs0fvj49rf7xy0j5wpu2t7upu/1.8.1-Artemova-Federalnyi\\_proekt\\_Personalnye\\_meditainskie\\_pomoshchniki\\_1.pdf](https://www.itmportal.ru/upload/iblock/4db/9oiw45cs0fvj49rf7xy0j5wpu2t7upu/1.8.1-Artemova-Federalnyi_proekt_Personalnye_meditainskie_pomoshchniki_1.pdf). (Date of access: 13.03.2023). (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:** 20.03.2024. Принята к публикации: 25.04.2024.

**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:** 20.03.2024. Accepted for publication: 25.04.2024.

Е.И. Маткевич<sup>1,2</sup>, Е.А. Ладик<sup>1</sup>, Е.В. Бриль<sup>1</sup>, О.С. Зимнякова<sup>1</sup>, В.В. Брюхов<sup>3</sup>

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТРУКТУР СРЕДНЕГО МОЗГА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ПРОТОКОЛА МРТ 3 Тл В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научный центр неврологии, Москва

Контактное лицо: Елена Ивановна Маткевич, e-mail: ei.matkevich@gmail.com

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Оценить результаты и значение изменения параметров протокола программы SWAN на МРТ 3 Тл при сканировании структур среднего мозга головы у пациентов для раннего выявления признаков болезни Паркинсона.

**Материал и методы:** Исследование проведено на 22 пациентах мужского и женского пола возрастом от 30 до 77 лет. Проанализированы протоколы обзорного МРТ-исследования головного мозга и его двух модификаций в программе SWAN с уменьшением толщины среза. Выбраны значимые параметры для визуализации структур среднего мозга, которые в последующем оценивали эксперты-рентгенологи.

**Результаты:** Определены параметры режима SWAN при МРТ сканировании, модификация которых приводит к повышению четкости визуализации нигросомы-1. Установлено, что при тонкослойных (толщиной среза 1,2 и 2 мм) модификациях протоколов сканирования головного мозга в 3,4–4,1 раза чаще выявляются ранние диагностически значимые для болезни Паркинсона особенности нигросомы-1, чем при использовании обзорного протокола (с толщиной среза 4 мм).

**Заключение и выводы:** Установлена важность выбора параметров протокола МРТ при исследованиях структур среднего мозга для повышения эффективности визуализации нигросомы-1. Использование в неврологическом стационаре в ходе рутинного исследования при болезни Паркинсона последовательности SWAN на аппарате МРТ 3 Тл с толщиной среза 2 мм и менее позволяет достигнуть лучших результатов её визуализации по сравнению с обзорной МРТ с толщиной среза 4 мм при высокой согласованности между экспертами, что соответствует европейским рекомендациям по нейровизуализации.

**Ключевые слова:** лучевая диагностика, МРТ 3 Тл, черная субстанция, болезнь Паркинсона, нигросома-1, межэкспертная согласованность

**Для цитирования:** Маткевич Е.И., Ладик Е.А., Бриль Е.В., Зимнякова О.С., Брюхов В.В. Оценка результатов визуализации структур среднего мозга при изменении протокола МРТ 3 Тл в диагностике болезни Паркинсона // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 71–76. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-71-76

E.I. Matkevich<sup>1,2</sup>, E.A. Ladik<sup>1</sup>, E.V. Bril<sup>1</sup>, O.S. Zimnyakova<sup>1</sup>, V.V. Bryukhov<sup>3</sup>

## Assessment of Midbrain Structure Visualization with Modified 3 Tesla MRI Protocols for Enhanced Parkinson's Disease Diagnosis

<sup>1</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Contact person: E.I. Matkevich, e-mail: ei.matkevich@gmail.com

### ABSTRACT

**Purpose:** To assess the outcomes and implications of modifying SWAN protocol parameters on a 3 Tesla MRI for midbrain structure imaging in patients to detect signs of Parkinson's disease.

**Material and methods:** The study was conducted on 22 patients of both genders, ranging in age from 30 to 77 years. Protocols for the standard MRI brain examination and its two variations in the SWAN program, which involved reducing the slice thickness, were analyzed. Key parameters for the visualization of midbrain structures were identified, and subsequently evaluated by expert radiologists.

**Results:** Parameters within the SWAN protocol for MRI scanning were identified, the modification of which enhances the clarity of nigrosome-1 visualization. It was established that thin-slice modifications of the brain scanning protocols (slice thicknesses of 1.2 and 2 mm) reveal early, diagnostically significant features of nigrosome-1 for Parkinson's disease 3.4 to 4.1 times more frequently than the standard survey protocol with a slice thickness of 4 mm.

**Conclusion:** The significance of selecting appropriate MRI protocol parameters for studying midbrain structures to enhance the visualization effectiveness of nigrosome-1 has been confirmed. Employing the SWAN sequence on a 3 Tesla MRI scanner with a slice thickness of 2 mm or less in a neurological department setting during routine Parkinson's disease examinations achieves superior imaging results compared to conventional survey MRI protocols with a 4 mm slice thickness. This approach demonstrates high inter-rater reliability and aligns with European recommendations for neuroimaging.

**Keywords:** radiation diagnostics, 3 Tesla MRI, substantia nigra, Parkinson's disease, nigrosome-1, inter-rater agreement



**For citation:** Matkevich EI, Ladik EA, Bril EV, Zimnyakova OS, Bryukhov VV. Assessment of Midbrain Structure Visualization with Modified 3 Tesla MRI Protocols for Enhanced Parkinson's Disease Diagnosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):71–76. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-71-76

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности возрастным нейродегенеративным заболеванием. В настоящее время в мире насчитывается около 6 млн человек, живущих с этим заболеванием, а по прогнозам к 2040 г. эта цифра удвоится и достигнет 12 млн чел. [1]. Классическая диагностика БП проводится путем клинического осмотра и основывается на наличии в неврологическом статусе нескольких основных симптомов – тремора покоя, гипокинезии и ригидности. Но примерно у 20 % пациентов с БП этот диагноз устанавливается довольно поздно [2]. Кроме того, существуют сложности с дифференциальной диагностикой БП на ранних стадиях с другими формами атипичного паркинсонизма (мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальная дегенерация), эссенциальным тремором и дистонией.

В настоящее время ведется активный поиск ранних биомаркеров, позволяющих поставить этот диагноз как можно раньше и точнее [3]. Одно из перспективных направлений исследований в этой области – поиск биомаркеров нейровизуализации, которые могли бы быть использованы для выявления и подтверждения БП на ранних стадиях в качестве независимых показателей прогрессирования заболевания. К таким биомаркерам можно отнести однофотонную эмиссионную компьютерную томографию переносчика дофамина (DAT-SPECT) и позитронно-эмиссионную томографию с фтордопой (F-DOPA PET), которые позволяют обнаружить нейрохимические изменения в дофаминовой системе, которые уже успешно используются в клинической практике в других странах, но пока практически недоступны в нашей стране.

В связи с этим использование усовершенствованной высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) показало многообещающие результаты в ранней диагностике БП, а также при мониторинге прогрессирования заболевания [4] и является перспективным методом для использования в качестве ранней диагностики в нашей стране в связи с достаточной доступностью МРТ.

Одной из структур головного мозга, оценка которой важна для суждения о выраженности симптомов БП, является черная субстанция. Визуально черная субстанция представляет собой гипointенсивную на SWAN (SWI) двухслойную зону с отложением железа в задних отделах ножек мозга симметрично с двух сторон (на МРТ-изображениях выглядит как парные темные образования, которые отдельными авторами именуются как «хвост ласточки» [5]). В дорсальной части черной субстанции определяется гиперинтенсивный участок – нигромоса-1 (на МРТ-изображениях визуализируется как светлый промежуток между «ножками ласточки»), что лучше всего видно на аксиальных срезах с наклоном по орбито-миотальной линии.

Известно, что с возрастом у человека визуализация нигромсомы-1 не ухудшается, а при БП – ухудшается [6], но это трудно выявляется при применяемом в рутинной практике обзорном МРТ-протоколе сканирования головы. Для этого могут использоваться МРТ-протоколы SWAN (SWI). Избыточное депонирование железа в черной субстанции [7] при БП визуализируется как сужение или полное исчезновение расстояния между «хвостом ласточки». Эти изменения рассматриваются как объективные признаки дегенерации нигромсомы-1.

Цель исследования — оценить результаты и значение изменения параметров протокола программы SWAN на МРТ 3 Тл при сканировании структур среднего мозга головы у пациентов для раннего выявления признаков болезни Паркинсона.

## Материал и методы

### Пациенты

Исследование было выполнено 22 пациентам, из них 11 женщин, 11 мужчин в возрасте от 30 до 77 лет. В основной группе было 8 больных с установленным по клиническим признакам диагнозом болезни Паркинсона 2 и 3 стадии. Стадии БП определяли с помощью функциональной шкалы Hoehn–Yahr. В контрольную группу вошли 14 пациентов, наблюдавшихся в отделении неврологии, которым проводили МРТ-исследование с целью исключения у них патологии структур головного мозга и у которых по МРТ-заключению такой патологии не было выявлено. Общая характеристика пациентов в сформированных группах приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов в сформированных группах исследования

Characteristics of patients in the established study groups

Показатели	Группы пациентов	
	Болезнь Паркинсона	Контроль
Количество пациентов	8	14
из них		
мужчин	5 (62,5 %)	6 (42,9 %)
женщин	3 (37,5 %)	8 (57,1 %)
Средний возраст, лет ( $M \pm m$ )	63±2,5	57±4,2

Все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

### Методика проведения МРТ-исследований

Исследования выполняли на аппарате GE SignaArchitect при магнитной индукции 3 Тл с использованием 19-канальной головной катушки. У каждого из 22 пациентов исследование в режиме SWAN проводили по трём вариантам – 1) обзорный МРТ-протокол, 2) модификация 1 – тонкослойный прицельный протокол с толщиной среза 1,2 мм с полем обзора только на средний мозг, 3) модификация 2 – тонкослойный обзорный протокол с 2 мм. Параметры обзорного протокола и его модификаций приведены в табл. 2.

Укладка пациента проводилась с тщательной фиксацией головы с помощью мягких вспомогательных элементов в катушке (рис. 1).

В качестве экспертов привлекались 4 врача-рентгенолога (1 врач – со стажем работы 1 год, 2 врача – со стажем работы 9 лет и 1 врач – со стажем работы 15 лет), без доступа к персональным данным пациентов, с дальнейшим изучением межэкспертной согласованности [8].

### Статистическая обработка результатов

Для определения морфофункциональных характеристик нормы и патологии проводилась качественная оценка МР-изображения в режиме SWAN на уровне среднего мозга на 6–7 срезах, при этом отмечалось на-

Таблица 2

Параметры обзорного МРТ-протокола и его модификаций 1 и 2, используемые для повышения качества визуализации нигросомы-1

Parameters of the standard MRI protocol and its modifications 1 and 2 used to enhance the visualization quality of nigrosome-1

Параметры МРТ-протокола*	Варианты МРТ-протокола режим SWAN		
	Обзорный протокол	Модификация 1 – тонкослойный прицельный протокол	Модификация 2 – тонкослойный обзорный протокол
Толщина среза, мм	4	1,2	2,0
Протяженность сканирования, мм	94	28 (только средний мозг)	94
Область сканирования	Весь мозг от макушки до линии большого затылочного отверстия	Средний мозг	Весь мозг от макушки до линии большого затылочного отверстия
Расстояние между срезами, мм	1	0,3	1
Размер матрицы, мм	288×288	384×384	320×320
Echo train Length, мм	4	4	4
TR	41,5	66,2	36,6
TE	22,9	24,6	19,1
NEX	1	1	1
FLIP ANGEL	10	15	15
Тип сбора данных	3D	3D	3D
Фильтр	none	none	none
Время сканирования	2 мин 17 с	4 мин 25 с	4 мин 6 с
Размер пикселя, мм	0,8×0,8	0,6×0,6	0,7×0,7

Примечание: \* – Название параметров у производителя GE

личие промежутка между ножками черной субстанции – нигросомы-1 [9].

Визуальный анализ изображений нигросомы-1 проводили с использованием следующих трех градаций: 1 балл – норма (нигросома-1 четко визуализируется с обеих сторон), 2 балла – патология (отсутствие визуализации нигросомы-1 с одной стороны), 3 балла – патология (отсутствие визуализации нигросомы-1 с двух сторон).

На рис. 2 представлены МРТ-изображения трех пациентов с разными паттернами визуализации нигросомы-1.



Рис. 1. Фиксация головы пациента с помощью мягких вспомогательных элементов при проведении МРТ-сканирования

Fig. 1. Stabilization of the patient's head using soft support elements during MRI

## Результаты и обсуждение

При оценке МР-изображений при применяемых протоколах МРТ установлено, что уровень визуализации нигросомы-1 зависит как от протокола, так и от опыта работы врача рентгенолога. У всех 8 пациентов с БП всеми четырьмя экспертами была отмечена деградация нигросомы-1 с одной (2 балла) или с двух (3 балла) сторон (табл. 3).

Как видно из табл. 3, при обзорном протоколе нигросомы-1 с одной стороны удается визуализировать только в 12,5 % случаев, а в 87,5 % случаев она совершенно не видна, что заставляет экспертов расценивать это как двухстороннюю деградацию нигросомы-1. Протоколы с тонкими срезами 2 мм и меньше у пациентов с БП позволяют в 43–52,1 % случаев или в 3,4–4,1 раза чаще, чем при обзорном протоколе 4 мм выявлять признаки БП при односторонней деградации нигросомы-1. На основании данных результатов можно полагать, что протоколы с тонкими срезами позволяют на более ранних

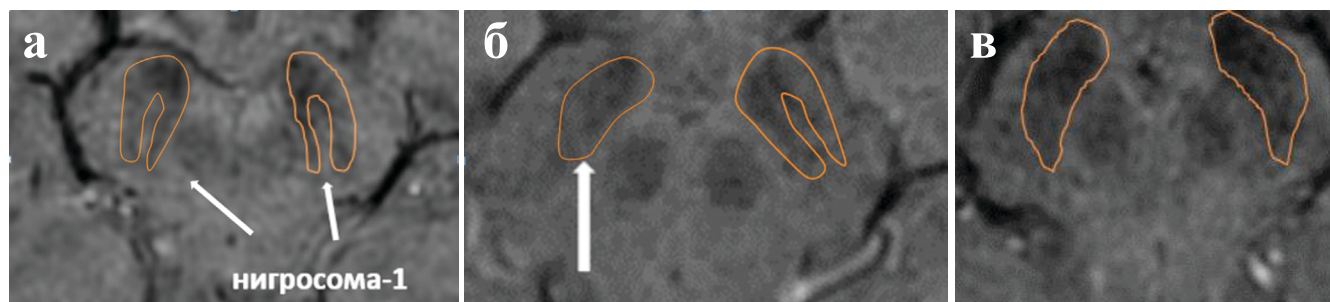


Рис. 2. Оценка деградации нигросомы-1 с использованием трехчленной порядковой шкалы; (а) 1 балл – норма, нигросома-1 четко визуализируется с обеих сторон; (б) 2 балла – отсутствие визуализации нигросомы-1 с одной стороны – белая стрелка; (в) 3 балла – отсутствие визуализации нигросомы-1 с двух сторон

Fig. 2. Evaluation of nigrosome-1 degradation using a three-point ordinal scale; (a) 1 point – normal, Nigrosome-1 is clearly visualized on both sides; (б) 2 points - absence of visualization of Nigrosome-1 on the one side – white arrow; (в) 3 points – absence of visualization of Nigrosome-1 on both sides

Таблица 3

Частота выявления экспертами степени деградации нигросомы-1 на МР-изображениях у пациентов с БП

Frequency of expert detection of nigrosome-1 degradation on MRI images in patients with PD

Эксперты (стаж работы)	Градации нигросомы-1 у пациентов с БП, установленные разными экспертами, %								
	Обзорный протокол, 4 мм			Тонкослойный прицельный протокол, 1,2 мм			Тонкослой- ный обзор- ный прото- кол, 2 мм		
	Частота выявления по степеням деградация нигросомы-1 *								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1 эксперт (1 год)	0	25	75	0	62,5	37,5	0	62,5	37,5
2 эксперта (9 лет)**	0	0	100	0	43,8	50	0	33,3	50
1 эксперт (15 лет)	0	12,5	87,5	0	50	50	0	33,3	66,7
Средняя частота выявления 4 экспертами, %	0	12,5	87,5	0	52,1	45,8	0	43	40

Примечание:

\* – согласно методике исследования 1 – норма, то есть полная визуализации нигросомы-1; 2 – односторонняя потеря дифференцировки нигросомы-1; 3 – двухсторонняя потеря дифференцировки нигросомы-1;

\*\* – приведены средние значения оценок двумя экспертами со стажем работы 9 лет.

стадиях выявлять структурные изменения нигросомы-1, характерные для БП, что согласуется с Европейскими рекомендациями по нейровизуализации [10].

У 14 пациентов контрольной группы частоты выявления четырьмя экспертами признаков деградации нигросомы-1 при 1, 2 и 3-м протоколах МРТ-сканирования близки (табл. 4). Отмечается достаточно высокий уровень гипердиагностики деградации: 40,5 % – при стандартном МРТ-протоколе 4 мм, 54,3 % – при протоколе 1,2 мм, 58,3 % – при протоколе 2 мм, причем частота гипердиагностики имеет тенденцию возрастать при увеличении стажа работы врача-рентгенолога.

Таблица 4

Частота выявления экспертами степени деградации нигросомы-1 на МРТ-изображениях у пациентов контрольной группы

Frequency of expert detection of nigrosome-1 degradation levels on MRI images in control group patients

Эксперты (стаж работы)	Градации нигросомы-1, у пациентов из контрольной группы, установленными разными экспертами, %								
	Обзорный протокол, 4 мм			Тонкослойный прицельный протокол, 1,2 мм			Тонкослойный обзорный протокол, 2 мм		
	Частота выявления по степеням деградации нигросомы-1 *								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1 эксперт (1 год)	64,3	28,6	7,1	64,3	21,4	14,3	62,5	37,5	0
2 эксперта (9 лет) **	35,6	21,4	7,1	39,3	35,7	25	50	50	0
1 эксперт (15 лет)	42,8	28,6	28,6	14,3	21,4	64,3	12,5	25	62,5
Средняя частота выявления 4-мя экспертами. %	47,5	26,2	14,3	39,3	19,8	34,5	41,7	37,5	20,8

Примечание:

\* – согласно методике исследования, 1 – норма, то есть полная визуализации нигросомы-1; 2 – односторонняя потеря дифференцировки нигросомы-1, 3 – двухсторонняя потеря дифференцировки нигросомы-1;

\*\* – приведены средние значения оценок двумя экспертами со стажем работы 9 лет.

При анализе межэкспертной согласованности (табл. 5) протокол с толщиной среза 4 мм у пациентов контрольной группы показал наибольшие различия в оценках экспертов. Однако высокое значение коэффициента согласованности (ICC) демонстрирует, что разные специалисты приходят к схожим мнениям при оценке одного и того же медицинского случая при разных параметрах, что повышает доверие к диагностическому методу и снижает вероятность ошибочных заключений.

Таблица 5

Межэкспертная согласованность оценок признаков деградации нигросомы-1  
Inter-rater reliability of the assessment of nigrosome-1 degradation features

Варианты МРТ-протокола режим SWAN	Внутригрупповая изменчивость SSW	Межгрупповая изменчивость SSB	Коэффициент согласованности ICC
Пациенты с БП			
Обзорный протокол, 4 мм	0,06	0,6	0,91
Тонкослойный прицельный протокол, 1,2 мм	0,4	0,92	0,93
Тонкослойный обзорный протокол, 2 мм	0,07	0,94	0,93
Контрольная группа			
Обзорный протокол, 4 мм	0,93	13	0,93
Тонкослойный прицельный протокол, 1,2 мм	0,31	4,33	0,93
Тонкослойный обзорный протокол, 2 мм	0,76	10,65	0,93

Основной задачей программ SWAN/SWI является диагностика острых и перенесенных кровоизлияний и сосудистых аномалий головного мозга, и это входит в общепринятый стандарт при выполнении МРТ головного мозга [11].

Как видно из данных экспертной оценки, самые лучшие показатели визуализации нигросомы-1 были у тонкослойного прицельного протокола 1,2 мм, однако она включала в себя только средний мозг и ее продолжительность составляла более 4 мин (табл. 2).

При использовании тонкослойного прицельного протокола приходилось проводить дополнительное МРТ-исследование с обзорным протоколом и захватом всех структур мозга для исключения очагов геморрагического пропитывания. То есть общее время сканирования составляло около 7 мин, что практически неприемлемо в условиях проведения МРТ в режиме 30 мин на пациента при стандартном приеме в условиях стационара.

Но при проведении только обычной обзорной МРТ головного мозга с толщиной среза 4 мм невозможно визуализировать ранние изменения черной субстанции и нигросомы-1, которые важны для выявления ранних стадий болезни Паркинсона.

Тонкослойный обзорный протокол программы SWAN с использованием толщины среза 2 мм показал, по мнению экспертов, хорошие возможности визуализации (табл. 3, рис. 3), при этом он длится 4 минуты и с его помощью можно оценить как состояние нигросомы-1, так и основные функции обзорного протокола – наличие или отсутствие сосудистых аномалий или кровоизлияний.

Согласно современным представлениям, для БП характерен длительный продромальный период (около 5–10 лет) с неспецифическими немоторными симптомами [12]: аносмия, запоры, депрессия, расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, хроническая усталость, синдром беспокойных ног. Можно полагать, что исследованная модификация 2 (протокол



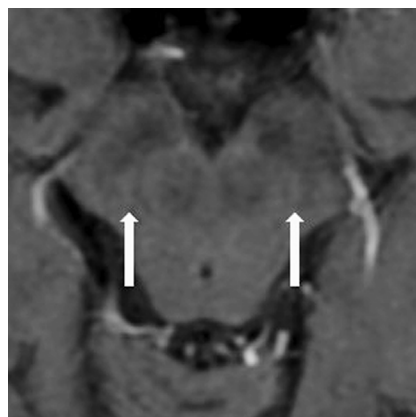


Рис. 3. Результаты МРТ структур среднего мозга с использованием тонкослойного обзорного протокола 2 мм, визуализация нигросомы-1 с обеих сторон (указано белыми стрелками)

Fig. 3. MRI results of midbrain structures using a 2 mm thin-slice survey protocol, with visualization of nigrosome-1 on both sides (white arrows)

2 мм) режима SWAN позволила бы при рутинном МРТ обследовании решать не только первоочередную задачу – выявлять наличие кровоизлияний и сосудистых аномалий, но и оценить структуру нигросомы-1, что является несомненным достоинством этой модификации. Но как показатель скрининга паркинсонизма деградация нигросомы-1 у здоровых людей не является на данный момент общепринятым, несмотря на высокую чувствительность 94,6 % и специфичность 94,4 % [13]. Это связано с неоднозначностью интерпретации значения структурных особенностей нигросомы-1, особенно на ранних стадиях болезни Паркинсона – отсутствуют убедительные доказательства того, что уровень дегенерации нигросомы-1 на МРТ позволяет точно утверждать о наличии паркинсонизма у здоровых людей.

Врачи-диагносты сталкиваются с трудностями при визуализации нигросомы-1 на МРТ и, в том числе, с гипердиагностикой деградации нигросомы-1 у здоровых лиц, как показало наше исследование. В исследованиях других авторов также подчеркивается сложность данной проблемы, что связано с несколькими причинами. Во-первых [14], с большим разнообразием вариантов строения нигросомы-1 в норме (рис. 4).

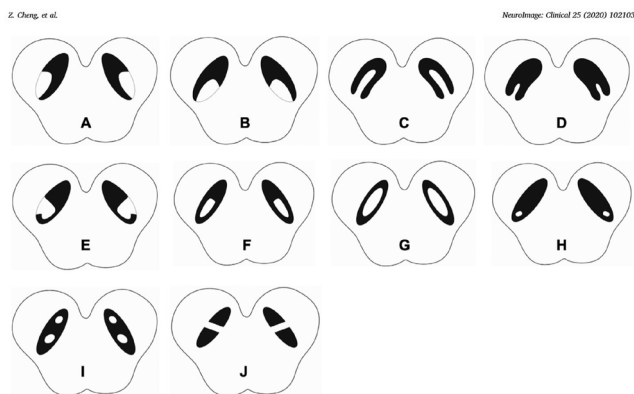


Рис. 4. Разнообразные варианты строения нигросомы-1 в норме [13]

Fig. 4. Variations in the normal structure of nigrosome-1 [13]

Во-вторых [10], с существующими разными критериями оценки степени деградации нигросомы-1. И, в-третьих, с отсутствием до настоящего времени стандартизации протоколов МРТ-сканирования. Имеются европейские рекомендации о необходимости сканирова-

ния в режиме SWAN для визуализации нигросомы-1 с толщиной среза 2 мм и меньше, однако на каждом отдельном томографе нужно индивидуально подбирать более детальные параметры, причем основным лимитом часто является продолжительность сканирования. В связи с этим, по нашему мнению, при использовании данного метода (SWAN) для ранней визуализации морфологических субстратов, характерных для БП, представляется важным строго придерживаться следующих рекомендаций:

1. Стандартизировать протоколы сканирования, с оптимизацией по времени сканирования.
2. Строго соблюдать правила укладки пациентов.
3. Стандартизировать протоколы описания – разработать единые критерии оценки степени деградации нигросомы-1 с целью уменьшения степени субъективности в интерпретации данных.
4. Обучать врачей единой методологии оценки морфологических изменений, а также поддерживать регулярный обмен мнениями, что поможет улучшить согласованность.
5. Взаимодействовать врачам-рентгенологам с врачами неврологами для сопоставления рентгенологических и клинических данных.

На наш взгляд, МРТ-сканирование с визуализацией нигросомы-1 целесообразно проводить следующим группам пациентов:

1. Пациентам с неопределенными или необычными симптомами: нетипичный тремор или ригидность без четкого происхождения, эссенциальный тремор, дистония.
2. Пациентам с ранними стадиями болезни Паркинсона или молодым пациентам для выявления потери нейронов в черной субстанции на ранних стадиях, когда другие методы могут быть неэффективны.
3. Пациентам с «синдромом паркинсонизма» без ясной этиологии – например, в результате приема определенных медикаментов, когда визуализация может помочь исключить диагноз болезни Паркинсона.
4. Пациентам с установленным диагнозом БП для мониторинга её прогрессирования.

Представляется важным продолжить данное исследование с увеличением числа наблюдений, количества экспертов и с включением пациентов с разными стадиями болезни Паркинсона. В плане дальнейшего развития подходов к оценке морфофункциональных особенностей нигросомы-1 одним из направлений может стать использование программ искусственного интеллекта для сегментации структур, анализа и категорирования полученных данных. При использовании этих программ важно следить за качеством выполнения МРТ-исследований и предоставленных МРТ-изображений, а также интерпретировать эти результаты с участием опытного врача-рентгенолога.

### Заключение

Установлена важность выбора параметров протокола МРТ при исследованиях структур среднего мозга для повышения эффективности визуализации нигросомы-1. Использование в неврологическом стационаре в ходе рутинного исследования при болезни Паркинсона последовательности SWAN на аппарате МРТ 3 Тл с толщиной среза 2 мм и менее позволяет достигнуть лучших результатов её визуализации по сравнению с обзорной МРТ с толщиной среза 4 мм при высокой согласованности между экспертами, что соответствует европейским рекомендациям по нейровизуализации.

**Благодарность**

Авторы выражают благодарность экспертам врачам-рентгенологам к.м.н. Смолеву Дмитрию Михайловичу, Тарабанову Александру Владимировичу, а также к.м.н.

Юсуповой Милыше Мунировиче, заведующей отделением неврологии, врачу-неврологу Прониной Анастасии Константиновне.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* 2019. V.18, No. 5. P. 459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
2. Khan A.Z., Lavu D., Neal R.D. Parkinson's Disease: a Scoping Review of the Quantitative and Qualitative Evidence of Its Diagnostic Accuracy in Primary Care // *Br J Gen Pract.* 2024. V.72, No. 74. P. e227-e232. doi: 10.3399/BJGP.2023.0409.
3. Li T., Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? // *Neurosci Bull.* 2020. V.36, No. 2. P. 183-194. doi: 10.1007/s12264-019-00433-1.
4. Aludin S., Schmill L.A. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism // *Fortschr Röntgenstr.* 2021. No. 193. P. 1403-1410.
5. Diagnostic Imaging: Brain. Ed. Anne G., Osborn, Karen L., Salzman Miral D. Jhaveri. Elsevier Editor, 2016. ISBN: 978-0-323-37754-6.
6. Gramsch C., Reuter I., Kraff O., Nigrosome 1 Visibility at Susceptibility Weighted 7T MRI – a Dependable Diagnostic Marker for Parkinson's Disease or Merely an Inconsistent Age-Dependent Imaging Finding? // *Plos One.* 2017. No. 12. P. e0185489. doi: 10.1371/journal.pone.0185489.
7. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2018. № 3. С. 68-78.
8. Андропова П.Л., Гаврилов П.В., Казанцева И.П., Кочанова Н.И., Наркевич А.Н., Трофимова Т.Н. Оценка межэкспертной согласованности при использовании ASPECTS врачами urgentной нейрорадиологии с различным стажем // *Радиология – практика.* 2022. № 5. С. 10-25. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-5-10-25>.
9. Москаленко, А. Н., Филатов, А. С., Федотова, Е. Ю., Коновалов, Р. Н., Иллариошкин, С. Н. Визуальный анализ нигросомы-1 в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и эссенциального тремора // *Вестник РГМУ.* 2022. № 1. С. 50-55. doi: 10.24075/vrgmu.2022.002.
10. Barkhof F., Jäger H.R., Thurnher M.M., Rovira Àlex // *Clinical Neuroradiology (The ESNR Textbook).* 2019. doi: 10.1007/978-3-319-68536-6.
11. Haller S., Haacke E.M., Thurnher M.M., Barkhof F. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications // *Radiology.* 2021. V.299, No. 1: P. 3-26. doi: 10.1148/radiol.2021203071.
12. Arnaldi D., Morbelli S., Picco A., Ferrara M., Buschiazzi A., Famà F., De Carli F., Nobili F. Functional Imaging in Pre-Motor Parkinson's Disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging* // 2014. V.58, No. 4. P. 366-375. PMID: 25366709.
13. Kim E.Y., Sung Y.H., Lee J. Nigrosome 1 Imaging: Technical Considerations and Clinical Applications // *Br J Radiol.* 2019. V. 92, No. 1101. P. 20180842. doi: 10.1259/bjr.20180842.
14. Cheng Z., He N., Huang P., Li Y., Tang R., Sethi S.K., Ghassaban K., Yerramsetty K.K., Palutla V.K., Chen S., Yan F., Haacke E.M. Imaging the Nigrosome 1 in the Substantia Nigra Using Susceptibility Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping: An Application to Parkinson's Disease // *Neuroimage Clin.* 2020. No. 25. P. 102103. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102103.

**REFERENCES**

1. GBD 2016. Neurology Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18;5:459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
2. Khan A.Z., Lavu D., Neal R.D. Parkinson's Disease: a Scoping Review of the Quantitative and Qualitative Evidence of Its Diagnostic Accuracy in Primary Care. *Br J Gen Pract.* 2024;27;74:741:e227-e232. doi: 10.3399/BJGP.2023.0409.
3. Li T., Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neurosci Bull.* 2020;36;2:183-194. doi: 10.1007/s12264-019-00433-1.
4. Aludin S., Schmill L.A. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Fortschr Röntgenstr* 2021;193: 1403-1410.
5. Diagnostic Imaging: Brain. Ed. Anne G. Osborn, Karen L. Salzman, Miral D. Jhaveri. Third Publisher: Elsevier. 2016. ISBN 978-0-323-37754-6.
6. Gramsch C., Reuter I., Kraff O. Nigrosome 1 Visibility at Susceptibility Weighted 7T MRI – a Dependable Diagnostic Marker for Parkinson's Disease or Merely an Inconsistent Age-Dependent Imaging Finding? *Plos One* 2017;12:e0185489. doi: 10.1371/journal.pone.0185489.
7. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Trufanov A.G. Cerebral Disorders of Iron Metabolism as the Basis of the Development and Progression of Neurodegenerative Diseases. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018;20;3S:68-78 (In Russ.).
8. Andropova P.L., Gavrilov P.V., Kazantseva I.P., Kochanova N.I., Narkevich A.N., Trofimova T.N. Interexpert Agreement Between Emergency Neuroradiologists with Different Levels of Experience in the Rating of ASPECTS. *Radiologiya – Praktika* = Radiology – Practice. 2022;5:10-25. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-5-10-25>. (In Russ.).
9. Moskalenko A.N., Filatov A.S., Fedotova E.Y., Kononov R.N., Illarioshkin S.N. Visual Analysis of Nigrosome-1 in the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease and essential Tremor. *Bulletin of RSMU.* 2022;1:47-52. doi: 10.24075/brsmu.2022.002. (In Russ.).
10. Barkhof F., Jäger H.R., Thurnher M.M., Rovira Àlex. Clinical Neuroradiology (The ESNR Textbook). 2019. doi: 10.1007/978-3-319-68536-6.
11. Haller S., Haacke E.M., Thurnher M.M., Barkhof F. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. *Radiology.* 2021;299;1:3-26. doi: 10.1148/radiol.2021203071.
12. Arnaldi D., Morbelli S., Picco A., Ferrara M., Buschiazzi A., Famà F., De Carli F., Nobili F. Functional Imaging in Pre-Motor Parkinson's Disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;58;4:366-375.
13. Kim E.Y., Sung Y.H., Lee J. Nigrosome 1 Imaging: Technical Considerations and Clinical Applications. *Br J Radiol.* 2019;92;1101:20180842. doi: 10.1259/bjr.20180842.
14. Cheng Z., He N., Huang P., Li Y., Tang R., Sethi S.K., Ghassaban K., Yerramsetty K.K., Palutla V.K., Chen S., Yan F., Haacke E.M. Imaging the Nigrosome 1 in the Substantia Nigra Using Susceptibility Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping: An Application to Parkinson's Disease. *Neuroimage Clin.* 2020;25:102103. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102103.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

**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:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.

А.П. Дунаев<sup>1, 2, 3</sup>, А.Н. Башков<sup>3, 4</sup>, Ж.В. Шейх<sup>3, 5, 6</sup>, Е.В. Есин<sup>2</sup>,  
И.В. Шипулева<sup>1</sup>, М.В. Попов<sup>4</sup>, Т.Ю. Кудрявцева<sup>1</sup>, О.В. Лазебная<sup>1</sup>

## КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ПОРТОКАВАЛЬНОГО ШУНТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<sup>1</sup> Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ, Москва

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

<sup>4</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>5</sup> Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

<sup>6</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Алексей Петрович Дунаев, e-mail: dunaev\_alexei@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Описать два клинических случая диагностики портокавального шунта по данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике портокавального шунта. Представить краткий обзор литературы по указанной патологии.

**Материал и методы:** Два клинических наблюдения пациентов с выявленными внутрипеченочными портокавальными шунтами по данным КТ и МРТ с внутривенным (в/в) контрастированием.

**Результаты и обсуждение:** Особенностью представленных клинических наблюдений являлось то, что в обоих случаях пациенты имели онкопатологию и проходили обследование с целью стадирования заболевания. В связи с онконастороженностью при анализе КТ- и МРТ-изображений очаговые изменения печени могут быть ошибочно интерпретированы как метастазы. В различных ситуациях лечащим врачом может быть выбрана тактика дальнейшего наблюдения, либо принято решение о необходимости верификации выявленных изменений в печени. В последнем случае малоинвазивное вмешательство может привести к повреждению стенки шунта и вызвать кровотечение. Чтобы избежать развития событий по указанному сценарию, врач-рентгенолог должен уверенно выявлять сосудистые аномалии в печени и однозначно их интерпретировать. В двух представленных клинических наблюдениях продемонстрированы типичные признаки внутрипеченочного ортокавального шунта как по данным КТ, так и МРТ. К ним относятся связь очага с магистральными сосудам с аналогичной динамикой контрастного усиления, отсутствие признаков ограничения диффузии.

**Заключение:** Представленная семиотика внутрипеченочного портокавального шунта по данным КТ и МРТ позволяет его уверенно диагностировать и таким образом избежать необходимости повторных исследований или хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, внутрипеченочный портокавальный шунт

**Для цитирования:** Дунаев А.П., Башков А.Н., Шейх Ж.В., Есин Е.В., Шипулева И.В., Попов М.В., Кудрявцева Т.Ю., Лазебная О.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике внутрипеченочного портокавального шунта. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 77–80. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-77-80

A.P. Dunaev<sup>1, 2, 3</sup>, A.N. Bashkov<sup>3, 4</sup>, Zh.V. Sheikh<sup>3, 5, 6</sup>, E.V. Esin<sup>3</sup>,  
I.V. Shipuleva<sup>1</sup>, M.V. Popov<sup>4</sup>, T.Yu. Kudryavtseva<sup>1</sup>, O.V. Lazebnaya<sup>1</sup>

## CT and MRI in the Diagnostics of Intrahepatic Portocaval Shunt. Review of Literature and Case Reports

<sup>1</sup> Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

<sup>5</sup> S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Contact person: A.P. Dunaev, e-mail: dunaev\_alexei@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To describe two cases of diagnostic of intrahepatic portocaval shunt based on the computed (CT) and magnetic resonance tomography (MRI). Provide a brief review of the literature on this pathology.



**Material and methods:** Two case reports of patients with intrahepatic portacaval shunts which were diagnosed by CT and MRI with contrast enhancement.

**Results and discussion:** A peculiarity of the presented case reports was that in both cases the patients had oncopathology and were examined for the purpose of staging the disease. Due to the risk of cancer when analyzing CT and MRI images, focal changes in the liver can be mistakenly interpreted as metastases. In various situations, the attending physician may choose tactics for further observation, or decide to verify the identified changes in the liver. In the latter case, minimally invasive intervention can damage the shunt wall and cause bleeding. To avoid any complications, the radiologist have to identify and interpret vascular abnormalities in the liver confidently and unambiguously. The two presented case reports demonstrated typical signs of an intrahepatic portocaval shunt, both according to CT and MRI. These include the connection of the lesion with the main vessels with similar dynamics of contrast enhancement, and the absence of signs of diffusion restriction.

**Conclusion:** The presented semiotics of the intrahepatic portacaval shunt according to CT and MRI data allows to diagnose it confidently and thus avoid the need for repeated studies or surgical intervention.

**Keywords:** *computed tomography, magnetic resonance imaging, intrahepatic portocaval shunt*

**For citation:** Dunaev AP, Bashkov AN, Sheikh ZhV, Esin EV, Shipuleva IV, Popov MV, Kudryavtseva TYu, Lazebnaya OV. CT and MRI in the Diagnostics of Intrahepatic Portocaval Shunt. Review of Literature and Case Reports. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):77–80. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-77-80

## Введение

Внутрипеченочный портокавальный или портосистемный шунт (ВПКШ) – это редко встречающаяся аномалия сосудистой системы печени, при которой имеется патологическое сообщение между портальной и печеночной венами. По данным литературы, большинство ВПКШ являются приобретенными и встречаются при циррозе печени, портальной гипертензии, как следствие травмы, в том числе после биопсии. Реже встречаются врожденные шунты. В зависимости от объема сбрасываемой через шунт крови он может быть асимптомным, либо являться причиной развития кровотечения или печеночной энцефалопатии [1–4]. Park et al предложили классификацию врожденных внутрипеченочных портосистемных шунтов на 4 подтипы, основанную на расположении шунта, количестве коммуникантных сосудов, наличии аневризматической полости [5]. ВПКШ является фокальным изменением печени и относится к так называемым псевдообразованиям (наряду с преходящей артериальной гипертензивностью, фокальным жировым гепатозом, очаговым фиброзом и др.), которые могут симулировать истинные солидные образования [6].

В частности, у онкологических пациентов ВПКШ в первую очередь может симулировать гипervasкулярные метастазы, характерные для рака почки, меланомы, нейроэндокринного и гепатоцеллюлярного рака. В таких ситуациях лечащим врачом может быть выбрана тактика дальнейшего наблюдения, либо он может прибегнуть к более активному подходу – верификации или хирургической резекции. Малоинвазивное вмешательство с целью биопсии образования может привести к повреждению стенки шунта и вызвать кровотечение. Чтобы избежать развития событий по указанному сценарию, врач-рентгенолог должен уверенно выявлять сосудистые аномалии в печени и однозначно их интерпретировать.

В двух представленных клинических наблюдениях продемонстрированы типичные признаки ВПКШ при КТ и МРТ исследовании.

## Клинический случай №1

Пациент К., 66 лет, наблюдался у онколога с диагнозом периферического рака нижней доли левого легкого, T<sub>2a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, IV стадия, состояние после нижней лобэктомии слева. С целью мониторинга заболевания была выполнена рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием. Ниже представлен протокол исследования:

«Печень обычной формы, не увеличена. В S4b определяется овальной формы образование размером 15×20 мм.

Очертания четкие и ровные. Прослеживается связь образования с прилежащей ветвью левой долевой портальной вены с идентичной динамикой контрастного усиления. Перифокально отмечено несколько коммуникантных сосудов, которые сообщаются с левой долевой портальной и левой печеночной венами (рис. 1). В S2 печени определяется образование размером 10×15мм, которое накапливает контрастный препарат от периферии к центру. Внутри- и внепеченочные желчевыводящие протоки не расширены. Желчный пузырь удален. Селезенка не увеличена, структура однородная. Поджелудочная железа компактного строения, с четкими очертаниями, обычной формы и размеров. Вирсунгов проток не расширен. Надпочечники типичной Y-образной формы, без объемных образований. Почки обычно расположены, с равномерным развитием паренхимы, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена, выделительная функция синхронна, своевременна. Сосудистые ножки дифференцированы. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Выпот в брюшной полости нет. Магистральные сосуды контрастированы. Структура скелета сохранена. Заключение: признаки внутрипеченочного портокавального шунта в S4b печени, гемангиома в S2 печени».



Рис. 1. Компьютерная томограмма, аксиальная проекция в режиме МР, венозная фаза. Визуализируется портокавальный шунт в виде сосудистой полости (звездочка), окруженной коммуникантами, которые сообщаются с ветвями обеих долевых портальных вен (длинная стрелка) и левой печеночной веной (короткая стрелка)

Fig. 1. Computed tomogram, axial projection in MIP mode, venous phase. The portocaval shunt is visualized in the form of a vascular cavity (asterisk) surrounded by communicants that communicate with the branches of both lobar portal veins (long arrow) and the left hepatic vein (short arrow)

Пациент был проконсультирован хирургом. Так как выявленный при КТ-исследовании ВПКШ является

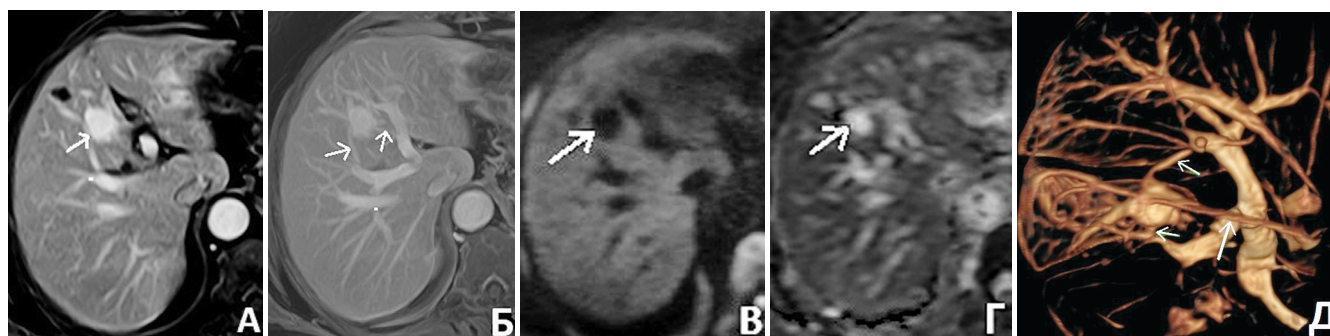


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы. А –  $T_1$ -ВИ, аксиальная проекция, портальная фаза сканирования, образование в S4b полностью контрастировано (стрелка). Б –  $T_1$ -ВИ, аксиальная проекция, венозная фаза сканирования, образование в S4b полностью контрастировано, прослеживается связь с окружающими венами (стрелка). В – последовательность DWI, ограничения диффузии в образовании нет (стрелка). Г – карта ADC, ограничения диффузии в образовании нет (стрелка). Д – 3D-реконструкция, прослеживается связь образования с печеночной веной (длинная стрелка) и портальными венами (короткие стрелки)

Fig. 2. Magnetic resonance imaging. А –  $T_1$ -VI, axial projection, portal scanning phase, the formation in S4b is completely contrasted (arrow). Б –  $T_1$ -VI, axial projection, venous scanning phase, the formation in S4b is completely contrasted, the connection with the surrounding veins is traced (arrow). В is the DWI sequence, there is no restriction of diffusion in education (arrow). Г – ADC card, there is no restriction of diffusion in education (arrow). Д – 3D reconstruction, the connection of the formation with the hepatic vein (long arrow) and portal veins (short arrows) is traced

редко встречающейся патологией, то для однозначного исключения метастаза было решено выполнить МРТ печени с в/в контрастированием. Ниже представлен протокол исследования:

«Печень не увеличена, не деформирована. В S4b выявляется образование размером 15×20мм, которое связано с ветвями левой и правой портальных вен, также вокруг имеются расширенные сосуды, которые в свою очередь связаны с левой печеночной веной. Характер накопления контрастного препарата в образовании аналогичен магистральным венозным сосудам печени. Признаков ограничения диффузии в образовании нет (рис. 2). В S2 отмечается образование размером 10×15 мм, гипоинтенсивное в  $T_1$ ВИ и гиперинтенсивное в  $T_2$ ВИ, которое накапливает контрастный препарат центрипетально. Внутри- и внепеченочные желчевыводящие протоки не расширены. Желчный пузырь удален. Селезенка не увеличена, без патологических изменений. Лимфатические узлы на уровне исследования не увеличены, выпота нет. Заключение: данных за mts поражение печени не получено, внутрипеченочный портокавальный шунт в S4b печени, гемангиома в S2 печени».

Таким образом, выявленное образование в S4b печени по данным КТ и МРТ исследований однозначно интерпретировалось как портокавальный шунт, что позволило избежать гипердиагностики онкопроцесса.

## Клинический случай №2

Пациент Т., 75 лет, наблюдался у онколога с диагнозом рака левой почки  $pT_{1b}N_0M_0$ , состояние после резекции. Через 6 месяцев после операции выполнено МРТ-исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием. Ниже представлен протокол исследования:

«Предшествующие исследования не представлены. Печень не увеличена. В S5/8 в подкапсульных отделах определяется образование размером 12×15 мм, очертания ровные и четкие, имеет гипоинтенсивный сигнал в  $T_1$ ВИ и гиперинтенсивный в  $T_2$ ВИ, признаков ограничения диффузии не демонстрирует. После введения контрастного препарата он однородно накапливается в образовании в портальной фазе, в дальнейшем степень контрастирования аналогична с магистральными венозными сосудами. Прослеживается непосредственная связь образования с портальной и печеночной венами

(рис. 3). На остальном протяжении паренхима однородно накапливает контрастный препарат, очаговых изменений нет. Внутри- и внепеченочные желчевыводящие протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, без рентгенконтрастных включений. Селезенка не увеличена, без патологических изменений. Поджелудочная железа компактного строения, с четкими очертаниями, обычной формы и размеров. Вирсунгов проток не расширен. Надпочечники типичной Y-образной формы, без объемных образований. Почки обычно расположены, отмечен постоперационный дефект в нижнем сегменте левой почки, в целом паренхима почек равномерно развита, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена, выделительная своевременна. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Выпота в брюшной полости нет».



Рис.3. Магнитно-резонансная томограмма, фронтальная проекция, венозная фаза сканирования. Определяется гипervasкулярное образование в S5/8 (звездочка), которое непосредственно связано с портальной веной (длинная стрелка) и печеночной веной (короткая стрелка)

Fig.3. Magnetic resonance imaging, frontal projection, venous phase of scanning. A hypervascular formation is detected in S5/8 (asterisk), which is directly connected to the portal vein (long arrow) and the hepatic vein (short arrow)

В данном случае по данным МРТ убедительно диагностирован портокавальный шунт, по сути представленный сосудистой полостью, питающейся портальной веной и дренирующейся печеночной веной (тип 3 по

Park). Данных за распространение основного заболевания получено не было. Как и в предыдущем клиническом случае, удалось избежать гипердиагностики метастатического поражения печени.

### Результаты и обсуждение

В различных публикациях авторы отмечают, что портокавальные шунты являются редкой выявляемой патологией [1–4]. Вместе с тем, учитывая, что с каждым годом количество выполненных КТ- и МРТ-исследований во всем мире увеличивается и в первую очередь в связи с необходимостью стадирования и мониторинга онкологического процесса, можно предположить, что истинная частота встречаемости ВПКШ недооценена [9]. В том случае, когда эта аномалия будет представлена в виде одного или нескольких расширенных сосудов, расположенных между портальной и печеночной венами, диагностика не должна представлять какие-либо сложности. Однако, согласно классификации Park, возможно формирование сосудистой полости, которая будет характеризоваться при КТ- и МРТ-исследованиях с в/в контрастированием как гиперваскулярное образование [5, 7]. В таком случае у пациента с онкоанамнезом врач-рентгенолог в первую очередь должен будет исключить гиперваскулярный метастаз, также в дифференциальном ряду может рассматриваться гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия и аденома [7]. Во всех случаях ди-

агностики образования в печени необходимо проанализировать его взаимоотношения с окружающими сосудами. В случае ВПКШ при этом можно будет однозначно визуализировать питающий и дренирующий венозный сосуды, что позволит правильно охарактеризовать выявленное образование в печени и избежать дифференциального диагноза с истинными солидными образованиями, включая метастаз. Правильная и своевременная диагностика ВПКШ особенно важна в тех случаях, когда изначально высока вероятность появления гиперваскулярных метастазов в печени, что характерно для рака почки, нейроэндокринного и гепатоцеллюлярного рака и меланомы [8].

### Заключение

Представлены два клинических случая диагностики внутрипеченочного портокавального шунта по данным КТ- и МРТ-исследований с в/в контрастированием. Семiotика этой мальформации достаточно характерна, и внимательный анализ взаимоотношений с окружающими сосудами позволяет ее уверенно диагностировать, что позволит избежать гипердиагностики в первую очередь онкопроцесса.

### Информированное согласие

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Brown K.M., Hal H. Asymptomatic Congenital Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Radiology Case Reports*. 2009;4:255.
2. Remer E.M., Motta-Ramirez G.A., Henderson J.M. Imaging Findings in Incidental Intrahepatic Portal Venous Shunts. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188;2:W162-167. doi: 10.2214/AJR.05.1115.
3. Tsitouridis I., Sotiriadis C., Michaelides M., Dimarelos V., Tsitouridis K., Stratilati S. Intrahepatic Portosystemic Venous Shunts: Radiological Evaluation. *Diagn Interv Radiol*. 2009;15:182–187.
4. Murray C.P., Yoo S.J., Babyn P.S. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts. *Pediatr Radiol*. 2003;33:614–620.
5. Park J.H., Cha S.H., Han J.K., Han M.C. Intrahepatic Portosystemic Venous Shunt. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1990;155;3:527-528. doi: 10.2214/ajr.155.3.2117349.
6. Ramanathan S., Raghu V., Virmani V., Sheikh A., Al Heidous M., Tirumani S. Unveiling the Unreal: Comprehensive Imaging Review of Hepatic Pseudolesions. *Clin Imaging*. 2021;80:439-453. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.09.008.
7. Кармазановский Г.Г. Роль МСКТ и МРТ в диагностике очаговых заболеваний печени // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. Т.24, № 4. С. 91-110. [Karmazanovskiy G.G. The Role of MDCT and MRI in the Diagnosis of Focal Liver Diseases. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii* = *Annals of HPB Surgery*. 2019;24;4:91-110. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019491-110>.
8. Башков А.Н., Шейх Ж.В., Восканян С.Э., Дунаев А.П., Попов М.В., Удалов Ю.Д., Самойлов А.С. Возможность снижения лучевой нагрузки на пациентов за счет оптимизации протокола компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства в зависимости от нозологии злокачественного процесса // *Радиационная гигиена*. 2019. Т.12, № 3. С. 6-15. [Bashkov A.N., Sheykh Zh.V., Voskanyan S.E., Dunaev A.P., Popov M.V., Udalov Yu.D., Samoylov A.S. Prospects for the Reduction of the Patient Doses Based on the Optimization of the CT Abdomen Protocols for the Different Types of Malignancies. *Radiatsionnaya Gygiena* = *Radiation Hygiene*. 2019;12;3:6-15 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2019-12-3-6-15>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

**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:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.



Е.А. Рассказова<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>1-3</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИИ ПОСЛЕ ПОДКОЖНЫХ/КОЖЕСОХРАННЫХ МАСТЭКТОМИЙ С РЕКОНСТРУКЦИЕЙ С/БЕЗ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава РФ, Москва<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва<sup>3</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

Контактное лицо: Е.А. Рассказова, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Изучение онкологических результатов и осложнений у больных раком молочной железы при I–II стадиях после подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией с/без лучевой терапии.

**Материал и методы:** В МНИОИ им. П.А. Герцена с 2013 по 2022 гг. 984 пациенткам РМЖ выполнены 1020 подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной одно- или двухэтапной реконструкцией.

Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена в 617 (60,5 %), кожесохранный мастэктомия – в 403 (39,5 %) случаях.

Реконструкция собственными тканями пациентки была выполнена у 5,7 %, экспандерами/имплантатами – у 94,3 % пациенток.

**Результаты:** Частота рецидивов РМЖ составила 41 (4,2±0,6 %), отдаленные метастазы диагностированы у 53 (5,4±0,7 %) в изучаемой группе пациенток.

Осложнения диагностированы у 241 (24,5 %) пациенток.

Рецидив в группе с лучевой терапией составил 2,6±0,6 (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), без лучевой терапии 5,9 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ (критерий Т>2,  $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании рецидив РМЖ при крае R<sub>1</sub> составил 6,8±2,5 %, при R<sub>0</sub> – 3±0,6 % ( $p > 0,05$ ).

При анализе возраста и риска рецидива, мы не выявили зависимости от возраста, до 40 лет вероятность рецидива 4,3 ± 1 %, после 40 лет – 3,3 ± 0,7 % (критерий Т = 0,44,  $p > 0,05$ ).

Статистически значимая разница в нашем исследовании была выявлена, кроме лучевой терапии, при проведении НАПХТ, так в группе с НАПХТ рецидив составил 2,4±0,8 %, без НАПХТ – 4,6±0,7 % (критерий Т=2,16,  $p < 0,05$ ).

При выполнении одномоментной двухэтапной реконструкции пациентки с включением лучевой терапии (ЛТ) риск возникновения протрузии кожных покровов составил 18 %, без лучевой терапии – 8,3 %.

Капсулярная контрактура (КК) III–IV степени диагностирована в 9,4 % среди анализируемой группы пациенток.

Капсулярная контрактура III–IV степени ухудшает эстетический результат реконструкции молочной железы, а также снижает качество жизни пациенток. При одномоментной двухэтапной реконструкции риск развития КК составил 4,2 % (после ЛТ – 4,7 %, без ЛТ – 3,6 %), при одноэтапной реконструкции риск развития КК 11,2 % (после ЛТ – 15,8 %, без ЛТ – 4 %).

В исследуемой группе пациенток влияние ЛТ на риск возникновения КК составил 12,6 %, без ЛТ – 3,7 % ( $p \leq 0,05$ ), разница статистически достоверна.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецидив, кожесохранные мастэктомии, подкожные мастэктомии, лучевая терапия, реконструкция, имплантаты, протрузия, капсулярная контрактура

**Для цитирования:** Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д. Результаты лечения больных раком молочной железы I–II стадии после подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией с/без лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 81–87. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-81-87

Е.А. Rasskazova<sup>1</sup>, A.D. Zikiryakhodzhayev<sup>1-3</sup>

## Results of Treatment of Patients with Stage I–II Breast Cancer after Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomies with Reconstruction with/without Radiation Therapy

<sup>1</sup> P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia<sup>3</sup> People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Contact person: E.A. Rasskazova, e-mail: rasskaz2@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpos:** To study the oncological results and features of complications in patients with breast cancer in stages I–II after subcutaneous/skin-preserving mastectomies with reconstruction with/without radiation therapy.

**Material and methods:** From 2013 to 2022, 984 breast cancer patients underwent 1020 subcutaneous/skin-preserving mastectomies with simultaneous one- or two-stage reconstruction at the Herzen Moscow Medical Research Institute.

Subcutaneous mastectomy with reconstruction was performed in 617 (60.5 %), skin-preserving mastectomy in 403 (39.5 %) cases.

Reconstruction with the patient's own tissues was performed in 5.7 %, expanders/implants in 94.3 % of patients.

**Results:** The recurrence rate of breast cancer was 41 (4.2±0.6 %), the frequency of distant metastases was diagnosed in 53 (5.4±0.7 %) in the studied group of patients.

Complications were diagnosed in 241 (24.5 %) patients.

Recurrence in the group with radiation therapy was 2.6±0.6 (OR 0.98, CI 1.52–3.48, 95 %), without radiation therapy 5.9 % (OR 2.13, CI 0.92–5.18, 95 %) regardless of the stage of breast cancer (criterion  $T > 2$ ,  $p < 0.05$ ).

Capsular contracture (CC) of the III–IV degree was diagnosed in 9.4 % of the analyzed group of patients.

Capsular contracture of the III–IV degree worsens the aesthetic result of breast reconstruction, as well as reduces the quality of life of patients. With simultaneous two-stage reconstruction, the risk of developing CC was 4.2 % (after LT 4.7 %, without LT 3.6 %), with one-stage reconstruction, the risk of developing CC 11.2 % (after LT 15.8 %, without LT 4 %).

In the study group of patients, the effect of LT on the risk of CC was 12.6 %, without LT 3.7 % ( $p < 0.05$ ), the difference is statistically significant.

In our study, the recurrence of breast cancer at the edge of  $R_1$  was 6.8±2.5 %, at  $R_0$  – 3±0.6 % ( $p > 0.05$ ).

When analyzing the age and risk of recurrence, we did not identify an age dependence, before 40 years the probability of recurrence was 4.3±1 %, after 40 years – 3.3±0.7 % (criterion  $T = 0.44$ ,  $p > 0.05$ ).

A statistically significant difference in our study was revealed, except for radiation therapy, during NAPHT, thus, in the group with NAPHT, the recurrence was 2.4±0.8 %, without NAPHT – 4.6±0.7 % (criterion  $T = 2.16$ ,  $p < 0.05$ ).

When performing a simultaneous two-stage reconstruction of a patient with the inclusion of radiation therapy (LT), the risk of skin protrusion was 18 %, without radiation therapy – 8.3 %.

Capsular contracture (CC) of the III–IV degree was diagnosed in 9.4 % of the analyzed group of patients.

Capsular contracture of the III–IV degree worsens the aesthetic result of breast reconstruction, as well as reduces the quality of life of patients. With simultaneous two-stage reconstruction, the risk of developing CC was 4.2 % (after LT 4.7 %, without LT 3.6 %), with one-stage reconstruction, the risk of developing CC 11.2 % (after LT 15.8 %, without LT 4 %).

In the study group of patients, the effect of LT on the risk of CC was 12.6 %, without LT 3.7 % ( $p < 0.05$ ), the difference is statistically significant.

**Keywords:** breast cancer, recurrence, skin-preserving mastectomies, subcutaneous mastectomies, radiation therapy, reconstruction, implants, protrusion, capsular contracture

**For citation:** Rasskazova EA, Zikiryakhodzhayev AD. Results of Treatment of Patients with Stage I–II Breast Cancer after Subcutaneous/Skin-Preserving Mastectomies with Reconstruction with/without Radiation Therapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):81–87. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-81-87

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин, в 2022 г. в РФ выявлено 75789 больных, при этом I–II стадии составляют 73,8 % [1]. Лечение РМЖ подразумевает использование комбинированного/комплексного метода, с обязательным включением хирургического этапа лечения.

В статье мы проанализируем рецидивы после подкожных/кожесохранных мастэктомий с одномоментной реконструкцией, выполненные у пациенток при I–II стадиях РМЖ, а именно влияние лучевой терапии на частоту рецидивов, а также виды осложнений.

Подкожные или кожесохранные мастэктомии относятся к мастэктомиям по объему удаляемой железистой ткани железы, при этом сохраняют только кожный покров с или без сосково-ареолярного комплекса.

Местные рецидивы – это возобновление опухолевого роста в ранее оперированной молочной железе через 6 и более месяцев, при этом морфологическая характеристика рецидива и изначального опухолевого узла идентична, а иммуногистохимические параметры могут быть различны [2, 3].

Несмотря на удаление всей железистой ткани молочной железы, частота возникновения рецидивов составляет 3,7–7,5 % при выполнении подкожных мастэктомий. Реконструктивный этап не влияет на рецидивы РМЖ [4–8].

Влияние лучевой терапии в послеоперационном периоде снижает риск возникновения рецидивов, но не является единственным фактором риска [9–13].

Рецидивы связывают с гистологическими особенностями опухоли, молекулярно-биологическим типом, возрастом, наличием мутаций [14–15].

Влияние возраста, проведения лучевой терапии, расположения импланта по отношению к большой грудной мышце дискуссионно в отношении осложнений [17–20].

Цель исследования – изучение онкологических ре-

зультатов и особенностей осложнений у больных раком молочной железы при I–II стадиях после подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией с/без лучевой терапии.

## Материал и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена с 2013 по 2022 гг. 984 пациенткам с диагнозом РМЖ выполнены 1020 подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией.

Число хирургических вмешательств в исследованной группе больше, так как у 36 пациенток выполнено двухстороннее вмешательство из-за первично-множественного синхронного РМЖ.

Средний возраст пациенток составил 42±1,2 года.

Распределение по стадиям представлено в табл. 1.

При этом стадия 0 диагностирована за счет синхронного рака в одной молочной железе, а во второй молочной железе –  $pTisN_0M_0$ . Выбор стадий РМЖ в исследовании связан с анализом влияния лучевой терапии на онкологические результаты, а именно на рецидивы РМЖ. При данных стадиях возможно исключить ЛТ в послеоперационном периоде.

Таблица 1

Распределение пациенток РМЖ по стадиям  
Distribution of breast cancer patients by stages

Стадии	Число (абс, %)
0	7 (0,7)
I	431 (42,3)
IIA ( $T_1N_0M_0$ )	142 (13,9)
IIB ( $T_2N_0M_0$ )	253 (24,8)
IIIB ( $T_3N_1M_0$ )	187 (18,3)

Гистологические типы РМЖ распределены следующим образом: cancer in situ – 7 (0,7 %), инвазивный рак без признаков специфичности – 818 (80,2 %), инвазивный дольковый рак – 105 (10,3 %), комбинированный рак – 40 (3,9 %), редкие формы (Педжет, слизистый, медулярный рак) – 50 (4,9 %) случаев.

Мультицентричность опухолевых узлов диагностирована в 197 (19,3±1,3 %) случаев.

Кроме опухоли в молочной железе выявлена раковая эмболия в лимфатических сосудах в 126 (12,4 %), лимфоваскулярная инвазия – в 100 (9,8 %), периневральный рост – 29 (2,8 %) случаев.

Распределение по иммуногистохимическим типам РМЖ представлено на рис. 1.

Так, люминальный тип В HER2 негативный выявлен в 342 (33,8 %), люминальный тип А – 267 (26,5 %), тройной негативный тип – 197 (19,4 %), люминальный тип В HER2 позитивный – 120 (11,8 %), нелюминальный HER2 позитивный – 86 (8,5 %) случаев.

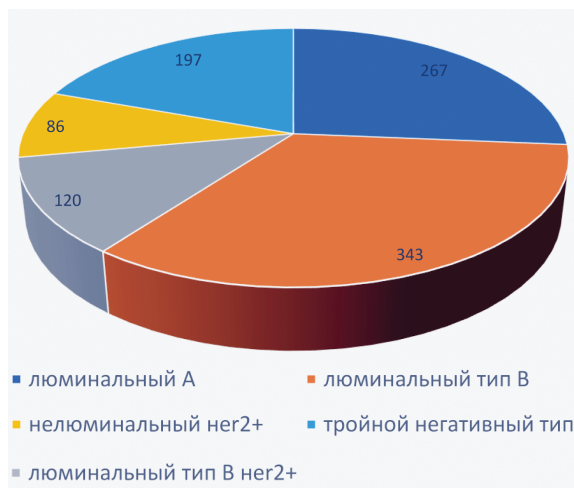


Рис. 1. Распределение пациенток РМЖ I–II стадий в зависимости от иммуногистохимического типа

Fig. 1. Distribution of breast cancer patients of stages I–II depending on immunohistochemical types

По степени злокачественности распределение следующее:  $G_1$  – 42 (4,5 %),  $G_2$  – 596 (61,2 %),  $G_3$  – 333 (34,3 %) случаев.

При плановом гистологическом исследовании положительный край по линии резекции и опухолевого узла ( $R_1$ ) диагностирован у 103 (10,1 %) пациенток в виде инвазивного рака или *cancer in situ*, в дальнейшем в данной группе было хирургическое досечение положительного края или лучевая терапия на молочную железу.

Неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) проводилась у 276 (28 %) пациенток.

Подкожная мастэктомия с реконструкцией выполнена в 617 (60,5 %), кожесокхранная мастэктомия – в 403 (39,5 %) случае. Отличием подкожной от кожесокхранной мастэктомии является сохранение сосково-ареолярного комплекса и проекционного кожного лоскута, при этом объем удаляемой железистой ткани одинаков.

Для реконструкции собственные ткани использованы у 5,7 %, алломатериалы – у 94,3 % пациенток.

Пациентки с диагностированными мутациями в генах BRCA1,2, CHEK2 составили 208 (21,1 %), при этом среди пациенток с ПМСР доля с мутациями составила 25 %.

Кроме хирургического лечения в 40 % проведена адъювантная полихимиотерапия, лучевая терапия в 62,3 %, таргетная терапия – в 17,2 %, гормональная терапия – в 70,1 %, исключение функции яичников – у 8,3 % пациенток.

## Результаты

Проанализируем клинико-морфологические особенности рецидивов РМЖ после подкожных/кожесокхран-

ных мастэктомий с одномоментной реконструкцией при I–II стадиях.

Частота рецидивов составила 41 (4,2 %), частота отдаленных метастазов – 53 (5,4 %) в изучаемой группе пациенток. Минимальное время до возникновения рецидива составило 36, максимальное – 108 мес.

Зависимость рецидивов от стадии РМЖ представлена на рис. 2. При однофакторном анализе от стадии заболевания: при I стадии рецидив диагностирован в 26 (6,1 %), при IIA стадии  $T_2N_0M_0$  – 5 (2,0 %), при IIA стадии  $T_1N_1M_0$  – 6 (4,2 %), при IIIB стадии  $T_2N_1M_0$  – 4 (2,1 %) ( $p>0,05$ ).

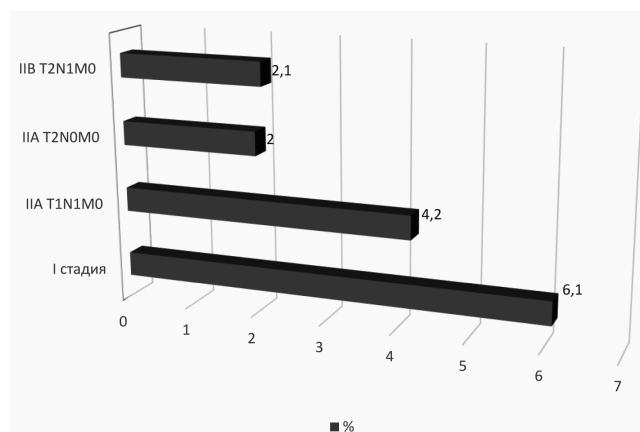


Рис. 2. Частота рецидивов после ПМЭ/КМЭ при I–II стадиях РМЖ

Fig. 2. Recurrence rate after PME/CME in stage I–II breast cancer

При многофакторном анализе процент рецидива в зависимости от лучевой терапии (ЛТ) в послеоперационном периоде или без ЛТ представлен в табл. 2.

Рецидив в группе с лучевой терапией составил 2,6 (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), без лучевой терапии – 5,9 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ.

Таблица 2

Рецидивы РМЖ в сочетании или без лучевой терапии

Recurrence of breast cancer in combination or without radiation therapy		
	С ЛТ (613)	Без ЛТ (407)
I стадия, $T_1N_0M_0$	4,5	6,7
II A стадия, $T_1N_1M_0$	2,1	8,7
II A стадия, $T_2N_0M_0$	1,7	2,6
II B стадия, $T_2N_1M_0$	1,8	4,5
Всего	2,6	5,9
$N_0$	3,1	5,7
$N_1$	1,9	7,9

В табл. 3 проанализирована частота рецидивов в зависимости от вида хирургического вмешательства, от возраста, от наличия мутаций, от гистологических особенностей опухоли и иммуногистохимических характеристик. Статистически достоверно выявлена зависимость частоты рецидива от края  $R_1$ , от HER2 позитивных подтипов, от наличия раковой эмболии в лимфатических сосудах, от степени злокачественности.

Наиболее часто локализация опухолевого узла и вероятность рецидива связана с ниже-внутренним квадрантом в анализируемой группе – 5,6 %, а минимальный процент – 1,7 % при центральной локализации.

На рис. 3 отражена зависимость размера опухолевого узла и процента рецидивов. Оказалось, что чем меньше размер узла, тем выше процент рецидива. Мы объясняем эти данные следующими причинами: 1) при размере



Таблица 3

Клинико-морфологические характеристики больных с рецидивами РМЖ I–II стадий (n=984)

Clinical and morphological characteristics of patients with recurrent breast cancer of stages I–II (n=984)

Характеристики	Рецидивы, %
До 40 лет / после 40 лет	4,3 / 3,3
Наличие мутаций	1,4
ПМЭ/КМЭ	3,2 / 3,4
Мультицентричность	2
Степень злокачественности	
G1	2,3
G2	3
G3	3,9
R <sub>1</sub> / R <sub>0</sub>	6,8 / 3
Инвазивный рак без признаков специфичности	3,3
Инвазивный дольковый рак	2,8
Комбинированный	2,6
Редкие формы	5,8
Раковая эмболия в лимфатических сосудах	6,3
Лимфоваскулярная инвазия	4
Периваскулярная инвазия	3,6
Люминальный тип А	4,5
Люминальный тип В	2,3
Люминальный тип В HER2 позитивный	5,9
HER 2 позитивный	4,7
Тройной негативный тип	2,5

опухолевого узла 1 см только в 40,7 % назначена лучевая терапия в послеоперационном периоде, 2) при размере опухолевого узла  $\geq 2$  см и наличии неблагоприятных прогностических молекулярно-биологических типов (тройной негативный и HER2 позитивный) назначают курсы НАПХТ.

Процент рецидива в группе с НАПХТ 2,4 (OR 0,54, 1,46–2,54, 95 %), без НАПХТ 4,6 % (OR 2,35, 2,27–2,43, 95 %).

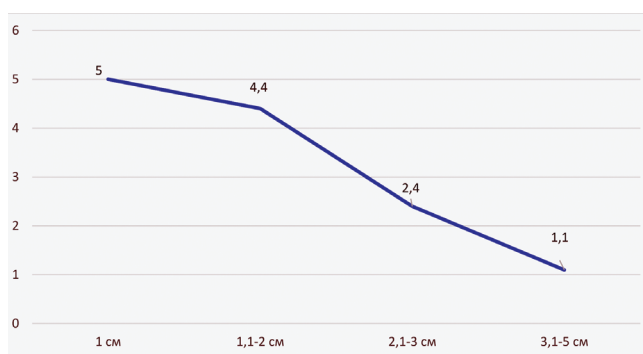


Рис. 3. Зависимость частоты рецидивов от размера опухолевого узла  
Fig. 3. Dependence of the recurrence rate on the size of the tumor node

Рецидивы разделены на регионарные в лимфатических узлах (n=6) и местные в молочной железе (n=35). В группе рецидивов при динамическом наблюдении у 10 (24,4 %) пациенток развились отдаленные метастазы.

После диагностики рецидива в 8 случаях выполнено удаление реконструированной молочной железы, в 20 – иссечение рецидивной опухоли, из которых в 4 удалены рецидивной опухоли с повторной реконструкцией, лимфаденэктомия – 3.

Второй вопрос, рассматриваемый в статье, – как влияет лучевая терапия на осложнения? Проанализируем наиболее значимые осложнения в виде капсулярной

контрактуры (КК) и протрузии, общий процент которых составил 19,4.

Таблица 4

Осложнения у больных после ПМЭ/КМЭ с одномоментной реконструкцией  
Complications in patients after PME/CME with simultaneous reconstruction

Осложнения	Частота, %
Кровотечения	5 (0,5)
Гематома	4 (0,4)
Ротация имплантата	3 (0,3)
Некроз кожных лоскутов	17 (1,8)
Протрузия	92 (9,4)
Капсулярные контрактуры III–IV ст	99 (10)
Red-синдром	4 (0,4)
Риплинг	5 (0,5)
Воспаление	7 (0,7)
Серома	5 (0,5)
Всего	241 (24,5)

Риск возникновения протрузий связан с хирургической техникой, поскольку при удалении не только ткани молочной железы, но и подкожной жировой клетчатки возникает избыточное давление имплантата на кожные покровы молочной железы. При препекторальной установке имплантата давление на кожные покровы более выражено, чем при субпекторальной установке за счет дополнительного кармана, состоящего из большой грудной мышцы. По нашим данным, при препекторальной установке имплантата протрузии выявлены в 7,5 %, при субпекторальной реконструкции – 4 % (рис.4).



Рис. 4. Зависимость частоты протрузии кожных покровов молочной железы от размещения имплантата по отношению к большой грудной мышце  
Fig. 4. Dependence of the frequency of protrusion of the skin of the breast on the placement of the implant in relation to the pectoralis major muscle

У пациенток, получивших ЛТ после операции, риск развития протрузий кожных покровов составил 7,7 %, в группе без ЛТ – 10,8 %, то есть влияние ЛТ на риск протрузий кожных покровов не выявлено (рис. 5). В раннем послеоперационном периоде из-за инфицирования и из-за длительной серомы или некроза кожных покровов могут возникнуть протрузии, тактика лечения состоит в устранении серомы, иссечения некротической кожи и наложения вторичных швов. Как следствие, пациентки из-за длительного периода хирургического лечения и нарушения сроков не получают лучевую терапию.

А при оценке ЛТ и числа протрузий в зависимости от одномоментной одно- или двухэтапной реконструкции выявлена следующая зависимость: при одноступенчатой одномоментной реконструкции с ЛТ протрузии выявлены в 5 %, без ЛТ – 12,5 %; при двухэтапной одномоментной реконструкции с ЛТ протрузии выявлены в 18 %, без ЛТ – 8,3 % (многофакторный анализ).

Таким образом, при двухэтапной реконструкции вероятность возникновения протрузии выше по отношению к одноэтапной реконструкции. Вероятно, повторные хирургические вмешательства увеличивают риск протрузий.

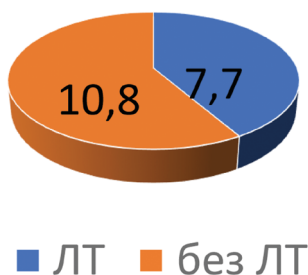


Рис. 5. Зависимость частоты протрузии кожных покровов от лучевой терапии в послеоперационном периоде

Fig. 5. Dependence of the frequency of skin protrusion on radiation therapy in the postoperative period

Проанализировали риск возникновения протрузии кожных покровов от вида хирургического вмешательства. При выполнении подкожных мастэктомий вероятность протрузии составила 9,7 %, при кожесохранной мастэктомии – 8,4 % ( $p>0,05$ ).

Проанализировали вероятность возникновения протрузии кожных покровов от ИГХ подтипов РМЖ, и, соответственно, вариантов лекарственной терапии. Так, при HER2 позитивных подтипах, при которых на протяжении 1 года пациентки получают таргетную терапию, в 9,7 % выявлена протрузия кожных покровов, при остальных типах (люминальный тип А, В, тройной негативный) – 8,7 % ( $p>0,05$ ).

При анализе одно- или двухэтапной реконструкции и вида покрытия имплантата выявлена следующая зависимость: при одномоментной двухэтапной реконструкции риск протрузии составил 14,1 % (при использовании имплантата с полиуретановым покрытием – 13,1 %, при текстурированной оболочке – 20,4 %), при одноэтапной реконструкции – 7,9 % (при использовании имплантата с полиуретановым покрытием – 7,3 %, при текстурированной оболочке – 8,8 %).

Оценим факторы, влияющие на риск развития капсулярной контрактуры (КК) III–IV степени.

Расположение имплантата по отношению к большой грудной мышце выявило следующую зависимость диагностики КК: субпекторальное расположение – 6,7 %, препекторальное расположение – 11,3 % (рис. 6).

При анализе влияния оболочки имплантата и зависимости риска КК: при полиуретановом покрытии имплантата риск КК – 13,5 %, при текстурированной оболочке – 8,6 %.

Зависимость от проведения лучевой терапии на экспандер или на имплантат выявило меньший риск развития КК на экспандер (4,2 % против 11,2 %).

При выполнении двухэтапной одномоментной реконструкции риск КК 4,2 % (при ЛТ 4,7 %, без ЛТ – 3,6 %), при одноэтапной реконструкции риск КК 11,2 % (при ЛТ 15,8 %, без ЛТ 4 %) ( $p<0,05$ ).

В целом влияние ЛТ (однофакторный анализ) на риск возникновения КК составляет 12,6 %, без ЛТ – 3,7 % ( $p\leq 0,05$ ), то есть влияние лучевой терапии несомненно. При этом при применении полиуретанового имплантата риск КК – 10 %, а текстурированного имплантата КК – 5,5 % (при ЛТ).



Рис. 6. Зависимость частоты капсулярных контрактур III–IV степени от расположения имплантата по отношению к большой грудной мышце  
Fig. 6. Percentage of grade III–IV capsular contractures from the location of the implant in relation to the pectoralis major muscle

## Обсуждение

При анализе пациенток с I–II стадией РМЖ за 10 летний период после ПМЭ/КМЭ с реконструкцией рецидивы диагностированы в 4,2±0,6 % случаев.

Лучевая терапия после хирургического лечения является фактором, снижающим риск развития рецидива.

Рецидив в группе с лучевой терапией составил 2,6 (OR 0,98, ДИ 1,52–3,48, 95 %), без лучевой терапии – 5,9 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ.

По данным клинических рекомендаций, показания к назначению лучевой терапии после мастэктомии или ПМЭ/КМЭ – это размер опухолевого узла более 5 см и статусе  $N_1$ , а также можно рассмотреть назначение лучевой терапии при  $R_1$ , молодом возрасте пациенток,  $G_3$ , отрицательном рецепторном статусе по эстрогенам (РЭ) – тройном негативном типе [16].

По данным литературы, критерий края резекции  $R_1$  является показанием к обязательному назначению лучевой терапии в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании рецидив РМЖ при крае  $R_1$  составил 6,8±2,5 %, при  $R_0$  – 3±0,6 % ( $p>0,05$ ).

При анализе риска рецидива мы не выявили зависимости от возраста, до 40 лет вероятность рецидива 4,3±1 %, после 40 лет – 3,3±0,7 % (критерий Т=0,44,  $p>0,05$ ).

Рецидивы РМЖ при тройном негативном типе диагностированы в 2,5±0,9 % случаев по отношению к остальным молекулярно-биологическим типам (критерий Т=1,49,  $p>0,05$ ).

Статистически значимая разница в нашем исследовании была выявлена, кроме лучевой терапии, при проведении НАПХТ. Так, в группе с НАПХТ рецидив составил 2,4±0,8 %, без НАПХТ – 4,6±0,7 % (критерий Т=2,16,  $p<0,05$ ).

Интересна зависимость рецидивов от стадии РМЖ и проведения ЛТ: при I стадии – 6,1 %, при этом ЛТ проведена в 38 %, при IIА стадии  $T_1N_0M_0$  – 2 %, ЛТ проведена в 60 %, при IIА ст  $T_1N_1M_0$  – 4,2 %, ЛТ проведена в 25 %, при IIВ ст  $T_2N_1M_0$  – 2,1 %, у данных пациенток ЛТ проведена в 75 % и НАПХТ в 50 %, поэтому и рецидив при данной стадии меньше, чем при I стадии, за счет сочетания ЛТ и НАПХТ. Также важным фактором является достижение полной регрессии у пациенток после НАПХТ, в группе IIВ ст  $T_2N_1M_0$  конверсия в  $urT_0N_0M_0CR$  выявлена у всех пациенток.

В группе  $pN_1$  без лучевой терапии риск развития рецидива составил 7,9 %, с лучевой терапией – 1,9 % (Т=3,96,  $p<0,05$ ), разница статистически достоверна.

Общая 5 летняя выживаемость в исследовании – 98,3 %, бессобытийная выживаемость – 90,6 %. Рецидивы РМЖ – 4,1 %, метастазы – 5,3 %.

Необходим дальнейший поиск предикторов, которые влияют на риск рецидива рака молочной железы после комбинированного или комплексного лечения.

Влияние ЛТ на риск осложнений выявило следующую закономерность: риск развития КК сопряжен с ЛТ, в группе без ЛТ процент КК низкий. При этом при одномоментной двухэтапной реконструкции и проведении ЛТ на экспандер процент КК аналогичен группе с одномоментной одноэтапной реконструкцией, но без проведения ЛТ.

### Выводы

1. При анализе пациенток с I–IIВ стадией РМЖ за 10-летний период после ПМЭ/КМЭ с реконструкцией рецидивы диагностированы в 4,2±0,6 % случаев.
2. Рецидив в группе с лучевой терапией составил 2,6±0,6 % (OR 0,46; ДИ 0,38–0,53, 95 %), без лучевой терапии – 5,9±1,06 % (OR 2,13, ДИ 0,92–5,18, 95 %) вне зависимости от стадии РМЖ (критерий T>2,  $p<0,05$ ).
3. В группе pN<sub>1</sub> без лучевой терапии риск развития рецидива составил 7,9 %, с лучевой терапией – 1,9 % (T=3,96,  $p<0,05$ ), разница статистически достоверна.
4. Статистически значимая разница в нашем исследовании была выявлена, кроме лучевой терапии, от проведения НАПХТ: в группе с НАПХТ рецидив составил 2,4±0,8 %, без НАПХТ – 4,6±0,7 % (критерий T=2,16,  $p<0,05$ ) случаев.
5. Осложнения после мастэктомии с реконструкцией выявлены в 24,5 % случаев.

6. Протрузии после ЛТ диагностированы в 7,8 %, без ЛТ – в 10,3 %, связаны с хирургической техникой и препекторальной реконструкцией.
7. При одноэтапной реконструкции с ЛТ протрузии выявлены в 23 (5 %), без ЛТ – 37 (12,5 %); при двухэтапной реконструкции с ЛТ протрузии выявлены в 24 (18 %), без ЛТ – 47 (8,3 %) случаев (многофакторный анализ).
8. Риск возникновения протрузии кожных покровов при выполнении подкожных мастэктомий составил (51) 9,7 %, при кожесохранной мастэктомии – 39 (8,4 %) ( $p>0,05$ ).
9. Капсулярная контрактура выявлена в 3,7 % случаев без ЛТ, в 12,6 % – с ЛТ ( $p\leq 0,05$ ). При выполнении двухэтапной одномоментной реконструкции риск КК 4,2 % (при ЛТ – 4,7 %, без ЛТ – 3,6 %), при одноэтапной реконструкции риск КК 11,2 % (при ЛТ – 15,8 %, без ЛТ – 4 %) ( $p<0,05$ ).
10. Выявлена зависимость КК от препекторальной реконструкции (9,9 %) и от имплантата (полиуретан 10 % VS текстура 5,5 %).
11. Повторные хирургические вмешательства по поводу протрузии кожных покровов и КК выполнены у 162 (16,5 %) пациенток.
12. Общая 5-летняя выживаемость в исследовании – 98,3 %, бессобытийная выживаемость – 90,6 %. Рецидивы РМЖ – 4,1 %, метастазы – 5,3 %.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 239 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. *Sostoyaniye Onkologicheskoy Pomoshchi Naseleniyu Rossii v 2022 godu* = The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2022. Moscow, MNIIOI im. P.A. Gertsena Publ., 2022. 239 p. (In Russ.)].
2. Демидов С.М., Демидов Д.А., Сазонов С.В., Чуракова Е.И. Иммуногистохимические характеристики рака молочной железы, увеличивающие риск локального рецидива после органосохраняющего лечения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т.15, №3. С. 10–14 [Demidov S.M., Demidov D.A., Sazonov S.V., Churakova E.I. Immunohistochemical Characteristics of Breast Cancer that Increase the Risk Of Local Recurrence after Breast-Conserving Treatment. *Opuholi Zhenskoy Reproktivnoy Sistemy* = Tumors of the Female Reproductive System. 2018;15(3):10–4 (In Russ.)].
3. Дружков М.О., Гатауллин И.Г., Дружков О.Б. Динамика иммунофенотипа рака молочной железы от первичной опухоли к локальному рецидиву // Онкохирургия. 2011. Т. 3, № 2. С. 26. [Druzhkov M.O., Gataullin I.G., Druzhkov O.B. Dynamics of the Immunophenotype of Breast Cancer from the Primary Tumor to Local Relapse. *Onkokhirurgiya* = Oncosurgery. 2011;3;2:26 (In Russ.)].
4. Малыгин С.Е., Малыгин Е.Н., Петерсон С.Б. Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. № 4. С. 24–27 [Malygin S.E., Malygin E.N., Peterson S.B. Local and Regional Relapses after Mastectomy with Simultaneous Reconstruction for Breast Cancer. *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta* = Bulletin of the Russian State Medical University. 2013;4:24–27 (In Russ.)].
5. Wu ZY, Han HH, Han J, Kim HJ, Lee J, Chung IY, Kim J, Lee S, Eom JS, Kim SB, Gong G, Kim HH, Son BH, Ahn SH, Ko B. Impact of Local Breast Cancer Recurrence on Reconstructed Breast in Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Aug;75(8):2535–2541. doi: 10.1016/j.bjps.2021.05.030.
6. Vuong B, Darbinian J, Savitz A, Odele P, Perry LM, Sandhu L, Habel LA, Kuehner G. Breast Cancer Recurrence by Subtype in a Diverse, Contemporary Cohort of Young Women. *J Am Coll Surg*. 2023 Jul 1;237(1):13–23. doi: 10.1097/XCS.0000000000000714.
7. Christopher AN, Morris MP, Jia H, Patel V, Broach RB, Serletti JM, Fosnot J. Managing Locoregional Breast Cancer Recurrence after Autologous Free Flap Reconstruction: A Retrospective Review of 2,734 Procedures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Feb;75(2):562–570. doi: 10.1016/j.bjps.2021.09.078.
8. Woodward S, Willis A, Lazar M, Berger AC, Tsangaris T. Nipple-Sparing Mastectomy: a Review of Outcomes at a Single Institution. *Breast J*. 2020 Nov;26(11):2183–2187. doi: 10.1111/tbj.14088.
9. Adra J, Lundstedt D, Killander F, Holmberg E, Haghanegi M, Kjellén E, Karlsson P, Alkner S. Distribution of Locoregional Breast Cancer Recurrence in Relation to Postoperative Radiation Fields and Biological Subtypes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Oct 1;105(2):285–295. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.013.
10. Wang J, Luo J, Jin K, Wang X, Yang Z, Ma J, Mei X, Wang X, Zhou Z, Yu X, Chen X, Guo X. Biological Subtype Predicts Locoregional Recurrence after Postmastectomy Radiotherapy in Chinese Breast Cancer Patients. *Cancer Med*. 2020 Apr;9(7):2427–2434. doi: 10.1002/cam4.2904.
11. Chen SY, Sun GY, Tang Y, Jing H, Song YW, Jin J, Liu YP, Zhao XR, Song YC, Chen B, Qi SN, Tang Y, Lu NN, Li N, Fang H, Li YX, Wang SL. Timing of Postmastectomy Radiotherapy Following Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Breast Cancer: a Post Hoc Analysis of a Randomised Controlled Clinical Trial. *Eur J Cancer*. 2022 Oct;174:153–164. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.023.
12. Jagsi R, Barlow WE, Woodward WA, Connolly E, Mahtani R, Shumway D, Speers C, Stecklein SR, Zeidan Y, Zhang H, Sharma P, Pusztai L, Hortobagyi GN, Kalinsky K. Radiotherapy Use and Incidence of Locoregional Recurrence in Patients With Favorable-Risk, Node-Positive Breast Cancer Enrolled in the SWOG S1007 Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Aug 1;9(8):1083–1089. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1984.



13. Kim D, Kim JH, Kim IA, Chang JH, Shin KH. Impact of Post-mastectomy Radiation Therapy on Breast Cancer Patients According to Pathologic Nodal Status after Modern Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat.* 2023 Apr;55(2):592-602. doi: 10.4143/crt.2022.998.
14. Brett JO, Mayer EL. New Developments in Systemic Management for High-Risk Early-Stage Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2023 Jun;24(6):594-610. doi: 10.1007/s11864-023-01082-3.
15. Chen BF, Tsai YF, Lien PJ, Lin YS, Feng CJ, Chen YJ, Cheng HF, Tseng LM, Huang CC. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Invasive Ductal and Lobular Carcinoma: Analyses of 54,832 Taiwan Cancer Registry Index Cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Oct;201(3):547-560. doi: 10.1007/s10549-023-07044-5.
16. Рак молочной железы: Клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2021-2023. 94 с. [*Rak Molochnoj Zhelezy. Klinicheskie Rekomendatsii* = Breast Cancer: Clinical Recommendations. Moscow, Minzdrav Rossii Publ., 2021-2023. 94 p. (In Russ.)].
17. Eichler C, Schulz C, Thangarajah F, Malter W, Warm M, Brunner K. A Retrospective Head-to-head Comparison Between Ti-Loop Bra/TiMesh® and Seragyn® in 320 Cases of Reconstructive Breast Surgery. *Anticancer Res.* 2019 May;39(5):2599-2605. doi: 10.21873/anticancer.13383. PMID: 31092458.
18. Kim JH, Chun YS, Park HK, Kim SE, Kim YW, Cheon YW. Inframammary Fold Incision Can Reduce Skin Flap Necrosis in Immediate Breast Reconstruction With Implant and Conjoined Fascial Flap. *Ann Plast Surg.* 2020 Nov;85(5):488-494. doi: 10.1097/SAP.0000000000002393. PMID: 32332387
19. Vaccari S, Klinger F, Sciretta AP, Di Giulio R, Bandi V, Veronesi A, Catania B, Klinger M, Vinci V. Implant-Based Breast Reconstruction: Impact of Body Mass Index on Postoperative Complications and Aesthetic Results: A 5-Year, Single-Center Study. *Aesthet Surg J.* 2023, 16 Nov; 43(12): NP1063-NP1070. doi: 10.1093/asj/sjad289. PMID: 37658866.
20. Zheng C, Liu J, Wen Y, Lin S, Han H, Xu C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Postmastectomy Radiation Therapy on Prepectoral Versus Subpectoral Breast Reconstruction. *Front Surg.* 2023 Jan 9;9:1019950. doi: 10.3389/fsurg.2022.1019950. PMID: 36700017; PMCID: PMC9869385.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Рассказова Е.А. – концепция и дизайн исследования; Зикиряходжаев А.Д. – редактирование.

**Поступила:** 20.03.2024. Принята к публикации: 25.04.2024.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Rasskszova A.E. – idea and design of the trial; Zikiryakhodzhaev A.D. – reviewing.

**Article received:** 20.03.2024. Accepted for publication: 25.04.2024.

Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, А.Н. Рыбина,  
Е.А. Дудникова, В.В. Высоцкая, В.Е. Гольдберг, В.И. Чернов

## ОФЭКТ/КТ С НОВЫМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ «<sup>99m</sup>Tc, ОКТРЕОТИД» В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ОПУХОЛИ ЛЕГКОГО (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Томского национального исследовательского  
медицинского центра РАН, Томск

Контактное лицо: Роман Владимирович Зельчан, e-mail: r.zelchan@yandex.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Продemonстрировать возможности применения ОФЭКТ/КТ с новым отечественным радиофармацевтическим лекарственным препаратом «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид» в диагностике, оценке распространенности процесса и мониторинге эффективности лечения нейроэндокринной опухоли легкого.

**Материал и методы:** В представленном клиническом наблюдении рассматривается история заболевания пациента с верифицированным нейроэндокринным раком правого легкого с обширным местным распространением и наличием отдаленных лимфогенных метастазов (лимфатические узлы забрюшинного пространства) и гематогенной диссеминацией в виде поражения костных структур (ребер и позвонков). При первичной диагностике и на этапах химиотерапевтического лечения наряду с традиционными методами инструментального и лабораторного обследования пациенту выполнялась ОФЭКТ/КТ с «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид». Результаты исследования оценивались визуально и при помощи показателя SUV (стандартизованный уровень накопления). Особое внимание при интерпретации результатов ОФЭКТ/КТ с «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид» уделялось динамике показателя SUV в контрольных точках оценки эффективности химиотерапевтического лечения.

**Результаты:** Полученные результаты продемонстрировали возможность эффективного применения ОФЭКТ/КТ с препаратом «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид» на этапе первичной диагностики нейроэндокринной опухоли. Полученные данные не только подтвердили наличие у пациента злокачественной опухоли нейроэндокринной природы, но и позволили произвести правильное стадирование опухолевого процесса, поскольку были выявлены дополнительные патологические очаги в отдаленных лимфоузлах и костных структурах. Кроме того, применение ОФЭКТ/КТ с препаратом «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид» при контрольных обследованиях на этапах химиотерапевтического лечения пациента позволило дополнить значимость диагностической информации, полученной при помощи традиционных методов исследования и более достоверно оценить эффективность проводимой терапии. Уже при первом контрольном обследовании прослеживалась выраженная положительная динамика после 3 курсов химиотерапии в виде уменьшения количества очагов патологического накопления РФЛП и снижения уровня его включения в оставшихся участках опухолевого поражения. Также при дальнейших обследованиях в контрольных точках отмечалась и обратная (отрицательная) динамика в виде появления новых очагов патологической гиперфиксации «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид».

**Заключение:** Представленный опыт клинического применения ОФЭКТ/КТ с препаратом «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид» продемонстрировал эффективность и простоту применения данного метода у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Кроме того, полученные результаты позволяют сегодня успешно использовать новый отечественный РФЛП на территории РФ для диагностики нейроэндокринных опухолей.

**Ключевые слова:** радиофармпрепарат, нейроэндокринная опухоль легкого, <sup>99m</sup>Tc, октреотид, ОФЭКТ/КТ

**Для цитирования:** Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Дудникова Е.А., Высоцкая В.В., Гольдберг В.Е., Чернов В.И. ОФЭКТ/КТ с новым радиофармацевтическим препаратом «<sup>99m</sup>Tc, октреотид» в диагностике и оценке эффективности лечения нейроэндокринной опухоли легкого (клинический случай) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 88–93. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-88-93

R.V. Zelchan, A.A. Medvedeva, O.D. Bragina, A.N. Rybina,  
E.A. Dudnikova, V.V. Visotskaya, V.E. Goldberg, V.I. Chernov

## SPECT/CT with a New Radiopharmaceutical “<sup>99m</sup>Tc, Octreotide” in Diagnosis and Evaluation of the Effectiveness of Treatment of Neuroendocrine Tumor of the Lung (Clinical Case)

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: R.V. Zelchan, e-mail: r.zelchan@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** to demonstrate the possibilities of using SPECT/CT with the new radiopharmaceutical “<sup>99m</sup>Tc, Octreotide” in the diagnosis, assessment of the extent of the process and monitoring of the effectiveness of treatment of neuroendocrine lung tumors.

**Material and methods:** the presented clinical case examines the medical history of a patient with verified neuroendocrine cancer of the right lung with extensive local spread and the presence of distant lymph node metastases (retroperitoneal lymph nodes) and hematogenous dissemination to bones (ribs and vertebrae). During the initial diagnosis and at the stages of chemotherapy treatment, along with traditional methods of instrumental and laboratory examination, the patient underwent “<sup>99m</sup>Tc, Octreotide” SPECT/CT. The results of the study were assessed visually and using the SUV (standardized accumulation level). When interpreting the results of “<sup>99m</sup>Tc, Octreotide” SPECT/CT with special attention was paid to the dynamics of the SUV indicator at control points for assessing the effectiveness of chemotherapy treatment.

**Results:** The results obtained demonstrated the possibility of effective use of  $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide" SPECT/CT at the stage of primary diagnosis of a neuroendocrine tumor. The data obtained not only confirmed the presence of a malignant tumor of a neuroendocrine nature in the patient, but also made it possible to correctly stage the tumor process, since additional pathological foci were identified in distant lymph nodes and bones. In addition, the use of  $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide" SPECT/CT during control examinations at the stages of chemotherapy treatment of a patient made it possible to supplement the significance of diagnostic information obtained using traditional research methods and to more reliably assess the effectiveness of the therapy. Already at the first control examination, pronounced positive dynamics were observed after 3 courses of chemotherapy in the form of a decrease in the number of foci of pathological accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide" and a decrease in the intensity of its inclusion in the remaining areas of the tumor lesion. Also, during further examinations at control points, the opposite – negative dynamics was noted in the form of the appearance of new foci of pathological accumulation of  $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide".

**Conclusion:** The presented experience in the clinical use of  $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide" SPECT/CT demonstrated the effectiveness and ease of use of this method in patients with neuroendocrine tumors. In addition, the results obtained today make it possible to successfully use the new domestic radiopharmaceutical for the diagnosis of neuroendocrine tumors.

**Keywords:** radiopharmaceutical, neuroendocrine tumor of the lung,  $^{99m}\text{Tc}$ -octreotide, SPECT/CT

**For citation:** Zelchan RV, Medvedeva AA, Bragina OD, Rybina AN, Dudnikova EA, Visotskaya VV, Goldberg VE, Chernov VI. SPECT/CT with a New Radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide" in Diagnosis and Evaluation of the Effectiveness of Treatment of Neuroendocrine Tumor of the Lung (Clinical Case). Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):88–93. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-88-93

## Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – это группа опухолей, отличающаяся своей гетерогенностью по локализации возникновения, клиническому течению и потенциалу к метастазированию. Отличительной особенностью таких опухолей является способность секретировать гормоны или активные пептиды. Около 25 % НЭО секретируют гормоны, приводящие к специфическим клиническим проявлениям и симптомам. При этом следует отметить, что 75 % нейроэндокринных опухолей являются несекретирующими злокачественными новообразованиями и диагностируются, как правило, случайно. К сожалению, примерно в 40–50 % таких наблюдений обнаруживаются регионарные и отдаленные метастазы [1].

Еще одной уникальной биологической особенностью НЭО является гиперэкспрессия специфических рецепторов пептидных гормонов на поверхности опухолевых клеток [2]. Такие рецепторы относятся к классу мембранных рецепторов, связанных с G-белком [2]. С ними взаимодействуют небольшие пептиды, и они через них реализуются различные регуляторные функции в желудочно-кишечном тракте, эндокринной системе, периферической и центральной нервной системе [3]. В опухолях они главным образом контролируют секрецию гормонов и пролиферацию клеток и, следовательно, представляют собой важные молекулярные мишени для клинического применения [2]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что гиперэкспрессия рецепторов соматостатина определяется в 80–90 % нейроэндокринных опухолей. Кроме того, показано, что рецепторы равномерно распределены по поверхности клеток нейроэндокринных опухолей, поэтому они являются идеальной мишенью для молекулярной визуализации и терапии.

Различают по меньшей мере 6 различных подтипов рецепторов соматостатина (sst1, sst2A, sst2B, sst3, sst4, sst5), относящихся к семейству G-белок-сопряженных рецепторов с 7 трансмембранными доменами. Эти рецепторы, за исключением sst2, кодируются разными генами, в то время как sst2A и sst2B являются сплайс-вариантами одного и того же гена. Соматостатиновые рецепторы подразделяются на две группы — SRIF1 (sst2, sst3, sst5) и SRIF2 (sst1, sst4) — на основании связывания с классическими октапептидными и гексапептидными аналогами соматостатина (октреотид, лантреотид, селгитид, вапреотид). С точки зрения диагностики и терапии НЭО наибольший интерес представляет 2 подтип рецепторов (sst2), поскольку такие рецепторы гомогенно экспрессируются с высокой плотностью на поверхности

клеток НЭО. Единственными исключениями являются инсулиномы и медулярный рак щитовидной железы.

До недавнего времени считалось, что SSSTR в основном экспрессируются в хорошо дифференцированных нейроэндокринных опухолях (G1–G2), что соответствует индексу пролиферации Ki-67 1–20 %. Однако недавние исследования *in vitro* различных желудочно-кишечных и бронхолегочных НЭО показал, что SSSTR экспрессируются независимо от степени дифференцировки опухоли [4]. Установленный факт позволяет предположить, что применение лиганд-рецепторной диагностики или терапии будет эффективно и у больных нейроэндокринными опухолями G3 (Ki-67 >20 %).

Сегодня методы радионуклидной визуализации стали неотъемлемой частью диагностических алгоритмов при опухолях различной локализации [5, 6]. В современной онкологии они успешно применяются с целью поиска первичного очага, оценки распространенности процесса и в плане динамического наблюдения пациента на этапах и после лечения [7]. В настоящее время большой интерес представляют специфические радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП), действие которых направлено на конкретные рецепторы опухолевых клеток. Современная радиофармацевтика достаточно успешно развивается в данном направлении, и эффективность таких препаратов уже продемонстрирована в клинических исследованиях [8].

Нейроэндокринные опухоли, имея на поверхности опухолевых клеток выраженную экспрессию рецепторов соматостатина, не стали исключением, и в их визуализации хорошо зарекомендовала себя позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с мечеными  $^{68}\text{Ga}$  агонистами соматостатина позволяет получать качественные изображения и обладает высокими показателями чувствительности и специфичности в диагностике нейроэндокринных опухолей. Более того, с 2017 г. Европейское общество нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumour Society) в своих рекомендациях настаивает на применении ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC или  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, когда это возможно [9]. Согласно рекомендациям, ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC или  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE показана в качестве диагностического инструмента для обнаружения первичной опухоли, для уточнения стадии заболевания у пациента с гистологически подтвержденной НЭО, а также с целью селекции пациентов до начала лечения в ситуациях, когда рассматривается возможность применения радионуклидной лиганд-рецепторной системной терапии [10].



К сожалению, ПЭТ/КТ по-прежнему остается дорогостоящим и малодоступным методом диагностики не только в РФ, но и в большинстве стран мира. При этом существуют гамма-излучающие РФЛП на основе меченных технецием-99m аналогов соматостатина, которые используются при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в значительно более доступных ОФЭКТ-центрах [11]. Такие РФЛП также обладают высокими показателями чувствительности и специфичности в визуализации нейроэндокринных опухолей различной локализации. Кроме того, современные ОФЭКТ/КТ-сканеры и применяемое сегодня программное обеспечение позволяет получать изображения с высокой анатомо-топографической точностью и производить оценку уровня накопления препарата в патологических очагах с использованием стандартизованного уровня накопления SUV (Standard uptake value), что приближает качество получаемой диагностической информации к ПЭТ/КТ-исследованиям [12, 13].

Коллективом исследователей Томского НИМЦ и Томского политехнического университета в рамках ФЦП «Фарма-2020» был разработан радиофармацевтический лекарственный препарат на основе меченного технецием-99m аналога соматостатина «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид» для диагностики нейроэндокринных опухолей различной локализации. Был выполнен полный цикл доклинических и клинических исследований указанного препарата и получено регистрационное удостоверение.

Целью настоящей публикации явилась демонстрация клинического случая динамического наблюдения за пациентом с установленным диагнозом злокачественной нейроэндокринной опухоли легкого на этапах лечения с применением ОФЭКТ/КТ с «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид».

### Материал и методы

**Клиническое наблюдение.** Пациент К., 1946 г. рождения, считает себя больным с сентября 2022 г., когда появилась выраженная слабость и снижение работоспособности. На этом фоне пациент отметил значительную потерю массы тела. Самостоятельно обратился в хирургическое торакальное отделение Областной клинической больницы г. Томска. При спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки выявлена опухоль правого легкого и правосторонний гидроторакс. Помимо этого, при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с <sup>18</sup>F[F]-фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ) дополнительно были выявлены очаги патологического накопления радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) в проекции 6–9 ребер справа. В хирургическом отделении пациенту была произведена пункция плевральной полости, удалено 1300 мл плевральной жидкости, а также осуществлена трепан-биопсия ребер и выполнена биопсия субплевральных метастатических образований. По результатам гистологического исследования биопсийного материала были получены данные за метастазы нейроэндокринной аденокарциномы G3. После выписки из хирургического стационара пациент был госпитализирован в Отделение химиотерапии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ для проведения системного лечения.

При госпитализации пациенту была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием. По данным исследования в корне правого легкого определялось мягкотканое образование, неправильной формы, с крупнобугристыми, нечеткими контурами, сливающийся в единый конгломерат с массивными пакетами лимфатических узлов претрахеальной и бифуркационной групп, общими размерами 64×104×109 мм.

Также имело место метастатическое поражение костальной плевры, 6, 7, 9, 11-го ребер и было заподозрено поражение забрюшинных лимфатических узлов.

С целью уточнения диагностики, стадирования и оценки распространенности опухолевого процесса до начала специфического лечения пациенту была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с препаратом «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид». Препарат готовился из набора к генератору технеция-99m в виде лиофилизата, непосредственно в отделении радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ в строгом соответствии с разработанной инструкцией. При контроле качества готового метода тонкослойной радиохроматографии препарата показатели радиохимической чистоты (РХЧ) находились в пределах 96–98 %. Приготовленный РФЛП вводили пациенту внутривенно струйно активностью 500 МБк. Через 2 часа после введения препарата выполнялась ОФЭКТ/КТ органов грудной клетки и брюшной полости. Исследование выполнялось на гибридном ОФЭКТ/КТ-сканере Symbia Intevo Bold (Siemens) по стандартным протоколам. Для количественной оценки аккумуляции РФЛП в патологических очагах использовался стандартизованный показатель накопления (SUV).

### Результаты и обсуждение

При ОФЭКТ/КТ с «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид» органов грудной клетки и брюшной полости визуализировалась патологическая гиперфиксация РФЛП достаточно высокого уровня в проекции конгломерата объемного образования правого легкого и внутригрудных лимфатических узлов (рис. 1).

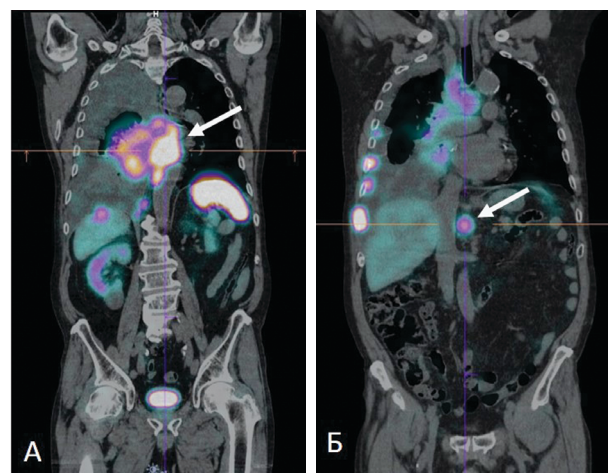


Рис. 1. ОФЭКТ/КТ с «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид». А – визуализируется патологическое накопление препарата в проекции опухоли правого легкого и конгломерата метастатически пораженных внутригрудных лимфатических узлов неоднородного характера и достаточно высокого уровня (SUV=45). Б – аналогичный участок патологической гиперфиксации РФЛП визуализируется в проекции пораженных метастазами забрюшинных лимфоузлов (SUV=32)

Fig. 1. SPECT/CT with «<sup>99m</sup>Tc, Octreotide». А – pathological accumulation of the drug is visualized in the projection of the tumor of the right lung and a conglomerate of metastatically affected intrathoracic lymph nodes of a heterogeneous nature and quite high intensity (SUV = 45). Б – a similar area of pathological hyperfixation of the RFLP is visualized in the projection of the retroperitoneal lymph nodes affected by metastases (SUV=32)

Кроме того, при исследовании было выявлено патологическое накопление препарата «<sup>99m</sup>Tc, Октреотид»

в костных структурах, пораженных метастазами. При этом следует отметить, что при проведении рентгеновской компьютерной томографии не было выявлено поражений грудного и поясничного позвонков (рис. 2).

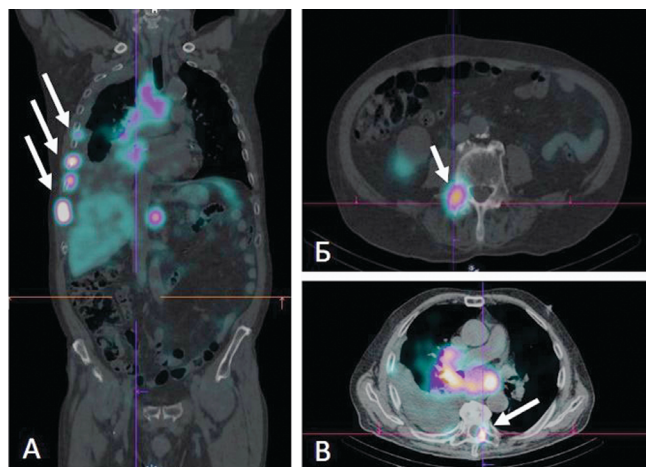


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ с « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид». Визуализируются очаги патологической гиперфиксации препарата в проекции 6–9 ребер справа,  $\text{SUV}=18\text{--}79$  (А). Определяется очаг патологической гиперфиксации « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» в проекции поперечного отростка 4 поясничного позвонка,  $\text{SUV}=48$  (Б) и очаг патологического накопления в проекции дужки 7-го грудного позвонка  $\text{SUV}=25$  (В)

Fig. 2. SPECT/CT with « $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide». Foci of pathological hyperfixation of the drug are visualized in the projection of 6–9 ribs on the right,  $\text{SUV} = 18\text{--}79$  (A). A focus of pathological hyperfixation « $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide» is determined in the projection of the transverse process of the 4th lumbar vertebra,  $\text{SUV}=48$  (B) and a focus of pathological accumulation in the projection of the arch of the 7th thoracic vertebra  $\text{SUV}=25$  (B)

После проведения полного клинико-инструментального обследования пациенту была назначена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме ЕС (карбоплатин 450 мг + этопозид 570 мг). Кроме того, пациенту неоднократно выполнялась терапевтическая пункция плевральной полости, при которой было эвакуировано от 1100 до 1600 мл жидкости.

После проведения третьего курса ПХТ по представленной схеме пациенту была выполнена контрольная ОФЭКТ/КТ с « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» для оценки эффективности терапии. При контрольном исследовании патологическое накопление РФЛП в проекции ранее описанного образования правого легкого и конгломерата внутригрудных лимфатических узлов не определялось. Также отсутствовала патологическая гиперфиксация препарата в проекции описанных ранее костных метастазов. При этом сохранялось повышенное патологическое накопление РФЛП в проекции забрюшинных лимфатических узлов, визуально отмечалось значительное снижение уровня накопления РФЛП, что подтверждалось динамикой значений  $\text{SUV}$  от 32 до лечения до 4,5 после трех курсов ПХТ (рис. 3).

При оценке результатов ОФЭКТ/КТ с « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» полученные данные были расценены как выраженная положительная динамика. Следует отметить, что по данным рентгеновской компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием также отмечалась положительная динамика в виде значительного уменьшения размеров мягкотканного образования в правом легком и четкой визуализации отдельных групп лимфатических узлов бифуркационной и паратрахеальной групп, которые ранее определялись как единый конгломерат. Также отмечалось умень-

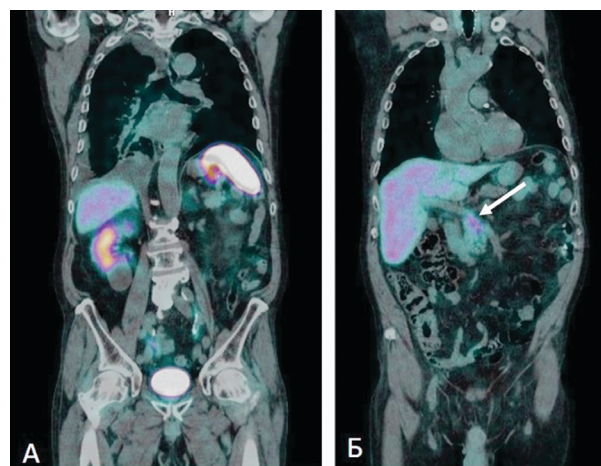


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ с « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид», контрольное исследование после 3 курсов ПХТ. При исследовании органов грудной клетки (А) отмечается отсутствие патологического накопления РФЛП в образовании легкого, внутригрудных лимфоузлов и костных структурах, описанное при первом исследовании. Сохраняется повышенное патологическое накопление « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» в проекции пораженных забрюшинных лимфоузлов низкого уровня (Б),  $\text{SUV}=4,5$  (до лечения  $\text{SUV}=32$ )

Fig. 3. SPECT/CT with « $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide», control study after 3 courses of PCT. When examining the chest organs (A), there is a lack of pathological accumulation of RFLP in the formation of the lung, intrathoracic lymph nodes and bone structures described in the first study. Increased pathological accumulation of « $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide» remains in the projection of the affected retroperitoneal lymph nodes of low intensity (B),  $\text{SUV} = 4.5$  (before treatment  $\text{SUV} = 32$ )

шение количества жидкости в плевральной полости справа.

В плане дальнейшего лечения пациент продолжил получать ПХТ по выбранной схеме в соответствующих дозировках, которое перенес удовлетворительно. После шестого курса ПХТ была выполнена очередная контрольная ОФЭКТ/КТ с « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» для оценки эффективности химиотерапевтического лечения. При контрольном обследовании визуализировалась патологическая гиперфиксация препарата в проекции увеличенных бифуркационных лимфатических узлов, не определявшаяся при предыдущем исследовании. Уровень накопления РФЛП был относительно высоким и составлял  $\text{SUV}=4,8$ . Кроме того, была установлена отрицательная динамика в виде увеличения накопления « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» в пораженных забрюшинных лимфоузлах, которое отмечалось визуально и подтверждалось отрицательной динамикой  $\text{SUV}$  с 4,5 до 5,57 (рис. 4).

Следует отметить, что результаты контрольной РКТ с контрастированием были расценены как стабилизация процесса. В совокупности результаты контрольной ОФЭКТ/КТ с « $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» после 6 курсов ПХТ были интерпретированы как отрицательная динамика. Кроме того, отрицательная динамика процесса подтверждалась и динамикой такого специфического для нейроэндокринных опухолей онкомаркера, как хромогранин А. В данном клиническом наблюдении уровень хромогранина А значительно снизился после 3-го курса ПХТ с 235,05 до 85 мкг/л, когда отмечалась выраженная положительная динамика. На момент контрольного обследования после 6 курсов ПХТ был зафиксирован рост значений хромогранина А с 85 до 91 мкг/л.

После комплексной оценки результатов контрольного обследования и с учетом гистотипа опухоли пациенту рекомендовано продолжить лечение по прежней схеме ПХТ до 10 курсов. В настоящее время пациент получает



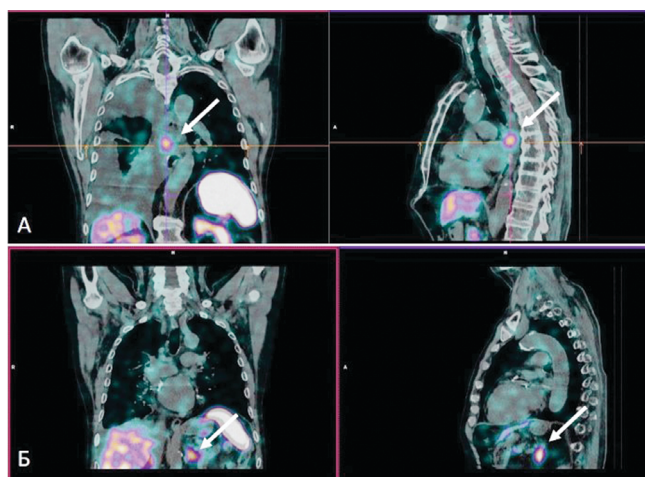


Рис. 4. ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид», контрольное исследование после 6 курсов ПХТ. Визуализируется участок патологической гиперфиксации препарата в проекции конгломерата бифуркационных лимфатических узлов, который не определялся при предыдущем исследовании,  $\text{SUV} = 4,8$  (А). Отмечается увеличение размеров и интенсивности участка патологической гиперфиксации препарата в проекции пораженных забрюшинных лимфоузлов, динамика SUV составила с 4,5 до 5,57 (Б)

Fig. 4. SPECT/CT with  $^{99m}\text{Tc}$ , Octreotide», control study after 6 courses of PCT. An area of pathological hyperfixation of the drug is visualized in the projection of a conglomerate of bifurcation lymph nodes, which was not determined in the previous study,  $\text{SUV} = 4.8$  (A). There is an increase in the size and intensity of the area of pathological hyperfixation of the drug in the projection of the affected retroperitoneal lymph nodes, the dynamics of SUV was from 4.5 to 5.57 (B)

рекомендованную терапию, и при очередном контрольном обследовании, которое будет включать ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид», РКТ с внутривенным контрастированием и контролем уровня хромограмма А, будет определена дальнейшая тактика лечения.

### Заключение

В представленном клиническом наблюдении мы постарались продемонстрировать новые возможности такого распространенного и относительно доступного и недорогого метода, как ОФЭКТ/КТ в диагностике нейроэндокринных опухолей. Новые возможности метода раскрываются благодаря внедрению в клиническую практику нового отечественного радиофармацевтического лекарственного препарата  $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид».

В данном наблюдении наглядно продемонстрированы особенности ОФЭКТ/КТ  $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид», прежде всего, как метода метаболической визуализации, отражающего изменения в опухолевой ткани на клеточном уровне. То есть, накопление препарата  $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид», обусловленное лиганд-рецепторным взаимодействием РФЛП и рецепторов соматостатина на поверхности опухолевых клеток, отражает жизнеспособность таких клеток и уровень их метаболической активности. Именно поэтому лекарственное воздействие на опухоль при правильно подобранной схеме лечения незамедлительно сказывается на результатах ОФЭКТ/КТ  $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид», когда структурные изменения в опухоли не так отчетливо определяются, например, при РКТ или еще вовсе не наступили.

Безусловно, сегодня существует такой передовой и эффективный метод ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей, как ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE (DOTA-TATE, меченный галлием-68) и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC (DOTA-NOC, меченный галлием-68). При этом в нашей стране доступность ПЭТ/КТ и ее стоимость по-прежнему остаются основными лимитирующими факторами в ее широком применении. Кроме того, современные ОФЭКТ/КТ сканеры обладают достаточно высокой разрешающей способностью и, что еще более важно, позволяют оценивать интенсивность накопления РФЛП в общепринятых единицах SUV.

Таким образом, предлагаемый метод диагностики нейроэндокринных опухолей и оценки эффективности лечения таких пациентов следует рассматривать как аналог ПЭТ/КТ со схожими диагностическими возможностями. В целом следует отметить, что применение ОФЭКТ/КТ  $^{99m}\text{Tc}$ , Октреотид» у пациентов с нейроэндокринными опухолями позволяет осуществлять первичную диагностику, производить стадирование опухолевого процесса, оценивать распространенность и, что еще более важно, дает возможность отслеживать эффективность проводимой терапии на этапах лечения данной группы больных.

Также данный клинический случай является демонстрацией успешного сотрудничества отечественных научных школ, которое в рамках выполнения Федеральной целевой программы «ФАРМА-2020» вылилось в производство и клиническое применение нового отечественного радиофармацевтического препарата для диагностики нейроэндокринных опухолей различной локализации.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3;10:1335–42. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
2. Reubi J.C., Waser B. Concomitant Expression of Several Peptide Receptors in Neuroendocrine Tumors: Molecular Basis for in Vivo Multi Receptor Tumor Targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30;5:781–793. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-003-1184-3>.
3. Körner M. Specific Biology of Neuroendocrine Tumors: Peptide Receptors as Molecular Targets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30;1:19–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2016.01.001>.
4. Deroose C.M., Hindié E., Kebebew E., Goichot B., Pacak K., Taïeb D., et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med.* 2016;57;12:1949–1956. doi: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.116.179234>.
5. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Фролова И.Г., Авдеев С.В., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Суркова П.В., Кушнер А.В. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. №1. С. 5-9. [Choyznzonov E.L., Chizhevskaya S.Yu., Musabayeva L.I., Frolova I.G., Avdeyev S.V., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V., Surkova P.V., Kushner A.V. Results of Combined Treatment of Patients with Cancer of the Larynx and Hypopharynx. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2012;1:5-9 (In Russ.)].
6. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lyapunov A.Yu., Bragina O.D., Varlamova N.V., Skuridin V.S. Experimental Study of  $^{99m}\text{Tc}$ -Aluminum Oxide Use for Sentinel Lymph Nodes Detection. *AIP Conference Proceedings.* 2016. P. 020012.
7. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Маммосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике рака молочной железы // Сибирский медицинский журнал. Г. Томск. 2010. Т. 25. № 4-1. С. 92-95.



- [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V. Mammoscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in the Diagnosis of Breast Cancer. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal* = The Siberian Medical Journal. Tomsk. 2010;25;4-1:92-95 (In Russ.)].
8. Bragina O., Chernov V., Zelchan R., Medvedeva A., Schulga A., Vorobyeva A., Orlova A., Deyev S., Tolmachev V., Konvalova E., Garbukov E., Tashireva L., Sorensen J. Phase I Trial of  $^{99m}\text{Tc}$ -HE3-G3, a DARPIn-Based Probe for Imaging of HER2 Expression in Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63;4:528-535.
  9. Delle Fave G., Kwekkeboom DJ., Van Cutsem E., Rindi G., Kos-Kudla B., Knigge U., et al. Barcelona Consensus Conference Participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95;2:74-87. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000335595>.
  10. Koyasu S., Shimizu Y., Nakamoto Y.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT for Diagnosing Neuroendocrine Tumors. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2022;49;8:821-825.
  11. Чернов В.И., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Нестеров Е.А., Скуридин В.С. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017. Т.62. №3. С. 42-49. [Chernov V.I., Bragina O.D., Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Lar'kina M.S., Stasyuk E.S., Nesterov E.A., Skuridin V.S. Labeled Somatostatin Analogues in Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62;3:42-49 (In Russ.)].
  12. Briganti V., Cuccurullo V., Di Stasio GD., Mansi L. Gamma Emitters in Pancreatic Endocrine Tumors Imaging in the PET Era: Is there a Clinical Space for  $^{99m}\text{Tc}$ -peptides? *Curr Radiopharm*. 2019;12;2:156-170. doi: [10.2174/1874471012666190301122524](https://doi.org/10.2174/1874471012666190301122524).
  13. Briganti V., Cuccurullo V., Berti V., Di Stasio GD., Linguanti F., Mungai F., Mansi L.  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung ;and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases. *Curr Radiopharm*. 2020;13;3:166-176. doi: [10.2174/1874471013666191230143610](https://doi.org/10.2174/1874471013666191230143610).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России. Государственный контракт 14.N08.11.0166 на выполнение прикладных научных исследований и экспериментальных разработок для государственных нужд.

**Участие авторов.** Зельчан Р.В.: 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., Медведева А.А., Брагина О.Д.: разработка концепции исследования, разработка дизайна исследования, анализ данных; Дудникова, В.В. Высоцкая, В.Е. Гольдберг: сбор материала, анализ данных.

**Поступила:** 20.03.2024. Принята к публикации: 25.04.2024.

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

**Financing.** The work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia. State contract 14.N08.11.0166 for the implementation of applied scientific research and experimental developments for state needs.

**Contribution.** Zelchan R.V.: collection and analysis of literary material, development of concept and design, analysis and interpretation of data, writing text; Chernov V.I.: development of concept and design, scientific editing of the text, final approval for publication of the manuscript; Rybina A.N., Medvedeva A.A., Bragina O.D.: development of the concept of research, development research design, data analysis; Dudnikova, V.V. Vysotskaya, V.E. Goldberg: collection of material, data analysis.

**Article received:** 20.03.2024. Accepted for publication: 25.04.2024.

И.О. Томашевский, О.С. Корникова

**ЗНАЧЕНИЕ ОФЭКТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ БЕССИМПТОМНОЙ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У КОНКРЕТНОГО ПАЦИЕНТА**

Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва

Контактное лицо: Игорь Остапович Томашевский, e-mail: tomash\_io@mail.ru

**РЕФЕРАТ**

**Цель:** Продemonстрировать клиническое наблюдение, при котором диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) с вазоспастической коронарной микрососудистой дисфункцией (КМД) был установлен в основном с радиофармпрепаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом при ОФЭКТ/КТ.

**Материал и методы:** У пациента Г.Д.С. 39 лет, по профессии машиниста электровоза, который не предъявлял жалоб на состояние здоровья, при холтеровском мониторировании на ЭКГ была зарегистрирована косонисходящая депрессия сегмента ST. Для установления диагноза применялись следующие методы: эхокардиография, рентгеновская компьютерная томография (КТ) для оценки кальциноза коронарных артерий и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом для оценки перфузии и контрактильной функции миокарда на гибридной ОФЭКТ/КТ системе SymbiaT16 (Siemens), а также коронароангиография (КАГ).

**Результаты:** Только при обследовании на гибридном томографе в покое и при физической нагрузке (велозергометр 125 Вт – 5 мин), последовательно применяя в одной диагностической процедуре два исследования (КТ и ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом) было получено 26 показателей исследования (при КТ – 4 показателя, оценивающих кальциноз коронарных артерий, при ОФЭКТ – 11 показателей перфузии и 11 показателей функции миокарда). Выявлено: отсутствие кальциноза коронарных артерий (что подтвердилось при КАГ), при исследовании в покое и при физической нагрузке – снижение перфузии в апикально-боковом (16-й сегмент); верхушке (17), апикально-переднем (13), передне-среднем (7), передне-боковом среднем (12), необратимость дефекта перфузии, общий и ишемический дефицит перфузии.

**Заключение:** Продemonстрировано клиническое наблюдение, при котором для установления диагноза ИБС с КМД у пациента который не предъявлял жалоб на состояние здоровья, но при холтеровском мониторировании на ЭКГ регистрировалась косонисходящая депрессия сегмента ST, только использование гибридной ОФЭКТ/КТ позволило установить отсутствие кальциноза коронарных артерий, а при сравнении исследований в покое и при физической нагрузке с радиофармпрепаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрил дало возможность выявить снижение перфузии (следовательно миокардиального кровотока), необратимость дефекта перфузии, общий и ишемический дефицит перфузии (все перечисленные показатели имели предпоследнюю умеренно выраженную степень).

**Ключевые слова:** ОФЭКТ/КТ, ишемическая болезнь сердца, бессимптомная форма

**Для цитирования:** Томашевский И.О., Корникова О.С. Значение ОФЭКТ/КТ в диагностике бессимптомной формы ишемической болезни сердца у конкретного пациента // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 4. С. 94–96. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-94-96

I.O. Tomashevsky, O.S. Kornikova

**The Importance of the SPECT/CT in the Diagnosis of Asymptomatic Myocardial Ischemia for a Specific Patient**

Central Clinical Hospital RZD-Medicine, Moscow, Russia

Contact person: I.O. Tomashevsky, e-mail: tomash\_io@mail.ru

**ABSTRACT**

**Purpose:** To demonstrate a clinical observation in which the diagnosis of ischemic heart disease with vasospastic coronary microvascular dysfunction was established mainly using  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT/CT.

**Material and methods:** In patient G.D.S., 39 years old by profession of an electric locomotive driver, who did not present any health complaints, oblique ST segment depression was registered during Holter monitoring on ECG. The following methods were used to establish the diagnosis: echocardiography, X-ray computed tomography (CT) to assess coronary artery calcinosis, single-photon emission computed tomography (SPECT) with  $^{99m}\text{Tc}$ -technetrit to assess myocardial perfusion and contractile function on hybrid SPECT/CT system SymbiaT16 (Siemens), coronary angiography (CAG).

**Results:** Only at examination on hybrid tomograph at rest and during physical activity (bicycle ergometer 125 W – 5 minutes), sequentially applying in one diagnostic procedure two studies (CT and SPECT with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) 26 study parameters were obtained (at CT – 4 parameters evaluating coronary artery calcinosis, at SPECT – 11 parameters of perfusion and 11 parameters of myocardial function). The absence of coronary artery calcinosis was revealed (which was confirmed by CAG), and the study at rest and during exercise revealed a decrease in perfusion (hence myocardial blood flow) in the apical-lateral (16-th segment); apex (17), apical-anterior (13), anterior-medial (7), anterolateral middle (12); irreversibility of perfusion defect, total and ischemic perfusion deficit.

**Conclusion:** A clinical observation is demonstrated in which, only the use of hybrid SPECT/CT system allowed to establish the absence of coronary artery calcinosis and the decrease of perfusion (hence myocardial blood flow), irreversibility of perfusion defect, total and ischemic perfusion deficit (all listed indices had penultimate moderately pronounced degree).

**Keywords:** SPECT/CT, ischemic heart disease, asymptomatic state

**For citation:** Tomashevsky IO, Kornikova OS. The Importance of the SPECT/CT in the Diagnosis of Asymptomatic Myocardial Ischemia for a Specific Patient. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(4):94–96. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-4-94-96

## Введение

В последнее время появляется все больше данных, указывающих на то, что у значительного числа пациентов с ишемическими изменениями в миокарде по результатам инструментальных методов исследования отсутствует гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий. В этих случаях как причину ишемической болезни сердца (ИБС) рассматривают вазоспастическую коронарную микрососудистую дисфункцию (КМД). Диагностика ишемии миокарда при неизменных коронарных артериях (КА) является сложной задачей, и она не всегда может быть решена с помощью стандартных нагрузочных тестов, принятых в клинической практике. Одним из наиболее надежных и точных методов неинвазивной оценки КМД является позитронно-эмиссионная томография. Однако ограниченная доступность в клинической практике и высокая стоимость метода исключают его широкое применение для рутинного обследования пациентов с КМД. В настоящее время принято считать, что основополагающим методом верификации ишемии миокарда у больных с МСС является однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца (ОФЭКТ), совмещенная с нагрузочным или фармакологическим тестом [1, 2]. В качестве примера современной диагностики ИБС с КМД приводим следующее наблюдение.

## Материал и методы

У пациента Г.Д.С. 39 лет, по профессии машиниста электровоза, который не предъявлял жалоб на состояние здоровья, при холтеровском мониторинге на ЭКГ была зарегистрирована косонисходящая депрессия сегмента ST. Для установления диагноза применялись следующие методы: эхокардиография (ЭХО-КГ), рентгеновская компьютерная томография (КТ) для оценки кальциноза коронарных артерий и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом для оценки перфузии и контрактильной функции миокарда на гибридной ОФЭКТ/КТ системе SymbiaT16 (Siemens), а также коронароангиография (КАГ).

## Результаты и обсуждение

При ЭХО-КГ у пациента патологии обнаружено не было. При обследовании на гибридном томографе в покое и при физической нагрузке (велозерометр 125 Вт – 5 мин), последовательно применяя в одной диагностической процедуре два исследования (РКТ и ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом), было получено 26 показателей исследования (при РКТ – 4 показателя, оценивающих кальциноз коронарных артерий, при ОФЭКТ – 11 показателей перфузии и 11 показателей функции миокарда). Кальциноза коронарных артерий у обследованного выявлено не было.

При оценке перфузии левого желудочка по 5-балльной шкале в покое выявлено снижение перфузии в 3 сегментах: апикально-переднем сегменте (№ сегмента 13) до 2 баллов (умеренное снижение) с протяженностью снижения в 50 % и незначительное снижение до 1 балла в верхушке (17) и передне-боковом базальном (6) с протяженностью снижения до 14 % (см. рис. 1), распространенностью повреждения до 6 %, общим дефицитом перфузии в 5 %. При физической на-

грузке снижение перфузии усугубилось и было выявлено в 6 сегментах: выраженное (3 балла) – в апикально-боковом (16-й сегмент); умеренное (2 балла) – в верхушке (17), апикально-переднем (13), передне-среднем (7), передне-боковом среднем (12); незначительное – в апикально-перегородочном (14 сегмент) с протяженностью снижения до 54–98 % (см. рис. 1), распространенностью повреждения до 20 % (в покое было 6 %), общим дефицитом перфузии в 14 % (в покое было 5 %).

Таким образом, при сравнении ОФЭКТ миокарда в покое и с нагрузкой выявлены снижение перфузии, необратимость дефекта перфузии, а также общий и ишемический дефицит перфузии (все перечисленные показатели имеют предпоследнюю умеренно выраженную степень). При этом подвижность сердечной стенки и систоло-диастолическое утолщение в покое и нагрузке не имели патологических особенностей.

Показатели систолической и диастолической функции были следующими (первый показатель – в покое, второй показатель при нагрузке выделены жирным шрифтом): пиковая объемная скорость изгнания крови (ПОСИ) из полостей сердца (параметр, который определяет состояние систолической функции миокарда и имеет нормальные значения  $-2$  –  $-3$  КДО/с и  **$-4,05$  –  $-4,07$** ); пиковая объемная скорость наполнения (ПОСН) из правого и левого желудочков сердца (параметр, который определяет состояние диастолической функции сердца и имеет нормальные значения  $2-3$  КДО/с и  **$3,63$  –  $2,12$** ); пиковая скорость наполнения (ПСН) во время 2-го и последующих патологических пиков наполнения левого желудочка (ЛЖ) (параметр, показывающий появление патологических пиков наполнения ЛЖ, в норме этот параметр равен 0, а положительное значение этого параметра уже указывает на нарушение диастолической функции и  **$2,61-1,66$** ); средняя скорость наполнения (ССН) левого желудочка в первую треть диастолы (по данным исследователей считается наиболее чувствительным показателем; первым реагирует на нарушения диастолической функции, оценивает раннюю, активную фазу наполнения ЛЖ и имеет норму  $1,5-2$  КДО/с и  **$1,96-1,66$** ); показатель длительности (ПД) диастолы (отсчитывает время от начала наполнения ЛЖ до пикового уровня и имеет нормальные значения  $100-150$  мс и  **$110-70$** ).

В связи с тем, что при ОФЭКТ у пациента выявлена умеренно выраженная степень снижения перфузии ЛЖ с наличием общего и ишемического дефицита перфузии, для оценки состояния коронарных артерий выполнена КАГ, при которой патологии выявлено не было.

## Заключение

Для установления диагноза ИБС с наличием КМД в настоящем клиническом наблюдении были использованы ЭХО-КГ, КАГ, которые не выявили патологии. Только использование гибридной ОФЭКТ/КТ позволило установить отсутствие кальциноза коронарных артерий (что подтвердилось при КАГ), а после внутривенного введения радиоактивного индикатора  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила при исследовании в покое и при физической нагрузке позволило выявить: снижение перфузии (следовательно миокардиального кровотока) в апикально-боковом (16-й сегмент), верхушке (17), апикально-переднем (13), передне-среднем (7), передне-боковом среднем (12); необратимость дефекта перфузии; общий и ишемический



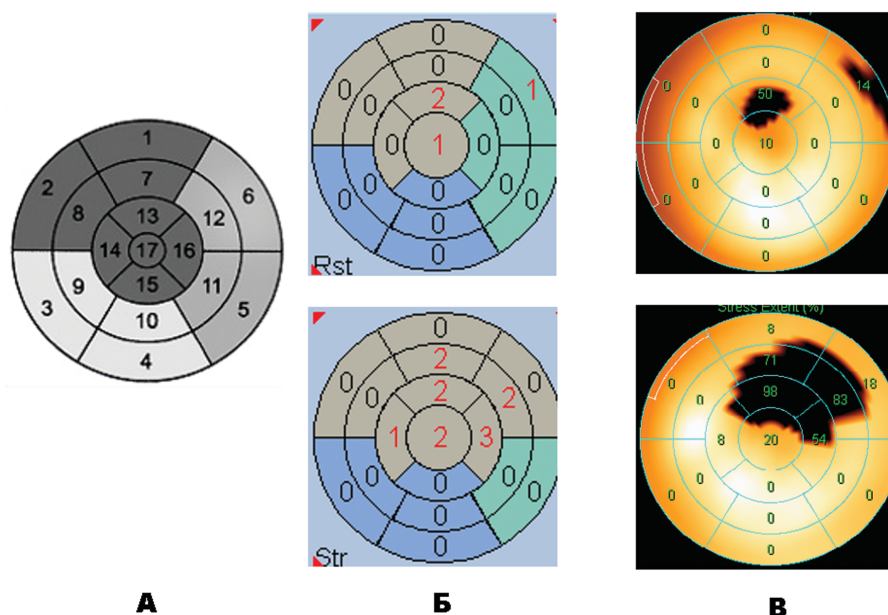


Рис. 1. Полярная карта левого желудочка с номерами сегментов (А), снижения перфузии миокарда левого желудочка в покое (верхний ряд) и при физической нагрузке (нижний ряд) в баллах (Б) и процентах протяжённости снижения перфузии в конкретном сегменте (В) при ОФЭКТ/КТ с внутривенным введением  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила

Fig. 1. The polar map of the left ventricle with segment numbers (A), decrease in myocardial perfusion of the left ventricle at rest (upper row) and during exercise (lower row) in points (Б) and percentage of the extent of decrease in perfusion in a particular segment (В) during examination by SPECT/CT with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, the patient G.D.S. is 39 years old

дефицит перфузии (все перечисленные показатели имели предпоследнюю умеренно выраженную степень).

При установленной умеренно выраженной степени снижения перфузии систолическая функция была нарушена, а из 4 показателей диастолической функции нарушен был один – ПСН, остальные два показателя, увеличенные в покое (ПОСН и ССН), при физической нагрузке нормализовались, показатель же длительности диастолы при физической нагрузке уменьшился. При этом подвижность сердечной стенки и систоло-диастолическое утолщение в покое и нагрузке не имели патологических особенностей.

Продemonстрированное клиническое наблюдение диктует необходимость при обследовании (в том числе и профилактическом) лиц, чья профессия или другие обстоятельства представляют опасность развития ИБС для них или окружающих (пилоты самолетов, машинисты поездов, пожарные, водители школьных автобусов, профессиональные спортсмены и представители других профессий) обязательно проводить гибридную ОФЭКТ/КТ для оценки кальциноза коронарных артерий, перфузии и контрактильной функции.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хачирова Э.А. Состояние перфузии и диастолической функции миокарда у больных со стенокардией и неизменными коронарными артериями (по данным гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. Дисс. канд. мед. наук. Москва. 2020 г.
2. А.А. Аншелес В.Б. Сергиенко. Ядерная кардиология. Издательство ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Москва: 2021. – С.75–125.

#### REFERENCES

1. Khachirova E.A. State of myocardial perfusion and diastolic function in patients with stenocardia and unchanged coronary arteries (according to hybrid single-photon emission computed tomography with  $^{99m}\text{Tc}$ -technetrite. Diss.Ph.D. of Medical Sciences. Moscow 2020.
2. A.A. Ansheles V.B. Sergienko. Nuclear cardiology. Publishing house FSBI «National Medical Research Center of Cardiology» Ministry of Health of Russia. Moscow: 2021. – С.75–125.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** В разработке концепции, дизайна, теоретической основы, модификацией методик исследования принимал участие Томашевский И.О. В сборе и анализе литературного материала, статистической обработке данных, написании и научном редактировании текста принимала участие Корникова О.С.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.03.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.

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

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** I.O. Tomashevsky took part in the development of the concept, design, theoretical basis, modification of research methods. O. Kornikova took part in the collection and analysis of literary material, statistical data processing, writing and scientific editing of the text.

**Article received:** 20.03.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.

## СПЕЦИАЛИСТЫ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ОРГАНИЗОВАЛИ ПРОВЕДЕНИЕ ПРОТИВОАВАРИЙНОГО УЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ



Сотрудники Аварийного медицинского радиационного дозиметрического центра (АМРДЦ) ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна организовали проведение исследовательского противоаварийного учения «Организация работы ЛПУ ФМБА России при проведении лечебно-эвакуационных мероприятий в случае чрезвычайной ситуации радиационного характера в республике Крым», которое состоялось 25–27 июня 2024 г. на базе ФГБУ «Ялтинский многопрофильный медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» (ЯММЦ). Целью учения явилось совершенствование противоаварийного планирования и реагирования в медицинских организациях ФМБА России в ЮФО и отработка практических действий органов управления и медицинских формирований ЯММЦ во взаимодействии с аварийными центрами ФМБА России (АМРДЦ) с оценкой уровня готовности к ликвидации медико-санитарных последствий радиационных аварий по исследовательским критериям.

В качестве замысла учения выбрана радиационная авария в результате ДТП при транспортировании источника ионизирующего излучения, которое привело к разрушению перевозимого контейнера с радиоактивным веществом, радиоактивному загрязнению пострадавших в ДТП, свидетелей аварии и объектов окружающей среды.

В подготовительной части к учению были организованы командно-штабные тренировки и практические занятия с медицинским персоналом ЯММЦ, на которых проанализированы возможные медико-санитарные последствия различных типов радиационных аварий и рассмотрены основные принципы аварийного медицинского реагирования.

В рамках учения выполнены основные учебно-тренировочные мероприятия:

- развертывание сортировочной площадки и пункта дозиметрического контроля, работа врачебно-сестринской бригады (сортировка 31 условно пострадавших, оказание помощи 5 пострадавшим, имеющим загрязнение радиоактивными веществами);
- этапная эвакуация пострадавших в приемное отделение ЯММЦ, развертывание приемно-сортировочного отделения (прием, дозиметрическое обследование, санитарная обработка, специальная хирургическая обработка ран, забор биоматериалов);
- определение дальнейшей тактики ведения и обследования пострадавших при консультативной поддержке специалистов радиологической бригады ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, прибывшей для усиления ЯММЦ, а также при экспертной поддержке АМРДЦ (по ВКС);
- подведение итогов учения (в режиме ВКС) с участием руководства ЯММЦ, представителей ФМБА России, АМРДЦ, Межрегионального управления №1 ФМБА России, где была отмечена хорошая подготовка медицинского персонала ЯММЦ к выполнению мероприятий аварийного реагирования.

По результатам учения будут определены основные показатели и характеристики, отражающие эффективность медико-санитарной помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях радиационного характера для последующего научно-методического обоснования рекомендаций по проведению тренировок для медицинских организаций ФМБА России.

**Насырова Феруза**

Пресс-служба ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна



## ЗАРЕГИСТРИРОВАН РАДИОФАРМПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ РАДИЯ-223 ХЛОРИДА

Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины ФМБА России получил регистрационное удостоверение на препарат на основе Радия-223 хлорида [ $^{223}\text{Ra}$ ]. Препарат применяют для радионуклидной терапии у пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Препарат на основе Радия-223 в мире зарекомендовал себя как инновационный метод лечения пациентов с этим заболеванием.

Благодаря высокому биологическому эффекту своего излучения радиофармацевтический лекарственный препарат на основе Радия-223 избирательно накапливается в костной ткани, воздействует на метастатические очаги и минимизирует повреждение здоровых окружающих тканей.

Таким образом, системная радионуклидная терапия радиофармацевтическим лекарственным препаратом на основе Радия-223 в настоящее время является одним из самых перспективных методов лечения пациентов с диагнозом кастрационно-резистентный рак предстательной железы с метастатическим поражением костей.

Метастатическое поражение костей — наиболее распространенное проявление прогрессирования онкологического заболевания, нередко ассоциировано с выраженным болевым синдромом, патологическими переломами, что нередко ухудшает качество жизни пациентов, может быть причиной инвалидизации и приводит к снижению общей выживаемости.

Регистрация препарата была проведена в соответствии с правилами регистрации дженериковых препаратов, что свидетельствует о полной идентичности оригинального препарата, используемого в данный момент.



Все доклинические и клинические исследования проведены на базах ведущих мировых центров, благодаря чему была подтверждена эффективность препарата. Также гарантом качества и безопасности препарата является сырье, поставляемое многолетним надежным партнером ФМБА России – Государственным научным центром «Научно-исследовательский институт атомных реакторов».

Регистрация отечественного препарата позволит увеличить доступность данной методики лечения для граждан России.

Отдел по связям с общественностью и протокола  
Федерального медико-биологического агентства