

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

1956 — 2023

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

2023 68 6

MEDITSINSKAIA RADIOLOGIIA I RADIATIONNAIA BEZOPASNOST

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ЮБИЛЕЕМ!

5 ноября 2023 года исполнилось 90 лет Льву Михайловичу Рождественскому – заведующему лабораторией фармакологии противолучевых средств Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна.

Рождественский Лев Михайлович в 1957 г. окончил I Московский медицинский институт по специальности «лечебное дело». После окончания обучения работал в течение 3-х лет в районной больнице Тульской области хирургом.

В ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России работает с 1960 года (до 2008 года - Институт Биофизики МЗ РФ). В 1965 г. Лев Михайлович защитил кандидатскую, а 1980 г. докторскую диссертации и является доктором биологических наук. В настоящее время занимает должность заведующего лабораторией.



За время работы в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России Лев Михайлович занимался вопросами экспериментальной противолучевой защиты и терапии, патогенеза острой лучевой болезни и биологического действия ионизирующих излучений в малых дозах. В настоящее время ведет плодотворную работу в области исследований механизмов действия противолучевых средств при комбинированных радиационных поражениях на крупных лабораторных животных.

Лев Михайлович один из наиболее авторитетных и известных в нашей стране и за рубежом специалистов в области разработки противолучевых средств разного назначения. Среди его основных научных достижений необходимо отметить разработку (в том числе в опытах на полигоне) таких препаратов как РС-10 и РС-11, Б-190, беталейкин. Лауреат премии Правительства РФ за 2006 г. в составе коллектива из 10 человек за разработку беталейкина, который, в частности, решением Минздрава РФ был разрешен к применению в качестве средства экстренной патогенетической терапии при аварийных облучениях человека. В 1985 году предложил индикационный подход оценки эффективности радиопротекторов у человека и опубликовал монографию «Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов». Опубликовал цикл статей в обоснование порога негативного действия ионизирующего излучения. Разработал бинарную классификацию противолучевых средств как основу выявления биомаркеров (2017 г.). Член редколлегии журнала «Радиационная биология. Радиоэкология», совета по радиобиологии РАН, диссертационного совета Д 462.001.04 ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Под его руководством подготовлено 4 кандидата наук. Автор и соавтор более 200 научных работ, в том числе 2 монографий и 60 статей (16 за последние 5 лет) в ведущих профильных отечественных и зарубежных научных журналах.

За время трудовой деятельности Лев Михайлович Рождественский был награжден медалями «Ветеран труда» (1988 г.) и «В память 850-летия Москвы» (1997 г.), знаком отличия в труде «Ветеран атомной энергетики и промышленности» (2006 г.), премией Правительства РФ в области науки и техники (2007 г.), нагрудным знаком ФМБА России «А.И. Бурназян» (2007 г.), почетной грамотой ФМБА России (2012 г.), почетной грамотой «Росатом» (2021 г.) и другими наградами.

Сердечно поздравляем Льва Михайловича с юбилейной датой, желаем крепкого здоровья и многих лет успешной деятельности в области радиационной биологии.

Руководство ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,

Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

2023. Том 68. № 6

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

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

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

Правила представления рукописей для опубликования в журнале: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Компьютерная верстка и техническое редактирование Схерпениссе И.В.

Адрес редакции журнала: 123098, Москва, ул. Живописная, 46; Телефон: (499) 190-59-60; E-mail: rcdm@mail.ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 06.12.2023. Формат 60×90/8 Печать офсетная. 15,75 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 2023

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

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiya i Rdiatsionnaia Bezopasnost

2023. Vol. 68. No 6

Frequency of publication: six issues per year

Founders:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The Journal is in the leading scientific journals of the Supreme Examination Board (VAK), RSCI and Scopus.

Control is carried out of borrowings and plagiarism. The journal adheres to the policy of open review.

All issues of the journal are in the public domain. Publication is free of charge.

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

Reviews of articles are presented on the NDL website: https://medradiol.fmbafmbc.ru/review_ru

Requirements: https://medradiol.fmbafmbc.ru/rules_ru

Computer-aided makeup: Skherpenisse I.V.

Editorial Office Address: 46, Zhivopisnaya st., Moscow, Russia, 123098. Phone: (499) 190-59-60. E-mail: rcdm@mail.ru

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

The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814

Signed to print 06.12.2023. Format 60×90/8. Offset printing. 15,75 printed sheets. 1000 copies. Order 2023

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

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ. 2023. ТОМ 68. № 6

СОДЕРЖАНИЕ

	5	Памяти Леонида Андреевича Ильина
РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	8	Значение связывания кортикостероидов с белками плазмы крови в механизме влияния радиопротектора РС-11 на функцию коры надпочечников при острой лучевой болезни <i>Омельчук Н.Н.</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	13	Единая информационная система Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России <i>Никифоров В.С., Кривошапов В.А., Старцев Н.В.</i>
	20	Сравнение радиационной и химической токсичности соединений урана на основе расчета по новым биокинетическим моделям МКРЗ <i>Молоканов А.А., Поцяпун Н.П., Максимова Е.Ю., Квачева Ю.Е.</i>
	27	Эффективные дозы детей при проведении рентгенодиагностических исследований: литературный обзор <i>Шацкий И.Г., Дружинина П.С., Капырина Ю.Н., Осипов М.В.</i>
	42	Медицинские последствия радиационных аварий на атомных подводных лодках СССР <i>Ильин Л.А., Кочетков О.А., Барабанова А.В., Барчуков В.Г.</i>
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	49	Анализ разнообразия $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора у жителей прибрежных сёл реки течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленном периоде <i>Котикова А.И., Блинова Е.А., Акеев А.В.</i>
	55	Влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на концентрацию ТВХ21 в лизатах мононуклеаров, стимулированных митогеном <i>Кодинцева Е.А., Акеев А.А.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	60	Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа и риск его возникновения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, в том числе работников предприятий атомной промышленности <i>Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Зиятдинов М.Н.</i>
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	67	Криптогенная организуемая пневмония (Клинический пример, обзор литературы) <i>Шейх Ж.В., Швайко С.Н., Леонова Л.Г., Тарачкова Е.В., Богданова Е.И., Степанченко Е.С.</i>
	73	Современные возможности методов лучевой диагностики в оценке тяжести жирового гепатоза при неалкогольной жировой болезни печени (Клинический случай) <i>Маткевич Е.И., Башков А.Н., Ионова Е.А., Веселкова А.Ю., Рудаков В.С., Паринов О.В., Капустин В.В.</i>
	80	Измеряемый коэффициент диффузии в диагностике метастатического поражения костей скелета <i>Прохоров С.Н., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б.</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	86	Комбинированное лечение больных раком слюнных желез с применением плотноионизирующего излучения <i>Грибова О.В., Старцева Ж.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Рябова А.И., Штин В.И.</i>
	92	Особенности системного ответа на адъювантную лучевую терапию у носителей полиморфизма -308(G/A)TNF больных раком молочной железы <i>Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Головкова А.И., Осташкин А.С., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Добровольская Е.И., Кирильчев А.П., Сухова М.Ю., Соколова Н.В., Михадаркина О.Г., Самойлов А.С.</i>
	99	Брахитерапия злокачественных новообразований шейки матки: современное состояние проблемы (Обзор литературы) <i>Завьялов А.А., Солодова А.Н., Тырышкин А.И., Кряквина Е.В.</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	106	Разработка программных средств математического имитационного моделирования на основе клинических данных и фантомных исследований для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -ГМПАО <i>Денисова Н.В., Нестерова А.В., Минин С.М., Анаибаев Ж.Ж., Красильников С.Э., Усов В.Ю.</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	118	Сличение дозиметрических систем фотонного и нейтронного излучений, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом» для контроля в ситуации планируемого облучения <i>Кочетков О.А., Тарасова Е.Ю., Шинкарев С.М., Румянцев Е.А.</i>

CONTENTS

	5	In Memory of Leonid Andreevich Ilyin
RADIATION BIOLOGY	8	The Significance of Corticosteroid Binding to Plasma Proteins in the Mechanism of the Effect of the Radioprotector RS-11 on the Function of the Adrenal Cortex in Acute Radiation Sickness <i>Omelchuk N.N.</i>
RADIATION SAFETY	13	Unified Information System of The URCRM of FMBA of Russia <i>Nikiforov V.S., Krivoschchapov V.A., Startsev N.V.</i>
	20	Comparison of Radiation and Chemical Toxicity of Uranium Compounds on The Basis of Calculation by New ICRP Biokinetic Models <i>Molokanov A.A., Potsyapun N.P., Maksimova E.Yu., Kvacheva Yu.E.</i>
	27	Effective Doses of Children During X-Ray Diagnostic Examinations: A Literary Review <i>Shatskiy I.G., Druzhinina P.S., Kapyrina Yu.N., Osipov M.V.</i>
	42	Health Effects of Onboard Radiation Accidents in the Soviet Nuclear Submarines <i>Ilyin L.A., Kochetkov O.A., Barabanova A.V., Barchukov V.G.</i>
RADIATION MEDICINE	49	Analysis of $V\beta$-Segment Diversity of T-Cell Receptor in Residents of the Techa Riverside Villages Chronically Exposed to Radiation in the Long-Term Period <i>Kotikova A.I., Blinova E.A., Akleyev A.V.</i>
	55	Effect of Radiation and Non-Radiation Factors on the TBX21 Concentration in lysates of the Mitogen-Stimulated Mononuclear Cells <i>Kodintseva E.A., Akleyev A.A.</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	60	Diabetes Mellitus Incidence and the Risk of its Occurrence in Liquidators of the CHNPP Accident Consequences including Nuclear Industry Workers <i>Tukov A.R., Shafransky I.L., Prokhorova O.N., Mikhailenko A.M., Ziyatdinov M.N.</i>
RADIATION DIAGNOSTICS	67	Cryptogenic Organizing Pneumonia (Clinical Case Report, Literature Review) <i>Sheikh Zh.V., Shvayko S.N., Leonova L.G., Tarachkova E.V., Bogdanova E.I., Stepanchenko E.S.</i>
	73	Modern Possibilities of Imaging Diagnosis Methods in Assessing the Severity of Fatty Hepatosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Clinical Case) <i>Matkevich E.I., Bashkov A.N., Ionova E.A., Veselkova A.U., Rudakov V.S., Parinov O.V., Kapustin V.V.</i>
	80	The Apparent Diffusion Coefficient in the Diagnosis of Metastatic Lesions of Skeletal Bones <i>Prokhorov S.N., Kochergina N.V., Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Bludov A.B.</i>
RADIATION THERAPY	86	Combined Treatment of Salivary Gland Cancer Patients with the Use of High-Let Radiation <i>Gribova O.V., Startseva Zh.A., Choyzonov E.L., Novikov V.A., Ryabova A.I., Shtin V.I.</i>
	92	Features of the Systemic Response to Adjuvant Radiation Therapy in Carriers of Polymorphism -308(G/A)TNF in Breast Cancer Patients <i>Malivanova T.F., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Nikitina V.A., Suchkova Y.B., Golovkova A.I., Ostashkin A.S., Usupzhanova D.Y., Brunchukov V.A., Rastorgueva A.A., Dobrovolskaya E.I., Kirilchev A.P., Sukhova M.Yu., Mikhadarkina O.G., Sokolova N.V., Samoilov A.S.</i>
	99	Brachytherapy of Malignant Neoplasms of the Cervix Uteri: Current Status of the Problem (Literature Review) <i>Zavyalov A.A., Solodova A.N., Tyryshkin A.I., Kryakvina E.V.</i>
NUCLEAR MEDICINE	106	Development of Software Tools Based on Clinical Data and Phantom Studies for Mathematical Simulation Modeling to Assess Brain Perfusion and Improve Image Quality During SPECT/CT with ^{99m}Tc-GMPAO <i>Denisova N.V., Nesterova A.V., Minin S.M., Anashbayev Zh.Zh., Krasilnikov S.E., Ussov W.Yu.</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNIQUE AND DOSIMETRY	118	Comparison of Photon and Neutron Radiation Dosimetric Systems Used in Organizations of Rosatom State Corporation for Control in A Planned Exposure Situation <i>Kochetkov O.A., Tarasova E.Yu., Shinkarev S.M., Rumyantsev E.A.</i>

ПАМЯТИ ЛЕОНИДА АНДРЕЕВИЧА ИЛЬИНА



ИЛЬИН ЛЕОНИД АНДРЕЕВИЧ

15 марта 1928 – 7 октября 2023

Леонид Андреевич Ильин – Герой социалистического труда (1988), доктор медицинских наук (1967), профессор (1968), академик РАН (2013) лауреат Ленинской премии СССР (1985), Государственных премий СССР (1977) и РФ (2000), лауреат премии Правительства Российской Федерации (2002, 2007). Родился 15 марта 1928 г. в городе Харькове, в 1953 г. окончил с отличием Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова (военный факультет). Затем – служба на военно-морском флоте СССР на боевом корабле и работа в НИИ ВМФ. В течение 1961–1968 гг. – работа в Ленинградском Институте радиационной гигиены в должности заведующего лабораторией и заместителя директора Института.

С 1968 г. в течение 40 лет – директор и научный руководитель ордена Ленина Института биофизики Минздрава СССР. В 1984–1990 гг. – вице-президент АМН СССР. С 2008 г. – почетный президент Государственного научного центра РФ – Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

Участник испытаний ядерного оружия на Новоземельском и Семипалатинском полигонах. Участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, 1986 г. Ветеран подразделений особого риска. Имеет правительственные награды.

Леонид Андреевич Ильин – выдающийся ученый. Он стоял у истоков радиационной медицины. Его фундаментальные исследования в области радиобиологии, радиационной защиты стали основой российской научной школы радиационной гигиены.

Теоретические работы Л.А. Ильина сосредоточены на одной из наиболее актуальных современных проблем радиационной медицины и гигиены – обосновании реальных рисков облучения людей и на этой основе регламентации уровней низкоинтенсивного хронического облучения. Он разработал концепцию «практического порога» в радиационной эпидемиологии и гигиеническом нормировании. Л.А. Ильин – автор и соавтор 20 монографий, учебников и руководств и более 400 научных публикаций.

Труды академика Л.А. Ильина удостоены множества наград и государственных премий, являются основой образования специалистов, работающих в области радиобиологии, безопасности, экологии и радиационной защиты. Благодаря таланту академика Л.А. Ильина как руководителя и ученого, сегодня ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России может по праву гордиться выдающимися коллегами и высококвалифицированными специалистами, внесшими неоценимый вклад в развитие биофизики, радиационной и ядерной медицины, радиационной безопасности, аварийного реагирования, радиобиологии, современных методов диагностики заболеваний и инновационных биомедицинских технологий.

В 1980 г. Е.И. Чазов, Л.А. Ильин и М.И. Кузин вместе с тремя американскими учеными Б. Лауном, Г. Миллером и Э.Чевианом создали международное движение «Врачи за предотвращение ядерной войны». В 1985 г. это движение было удостоено Нобелевской премии мира. В 1982 и 1984 гг. двумя изданиями на пяти языках вышла книга Е.И. Чазова, Л.А. Ильина и А.К. Гуськовой «Опасность ядерной войны: точка зрения советских ученых». Представленные в книге расчетные оценки и масштабы ожидаемых медицинских и безвозвратных потерь среди населения доказали невозможность достижения победы в ядерной войне. Общеизвестно, что эта монография сыграла большую позитивную роль и весьма актуальна на современном этапе развития международной обстановки.

С именем Л.А. Ильина связана разработка и внедрение в практику атомной промышленности и энергетики специальных портативных аптек для профессионалов и аптек для населения с соответствующими противорадиационными препаратами, применяемыми в случае радиационных аварий.

Академик Л.А. Ильин возглавил в качестве научного руководителя широкомасштабные и многостадийные исследования по выбору химических соединений в качестве радиопротекторов. В работе участвовало 100 ученых и специалистов, исследования завершились принятием МЗ СССР индралина для внутримышечного введения (1975), а его таблеточного аналога Б-190 для приема внутрь (1984) в качестве радиопротектора при гамма- и гамма-нейтронном облучении. Препарат Б-190 в качестве табельного средства принят для использования в соответствующих организациях МЗ СССР/РФ и на объектах Министерства обороны, МЧС, Росатома Российской Федерации.

Несколько слов следует сказать о весьма значимом периоде работы Л.А.Ильина как учёного и организатора фундаментальных научных исследований, о котором до последних дней практически не принято было говорить о периоде противостояния СССР и США в области ядерного оружия. Речь идёт о периоде 1980-х годов, когда США разработали так называемую нейтронную бомбу и грозились её использовать в случае военного противостояния. Это оружие было специально разработано для поражения личного состава бронетехники (прежде всего танков) за счёт создания мощного нейтронного излучения с поражающим эффектом, поскольку главную военную мощь СССР составляли танковые соединения, было необходимо разработать соответствующие защитные мероприятия, и, прежде всего создать мощную биологическую защиту танков.

За решение этой непростой задачи, с присущей ему ответственностью, взялся Леонид Андреевич. Была создана команда специалистов и привлечены учёные Курчатовского института и ряда других организаций. На базе ИБФ были развёрнуты экспериментальные исследования на реальном прототипе танка, а также широкомасштабные работы по облучению экспериментальных животных. За короткий срок была решена проблема установки биологической защиты на танках, и в 1985 году группе учёных во главе с Л.А. Ильиным была присуждена Ленинская премия.

Следующий очень драматический период в жизни Л.А. Ильина относится к событиям, которые развернулись в период работ по ликвидации последствий масштабной радиационной аварии на Чернобыльской атомной станции (1986).

По этому поводу уже издано много публикаций и в том числе блестящая монография самого Л.А. Ильина «Мифы и реалии Чернобыля», в которых четко обозначена ведущая роль Л.А. Ильина в решении сложных как технических, так и политически запутанных проблем. Надо отметить, что академик Л.А. Ильин, а в тот период он занимал пост вице-президента Академии медицинских наук, оказался на высоте решаемых проблем, был собран, энергичен и, как всегда научно аргументированно излагал свою позицию перед руководством страны, так и на Украине (на заседании бюро ЦК КП Украины обосновал отсутствие необходимости отселения г. Киева). Те рекомендации, которые он давал, не устраивали тех, кто использовал Чернобыль в политических целях, и впоследствии он был обвинен во всех мыслимых и немыслимых грехах. Но нужно отдать должное Леониду Андреевичу, а это было уже в 90-е годы прошлого столетия, после распада СССР, он стойко перенес эти неурядицы и остался на высоте своего положения.

Академик Л.А. Ильин в течение более 30 лет представлял СССР и Российскую Федерацию в Научном комитете ООН по действию атомной радиации. Дважды избирался в качестве члена Главного комитета Международной комиссии по радиационной защите, которая определяет всю научно-техническую политику в мире в области радиационных проблем и нормирования ионизирующих излучений. В течение 20 лет возглавлял НКРЗ СССР.

Л.А. Ильина как ученого всегда отличало стремление к обобщениям научных достижений с целью решения глобальных проблем в вопросах радиационной безопасности. Ярким проявлением тому явились такие фундаментальные монографии, как «Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры» (издана в Японии, переведена и издана на английском языке).

Под его научной редакцией и соавторстве издано 4-томное «Руководство по радиационной медицине» объемом 100 печатных листов, а также учебник «Радиационная гигиена» (в 2023 г. издано 6-ое издание), который,

по заключению специалистов, является настольной книгой не только для медиков, но и всех ученых и практиков в области радиационной защиты и безопасности. В 2018 году в соавторстве и под общей редакцией Л.А. Ильина издана монография «Медицинские аспекты противодействия радиологическому и ядерному терроризму». В течение многих лет он был главным редактором журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность».

В 1998, 2003, 2014 гг. Л.А. Ильину объявлены благодарности Президента РФ за большой вклад в развитие отечественной науки в области радиационной защиты. В 2021 г. он был награжден Почетной грамотой Президента РФ за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу. В 2022 г. награжден Президентом РФ В.В. Путиным орденом Александра Невского. Имеет ведомственные награды Министерства здравоохранения, ФМБА России, нагрудные знаки Росатома.

Будучи членом интеллектуально-делового клуба Н.И. Рыжкова, награжден орденом Петра Великого I степени и Дмитрия Донского. В 2013 г. стал лауреатом международной премии Андрея Первозванного «Вера и Верность» за выдающийся вклад в развитие отечественной науки, спасение человеческих жизней, многолетний труд в деле укрепления мира.

Академик Л.А. Ильин – признанный мировой авторитет в области радиобиологии и радиационной медицины. Характерной чертой Л.А. Ильина как ученого является его бескомпромиссность в вопросах отстаивания ценностей истинной науки от невежества и сиюминутной конъюнктуры. Смелость и принципиальность в принятии решений в сложных экстремальных условиях, умение отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали Л.А. Ильину высокий авторитет в международных кругах и глубокое уважение его соратников и коллег. Жизнь и деятельность Л.А. Ильина являются ярким примером для молодежи. Свидетельством тому служит организация научных выступлений молодых ученых на юбилейных Ильинских чтениях, которые проводятся на протяжении уже нескольких лет в день рождения Л.А. Ильина на площадке ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Леонид Андреевич Ильин посвятил свою жизнь служению Отечеству, медицине и науке. Уход из жизни Леонида Андреевича Ильина – невосполнимая утрата для отечественной и мировой науки.

Светлая память о Леониде Андреевиче Ильине будет всегда оставаться в делах и исследованиях его коллег, последователей его творчества.

С благодарностью и уважением,
коллектив сотрудников ФГБУ ГНЦ
ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России

Н.Н. Омельчук

ЗНАЧЕНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ В МЕХАНИЗМЕ ВЛИЯНИЯ РАДИОПРОТЕКТОРА РС-11 НА ФУНКЦИЮ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

Контактное лицо: Надежда Николаевна Омельчук, e-mail: kkld-fpkmr-nom@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить роль связывания кортикостероидов с белками плазмы крови в механизме влияния радиопротектора РС-11 на функцию коры надпочечников у облученных животных.

Материал и методы: Эксперименты проведены на 30 кроликах-самцах породы шиншилла с массой тела 2,5–3,0 кг. Первая серия экспериментов направлена на изучение реакции коры надпочечников и процессы белково-стероидного взаимодействия после внутривенного введения РС-11 intactным животным; во второй серии – те же показатели у животных, облученных при профилактическом введении РС-11. Общее содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови определяли флуорометрическим методом Guillemain et al в авторской модификации. Количество свободных кортикостероидов определяли по разнице содержания их в цельной плазме и в ее белковой фракции после разделения на сефадексе G-25. Связывающую способность кортикоид-связывающего глобулина (КСГ) определяли гелем-фильтрацией De Moor et al в авторской модификации. Статистический анализ результатов исследования проводился по методу Стьюдента–Фишера.

Результаты: В группе intactных кроликов в условиях введения РС-11 реакция коры надпочечников через 2,5–3 ч была достоверно выше по сравнению с контрольными животными. Повышение свободной фракции гормона при введении радиопротектора РС-11 в этот период связано с повышением общего уровня 11-ОКС, так как связывающая способность КСГ при этом не изменялась. В группе облученных кроликов через 2,5–3 ч после облучения введение РС-11 также приводило к достоверному повышению общего содержания 11-ОКС в крови по сравнению с исходными данными. В разгар лучевой болезни на 4-е сутки у защищенных РС-11 кроликов наблюдалось достоверно меньшее снижение связывающей способности КСГ, чем у контрольных животных, а общее содержание 11-ОКС выше, чем в контроле. Уровень свободного гормона на 4-е сутки резко снижен (8 % от общего содержания 11-ОКС против 41 % в контроле). На 8-е сутки лучевой болезни свободные 11-ОКС у защищенных РС-11 и контрольных кроликов практически отсутствовали, однако у защищенных животных связывающая способность КСГ была в 2 раза выше, чем у контрольных животных.

Выводы: Влияние радиопротектора РС-11 приводит в первые часы к повышению общей концентрации 11-ОКС в плазме крови и к увеличению количества свободного гормона у intactных животных. Связывающая способность при этом не изменяется. Профилактическое введение РС-11 тормозит в разгар лучевой болезни снижение связывающей способности КСГ плазмы крови, а вследствие этого и повышение уровня свободного физиологически активного гормона при более высоком общем уровне гормонов в крови. В механизме уменьшения пострадиационного гиперкортицизма в условиях защиты препаратом РС-11 основное значение имеет меньшая степень нарушения связывающей способности КСГ, а не изменение общего уровня гормонов в крови.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, белково-стероидное взаимодействие, кортикостероиды, гиперкортицизм, химические радиопротекторы, РС-11

Для цитирования: Омельчук Н.Н. Значение связывания кортикостероидов с белками плазмы крови в механизме влияния радиопротектора РС-11 на функцию коры надпочечников при острой лучевой болезни // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 8–12. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-8-12

N.N. Omelchuk

The Significance of Corticosteroid Binding to Plasma Proteins in the Mechanism of the Effect of the Radioprotector RS-11 on the Function of the Adrenal Cortex in Acute Radiation Sickness

Russian University of Friendship of Peoples Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Contact person: N.N. Omelchuk, e-mail: kkld-fpkmr-nom@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the role of binding of corticosteroids to blood plasma proteins in the mechanism of influence of the radioprotector RS-11 on the function of the adrenal cortex in irradiated animals.

Material and methods: The experiments were carried out on 30 male chinchilla rabbits weighing 2.5–3.0 kg. The first series of experiments is aimed at studying the reaction of the adrenal cortex and the processes of protein-steroid interaction after the administration of PC-11 to intact animals; in the second series – the same indicators in animals irradiated during the prophylactic administration of RS-11. The total content of 11-hydroxycorticosteroids (11-OKS) in blood plasma was determined by the fluorometric method of Guillemain et al in the author's modification. The amount of free corticosteroids was determined by the difference in their content in whole plasma and in its protein fraction after separation on Sephadex G-25. Binding capacity of corticosteroid binding globulin (CSBG) was determined by gel filtration De Moor et al. in the author's modification. Statistical analysis of the study results was carried out using the Student–Fisher method.

Results: In the group of intact rabbits under conditions of administration of PC-11, the reaction of the adrenal cortex after 2.5–3 hours was significantly higher compared to control animals. The increase in the free fraction of the hormone with the introduction of the radioprotector

RS-11 during this period is associated with an increase in the total level of 11-OXS, since the binding ability of CSBG did not change. In the group of irradiated rabbits, 2.5–3 hours after irradiation, the administration of PC-11 also led to a significant increase in the total content of 11-OXS in the blood compared to the initial data. At the height of radiation sickness on the 4th day, RS-11 protected rabbits showed a significantly smaller decrease in the binding capacity of CSBG than control animals, and the total content of 11-OXS was higher than in the control. The level of free hormone on the 4th day was sharply reduced (8 % of the total 11-OXS content versus 41 % in the control). On the 8th day of radiation sickness, free 11-OXS in protected RS-11 and control rabbits was practically absent, however, in protected animals, the binding capacity of CSBG was 2 times higher than in control animals.

Conclusions: The influence of the radioprotector RS-11 leads in the first hours to an increase in the total concentration of 11-OX in the blood plasma and to an increase in the amount of free hormone in intact animals. The binding capacity does not change. Prophylactic administration of RS-11 inhibits, at the height of radiation sickness, the decrease in the binding capacity of CSBG in the blood plasma, and as a result, the increase in the level of free physiologically active hormone at a higher overall level of hormones in the blood. In the mechanism for reducing post-radiation hypercortisolism under conditions of protection with the drug RS-11, the main significance is the lesser degree of disruption of the binding ability of CSBG, and not a change in the overall level of hormones in the blood.

Keywords: acute radiation sickness, protein-steroid interaction, corticosteroids, hypercortisolism, chemical radioprotectors, RS-11

For citation: Omelchuk NN. The Significance of Corticosteroid Binding to Plasma Proteins in the Mechanism of the Effect of the Radioprotector RS-11 on the Function of the Adrenal Cortex in Acute Radiation Sickness. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):8–12. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-8-12

Введение

В настоящее время все острее стоит проблема реализации мероприятий, обеспечивающих радиационную безопасность населения. Актуальным является проведение комплексных радиобиологических исследований, посвященных радиорезистентным свойствам противолучевых средств, в частности химических радиопротекторов. Первоначальным этапом экспериментальной проверки эффективности химических радиопротекторов является анализ данных, полученных в экспериментах на облученных животных, которые служат экспериментальной основой для клинических исследований с целью оценки радиорезистентных свойств химических радиопротекторов для организма человека. Механизмы и закономерности действия химических радиопротекторов необходимо анализировать с позиции системного подхода, учитывающего сложный комплекс патологических реакций различных систем организма. В патогенезе острого лучевого синдрома важную роль играет гипофизарно-надпочечниковая система [1]. Поэтому анализ изменений функционального состояния коры надпочечников, в частности динамики белково-стероидного взаимодействия в плазме крови облученных животных в условиях действия химических радиопротекторов позволяет определить ее роль в процессах восстановления радиочувствительных тканей и прогноз исхода лучевой болезни. Комплексные экспериментальные исследования с целью оценки профилактической эффективности химических радиопротекторов на животных являются надежной экспериментальной основой для дальнейших клинических испытаний влияния радиопротекторов на организм человека.

В отечественной радиобиологии к настоящему времени создана теоретическая основа, в которой представлены различные классификации и фармакологические свойства противолучевых средств [2–4]. Радиобиологические концепции противолучевых средств, а также место и роль химических радиопротекторов отражены и в зарубежных работах [5, 6]. Известно, что химические радиопротекторы, помимо стимулирующего воздействия на систему гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников, способны предупреждать при профилактическом введении развитие вторичной реакции коры надпочечников в разгаре лучевой болезни. Однако этот вывод был сделан на основании общего содержания кортикостероидов в крови или косвенных показателей функции коры надпочечников [7].

Научные данные о влиянии радиопротекторов на процессы взаимодействия кортикостероидов с белками плазмы крови отсутствуют. Явления гиперкортицизма при острой лучевой болезни объясняются не только повышением общего уровня кортикоидов в крови, но прежде всего нарушением процессов связывания гормонов с белками плазмы, следствием чего является повышение активной фракции гормонов в разгар заболевания [8, 9].

Целью настоящего исследования является изучение влияния радиопротектора РС-11 в радиозащитных дозах на уровень свободных кортикостероидов в крови intactных и облученных животных, а также на связывающую способность кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ) плазмы крови.

Материал и методы

Исследования проведены на 30 кроликах-самцах породы шиншилла с массой тела 2,5–3,0 кг. В первой серии изучали реакцию коры надпочечников и процессы связывания их с белками плазмы крови после введения РС-11 intactным животным; во второй серии – те же показатели у облученных животных при профилактическом введении РС-11. Все животные были предварительно адаптированы к условиям эксперимента. Кроликов облучали totally γ -излучением в дозе 8 Гр при средней мощности дозы 5,75 Гр/мин, что вызывало острую лучевую болезнь IV степени тяжести. Препарат РС-11 (хитозана битартрат – аналог РС-10, но с меньшей средней молекулярной массой) кроликам вводили из расчета 2–7 мг/кг; контрольным животным вводили равный объем физиологического раствора.

Для изучения влияния радиопротектора РС-11 на белкостероидное взаимодействие у intactных кроликов определяли общее содержание 11-ОКС до и через 1, 2, 3, 6 и 24 ч после введения РС-11. Свободные и связанные с белками 11-ОКС, связывающую способность КСГ определяли до и через 2,5–3 ч (в момент максимального подъема общего уровня 11-ОКС). У облученных животных, защищенных РС-11, определяли общее содержание 11-ОКС до и через 2,5–3 ч, 4, 8 сут после облучения. Кроме того, через 2,5–3 ч, на 4-е и 8-е сут определяли свободные 11-ОКС, связывающую способность КСГ.

Общее содержание 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови определяли флуорометрическим методом Guillemain et al в авторской модификации. Количество свободных кортикостероидов вычисляли по разнице содержания их в цельной плазме и в ее белковой фракции после разделения на сефадексе G-25. Связыва-

Таблица 1

Изменение общего содержания 11-ОКС у интактных кроликов после введения РС-11
Change in total 11-OXS in intact rabbits after administration of RS-11

Группа кроликов	показатели	Общее содержание 11-ОКС, мкг/100мл					
		До введения	После введения (часы)				
			1	2	3	6	24
КГ (введение физ. раствора)	$M \pm m$	$8,2 \pm 1,5$	$9,6 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,7$	$9,1 \pm 1,0$	$8,0 \pm 0,9$	$6,7 \pm 0,8$
	n	3	3	3	3	3	3
	p		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Опытные (введение РС-11)	$M \pm m$	$6,9 \pm 1,0$	$13,6 \pm 0,7$	$18,1 \pm 2,3$	$17,7 \pm 1,5$	$11,5 \pm 1,1$	$8,5 \pm 1,2$
	n	5	5	5	5	5	5
	p	–	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,05$
p_1		–	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$\leq 0,05$	$> 0,05$

Примечание: p – критерий существенности различий у животных каждой группы по сравнению с исходным показателем. p_1 – то же у животных между контрольной и опытной группами

ющую способность КСГ определяли гель-фильтрацией De Moor et al в авторской модификации [8].

Статистический анализ результатов исследования проводился по методу Стьюдента–Фишера. Достоверными являлись различия при $p < 0,05$ и меньше.

Результаты и обсуждение

Введение препарата РС-11 интактным кроликам приводило к увеличению общего содержания 11-ОКС в крови через 1, 2 и 3 ч с максимумом через 2,5–3 ч, оставаясь через 6 ч еще достоверно выше исходного уровня ($p < 0,05$). На первые сутки наблюдалась нормализация общего уровня (табл. 1).

Изучение влияния радиопротектора РС-11 на фракционный состав 11-ОКС, связывающую способность КСГ в крови интактных кроликов показало, что в момент максимальной выраженности реакции после введения РС-11 общее содержание 11-ОКС в крови интактных кроликов через 2,5–3 ч увеличивалось с $6,9 \pm 1,1$ до $17,7 \pm 1,5$ мкг/100мл ($p < 0,001$) (табл. 2).

Уровень свободных кортикостероидов достигал $4,1 \pm 0,4$ мкг/100 мл, что составляет 23,2 % от общего количества 11-ОКС, тогда как в норме у кроликов свободные кортикостероиды практически отсутствуют. Содержание связанных с белками плазмы 11-ОКС достоверно увеличивалось до $13,4 \pm 1,2$ мкг/100 мл ($p < 0,01$). Связывающая способность КСГ после введения РС-11 не изменялась ($13,2 \pm 0,8$ и $13,6 \pm 0,9$ мкг/100 мл соответственно). В контрольной группе интактных животных введение физиологического раствора не вызывало изменений ни в концентрации кортикостероидов, ни в связывающей способности КСГ.

Таким образом, у интактных кроликов в условиях введения РС-11 реакция коры надпочечников через 2,5–3 ч была более выраженной по сравнению с контрольными животными. Повышение свободной фракции гормона при введении радиопротектора РС-11 в этот период связано с повышением общего уровня 11-ОКС, так как связывающая способность КСГ при этом не изменялась.

Таблица 2

Влияние РС-11 на фракционный состав 11-ОКС и связывающую способность КСГ в крови интактных кроликов
Effect of RS-11 on the fractional composition of 11-OXS and binding the ability of CSG in the blood of intact rabbit

Группа кроликов	Статистические показатели	До начала опыта				Через 2,5–3 ч после начала опыта					
		Общий уровень гормона, мкг/100 мл	Свободный гормон		Связанный гормон, мкг/100мл	Связывающая способность КСГ, мкг/100 мл	Общий уровень гормона, мкг/100 мл	Свободный гормон		Связанный гормон, мкг/100 мл	Связывающая способность КСГ, мкг/100 мл
			мкг/100 мл	%				мкг/100 мл	%		
Опытная (введение РС-11)	M	6,9	Практически отсутствует		6,9	13,2	17,7	4,1	23,2	13,4	13,6
	m	1,1			1,0	0,8	1,5	0,4		1,2	0,9
	n	5			5	5	5	5		5	5
	p						$< 0,001$	$< 0,01$		$< 0,01$	$> 0,05$
КГ (введение физ. раствора)	M	8,2	Практически отсутствует		8,2	15,4	7,0	Практически отсутствует		9,3	14,0
	m	1,5			1,5	1,3	1,2			1,4	1,0
	n	3			3	3	3			3	3
	p						$> 0,05$			$> 0,05$	$> 0,05$
p_1							$< 0,01$			$< 0,05$	$> 0,05$

Примечание: p – критерий существенности различий у животных каждой группы по сравнению с исходным показателем. p_1 – то же у животных между контрольной и опытной группами

Во второй серии экспериментов на облученных опытных животных, как видно из табл. 3, через 2,5–3 ч после облучения введение РС-11 также приводило к повышению общего содержания 11-ОКС в крови до $14,7 \pm 0,7$ мкг/100 мл, что достоверно выше по сравнению с исходными данными ($7,6 \pm 0,9$ мкг/100 мл, $p < 0,001$). Уровень свободной фракции гормона был равен $3,0 \pm 0,5$ мкг/100 мл, что составляло 20,4 % от общего содержания 11-ОКС ($p < 0,05$).

В крови контрольных облученных кроликов общее содержание 11-ОКС также достоверно увеличивалось с $8,8 \pm 1,0$ до $11,9 \pm 0,8$ мкг/100 мл ($p < 0,05$). Уровень свободного гормона был равен $1,9 \pm 0,4$ мкг/100 мл, что составляло 15,9 % от общего уровня кортикостероидов в крови, в то время как в норме эта фракция практически отсутствовала.

Появление свободной фракции гормона в первые часы после облучения у кроликов обеих групп обусловлено повышением общего уровня 11-ОКС, так как связывающая способность КСГ при этом не изменялась. У контрольных животных она составляла $14,8 \pm 1,0$ мкг/100 мл против $15,5 \pm 1,1$ мкг/100 мл в норме, а у животных, защищенных РС-11, $15,0 \pm 0,9$ мкг/100 мл против $15,2 \pm 0,7$ мкг/100 мл до облучения ($p > 0,05$).

В разгар лучевой болезни на 4-е сут после облучения у защищенных РС-11 животных общий уровень гормона оставался в пределах нормы, составляя $8,5 \pm 1,0$ мкг/100 мл, а у контрольных кроликов достоверно снижался до $6,0 \pm 0,4$ мкг/100 мл ($p < 0,05$). У защищенных РС-11 уровень свободной фракции 11-ОКС был достоверно ниже, чем в контроле – $0,9 \pm 0,5$ мкг/100 мл, $p < 0,01$, составляя лишь 8 % от общего уровня 11-ОКС. При этом свободная фракция выявлялась только у 1 из 8 обследованных в этот срок кроликов. У контрольных кроликов в этот период уровень свободной фракции был равен $2,46 \pm 0,2$ мкг/100 мл, составляя 41 % от общего уровня, причем свободная фракция 11-ОКС определялась у всех обследованных кроликов. Связывающая способность КСГ у защищенных РС-11 кроликов в этот период опыта также была снижена по сравнению с нормальными значениями ($11,3 \pm 0,9$ и $15,2 \pm 0,9$ мкг/100 мл

соответственно, $p < 0,05$). Однако показатель связывающей способности у защищенных РС-11 кроликов был достоверно выше, чем у контрольных животных ($5,3 \pm 0,7$ мкг/100 мл, $p_1 < 0,001$), у которых на 4-е сут лучевой болезни связывающая способность КСГ резко снижалась по сравнению с нормой ($p < 0,001$).

На 8-е сут острой лучевой болезни у защищенных животных общий уровень 11-ОКС также не отличался от нормы – $9,0 \pm 0,9$ мкг/100 мл, будучи выше, чем в контроле ($5,5 \pm 0,6$ мкг/100 мл, $p_1 < 0,001$). При этом у контрольных животных общий уровень 11-ОКС в этот срок лучевой болезни оставался сниженным по сравнению с исходной величиной ($5,5 \pm 0,6$ мкг/100 мл, $p < 0,05$). Связывающая способность КСГ у контрольных кроликов продолжала оставаться низкой ($6,7 \pm 0,9$ мкг/100 мл; $p < 0,001$), а у защищенных не отличалась от нормальных значений и с большой достоверностью превышала показатели у облученных контрольных животных, составляя $13,4 \pm 1,0$ мкг/100 мл ($p < 0,001$).

Таким образом, у защищенных РС-11 кроликов в разгар лучевой болезни наблюдалось достоверно меньшее снижение связывающей способности КСГ, чем у контрольных животных. Общее содержание 11-ОКС у защищенных РС-11 животных в эти сроки было выше, чем в контроле, а уровень свободного гормона на 4-е сут резко снижен (8 % от общего содержания 11-ОКС против 41 % в контроле). На 8-е сут лучевой болезни свободные 11-ОКС у защищенных РС-11 и контрольных кроликов практически отсутствовали, однако у защищенных животных связывающая способность КСГ была в 2 раза выше, чем у контрольных, у которых любые стрессорные воздействия на фоне сниженной связывающей способности КСГ могли привести к появлению значительных количеств свободных 11-ОКС. Профилактическое введение животным радиопротектора РС-11 приводило к снижению уровня свободного гормона и вследствие этого – к уменьшению гиперкортицизма, повышая резервные возможности связывающей способности КСГ в разгар лучевой болезни.

Результаты проведенного исследования позволили выявить механизмы радиозащитного действия радио-

Таблица 3

Влияние профилактического введения РС-11 на общее содержание 11-ОКС, свободный гормон и связывающую способность КСГ у облученных кроликов

Effect of prophylactic RS-11 administration on total 11-OXS content, free hormone and binding ability of CSH in irradiated rabbits

Группа кроликов	Показатели	До облучения, мкг/100 мл		После облучения, мкг/100 мл											
		Общий уровень гормона	Связывающая способность КСГ	2,5 ч				4-е сут				8-е сут			
				Связывающая способность КСГ	Общий уровень гормона	Свободный гормон		Связывающая способность КСГ,	Общий уровень гормона,	Свободный гормон		Связывающая способность КСГ	Общий уровень гормона,	Свободный гормон	
						мкг/100 мл	%			мкг/100 мл	%			мкг/100 мл	%
Защищенные РС-11	M	7,6	15,2	15,0	14,7	3,0	20,4	11,3	8,5	0,9	8	13,4	9,0	практически отсутствуют	
	m	0,9	0,7	0,9	0,7	0,5		0,9	1,0	0,5		1,0	0,9		
	n	8	8				8	8	8			8	8		
	p			> 0,05	< 0,001	< 0,05		< 0,05	> 0,05	> 0,05		> 0,05	> 0,05		
КГ	M	8,8	15,5	14,8	11,9	1,9	15,9	5,3	6,0	2,46	41	6,7	5,5		
	m	1,0	1,1	1,0	0,8	0,4		0,7	0,4	0,2		0,9	0,6		
	n	5	5	5	5	5		5	5	5		5	5		
	p			> 0,05	< 0,05	< 0,05		< 0,001	< 0,05			< 0,001	< 0,05		
p.				> 0,05	< 0,05			< 0,001	< 0,05	< 0,01		< 0,001	< 0,001		

Примечание: p – критерий существенности различий между соответствующими показателями у животных до и после облучения; p_1 – то же у контрольных и защищенных РС-11

протектора РС-11 в контексте изучения его радиорезистентных свойств, оказывающих влияние на изменение связывания кортикостероидов с белками плазмы крови в патогенезе острой лучевой болезни. Ряд исследований посвящен противолучевым свойствам радиопротектора РС-11, которые показали его высокую противолучевую активность и 100 %-ую выживаемость животных, подвергшихся облучению в смертельных дозах, при его профилактическом введении [10]. Однако анализ механизмов противолучевого действия радиопротектора РС-11 проводился без учета его влияния на процессы белковостероидного взаимодействия в плазме крови облученных животных. Результаты данных экспериментов позволили выявить ряд закономерностей белковостероидного взаимодействия в патогенезе острой лучевой болезни на модели резистентности облученных животных в условиях действия радиопротектора РС-11, что имеет практическое значение для оценки его профилактической эффективности и дальнейших клинических исследований.

Заключение

Результаты, полученные в данной серии экспериментов, позволили сделать выводы о значении связывания

кортикостероидов с белками плазмы крови в механизме влияния радиопротектора РС-11 на функцию коры надпочечников при острой лучевой болезни. Влияние радиопротектора РС-11 приводит в первые часы к повышению общей концентрации 11-ОКС плазмы крови и к увеличению количества свободного гормона у интактных животных. Связывающая способность КСГ при этом не изменяется. Профилактическое введение РС-11 облученным животным тормозит в разгар лучевой болезни снижение связывающей способности КСГ плазмы крови, а вследствие этого и повышение уровня свободного физиологически активного гормона при более высоком общем уровне гормонов в крови. В механизме уменьшения пострadiационного гиперкортицизма в условиях защиты препаратом РС-11 основное значение имеет меньшая степень нарушения связывающей способности КСГ, а не изменение общего уровня гормонов в крови.

Полученные выводы позволяют расширить научные знания о противолучевых свойствах радиопротектора РС-11 в контексте анализа его влияния на изменение связывания кортикостероидов с белками плазмы крови в патогенезе острой лучевой болезни, что демонстрирует ценность данных экспериментов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Лебеза В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины: Учебное пособие. СПб.: ООО Издательство ФОЛИАНТ, 2012. 232 с.
2. Рождественский Л.М. Прошлое и будущее радиобиологии противолучевых средств в Институте биофизики Минздрава СССР. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61. № 5. С. 80-89.
3. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Том 60, № 3. С. 290-300.
4. Хабриев Р.У., Мингазова Э.Н., Сидоров В.В., Гуреев С.А., Юсупова М.М. Биосовместимые препараты-протекторы против воздействия радиации: современный взгляд на проблему // Ремедиум. 2021. № 4. С. 3-8.
5. Kuruba V., Gollapalli P. Natural radioprotectors and their impact on cancer drug discovery. J. Radiation oncology. 2019; 36 (4): 265-275. DOI: 10.3857/roj.2018.00381.
6. Kashiwakura I. Overview of radiation-protective agent research and prospects for the future. Jpn J. Health Physics. 2017; 52 (4): 285-295. DOI: 10.5453/jhps.52.285.
7. Борисова Л.Я. Влияние радиозащитных веществ на раннюю лучевую реакцию гипоталамо-адренальной системы // Радиобиология. 1969. Т. 9. № 2. С. 246-248. PMID: 5343951.
8. Омелчук Н.Н. Анализ нарушения кортикостероидов с белками плазмы крови в патогенезе острой лучевой болезни // Радиация и риск. 2022. Т. 31. № 3. С.131-138. DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-3-131-138.
9. Омелчук Н.Н. Связывающая способность кортикостероидсвязывающего глобулина плазмы крови как механизм повышения свободной фракции гормона в патогенезе острой лучевой болезни // Радиация и риск. 2022. Том 31. № 3. С.139-146. DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-3-139-146.
10. Чернов Г.А., Евдаков В.П., Кабанов В.А. Противолучевой эффект ионных полимеров. Избранные материалы «Бюллетень радиационной медицины» / Под ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. Т. II. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 607-619.

REFERENCES

1. Grebenyuk A.N., Strelova O.Yu., Lebez V.I., Stepanova E.N. Osnovy radiobiologii i radiacionnoy mediciny = Fundamentals of radiobiology and radiation medicine: Textbook. SPb.: OOO Izdatelstvo FOLIANT, 2012. 232 p. (In Russ.).
2. Rozhdzhestvenskiy L.M. Past and future of radiobiology of anti-radiation agents at the Institute of Biophysics of the USSR Ministry of Health. FSBI State Scientific Center FMBC named after. A.I. Burnazyana FMBA of Russia. Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost = Medical radiology and radiation safety. 2016; 5: 80-89 (In Russ.).
3. Rozhdzhestvenskiy L.M. Problems of developing domestic anti-radiation agents during a crisis period: searching for current development directions. Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation biology. Radioecology. 2020; 60(3): 290-300 (In Russ.).
4. Khabriev R.U., Mingazova E.N., Sidorov V.V., Gureev S.A., Yusupova M.M. Biocompatible drugs-protectors against radiation exposure: a modern view of the problem. Remedium = Remedium. 2021; 4: 3-8 (In Russ.).
5. Kuruba V., Gollapalli P. Natural radioprotectors and their impact on cancer drug discovery. J. Radiation oncology. 2019; 36(4): 265-275. DOI: 10.3857/roj.2018.00381.
6. Kashiwakura I. Overview of radiation-protective agent research and prospects for the future. Jpn J. Health Physics. 2017; 52 (4): 285-295. DOI: 10.5453/jhps.52.285.
7. Borisova L.Ya. The influence of radioprotective substances on the early radiation reaction of the pituitary-adrenal system. Radiobiologiya = Radiobiology. 1969; 9 (2): 246-248 (In Russ.). PMID: 5343951.
8. Omelchuk N.N. Analysis of the disturbance of corticosteroids with blood plasma proteins in the pathogenesis of acute radiation sickness. Radiaciya i risk = Radiation and risk. 2022; 31(3): 131-138 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-3-131-138.
9. Omelchuk N.N. The binding capacity of corticosteroid-binding globulin in blood plasma as a mechanism for increasing the free fraction of the hormone in the pathogenesis of acute radiation sickness. Radiaciya i risk = Radiation and risk. 2022; 31(3): 139-146 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-3-139-146.
10. Chernov G.A., Evdakov V.P., Kabanov V.A. Anti-radiation effect of ionic polymers. Selected materials from the Bulletin of Radiation Medicine / Ed. L.A. Ilyin and A.S. Samoilova. T. II. M.: FGBU GNC FMBC im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii. Izbrannyye materialy «Byulletenya radiacionnoy mediciny» = Institution State Scientific Center FMBC named after. A.I. Burnazyana FMBA of Russia, 2016. P. 607-619 (In Russ.).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с одним автором.

Поступила: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.

В.С. Никифоров^{1,2}, В.А. Кривошапов¹, Н.В. Старцев¹

ЕДИНАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА УРАЛЬСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ ФМБА РОССИИ

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск

² Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Владислав Сергеевич Никифоров, e-mail: nikiforovvs@urcrm.ru, nikiforovx@mail.ru

РЕФЕРАТ

За многолетний период деятельности ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России накоплена большая научная информация о действии радиации на организм человека в различных областях знаний от генетики и молекулярной биологии до радиационной эпидемиологии. Для оптимизации использования многочисленных регистров и баз данных в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины и обеспечения возможности проведения междисциплинарных исследований была создана Единая информационная система, которая состоит из двух частей: комплекса «REGISTR» и комплекса «Хранилище».

Создание комплекса «Хранилище» позволяет обеспечить сохранность научных данных, получаемых в подразделениях Центра, а также методов/методик их получения. Развитие комплекса «REGISTR», создание в нем новых функциональных возможностей позволило существенно повысить использование информационных ресурсов, что позволяет обеспечивать стратегическое планирование новых исследований.

В статье подробно рассмотрены основные функциональные возможности Единой информационной системы. Описана техническая сторона реализации комплекса «REGISTR». Представлен пример применения «Конструктора выборок» для планирования исследования, выполняемого в лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России.

Ключевые слова: единая информационная система, комплекс «REGISTR», комплекс «Хранилище», защита персональных данных, перспективы развития комплекса «REGISTR»

Для цитирования: Никифоров В.С., Кривошапов В.А., Старцев Н.В. Единая информационная система Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 13–19. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-13-19

V.S. Nikiforov^{1,2}, V.A. Krivoshchapov¹, N.V. Startsev¹

Unified Information System of The URCRM of FMBA of Russia

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: V.S. Nikiforov, e-mail: nikiforovvs@urcrm.ru, nikiforovx@mail.ru

ABSTRACT

A great amount of scientific information on the effect of radiation on the human body in various fields of knowledge from genetics and molecular biology to radiation epidemiology has been accumulated over a long-term period of activity of the URCRM of the FMBA of Russia. To get the best out of the use of numerous registers and databases maintained in the URCRM and to make interdisciplinary research possible, a Unified Information System was created, which consists of two parts: information complex REGISTR and complex Storage.

The creation of the Storage complex makes it possible to ensure the safety of scientific data obtained in the departments of the URCRM, as well as methods/techniques elaborated to obtain them. The development of the REGISTR complex, the creation of new functionality in it, have significantly increased the use of information resources, which allows for strategic planning of new research.

The paper describes in detail the basic functionality of the Unified Information System. The technical aspect of the usage of the REGISTR complex is presented. An example of the use of the Selections Constructor for planning of the study performed in the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology of the URCRM of the FMBA of Russia is given.

Keywords: unified information system, the REGISTER complex, the Storage complex, personal data protection, prospects for the development of the REGISTER complex

For citation: Nikiforov VS, Krivoshchapov VA, Startsev NV. Unified Information System of The URCRM of FMBA of Russia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):13–19. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-13-19

Введение

В ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России» (УНПЦ РМ) с 1955 г. осуществляется медицинское наблюдение и лечение людей, подвергшихся низкоинтенсивному радиационному воздействию в результате инцидентов на ПО «Маяк» (сброс радиоактивных отходов в реку Течу, взрыв хранилища радиоактивных отходов с образованием Восточно-Уральского радиоактивного следа — ВУРС-Са) [1, 2].

За многолетний период деятельности Центра накоплена большая научная информация о действии радиации на организм человека в различных областях знаний от генетики и молекулярной биологии до радиационной эпидемиологии. Информация хранится в проблемно-ориентированных базах данных (БД) или регистрах, которые создаются и сопровождаются подразделениями Центра. Для оптимизации использования многочисленных регистров и БД в УНПЦ РМ и обеспечения возможности проведения интеграционных исследований был создан справочно-информационный комплекс «REGISTR» [3].

Программный комплекс «REGISTR» представляет собой совокупность программно-технических средств в виде выделенного виртуального сервера на баз ОС Linux Debian, где выполняются SQL-сервер базы данных (PostgreSQL), веб-сервер (lighttpd) и веб-приложение «REGISTR».

Первая реализация комплекса «REGISTR» имела следующие возможности:

1. Обеспечение идентификации лиц, наблюдаемых в УНПЦ РМ ФМБА России;
2. Предоставление информации (как на отдельного индивида, так и на группу лиц) о жизненном статусе, факте облучения, наличии восстановленной дозы облучения, доступности информации в существующих проблемно-ориентированных БД и регистрах.

Практическое использование комплекса «REGISTR» выявило необходимость расширения его функциональных возможностей. Что, в свою очередь, привело к трансформации комплекса «REGISTR» в Единую информационную систему (ЕИС) УНПЦ РМ. Настоящая статья посвящена описанию новых функциональных возможностей ЕИС, а также продемонстрированы результаты ее применения.

Функциональные возможности

Единой информационной системы

ЕИС УНПЦ РМ состоит из двух частей: комплекса «REGISTR» и комплекса «Хранилище». Задачей комплекса «REGISTR» является информационная поддержка научных исследований. Задачей комплекса «Хранилище» является обеспечение сохранности научных данных, получаемых в подразделениях Центра, а, также методов/методик их получения.

Созданный комплекс «Хранилище» представляет собой файл-сервер для хранения результатов работы лабораторий и отделов УНПЦ РМ и настроен на базе виртуальной машины под управлением операционной системы Linux. У каждой лаборатории/отдела Центра на сервере создана отдельная сетевая папка. Доступ к ней разрешен только администратору данного подразделения, что исключает возможность случайного удаления или перезаписи информации другими лицами. В папке подразделения предлагается сохранять не только сами файлы с данными, но и управляющие программы, описания методов работы с ними, методики получения результатов, а также другую критически важ-

ную информацию, требующую периодического резервирования.

Главный администратор ЕИС контролирует файловую структуру комплекса «Хранилище» и осуществляет резервное копирование данных всех подразделений Центра одновременно. Предусмотрено два режима копирования – ручной или автоматический (по расписанию).

Существенной модернизации подвергся комплекс «REGISTR». Из него убрали возможность идентификации лиц, наблюдаемых в УНПЦ РМ. Функция регистрации нового пациента (присвоение ему идентификационного номера, SN) и ввод его персональной информации осталась только в БД «Человек», так же, как и организация ежегодной актуализации персональной информации. Защита персональной информации осуществляется администратором БД «Человек».

Однако были реализованы две более существенные функции: а) возможность самим подразделениям пополнять или создавать новые БД и регистры; б) создание пользователем списка искомых людей (выборки) для оценки возможности их обследования.

Первая функция – возможность пополнения существующих регистров (добавление новых SN), или создание новых регистров, что предоставляется только администратору подразделения. Администратор подразделения после входа в систему «REGISTR» с указанием логина и пароля получает дополнительные возможности: управления регистрами своего подразделения (добавление новых регистров, редактирование существующих и удаление не нужных). Редактирование регистра подразумевает возможность изменения его названия, пополнения его новыми данными или замены всех старых данных на новые.

На рис. 1 представлен пример пополнения комплекса «REGISTR» администратором лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии (МКРБ) новой базой данных «Oncology». БД «Oncology» содержит в себе сведения о 487 хронически облученных лицах, имеющих в анамнезе злокачественные новообразования, биологический материал (в данном случае речь идет о клетках венозной крови) которых содержится в Банке тканей лаборатории МКРБ Центра. Количество загруженных системных номеров мгновенно отображается при формировании нового регистра (рис. 1(1)). При добавлении идентификационных номеров, SN, происходит определение наличия указанных SN в БД «Человек», количество людей также отображается в системе (рис. 1(2)). В примере умышленно были добавлены 2 SN–165218 и 137945, которые отсутствуют в БД «Человек». Реакция системы представлена – номера не добавлены (рисунок 1(3)). В случае реального необнаружения системных номеров, которые планируют добавить, администратор подразделения обращается к системному администратору БД «Человек» и устраняет разночтения.

Для реализации данного процесса был разработан набор специальных программ в виде управляющего скрипта-приложения, автоматизирующего работу набора системных утилит, программ и скриптов. В качестве операционной системы (ОС) была выбрана свободно распространяемая ОС GNU/Linux (дистрибутив Debian 11).

Вторая функция – самостоятельное создание выборок – дает возможность исследователям активно принимать участие в процесс приглашения пациентов в клинику УНПЦ РМ. Это поможет улучшить организацию проспективных исследований и наблюдений за состоянием здоровья облученных лиц, что в свою очередь позволит своевременно и в необходимом объеме оказывать облученным лицам медицинскую помощь.

Данные по группам измерений

Лаборатории и отделы

- Молекулярно-клеточной радиобиологии
 - Trepanobiopsy (Кол-во людей: 201)
 - SNP (Кол-во людей: 1085)
 - Apoptosis A (Кол-во людей: 363)
 - Apoptosis T (Кол-во людей: 421)
 - Bank (Кол-во людей: 4191)
 - Immunology (Кол-во людей: 814)
 - TCR (Кол-во людей: 219)
 - Expression (Кол-во людей: 487)
 - T-helpers (Кол-во людей: 417)
 - Личность (Кол-во людей: 0)
- Экологической патофизиологии
- Биофизическая
- БД «Человек»
- Радикационной генетики
- Эпидемиологическая

1. Oncology Кол-во людей: 487

Oncology

Список измеренных людей:

7140, 8313, 9475, 10214, 12042, 13512, 13693, 16171, 17207, 18945, 19000, 20212, 55862, 57623, 58044, 58509, 58584, 61850, 63515, 63637, 63909, 65012, 65954, 66726, 67269, 87895, 88344, 89317, 91723, 91967, 92520, 93342, 93430, 95434, 95706, 96537, 97928, 98278, 585, 109500, 109751, 112179, 115154, 116214, 116249, 117297, 119291, 120128, 120432, 12135, 138139, 138321, 138549, 139818, 139893, 140030, 140194, 140360, 140510, 140746, 141262, 14550, 154549, 155570, 156097, 156125, 157437, 157638, 158233, 158694, 159490, 160221, 160457, 16909, 193917, 194441, 196115, 196261, 196375, 197573, 198144, 198337, 200464, 201410, 201575, 20580, 210619, 210907, 211817, 213227, 213251, 213278, 213460, 214283, 214730, 214957, 215098, 21130, 257598, 257650, 258770, 262290, 268112, 273894, 294657, 302761, 304707, 309214, 313266, 31154, 341151, 341608, 346115, 348597, 350463, 360669, 363250, 366374, 366382, 370655, 373280, 37235, 425943, 439064.

2. Число измерений: 487

Полностью заменить следующим списком:

7140, 8313, 9475, 10214, 12042, 13512, 13693, 16171, 17207, 18945, 19000, 20212, 55862, 57623, 58044, 58509, 58584, 61850, 63515, 63637, 63909, 65012, 65954, 66726, 67269, 87895, 88344, 89317, 91723, 91967, 92520, 93342, 93430, 95434, 95706, 96537, 97928, 98278, 585, 109500, 109751, 112179, 115154, 116214, 116249, 117297, 119291, 120128, 120432, 12135, 138139, 138321, 138549, 139818, 139893, 140030, 140194, 140360, 140510, 140746, 141262, 14550, 154549, 155570, 156097, 156125, 157437, 157638, 158233, 158694, 159490, 160221, 160457, 16909, 193917, 194441, 196115, 196261, 196375, 197573, 198144, 198337, 200464, 201410, 201575, 20580, 210619, 210907, 211817, 213227, 213251, 213278, 213460, 214283, 214730, 214957, 215098, 21130, 257598, 257650, 258770, 262290, 268112, 273894, 294657, 302761, 304707, 309214, 313266, 31154, 341151, 341608, 346115, 348597, 350463, 360669, 363250, 366374, 366382, 370655, 373280, 37235, 425943, 439064.

3. Список SN, которые не были добавлены: 165218, 137945

Рис. 1. Пример пополнения комплекса «REGISTR» новой базой данных
Fig. 1. Example of replenishment of the «REGISTR» complex with a new database

Предусмотрено конструирование выборок по следующим параметрам (представлены на рис. 2):

1. Персональная информация
2. Статус
3. Контактная информация
4. Облучение
5. Проживание
6. Диагнозы
7. Диапазон доз облучения

Параметр «Персональная информация» позволяет осуществить поиск человека по заданным критериям, таким как пол, год рождения и национальность (тюркиты, славяне и прочие).

Параметр «Статус» предусматривает три градации: жив, умер (причина смерти установлена) и умер (причина смерти не установлена). Также предусмотрена возможность задать год/диапазон на который установлен жизненный статус.

Параметр «Контактная информация» позволяет выбрать лиц, давших информированное согласие и имеющих актуальный адрес проживания, либо номер телефона для связи. При этом важно отметить, что сама персональная информация не отображается, а указывается только факт ее наличия или отсутствия. Данный параметр является важным, поскольку позволяет пользователю осуществить запрос у администратора базы данных «Человек» с целью получения персональных

данных искомым людям. Данный этап сопровождается заполнением регламентированной документации о нераспространении персональных данных и сохранении их конфиденциальности. После этого пользователь получает персональную информацию, дающую возможность приглашать необходимых пациентов в клинику-диагностическое отделение УНПУЦ РМ с целью прохождения ими интересующих тестов или исследований.

Параметр «Облучения» позволяет осуществить поиск лиц с указанием их принадлежности к той или иной группе:

1. Облучены, доза не восстановлена;
2. Облучены, доза восстановлена;
3. Потомки облученных родителей (сами не облучались);
4. Ликвидаторы последствий аварии и их потомки;
5. Приехали после 1960 г. в населенные пункты, расположенные на побережье реки Течи или ВУРСА;
6. Возможно, были облучены, но информация о местах и сроках проживания не известна;
7. Потенциальный контроль.

В настоящее время сотрудниками эпидемиологической и биофизической лабораторий ведется уточнение когорты антенатально (*in utero*) облученных лиц. После его завершения «Конструктор выборок» пополнится идентификационными номерами и сведениями об этих

Конструктор выборки

Персональная информация ☐ Выбрать

Статус ☐ Поиск по статусу

Контактная информация ☐ Наличие информации

Облучение ☐ Включить в поиск группы обучения

Проживание ☐ Включить в поиск область проживания

Диагнозы ☐ Учитывать

Дозы на ККМ ☐ Учитывать дозы на ККМ

Дозы на мягкие ткани ☐ Учитывать дозы на мягкие ткани

Рис. 2. Вид экрана при активации вкладки «Конструктор выборки»
 Fig. 2. View of the screen when activating the «Selections constructor» tab

людях. Сейчас они относятся к группе «облученные, доза восстановлена».

Параметр «Проживание» позволяет выбрать на какой административной территории проживает человек на известный для него год статуса (Челябинская, Курганская и Свердловская области, или за их пределами).

Параметр «Диагнозы» позволяет включить/исключить в выборку лиц, у которых существуют/отсутствуют указанные пользователем диагнозы. Диагнозы могут быть указаны с применением двух кодов: МКБ-9 и МКБ-10. По МКБ-9 кодируется диагноз, установленный врачами клинического отделения УНПЦ РМ. Данный файл регулярно пополняется. В настоящее время в нем содержится 476 тыс. диагнозов (30 807 чел), установленных начиная с 1950 г. В регистре также существует архивная БД «ЕКР», диагнозы в которой закодированы по МКБ-10. Она была создана при работе Центра в Единой государственной системе контроля и учета индивидуальных доз облучения граждан Российской Федерации [3].

Параметр «Дозы» обеспечивает выбор по накопленной дозе и/или мощности дозы на красный костный мозг (ККМ) или мягкие ткани.

Важно отметить, что актуализация необходимой для выборки информации осуществляется в БД «Человек», которая своими средствами обеспечивает защиту персональных данных.

Реализация конструктора выборки

Для обеспечения работы системы поиска информации с использованием конструктора выборки были подготовлены дополнительные данные.

1. Информация о когорте Уральской когорте аварийно-облученного населения (УКАОН), актуализированная на март 2022 г. (файлы системы RDB с именем SUPER_mart_2022).
2. Информация о накопленной дозе и мощности дозы на красный костный мозг и мягкие ткани, содержащаяся в файлах с именами rbm_total и st_total.

Регулярное обновление информации в этих файлах входит в обязанности администратора БД «Человек». По запросу от эпидемиологической лаборатории УНПЦ РМ на обновление информации для когорты УКАОН администратор БД «Человек» фиксирует новое состояние когорты: SUPER_месяц_год, где месяц и год соответствуют дате фиксации когорты УКАОН. После проверки сотрудниками эпидемиологической лаборатории информации о когорте, данные копируются в специальную директорию, вместе с актуальными файлами, содержащими дозы на красный костный мозг и мягкие ткани (rbm_total и st_total), которые предоставляет биофизическая лаборатория Центра. Далее, эти данные импортируются в БД «Регистр» с помощью программного скрипта, при этом обновляются таблицы, содержащие признаки наличия облучения, накопленные дозы, установленные диагнозы и т.д.

Информация о дозах, необходимая для организации выборки, обновляется по мере обновления когорты УКАОН или при изменении модели для расчета доз. Для этого администратор БД «Человек» предоставляет в биофизическую лабораторию необходимую информацию для их расчета, формируя выборки по данным, полученным от сотрудников эпидемиологической лаборатории УНПЦ РМ.

Остальные параметры для вкладки «Конструктор выборки» обновляются администратором БД «Человек» еженедельно, вместе с основным набором данных системы «Регистр». Для этого специальная программа, используя утилиты системы управления БД RDB, формирует следующий набор данных:

- а) реестр людей, включенных в настоящее время в БД «Человек» в виде файлов reg (содержит информацию об идентификационных номерах, присвоенных каждому индивидууму, признак наличия у него облучения и жизненный статус с датой актуализации);
- б) информация об установленных диагнозах при обследовании пациента специалистами клиники УНПЦ РМ (файлы diagnoz_FIB) или врачами районных и городских поликлиник (файлы diagnoz_EKR) с датами установления этих диагнозов;

в) регистр УНПЦ РМ (файлы `registr_FIB`), который состоит суммарно из 22 столбцов и содержит информацию для организации выборок по таким параметрам как пол, дата рождения, национальность, статус, дата статуса, адрес проживания, наличие телефона, накопленной дозе и мощности дозы.

После чего, специальным программным скриптом эти данные загружаются в БД «Регистр». Следует отметить, что файлы с диагнозами, полученными из других медицинских учреждений (`diagnoz_EKR`), являются архивными и в настоящее время не обновляются.

Используя описанные выше данные и заданные пользователем параметры поиска, система «Регистр» подбирает подходящие данные людей из реестра и возвращает список их системных номеров. Для этого указанные параметры поиска преобразуются в запрос или серию запросов к базе данных на языке SQL, которые выполняются на стороне сервера.

Пример применения «Конструктора выборок»

Благодаря возможности самостоятельного создания различного рода выборок комплекс «REGISTR» стал оказывать помощь в стратегическом планировании новых научных работ, проводимых в УНПЦ РМ. Помимо этого, данная информационная система позволяет использовать результаты многолетних исследований Центра с целью проведения междисциплинарных работ.

Одним из таких исследований является оценка спектра вариантов последовательности генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) у хронически облученных лиц, которое проводится в рамках выполнения НИР сотрудниками молекулярно-клеточной радиобиологии УНПЦ РМ.

РМЖ является наиболее часто диагностируемым заболеванием во всем мире и занимает второе место среди причин смерти от рака среди женщин [4]. В связи с этим, разработка всех аспектов данной проблемы является чрезвычайно актуальной.



Сотрудниками эпидемиологической лаборатории было установлено, что избыточный относительный риск заболеваемости РМЖ имеет линейную зависимость от дозы и равен 2,39 на 1 Гр. Данные, полученные в работе [5], свидетельствуют о связи избыточного риска с фактом наличия РМЖ у родственников 1-й степени родства, а также наличия РМЖ или рака простаты у родственников 1-й степени родства. Не вызывает сомнений, что не только средовые, но и генетические факторы напрямую связаны с развитием РМЖ. На сегодняшний день описаны тысячи соматически приобретенных мутаций и изменений числа копий генов в геноме раковых клеток [6]. Совершенствование высокоинформативных технологий, таких как ПЦР-диагностика, секвенирование и их доступность для клинических исследований онкологических заболеваний оказывают большое значение для понимания механизмов реализации РМЖ.

Комплекс «REGISTR» позволяет осуществить поиск идентификационных номеров данных женщин для последующей проверки наличия их биологических образцов в «Банке тканей» лаборатории МКРБ.

На рис. 3 приведен пример создания запроса в «Конструкторе выборок» по следующим критериям:

1. Вкладка «Персональная информация»: пол – женский, интерес представляли все облученные женщины, независимо от года рождения и этнической принадлежности.
2. Вкладка «Статус»: поскольку было важно произвести поиск среди всех облученных людей, в расчет были взяты как живые, так и умершие лица.

3. Вкладка «Контактная информация»: в данном случае необходимости в наличии разрешения на предоставление информации и телефона нет.
4. Вкладка «Облучение»: поиск был осуществлен среди облученных людей, имеющих восстановленную дозу облучения ККМ.
5. Вкладка «Проживание»: поиск осуществлялся на всей территории наблюдения.
6. Вкладка «Диагнозы»: Наличие диагноза по МКБ-9 (кодировка 174), для МКБ-10 – (код C50). Это обеспечивает поиск по двум БД диагнозов.

Как видно из рис. 3, указанным параметрам запроса соответствует 187 SN. При этом никакая персональная информация при создании выборки не используется и не отображается. По результатам поиска пользователь может либо загрузить SN в файл (кнопка ) , либо скопировать их в буфер обмена (кнопка ).

Дальнейший поиск подразумевает работу с регистром «Банка тканей» лаборатории МКРБ для идентификации имеющихся в наличии образцов биологического материала (клетки периферической крови, сыворотка крови, нуклеиновые кислоты), которые могут быть использованы для молекулярно-генетических исследований.

В случае отсутствия биологического материала, дополнительно проводится проверка статуса пациента в комплексе «REGISTR» с целью приглашения его для прохождения обследования в клиническом отделении Центра. Пользователь заполняет запрос, адресованный системному администратору БД «Человек» УНПЦ РМ, на предоставление информации на искомых лиц, где дает обязательство о неразглашении их персональных данных. Соблюдая процедуры по защите персональной информации, системный администратор БД «Человек» предоставляет персональные данные на пациента (ФИО, номер телефона, адрес). Необходимо подчеркнуть, что персональная информация предоставляется лишь о тех лицах, которые дали персональное информированное согласие на ее использование.

Заключение

Для оптимизации использования многочисленных регистров/БД ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России и обеспечения возможности проведения интеграционных исследований была создана Единая информационная система, состоящая из двух частей: комплекс «Хранилище» и комплекса «REGISTR». Комплекс «Хранилище» обеспечивает сохранность научных данных, получаемых в подразделениях Центра. Комплекс «REGISTR» является инструментально-ресурсной базой, помогающей при стратегическом планировании новых интегральных исследований, проводимых в УНПЦ РМ. В комплексе «REGISTR» предусмотрено создание, обновление и пополнение регистров/БД, созданных/создаваемых в подразделениях Центра. Реализована возможность исследователям при планировании новых научных разработок оценить объем накопленных данных в подразделениях Центра, а также, при необходимости, организовать дополнительное обследование лиц, облученных в результате инцидентов/аварий на Южном Урале, и давших согласие на работу с их персональной информацией.

Основная идея развития ЕИС УНПЦ РМ состоит в полном самостоятельном обеспечении исследователей необходимой служебной информацией без обращения к системному администратору БД «Человек». Для ее реализации предусмотрена возможность пользователям вносить предложения на включение в систему дополнительных функциональных возможностей, улучшению

Конструктор выборки

Персональная информация

☒ Выбрать

Пол:

☒ Мужской
 ☒ Женский

Год рождения:

с по

Национальность:

☒ Тюркиты
 ☒ Славяне
 ☐ Прочие

Статус

☐ Поиск по статусу

Контактная информация

☐ Наличие информации

Облучение

☒ Включить в поиск группы обучения

Облучены, доза не восстановлена

☐

Облучены, доза восстановлена

☒

Потомки облученных

☐

Ликвидаторы и их потомки

☐

Приехали после 1960 года в НП по р. Теча или ВУРС

☐

Возможно были облучены, но информации о местах и сроках не известна

☐

Потенциальный контроль

☐

Проживание

☐ Включить в поиск область проживания

Диагнозы

☒ Учитывать

МКБ-9 (ФИБ)

☒ Наличие диагноза:

МКБ-10 (ЕКР)

☐ Отсутствие диагнозов:

Дозы на ККМ

☐ Учитывать дозы на ККМ

Дозы на мягкие ткани

☐ Учитывать дозы на мягкие ткани

Результат поиска

Общее кол-во: 187

Рис. 3. Поисковой запрос для поиска лиц с РМЖ при помощи вкладки «Конструктор выборки»
 Fig. 3. Search query to search for persons with breast cancer using the «Selections constructor» tab

интерфейса и т.п. На данный момент уже прорабатывается возможность организации доступа исследователей к архивным регистрам/БД. Так, уже в текущем году, при соблюдении Федерального закона от 27 июля 2006 г. №152-ФЗ «О персональных данных» и принятыми в соответствии с ним нормативными правовыми

актами, будет организован доступ исследователей к БД «Архив медицинской информации». БД «Архив медицинской информации» представляет собой отсканированную и проиндексированную информацию из амбулаторных карт и историй болезней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аклеева А.В. Челябинск: Книга, 2016. 390 с.
2. Восточно-Уральский радиоактивный след (сборник статей, посвященных последствиям аварии 1957 г. на ПО «Маяк») / Под ред. Аклеева А.В., Киселева М.Ф. Челябинск: Фрегат, 2012. 352 с.
3. Старцев Н.В., Шишкина Е.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Справочно-информационный комплекс REGISTR Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 1. С. 46-53.
4. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 // CAA Cancer Journal for Clinicians. 2014. V.64, No. 1. P. 9-29.
5. Крестинина Л.Ю., Микрюкова Л.Д., Шалагинов С.А., Силкин С.С., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. Риск заболеваемости раком молочной железы у аварийно-облученных лиц Южного Урала // Радиационная гигиена. 2021. Т.14, № 3. С. 69-79.
6. Nik-Zainal S., Davies H., Staaf J., et al. Landscape of Somatic Mutations in 560 Breast Cancer Whole-Genome Sequences // Nature. 2016. No. 534. P. 47-54.

REFERENCES

1. *Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Tечи* = Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Ed. Akleyev A.V. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. 400 p. (In Russ.).
2. *Vostochno-Uralskiy Radioaktivnyy Sled (Sbornik Statey, Posvyashchennykh Posledstviyam Avarii 1957 g. na PO «Mayak»)* = The East Ural Radioactive Trace (a Collection of Articles Devoted to the Consequences of the 1957 Accident at the Mayak Software). Ed. Akleyev A.V., Kiselev M.F. Chelyabinsk, Fregat Publ., 2012. 352 p. (In Russ.).
3. Startsev N.V., Shishkina E.A., Blinova E.A., Akleyev A.V. Reference And Information Complex Registr Of The Urals Research Center For Radiation Medicine Of The Fmba Of Russia. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;1:46-53 (In Russ.).
4. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer Statistics, 2014. CAA Cancer Journal for Clinicians. 2014;64;1:9-29.
5. Krestinina L.Yu., Mikryukova L.D., Shalaginov S.A., Silkin S.S., Epifanova S.B., Akleyev A.V. Breast cancer incidence risk in accidentally exposed persons of the Southern Urals. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2021;3;14:69-79 (In Russ.).
6. Nik-Zainal S., Davies H., Staaf J., et al. Landscape of Somatic Mutations in 560 Breast Cancer Whole-Genome Sequences. Nature. 2016;534:47-54.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.

А.А. Молоканов, Н.П. Поцяпун, Е.Ю. Максимова, Ю.Е. Квачева

СРАВНЕНИЕ РАДИАЦИОННОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ УРАНА НА ОСНОВЕ РАСЧЕТА ПО НОВЫМ БИОКИНЕТИЧЕСКИМ МОДЕЛЯМ МКРЗ

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

Контактное лицо: Андрей Алексеевич Молоканов, e-mail: andrei.molokanov@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Гармонизация и совершенствование системы нормирования внутреннего облучения персонала и основных требований к обеспечению радиационной безопасности с учетом применения новых международных требований и рекомендаций.

Материал и методы: Представлено сравнение радиационной и химической токсичности соединений урана, полученное на основе расчета уровней ингаляционного поступления и ожидаемой эффективной дозы (ОЭД) в зависимости от типов соединений F, M, F/M и M/S в диапазоне медианного по активности аэродинамического диаметра (АМАД) от 0,3 до 20 мкм для смесей урана природного (ПУ), обедненного (ОУ), низкообогащенного (НОУ) и высокообогащенного (ВОУ), которые приводят к максимально допустимой концентрации урана в почках. Расчеты проведены по новым биокинетическим моделям МКРЗ, которые обладают более физиологически реалистичным описанием динамики удержания радионуклидов в органах и тканях, чем прежние версии моделей.

Результаты: Проведены расчеты динамики активности урана в почках при хроническом ингаляционном поступлении с постоянной скоростью в течение 50-летнего периода работы и при остром поступлении. Показано, что при хроническом поступлении скорость накопления урана в почках, выраженная в относительных единицах, не зависит от значений АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм и незначительно зависит от типов соединений при ингаляции F, F/M, M и M/S, к которым относят практически все химические соединения урана. При остром поступлении происходит быстрое, в течение 1–3 сут, увеличение содержания урана в почках до максимального значения и затем постепенное уменьшение до значения 20 % от максимального за 20–60 сут в зависимости от типа соединения урана F, M, F/M, M/S и практически независимо от АМАД в широком диапазоне значений от 0,3 до 20 мкм. Для сравнения радиационной и химической токсичности урана получены значения ОЭД, которая формируется за год при поступлении аэрозолей урана типов соединений F, M, F/M и M/S и значений АМАД от 0,3 до 20 мкм в количестве, создающем максимальную концентрацию урана в почках 0,3 мкг/г при хроническом поступлении и 3 мкг/г при остром поступлении. Рассчитаны значения поступления урана за год в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 0,3 мкг/г при равномерном хроническом поступлении аэрозолей урана типов соединений F, M, F/M и M/S в диапазоне значений АМАД от 0,3 до 20 мкм, а также значения поступления урана в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 3 мкг/г при однократном ингаляционном поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M и M/S и АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм, независимо от радионуклидного состава урана.

Заключение: Показано, что химическая токсичность преобладает над радиационной для соединений урана типов F и F/M для всех смесей урана, кроме ВОУ, для соединения типа M – для смесей ПУ и ОУ, а для соединения типа M/S преобладает радиационная токсичность для всех рассмотренных смесей урана. При хроническом поступлении при значении ОЭД равном несколько мЗв в год, у персонала уже после 1–2 лет работы могут проявляться признаки химической токсичности урана при работе с соединениями F и F/M и смесями урана природного (ПУ), обедненного (ОУ), низкообогащенного (НОУ) урана. При остром поступлении для соединений F и F/M, а также частично M (для смесей ПУ, ОУ и НОУ) в качестве критерия для ограничения облучения должна быть принята химическая токсичность урана, что может существенно, в десятки и сотни раз, уменьшить уровень допустимого поступления урана.

Ключевые слова: уран, химическая токсичность урана, концентрация урана в почках, аэрозоли урана, типы соединений, биокинетическая модель, внутреннее облучение, ожидаемая эффективная доза, ингаляционное поступление, природный уран, обедненный уран, низкообогащенный уран, высокообогащенный уран, новые рекомендации МКРЗ

Для цитирования: Молоканов А.А., Поцяпун Н.П., Максимова Е.Ю., Квачева Ю.Е. Сравнение радиационной и химической токсичности соединений урана на основе расчета по новым биокинетическим моделям МКРЗ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 20–26. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-20-26

А.А. Molokanov, N.P. Potsyapun, E.Yu. Maksimova, Yu.E. Kvacheva

Comparison of Radiation and Chemical Toxicity of Uranium Compounds on The Basis of Calculation by New ICRP Biokinetic Models

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

Contact person: Andrei Alekseevich Molokanov, e-mail: andrei.molokanov@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Harmonization and improvement of the system for regulating the internal radiation exposure of workers and the basic requirements for ensuring radiation safety, taking into account the application of new international requirements and recommendations.

Material and methods: The article presents a comparison of the radiation and chemical toxicity of uranium compounds, obtained on the basis of calculating the levels of inhalation intake and committed effective dose depending on the types of compounds F, M, F/M and M/S in the AMAD range from 0.3 to 20 μm for typical isotopic compositions of natural (NU), depleted (DU), low enriched (LEU) and highly enriched (HEU) uranium, which lead to the maximum permissible concentration of uranium in the kidneys. The calculations were carried out using new ICRP biokinetic models, which give more physiologically realistic representations of uptake and retention in organs and tissues, and excretion.

Results: The dynamics of uranium activity in the kidneys was calculated for constant chronic inhalation intake over a 50-year period and for acute intake. It was shown that in case of chronic intake, the rate of accumulation of uranium in the kidneys, expressed in relative units, does not depend on the AMAD in the range from 0.3 to 20 μm and slightly depends on the types of compounds F, F/M, M and M/S, which include almost all chemical compounds of uranium. In case of acute intake, there is a rapid, within 1–3 days, an increase of uranium in the kidneys to a maximum value and then a gradual decrease to a value of 20 % of the maximum value in 20–60 days, depending on the type of compound F, M, F/M, M/S and AMAD in a wide range of values from 0.3 to 20 μm . To compare the radiation and chemical toxicity of uranium, the values of the committed effective dose were calculated, which is formed after intake of uranium aerosols of the types F, M, F/M and M/S and AMADs from 0.3 to 20 μm in an amount that creates the maximum concentration of uranium in the kidneys 0.3 $\mu\text{g/g}$ for chronic intake and 3 $\mu\text{g/g}$ for acute intake. The values of uranium intake per year in milligrams, which form the maximum concentration of uranium in the kidneys of 0.3 $\mu\text{g/g}$, in case of constant chronic intake of uranium aerosols, as well as the values of uranium intake in milligrams, which form the maximum concentration of uranium in the kidneys of 3 $\mu\text{g/g}$ after a single intake of uranium aerosols in both case of the types F, M, F/M and M/S and AMAD in the range from 0.3 to 20 μm were calculated, which are evidently independent of the considered isotopic composition of the uranium.

Conclusion: It is shown that chemical toxicity prevails over radiation toxicity for the types of uranium compounds F and F/M for all considered uranium isotopic composition, except for HEU; for the type of compound M it is the same for mixtures of NU and DU, and for the type M/S radiation toxicity prevails for all considered uranium isotopic composition. In case of chronic intake at committed effective dose exposure rate of several mSv per year, workers can suffer from the chemical toxicity of uranium when working with F and F/M compounds and isotope compositions of natural (NU), depleted (DU) and low enriched (LEU) uranium already after 1–2 years of work. In case of acute intake, the chemical toxicity of uranium should be taken as a criterion for limiting exposure for compounds F and F/M, and also partially M (for uranium isotope compositions of NU, DU and LEU), which can significantly, by tens and hundreds of times, reduce the permissible limit of uranium intake.

Keywords: uranium, chemical toxicity, concentration in the kidneys, uranium aerosols, absorption types, biokinetic model, internal exposure, committed effective dose, inhalation intake, natural uranium, depleted uranium, low enriched uranium, highly enriched uranium, new ICRP recommendations

For citation: Molokanov AA, Potsyapun NP, Maksimova EYu, Kvacheva YuE. Comparison of Radiation and Chemical Toxicity of Uranium Compounds on The Basis of Calculation by New ICRP Biokinetic Models. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):20–26. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-20-26

Введение

При поступлении урана в организм человека, кроме радиационной токсичности, необходимо учитывать его химическую токсичность. Общепринятым считается, что максимально допустимая концентрация урана в почках составляет 3 мкг/г [1, 2] при том, что уровни урана в почках в течение длительных периодов времени, которые приводят к незначительной дисфункции почек у людей (измеряемой с помощью чувствительных биохимических тестов функции почек), точно не установлены. Но при этом они считаются по меньшей мере в десять раз меньшими, чем значение в три микрограмма урана на грамм почки, который часто используются в качестве основы для пределов профессионального облучения [3]. Согласно НРБ-99/2009, максимально допустимое ингаляционное поступление растворимых соединений урана для персонала при хроническом ингаляционном поступлении не должно превышать 500 мг/год [4]. Поскольку новые биокинетические модели МКРЗ являются более физиологически реалистичными по отношению к динамике удержания радионуклидов в органах и тканях [5], то представляет интерес использование этих моделей для расчета уровней поступления урана в разных условиях, которые приводят к максимально допустимой концентрации урана в почках, а также сравнение их с радиационными пределами поступления радионуклидов урана.

Расчет количества урана в единицах массы и в единицах активности

Количество урана в единицах активности и в единицах массы связано коэффициентами, представляющими собой удельную массу q_M и удельную активность q_A :

$$q_M = 10^3 \times M_A / (\lambda \times N_A), \text{ мг/Бк} \text{ и } q_A = 1 / q_M, \text{ Бк/мг} \quad (1)$$

где λ – постоянная распада ($\ln 2 / T_{1/2}$) в s^{-1} (31557600 секунд в году), $T_{1/2}$ – период полураспада, N_A – число Авогадро ($6,0221367 \times 10^{23}$) моль $^{-1}$, M_A – молярная масса нуклида (например, 234, 235, 238).

В табл. 1 приведены значения удельной массы и удельной активности радиоизотопов ^{234}U , ^{235}U и ^{238}U , входящих в состав природного урана и его смесей, рассчитанные по формулам (1). Данные о периодах полураспада радиоизотопов взяты из публикации 107 МКРЗ [6].

Таблица 1

Удельные активности и удельные массы радиоизотопов урана
Specific activities and specific masses of uranium radioisotopes

Радионуклид	Удельная масса, q_M , мг/Бк	Удельная активность, q_A , Бк/мг
U-234	4,343E-06	2,303E+05
U-235	1,251E-02	7,995E+01
U-238	8,039E-02	1,244E+01

В табл. 2 приведены типичные радиоизотопные составы природного (ПУ), обедненного (ОУ), низкообогащенного (НОУ) и высокообогащенного (ВОУ) урана в процентах по массе и по альфа-активности, взятые из стандарта ИСО [1], а также значения общей удельной активности и удельной массы смесей урана, рассчитанные с использованием данных по удельной активности и удельной массе радиоизотопов урана, приведенных в табл. 1. Значения общей удельной массы смесей урана позволяют рассчитать количество урана в почках в миллиграммах по величине его активности в почках в Бк, полученной в результате расчета с использованием биокинетических моделей МКРЗ, описывающих транзит радиоизотопов ^{234}U , ^{235}U и ^{238}U в организме человека при их ингаляционном пероральном и раневом поступлении.

Общая удельная активность и общая удельная масса смесей урана рассчитаны по формулам:

$$Q_{Ai} = \sum_j n_{Mj} \times q_{Aj}, \text{ Бк/мг} \text{ и } Q_{Mi} = \sum_j n_{Aj} \times q_{Mj}, \text{ мг/Бк} \quad (2)$$

где Q_{Ai} и Q_{Mi} – общая удельная активность и общая удельная масса смеси урана i (ПУ, ОУ, НОУ и ВОУ); n_{Mj} – массовая доля радиоизотопа j в отн. ед., n_{Aj} – доля радиоизотопа j по активности в отн. ед. ($n = N/100$, N – % по массе), представленные в табл. 2; q_{Aj} и q_{Mj} – значения

Таблица 2

Типичные радиоизотопные составы по массе и общей удельной альфа-активности для природного (ПУ), обедненного (ОУ), низкообогащенного (НОУ) и высокообогащенного (ВОУ) урана

Typical radioisotope compositions by mass and total specific alpha activity for natural (NU), depleted (DU), low enriched (LEU) and highly enriched (HEU) uranium

Смесь урана	U-238		U-235		U-234		Общая удельная активность, Бк/мг	Общая удельная масса, мг/Бк
	% по массе	% по активности	% по массе	% по активности	% по массе	% по активности		
ПУ	99,275	48,26	0,72	2,25	0,0055	49,49	2,56E+01	3,91E-02
ОУ	99,799	83,45	0,2	1,07	0,0010	15,48	1,49E+01	6,72E-02
НОУ	96,471	14,78	3,5	3,45	0,02884	81,78	8,12E+01	1,23E-02
ВОУ	6,41	0,042	92,8	3,92	0,79	96,04	1,89E+03	5,28E-04

удельной активности и удельной массы радиоизотопа j (^{234}U , ^{235}U и ^{238}U), приведенные в табл. 1.

Расчет и сравнение радиационной и химической токсичности соединений урана

Новые биокинетические модели МКРЗ позволяют связать уровень поступления урана в условиях ингаляционного, перорального и раневого поступления с концентрацией урана в почках, или наоборот, определить концентрации урана в почках при уровне поступления урана, соответствующему определенному уровню дозы и сравнить радиационную и химическую токсичность урана путем сопоставления уровня поступления урана, приводящего к максимально допустимой концентрации урана в почках, с пределом дозы при том же поступлении или концентрацию урана в почках, образуемому при уровне поступления урана, соответствующему пределу дозы. Учитывая, что для радиоизотопов урана параметры биокинетической модели одинаковы, а период полураспада радиоизотопов ^{234}U , ^{235}U и ^{238}U много больше рассматриваемого периода времени интегрирования ожидаемой эффективной дозы (ОЭД), равного 50 лет, результаты расчета активности радионуклидов в органах и тканях и продуктах выведения также будут одинаковыми для этих радиоизотопов. При этом количество урана в почках, выраженное в миллиграммах, для ПУ, ОУ, НОУ и ВОУ будет разным, в зависимости от величины их общей удельной массы, приведенной в табл. 2.

Ингаляционное поступление радиоизотопов урана

При ингаляционном поступлении для расчета биокинетики радионуклидов в организме человека в соответствии с новыми рекомендациями МКРЗ используется обновленная модель дыхательного тракта [5], сопряженная с системной биокинетической моделью урана [7] и с новой моделью пищеварительного тракта [8]. Согласно обновленной модели дыхательного тракта, соединения урана, наряду со стандартными соединениями типов F, M, S предыдущей модели [9], имеют дополнительные типы соединений F/M и M/S. Кроме них, рассматривается как отдельный тип соединения алюминид урана (uranium aluminide, UAl_x). К соединениям F по обновленной модели дыхательного тракта относят гексафторид урана (uranium hexafluoride, UF_6) и уранилтрибутилфосфат (uranyl tri-butyl-phosphate), а к соединениям F/M относят нитрат уранила (uranyl nitrate $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$), гидрат перекиси урана (uranium peroxide hydrate UO_4), диуранат аммония (ammonium diuranate ADU) и триоксид урана (uranium trioxide UO_3); к типу соединений M относят ацетилацетонат уранила (uranyl acetylacetonate), тетрафторид урана (UF_4), аэрозоли с обедненным ураном, полученные при использовании кинетической энергии снарядов (depleted uranium aerosols from use of kinetic energy penetrators) и пары металла урана (vaporised U metal);

к соединениям типа M/S относят оксид и диоксид урана (uranium octoxide U_3O_8 ; uranium dioxide UO_2); тип соединения S введен формально, по аналогии с предыдущей моделью дыхательного тракта [9], и к нему не относят ни одно из известных соединений урана [7]. В обновленной модели дыхательного тракта рассматривается широкий диапазон значений размеров частиц аэрозолей со средними размерами в диапазоне от АМТД=0,001 мкм до АМАД=20 мкм. Для ингаляционного поступления аэрозолей, образованных путем десинтеграции радиоактивного материала, находящегося в твердом состоянии, значение медианного по активности аэродинамического диаметра (АМАД) в нормальных условиях эксплуатации источников ионизирующего излучения по умолчанию принимают равным 5 мкм [5].

Хроническое поступление

В качестве простейшей модели хронического ингаляционного поступления обычно рассматривают последовательность ежедневных ингаляционных поступлений с постоянной скоростью в течение всего периода работы (максимально 50 лет). Реальное ингаляционное хроническое поступление отличается от модельного и нерегулярностью поступлений, и непостоянством скорости поступления. Но если суммарное поступление за календарный год, которое нормируется, при реальном хроническом поступлении какого-либо радионуклида равно той же величине, что при модельном хроническом поступлении данного радионуклида с постоянной скоростью, то все характеристики биокинетики (значения активности радионуклида в органах, тканях и продуктах выведения) при реальном хроническом поступлении будут колебаться вокруг значений тех же характеристик, рассчитанных при модельном хроническом поступлении радионуклида с постоянной скоростью. Таким образом, использование модельного хронического ингаляционного поступления радионуклида позволяет определить средний уровень его активности в органах, тканях и продуктах выведения в течение календарного года. При этом в течение календарного года при реальном хроническом поступлении радионуклидов урана будут наблюдаться пики активности урана в органах, в частности в почках, но величина этих пиков не может быть существенно больше среднего значения, иначе такое поступление необходимо будет отнести к острому поступлению, которое будет рассмотрено далее.

При хроническом ингаляционном поступлении с постоянной скоростью в течение 50-летнего периода работы происходит накопление урана в почках. Скорость накопления, выраженная в относительных единицах, не зависит от значений АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм и незначительно зависит от типа соединений при ингаляции F, F/M, M и M/S, к которым относят практически все химические соединения урана, рис 1. Во всех случа-

ях максимальное значение концентрации урана в почках достигается к концу всего периода работы. Однако уже после 1–2 лет работы накопление урана достигает 50 % от максимального значения для тех соединений урана (F, F/M и M), для которых, как будет показано далее, химическая токсичность преобладает над радиационной.

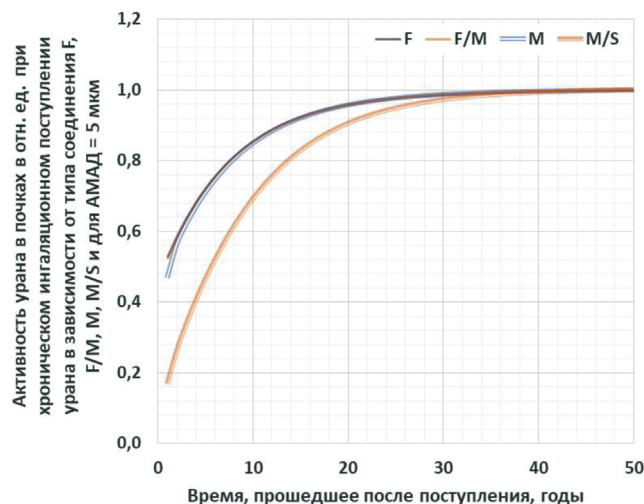


Рис. 1. Активность урана в почках взрослого человека, выраженная в относительных единицах, при хроническом ингаляционном поступлении урана в зависимости от типа соединения F, F/M, M, M/S и для значения АМАД = 5 мкм

Fig. 1. Activity of uranium in the kidneys of an adult, expressed in relative units, during chronic inhalation intake of uranium, depending on the types of compound F, F/M, M, M/S and for АМАД = 5 μm

В табл. 3 показаны значения поступления урана за год в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 0,3 мкг/г при равномерном хроническом поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M и M/S в широком диапазоне значений АМАД от 0,3 до 20 мкм. Эти значения, очевидно, не зависят от того, какая смесь урана рассматривается, но существенно зависят от степени растворимости соединений урана. Принятое для сравнения радиационной и химической токсичности урана значение 0,3 мкг/г почки, в соответствии с работой [3] с учетом хронического воздействия урана в течение длительного периода времени, на порядок меньше того значения, которое принято в качестве максимально допустимой концентрации урана в почках, равной 3 мкг/г. Для расчета концентрации урана в почках принята масса почек взрослого человека, равная 310 грамм [10].

Таблица 3

Значения поступления урана за год в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 0,3 мкг/г при равномерном хроническом поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M и M/S в диапазоне значений АМАД от 0,3 до 20 мкм

Uranium intake per year in milligrams, which form the maximum concentration of uranium in the kidneys of 0.3 $\mu\text{g/g}$ during a constant chronic intake of uranium aerosols of the types F, M, F/M and M/S in the range of АМАД values from 0.3 to 20 μm

Тип соединения	АМАД			
	0,3	1	5	20
F	53	63	73	143
F/M	61	83	135	457
M	80	110	194	828
M/S	152	210	406	2409

Очевидно, что если в качестве порогового значения химической токсичности урана принять равной максимально допустимой концентрации урана в почках, равной 3 мкг/г, то значения поступления урана за год в миллиграммах, приведенные в табл. 3, увеличатся в 10 раз. Так, для растворимого соединения урана типа F и АМАД=1 мкм, максимально допустимое значение поступления урана за год будет равно 630 мг, что сравнимо со значением максимально допустимого ингаляционного поступления растворимых соединений урана для персонала 500 мг в год, приведенным в НРБ-99/2009 [4]. Однако, из табл. 3 видно, что значения максимально допустимого ингаляционного поступления урана существенно зависят как от типа соединения при ингаляции, так и от значения АМАД.

Для сравнения радиационной и химической токсичности урана в табл. 4 показаны значения ожидаемой эффективной дозы (ОЭД), которая формируется за год при равномерном хроническом поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M и M/S и АМАД=5 мкм в количестве, создающем максимальную концентрацию урана в почках 0,3 мкг/г.

Таблица 4

Значения ОЭД в мЗв для смесей природного (ПУ), обедненного (ОУ), низкообогащенного (НОУ) и высокообогащенного (ВОУ) урана, соответствующие максимальной концентрации урана в почках 0,3 мкг/г, образующейся за период работы 50 лет при равномерном хроническом поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M и M/S и значения АМАД=5 мкм

СED in mSv values for mixtures of natural (NU), depleted (DU), low enriched (LEU) and highly enriched (HEU) uranium, corresponding to the maximum concentration of uranium in the kidneys of 0.3 $\mu\text{g/g}$, formed over a period of 50 years during a constant chronic intake of uranium aerosols types F, M, F/M and M/S and АМАД=5 μm

Смесь урана	Тип соединения			
	F	F/M	M	M/S
ПУ	0,44	1,3	6,5	53
ОУ	0,24	0,74	3,6	30
НОУ	1,5	4,4	21,6	178
ВОУ	35	105	514	4213

По данным табл. 4 видно, что радиационная составляющая преобладает над химической для соединения типа M/S для всех рассмотренных смесей урана, для соединения типа M — для смесей НОУ и ВОУ, для соединений урана типов F и F/M — для смеси ВОУ (отмечены жирным шрифтом). Другими словами, для перечисленных случаев, если ОЭД не превышает 20 мЗв в год, то концентрация урана в почках не превысит значения 0,3 мкг/г и химическую токсичность урана можно не учитывать. В остальных случаях необходимо устанавливать пределы ингаляционного поступления урана с учетом его химической токсичности, иначе, как видно из табл. 4, уже при ОЭД, равной несколько мЗв в год, у персонала уже в первые годы работы (см. рис. 1) могут проявляться признаки химической токсичности урана. В особенности это касается соединений F и F/M для всех смесей урана, кроме ВОУ.

Для других значений АМАД аналогичные расчетные значения ОЭД будут незначительно отличаться, поэтому вывод о соотношении радиационной и химической токсичности урана, сделанный выше, не изменится. Так, отношения ОЭД для заданного АМАД к ОЭД представленным в табл. 4 для АМАД = 5 мкм для смесей ПУ, ОУ, НОУ и ВОУ практически одинаковы (для заданной смеси максимальное расхож-

дение со средним значением по смеси равно 2,6 %). В табл. 5, представлены средние по смеси урана значения отношений ОЭД для заданного АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм к ОЭД, представленным в табл. 4 для АМАД = 5 мкм.

Таблица 5

Значения отношения ОЭД для заданного АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм к ОЭД, представленным в таблице 4 для АМАД = 5 мкм

The ratios of CED for a given AMAD in the range from 0.3 to 20 μm to the CED presented in Table 4 for AMAD = 5 μm

АМАД	Тип соединения			
	F	F/M	M	M/S
0,3	1,04	1,03	0,92	0,75
1	1,02	0,95	0,89	0,80
5	1,00	1,00	1,00	1,00
20	1,00	0,97	1,37	2,03

Как видно из табл. 5, отношения ОЭД для заданного АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм к ОЭД, представленным в табл. 4 для АМАД = 5 мкм, практически не зависят от АМАД в широком диапазоне от 0,3 до 20 мкм, в особенности для тех растворимых соединений типов F и F/M, для которых химическая токсичность урана преобладает над радиационной токсичностью для всех его смесей кроме ВОУ (табл. 4).

Острое поступление

Острое ингаляционное поступление отличается от хронического тем, что оно существенно выше уровня ежедневного хронического поступления, то есть составляет существенную долю поступления за год, которое формируется в результате хронического поступления в нормальных условиях работы. Его можно рассматривать как значимое, если оно составляет значимую долю предела дозы, составляющего 20 мЗв в год, за отдельный год, при этом допускается максимальное значение 50 мЗв в год с условием, что среднее годовое значение за любые последовательные 5 лет не превысит 20 мЗв. Острое поступление обычно происходит за короткий по сравнению с годом промежуток времени и в качестве простой модели острого ингаляционного поступления можно рассмотреть однократное ингаляционное поступление, произошедшее мгновенно, практически за несколько часов. В этом случае происходит быстрое, в течение 1–3 сут увеличение концентрации урана в почках до максимального значения и затем постепенное уменьшение концентрации урана до значения 20 % от максимального за 20–60 сут в зависимости от типа соединения урана F, M, F/M, M/S и практически независимо от АМАД в широком диапазоне значений от 0,3 до 20 мкм, как показано на рис. 2 (для значения АМАД = 5 мкм).

Поскольку при остром ингаляционном поступлении урана происходит кратковременное увеличение концентрации урана в почках, то в качестве граничной величины для сравнения радиационной и химической токсичности урана логичнее взять значение максимально допустимой концентрации урана в почках, равное 3 мкг/г. В табл. 6 показаны значения поступления урана в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 3 мкг/г при однократном ингаляционном поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M, M/S и АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм, независимо от смеси природного, обедненного, низкообогащенного или высокообогащенного урана.

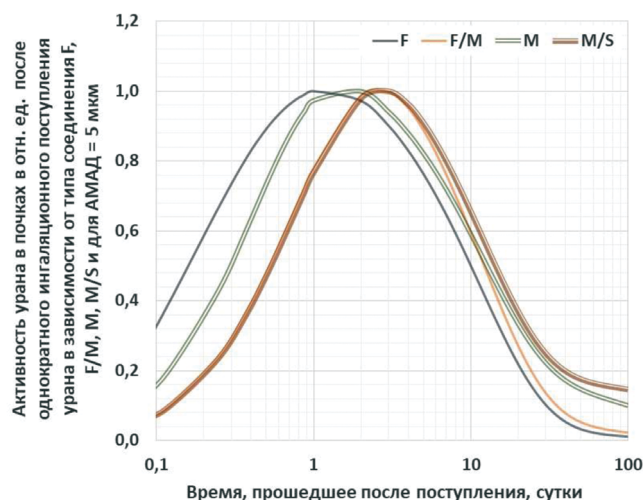


Рис. 2. Динамика активности урана в почках в отн. ед. после однократного ингаляционного поступления урана в зависимости от типов соединения F, F/M, M, M/S для значения АМАД = 5 мкм

Fig. 2. Dynamics of uranium activity in the kidneys in rel. units after a single inhalation intake of uranium, depending on the types of compound F, F/M, M, M/S for the value of AMAD = 5 μm

Таблица 6

Значения поступления урана в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 3 мкг/г при однократном ингаляционном поступлении аэрозолей урана типов соединений F, M, F/M и M/S и АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм

Uranium intake in milligrams, which form the maximum concentration of uranium in the kidneys of 3 $\mu\text{g/g}$ after a single inhalation intake of uranium aerosols of the types F, M, F/M and M/S and AMAD in the range from 0.3 to 20 μm

Тип соединения	АМАД			
	0,3	1	5	20
F	43	52	62	124
F/M	67	91	144	439
M	230	302	437	1158
M/S	1715	2331	3700	11493

По данным табл. 6 видно, например, что для растворимых соединений типа F ингаляционное поступление урана на уровне 43–124 мг, в зависимости от АМАД, формирует кратковременно в течение 1–3 сут максимально допустимую концентрацию урана в почках, равную 3 мкг/г.

По аналогии со случаем хронического поступления, представленным выше, в табл. 7 для сравнения радиационной и химической токсичности урана показаны значения ОЭД, которая формируется при остром поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M и M/S и значения АМАД=5 мкм в количестве, создающем максимальную концентрацию урана в почках 3 мкг/г.

По данным табл. 7 видно, что радиационная составляющая так же, как и в случае хронического поступления (табл. 4), преобладает для соединения типа M/S для всех рассмотренных смесей урана, для соединения типа M – для смесей НОУ и ВОУ, для соединений урана типов F и F/M – для смеси ВОУ (отмечены жирным шрифтом). Если исходить из того, что при остром поступлении допустимый предел ОЭД может достигать 200 мЗв (при планируемом повышенном облучении), то в особенности для соединений F и F/M, а также частично M (для смесей ПУ, ОУ и НОУ) в качестве критерия для ограничения облучения должна быть принята химическая токсичность урана, что может су-

Таблица 7

Значения ОЭД в мЗв для смесей природного (ПУ), обедненного (ОУ), низкообогащенного (НОУ) и высокообогащенного (ВОУ) урана, соответствующие максимальной концентрации урана в почках 3 мкг/г, образующейся при однократном ингаляционном поступлении аэрозолей урана типов соединений F, M, F/M и M/S и значения АМАД=5 мкм

CED in mSv values for mixtures of natural (NU), depleted (DU), low enriched (LEU) and highly enriched (HEU) uranium, corresponding to the maximum concentration of uranium in the kidneys of 3 µg/g, formed after a single inhalation intake of uranium aerosols types F, M, F/M and M/S and AMAD=5 µm

Смесь урана	Тип соединения			
	F	F/M	M	M/S
ПУ	0,37	1,42	14,5	488
ОУ	0,21	0,79	8,01	270
НОУ	1,2	4,7	48,6	1619
ВОУ	29	111	1155	38430

шественно, в десятки и сотни раз, уменьшить уровень допустимого поступления урана.

Для других значений АМАД отношения ОЭД для заданного АМАД к ОЭД, представленным в табл. 7 для АМАД = 5 мкм, также несильно отличаются для смесей ПУ, ОУ, НОУ и ВОУ (для заданной смеси максимальное расхождение со средним значением по смеси равно 3,1 %). В табл. 8 представлены средние по смеси урана значения отношений ОЭД для заданного АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм к ОЭД, представленным в табл. 7 для АМАД = 5 мкм.

Таблица 8

Значения отношения ОЭД для заданного АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм к ОЭД, представленным в табл. 7 для АМАД = 5 мкм

The ratios of CED for a given AMAD in the range from 0.3 to 20 µm to the CED presented in Table 7 for AMAD = 5 µm

АМАД	Тип соединения			
	F	F/M	M	M/S
0,3	0,99	1,07	1,17	0,93
1	0,99	1,01	1,09	0,97
5	1,0	1,0	1,0	1,0
20	1,03	0,88	0,86	1,06

Как видно из табл. 8, отношения ОЭД для заданного АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм к ОЭД, представленным в таблице 7 для АМАД = 5 мкм, практически не зависят от АМАД в широком диапазоне от 0,3 до 20 мкм, и для всех типов соединений F, M, F/M и M/S, таким образом, выводы, сделанные выше о соотношении радиационной и химической токсичности урана для всех рассмотренных типов соединений, остаются верными для всех значений АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм.

Заключение

Проведено сравнение радиационной и химической токсичности соединений урана на основе расчета уровней ингаляционного поступления и ОЭД в зависимости от типов соединений F, M, F/M и M/S в диапазоне АМАД от 0,3 до 20 мкм для смесей ПУ, ОУ, НОУ и ВОУ, которые приводят к максимально допустимой концентрации урана в почках. Расчеты проведены по новым биокинетическим моделям МКРЗ, которые обладают более физиологически реалистичным описанием динамики удержания радионуклидов в органах и тканях и их выведения из организма [5]. С учетом того, что в случае хронического поступления происходит длительное воздействие урана на почки, в качестве граничного

значения допустимой концентрации урана в почках в расчетах принято 0,3 мкг/г почки в соответствии с данными работы [3].

Расчеты показали, что при хроническом ингаляционном поступлении урана с постоянной скоростью:

- происходит монотонное накопление урана в почках, максимальное значение которого достигается в конце в 50-летнего периода работы. Но уже после 1–2 лет работы для соединений урана F, F/M и M накопление урана достигает 50 % от максимального значения;
- химическая токсичность преобладает над радиационной токсичностью для соединений урана типов F и F/M для всех смесей урана, кроме ВОУ, для типа соединения M – для смесей ПУ и ОУ, а для типа соединения M/S преобладает радиационная токсичность для всех рассмотренных смесей урана;
- при значении ОЭД, равном несколько мЗв в год, у персонала уже в первые годы работы могут проявляться признаки химической токсичности урана при работе с соединениями F и F/M и смесями ПУ, ОУ, НОУ;
- значения поступления урана за год в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 0,3 мкг/г, при равномерном хроническом поступлении аэрозолей урана соединений типов F, M, F/M и M/S в диапазоне значений АМАД от 0,3 до 20 мкм для любого радионуклидного состава представлены в табл. 3.

Поскольку при остром ингаляционном поступлении урана происходит кратковременное увеличение концентрации урана в почках, то в качестве граничной величины для сравнения радиационной и химической токсичности урана в расчетах принято значение максимально допустимой концентрации урана в почках, равное 3 мкг/г.

Расчеты показали, что в случае острого ингаляционного поступления урана:

- происходит быстрое, в течение 1–3 сут увеличение концентрации урана в почках до максимального значения и затем постепенное уменьшение до значения 20 % от максимального за 20–60 сут в зависимости от типа соединения урана F, M, F/M, M/S и АМАД в широком диапазоне значений от 0,3 до 20 мкм;
- химическая токсичность преобладает над радиационной для соединений урана типов F и F/M для всех смесей урана, кроме ВОУ, для соединения типа M – для смесей ПУ и ОУ, а для соединения типа M/S преобладает радиационная токсичность для всех рассмотренных смесей урана;
- с учетом того, что при остром поступлении допустимый предел ОЭД может достигать 200 мЗв (при планируемом повышенном облучении), то для соединений F и F/M, а также частично M (для смесей ПУ, ОУ и НОУ) в качестве критерия для ограничения облучения в этом случае должна быть принята химическая токсичность урана, что может существенно, в десятки и сотни раз, уменьшить уровень допустимого поступления урана;
- значения поступления урана в миллиграммах, которые формируют максимальную концентрацию урана в почках 3 мкг/г при однократном ингаляционном поступлении аэрозолей урана типов соединений F, M, F/M и M/S и АМАД в диапазоне от 0,3 до 20 мкм для любого радионуклидного состава представлены в табл. 6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Radiological Protection – Monitoring and Internal Dosimetry for Specific Materials. Part 1. Uranium. ISO 16638-1:2015 (E).
2. Stradling N., Hodgson A., Ansoborlo E., Berard P., Etherington G., Fell T., LeGuen B. Anomalies between Radiological and Chemical Limits for Uranium after Inhalation by Workers and the Public. Radiation Protection Dosimetry. 2003. V.105, No. 1–4. P. 175–178.
3. The Royal Society. The Health Effects of Depleted Uranium Munitions: Summary. Document 6/02. March 2002. ISBN 0 85403 5753.
4. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009. Гигиенические нормативы СП 2.6.1.2523-09. М. 2009. 100 с. [Radiation Safety Standards NRB-99/2009. Hygienic Standards SP 2.6.1.2523- 09. Moscow Publ., 2009. 100 p. (In Russ.)].
5. ICRP. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 1. ICRP Publication 130. Ann. ICRP. 2015;44;2.
6. ICRP. Nuclear Decay Data for Dosimetric Calculations. ICRP Publication 107. Ann. ICRP. 2008;38;3.
7. ICRP. Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. Ann. ICRP. 2017;46;3/4.
8. ICRP. Human Alimentary Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 100. Ann. ICRP. 2006;36;1-2.
9. ICRP. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. ICRP Publication 66. Ann. ICRP. 1994;24;1-3.
10. ICRP. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection Reference Values. ICRP Publication 89. Ann. ICRP. 2002;32;3-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

И.Г. Шацкий¹, П.С. Дружинина¹, Ю.Н. Капырина², М.В. Осипов³**ЭФФЕКТИВНЫЕ ДОЗЫ ДЕТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
РЕНТГЕНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены
им. профессора П.В. Рамзаева Роспотребнадзора, Санкт-Петербург² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава РФ, Санкт-Петербург³ Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озерск

Контактное лицо: Полина Сергеевна Дружинина, e-mail: druzhininapauline@gmail.com

СОДЕРЖАНИЕ:

Методы лучевой диагностики получили широкое распространение не только для диагностики взрослых пациентов, но и детей. Дети являются самой радиочувствительной группой населения, которая имеет более высокий риск развития отдаленных эффектов воздействия ионизирующего излучения по сравнению со взрослыми. Поэтому контроль уровней облучения педиатрических пациентов имеет приоритетное значение. На сегодняшний день в зарубежных странах вопросам радиационной безопасности детей посвящено большое количество публикаций. В Российской Федерации данные вопросы рассмотрены недостаточно. В работе были проанализированы зарубежные и отечественные публикации, посвященные уровням облучения детей при проведении рентгенографических, интервенционных и компьютерно-томографических исследований (далее – КТ-исследований). В первую очередь рассматривались публикации, содержавшие количественную характеристику уровней облучения по величине эффективной дозы (далее – ЭД). Значения эффективных доз, представленных в публикациях, были пересчитаны в соответствии с делением возрастных групп, принятым в Российской Федерации для удобства сравнения значений между собой: 0–0,5; 0,5–3; 3–8; 8–13; 13–18 лет. В статье представлены средние взвешенные эффективные дозы для детей всех возрастных групп для разных видов рентгенографических, интервенционных и КТ-исследований. По данным литературных источников в Российской Федерации средние взвешенные эффективные дозы детей в среднем для всех видов лучевой диагностики ниже, чем в зарубежных странах. Для обеспечения радиационной защиты детей в Российской Федерации при проведении рентгенографических, интервенционных и КТ-исследований, необходимо повышать достоверность информации об уровнях облучения детей, путем совершенствования систем сбора данных, контроля и учета индивидуальных доз, повышения уровня осведомленности специалистов.

Ключевые слова: дети, эффективные дозы, рентгенодиагностика, рентгенографические исследования, КТ-исследования, интервенционная радиология

Для цитирования: Шацкий И.Г., Дружинина П.С., Капырина Ю.Н., Осипов М.В. Эффективные дозы детей при проведении рентгенодиагностических исследований: литературный обзор // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 27–41. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-27-41

I.G. Shatskiy¹, P.S. Druzhinina¹, Yu.N. Kapryrina², M.V. Osipov³**Effective Doses of Children During X-Ray Diagnostic Examinations: A Literary Review**¹ P.V. Ramzaev Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene, Saint-Petersburg, Russia² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia³ Southern Urals Biophysics Institute, Ozersk, Russia

Contact person: Polina Sergeevna Druzhinina, e-mail: druzhininapauline@gmail.com

CONTENTS:

Radiation diagnostics methods are widely used not only for the diagnosis of adult patients, but also in pediatrics. Children are the most radiosensitive group of the population, with a higher risk of developing long-term effects of ionizing radiation than adults. Therefore, control of exposure levels of pediatric patients is a priority. Nowadays, many publications have been devoted to the issues of radiation safety of children in foreign countries. There is no reliable information of diagnostic exposure levels of children in the Russian Federation. In domestic publications, these issues are considered insufficiently. Foreign and domestic publications of children exposure levels during X-ray, interventional and computed tomography examinations (CT-examinations) were analyzed. First of all, publications containing a quantitative characteristic of exposure levels in terms of effective dose (ED) were considered. Effective doses presented in the publications were recalculated in accordance with the division of age groups adopted in the Russian Federation for the convenience of comparing the values with each other: 0–0.5; 0.5–3; 3–8; 8–13; 13–18 years old. This study presents the average of weighted effective doses for children of all age groups for different types of radiography, interventional and CT-examinations. According to publications the average weighted effective doses of children on average for all types of X-ray diagnostics are lower in the Russian Federation than in foreign countries. To ensure the radiation protection of children in the Russian Federation during radiography, interventional and CT-examinations, it is necessary to increase the reliability of information of children exposure levels, by improving the systems for collecting data, monitoring and accounting of individual patient doses, and raising the level of awareness of specialists.

Keywords: *children, effective doses, X-ray diagnostic examinations, radiography, CT, interventional radiology*

For citation: Shatskiy IG, Druzhinina PS, Kapyrina YuN, Osipov MV. Effective Doses of Children During X-Ray Diagnostic Examinations: A Literary Review. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):27–41. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-27-41

Введение

Методы лучевой диагностики получили широкое распространение не только при исследовании взрослых пациентов, но и детей, за счет высокой информативности получаемой диагностической информации, отсутствия инвазивного вмешательства (исключение – интервенционно-радиологические процедуры) и высокой скорости проведения исследований. При этом, все виды лучевой диагностики сопровождаются воздействием ионизирующего излучения на пациента, уровень которого может значительно варьировать в зависимости от вида исследования.

Так как дети являются самой радиочувствительной группой населения, имеющей более высокий риск развития отдаленных эффектов воздействия ионизирующего излучения по сравнению со взрослыми^{1, 2} [1–4], то контроль уровней облучения педиатрических пациентов имеет приоритетное значение. В зарубежных странах вопросам радиационной безопасности детей при проведении рентгенорадиологических исследований посвящено большое количество руководств, учебных пособий и публикаций [2, 3, 5]. Кроме того, проводятся крупные эпидемиологические исследования, посвященные влиянию ионизирующего излучения на детский организм [6–15]. В Российской Федерации на сегодняшний день проблема является недостаточно проработанной, а научные работы, в основном, ограничиваются небольшими локальными исследованиями на уровне отдельных медицинских учреждений, отделений. Публикации, посвященные непосредственно исследованию уровней облучения и радиационной безопасности детей, практически отсутствуют [16–19]. Единственными литературными источниками, из которых косвенно можно выделить информацию о дозах педиатрических пациентов, являются публикации врачей-рентгенологов, посвященные обзору конкретных диагностических случаев отдельных пациентов.

На сегодняшний день в Российской Федерации основным источником информации об уровнях облучения пациентов является форма государственного статистического наблюдения № 3-ДОЗ системы ЕСКИД³. Следует отметить, что данная форма была переработана и с ноября 2022 г. действует ее новый вариант, который, в числе прочих изменений, подразумевает разделение пациентов отдельно на взрослых и детей.

До 2022 г. в форме № 3-ДОЗ дети в отдельную группу не выделялись. Единственным возможным вариантом получения информации о дозах детей был анализ формы

№ 3-ДОЗ на уровне отдельных детских медицинских организаций. Однако в этом случае достоверность информации была низкой, вследствие отсутствия разделения пациентов по возрастам, большого количества ошибок, допускаемых при заполнении формы, а также отсутствия возможности исключения взрослых пациентов (в случае если педиатрическая медицинская организация дополнительно оказывает услуги для взрослых пациентов).

Цель работы: Сбор и сравнительный анализ данных об уровнях облучения детей из отечественных и зарубежных литературных источников.

Материал и методы

В работе были проанализированы отечественные и зарубежные научные публикации [16–55], содержащие информацию об уровнях облучения педиатрических пациентов при проведении наиболее распространенных рентгенографических, интервенционно-радиологических и компьютерно-томографических исследованиях (далее – КТ-исследованиях).

Стратегия поиска литературы

Первоначально обзор статей проводился с использованием ключевых слов «эффективные дозы облучения детей», «компьютерная томография», «рентгенография», «интервенционные исследования» в поиске баз данных PubMed и eLIBRARY. Из зарубежных публикаций в первую очередь рассматривались публикации, содержавшие количественную характеристику уровней диагностического облучения по величине эффективной дозы (далее – ЭД). Далее обзор статей был расширен с использованием в базах данных функции выбора «похожих» публикаций. В исследовании анализировались материалы, опубликованные после 2010 г.

Выбор публикаций для анализа

Поиск литературы был ограничен статьями, в которых уровни облучения детей рассматривались прежде всего в аспекте радиационной безопасности. Публикации для анализа отбирались на основе аннотаций и заголовков, релевантных тематике исследования. В анализ были включены те публикации, в которых была представлена величина эффективной дозы хотя бы для одной процедуры. Критерии для включения публикаций в анализ разрабатывались авторами с использованием двойного контроля. Любые разногласия разрешались путем консенсуса.

Извлечение данных

Значения эффективных доз, представленных в публикациях, были пересчитаны в средние взвешенные эффективные дозы в соответствии с делением возрастных групп, основанным на математических фантомах для расчета эффективных доз и принятым в Российской Федерации для удобства сравнения значений между собой: 0–0,5 лет (возрастная группа – 0 лет); 0,5–3 лет (возрастная группа – 1 год); 3–8 лет (возрастная группа – 5 лет); 8–13 лет (возрастная группа – 10 лет); 13–18 лет (возрастная группа – 15 лет).^{1, 2}

Пересчет дозовых величин для известных возрастных интервалов (возрастных групп из публикаций) к новым возрастным интервалам (возрастным группам, принятым в РФ) был выполнен с использованием с по-

¹ МР 2.6.1.3387-16. Радиационная защита детей в лучевой диагностике. Методические указания. 2016. 28 с. [MP 2.6.1.3387-16. Radiation Protection of Children in X-ray Diagnostics. Guidelines. 2016. 28 p.]

² МР 2.6.1.0215-20. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении рентгенорадиологических исследований. Методические рекомендации. 2020. 29 с. [MP 2.6.1.0215-20. Assessment of Radiation Risk in Patients During X-ray Radiological Studies. Guidelines. 2020. 29 p.]

³ Приказ Росстата от 30.11.2022 № 880 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации»

мощью библиотек Python – Pandas, Numpy и SciPy и математически выражается следующим образом:

$$\frac{\int_A^B f(x) dx}{|B - A|}$$

где $f(x)$ – кусочно-постоянная функция, которой описываются изначальные данные из публикаций.

Графически пересчет представлен на рисунке 1. Значение дозовой величины для нового возрастного интервала – это отношение заштрихованной площади к ширине нового возрастного интервала (рис. 1).

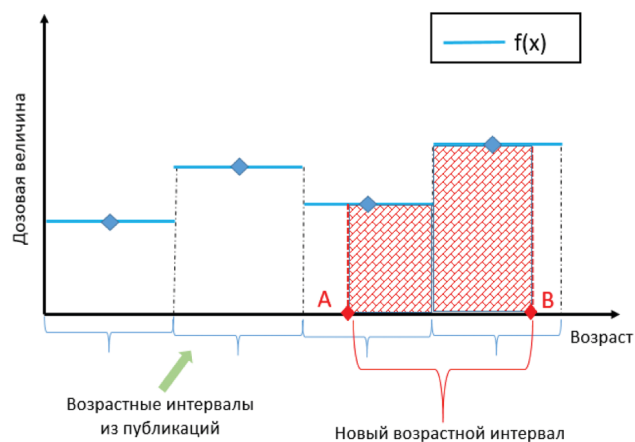


Рис. 1. Схематичное изображение дозовой величины, пересчитанной для нового возрастного интервала [AB]

Fig. 1. Representation scheme of the effective dose calculated for the new age interval [AB]

Процедуры КТ с низкой частотой проведения намеренно не были исключены из анализа. Различные КТ-процедуры, но соответствующие одной и той же анатомической области (например, КТ головы и КТ головного мозга) не объединялись с целью показа всего разнообразия видов процедур, выполняющихся детям. Аналогичным образом были обработаны данные по интервенционно-радиологическим процедурам.

Анализ государственных статистических форм

Были проанализированы формы государственной статистической отчетности № 3-ДОЗ восьми педиатрических медицинских организаций г. Санкт-Петербурга за период 2017–2021 гг. Из таблиц 2000 «Эффективные дозы облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований, полученные на основе контроля доз» была получена информация о средних эффективных дозах детей за одно исследование по каждому виду лучевой диагностики. В связи с тем, что в форме № 3-ДОЗ отсутствует деление детей на возрастные группы, по всем медицинским организациям за исследуемые годы было рассчитано среднее значение эффективной дозы для детей от 0 до 18 лет, которое в дальнейшем сравнивалось с литературными данными.

Статистический анализ

Анализ проводился с помощью программного обеспечения Statistica 12. Для статистической обработки и анализа использовались следующие величины – среднее, минимальные и максимальные значения ЭД.

Результаты

Рентгенография

Результаты статистической обработки средних взвешенных эффективных доз для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных источников при проведении рентгенографических исследований представлены в табл. 1.

Для сравнения величин эффективных доз детей при проведении рентгенографических исследований было рассмотрено 5 зарубежных и 2 отечественных источника, опубликованных после 2010 г. В источниках [20–22, 24] представлены эффективные дозы за все исследование, в источниках [23, 25, 26] представлены эффективные дозы за одну проекцию.

Во всех источниках рассмотрены исследования органов грудной клетки (ОГК). Исследование черепа, органов брюшной полости (ОБП) и таза представлены в 71 % (5 из 7), поясничного отделов позвоночника (ПОП) в 57 % (4 из 7), шейного (ШОП) и грудного (ГОП) отделов позвоночника в 43 % (3 из 7), и бедра в 29 % (2 из 7).

Можно отметить, что данные о рентгенографических исследованиях черепа и ОГК чаще представлены для детей возрастных групп 5 и 15 лет. Рентгенографическое исследование ОГК для детей возрастных групп 5 и 15 лет упоминается в 100 % публикаций (7 из 7) (0 и 10 лет – 86 % (6 из 7), 1 год – 71 % (5 из 7)). Рентгенографическое исследование черепа для детей возрастных групп 5 и 15 лет упоминается в 71 % публикаций (5 из 7) (остальные возрастные группы – 0 лет, 1 год, 10 лет – 57 % (4 из 7)).

Для рентгенографических исследований ОБП и ШОП сложнее выделить возрастные группы с наибольшей частотой упоминания. Рентгенографическое исследование ОБП для трех возрастных групп – 0, 5 и 15 лет – упоминается в 71 % публикаций (5 из 7) (1 год и 10 лет – 57 % (4 из 7)). Рентгенографические исследования ШОП, кроме того, в целом реже упоминаются: для детей возрастных групп 5, 10 и 15 лет 43 % (3 из 7), для возрастных групп 0 лет и 1 год – 29 % (2 из 7).

Рентгенографические исследования таза, ПОП, ГОП и бедра упоминаются практически с одинаковой частотой для всех возрастных групп. Рентгенографическое исследование таза для детей возрастных групп 0, 1, 5, 10 лет упоминается в 71 % публикаций (5 из 7), и только для возрастной группы 15 лет – в 57 % (4 из 7). Рентгенографическое исследование ПОП для всех возрастных групп упоминается в 57 % публикаций (4 из 7), рентгенографическое исследование ГОП – в 43 % публикаций (3 из 7), рентгенографическое исследование бедра для всех возрастных групп – в 29 % публикаций (2 из 7).

Средние взвешенные эффективные дозы, а также дозовые диапазоны для разных рентгенографических исследований для разных возрастных групп детей представлены в табл. 1.

По данным зарубежных источников, для рентгенографических исследований черепа наибольшие средние взвешенные дозы (0,08 мЗв) наблюдались у детей возрастной группы 0 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,04 мЗв. По данным отечественных источников, для рентгенографических исследований черепа наблюдается противоположная картина – наибольшая средняя взвешенная доза у детей возрастной группы 15 лет (0,08 мЗв), для остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,06 мЗв.

По данным зарубежных источников, для рентгенографических исследований ОГК средняя взвешенная доза

Таблица 1

Величина средней взвешенной эффективной дозы для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных литературных источников при проведении рентгенографических исследований

The average weighted effective doses for different types of radiography examinations for all children age groups according to domestic and foreign publications

Источ- ник	Область	Возрастная группа	Количество источников	Среднее	Мин.	Макс.
1	2	3	4	5	6	7
Зарубежные источники	Череп	0	3	0,08	0,01	0,21
		1	3	0,06	0,01	0,14
		5	4	0,04	0,01	0,10
		10	3	0,04	0,01	0,11
		15	4	0,04	0,01	0,12
		15	4	0,04	0,01	0,12
	ОГК	0	4	0,05	0,02	0,10
		1	3	0,06	0,03	0,10
		5	5	0,05	0,02	0,10
		10	4	0,05	0,02	0,13
		15	5	0,06	0,02	0,14
	ШОП	0	1	0,02	0,02	0,02
		1	1	0,03	0,03	0,03
		5	2	0,06	0,04	0,08
		10	2	0,11	0,07	0,14
		15	2	0,15	0,10	0,20
	ГОП	0	2	0,39	0,39	0,39
		1	2	0,35	0,29	0,41
		5	2	0,63	0,56	0,70
		10	2	0,97	0,93	1,01
		15	2	1,23	1,18	1,27
	ПОП	0	2	0,30	0,04	0,55
		1	2	0,30	0,05	0,56
		5	2	0,74	0,54	0,94
		10	2	0,89	0,68	1,11
		15	2	1,06	0,80	1,31
	ОБП	0	4	0,08	0,03	0,15
		1	3	0,09	0,03	0,15
		5	4	0,11	0,04	0,20
		10	3	0,21	0,05	0,38
		15	4	0,37	0,05	0,65
	Таз	0	4	0,08	0,02	0,17
		1	4	0,08	0,01	0,19
		5	4	0,11	0,03	0,25
		10	4	0,17	0,03	0,41
		15	3	0,24	0,03	0,48
	Бедро	0	1	0,10	0,10	0,10
		1	1	0,11	0,11	0,11
		5	1	0,14	0,14	0,14
		10	1	0,17	0,17	0,17
		15	1	0,20	0,20	0,20

1	2	3	4	5	6	7
Отечественные источники	Череп	0	1	0,07	0,07	0,07
		1	1	0,05	0,05	0,05
		5	1	0,06	0,06	0,06
		10	1	0,06	0,06	0,06
		15	1	0,08	0,08	0,08
	ОГК	0	1	0,07	0,07	0,07
		1	1	0,08	0,08	0,08
		5	1	0,07	0,07	0,07
		10	1	0,07	0,07	0,07
		15	1	0,09	0,09	0,09
	ШОП	0	1	0,15	0,15	0,15
		1	1	0,07	0,07	0,07
		5	1	0,08	0,08	0,08
		10	1	0,09	0,09	0,09
		15	1	0,10	0,10	0,10
	ГОП	0	1	0,31	0,31	0,31
		1	1	0,39	0,39	0,39
		5	1	0,31	0,31	0,31
		10	1	0,42	0,42	0,42
		15	1	0,63	0,63	0,63
	ПОП	0	1	0,30	0,30	0,30
		1	1	0,37	0,37	0,37
		5	1	0,45	0,45	0,45
		10	1	0,53	0,53	0,53
		15	1	0,76	0,76	0,76
	ОБП	0	1	0,10	0,10	0,10
		1	1	0,12	0,12	0,12
		5	1	0,14	0,14	0,14
		10	1	0,34	0,34	0,34
		15	1	0,55	0,55	0,55
	Таз	0	1	0,06	0,06	0,06
		1	1	0,06	0,06	0,06
		5	1	0,13	0,13	0,13
		10	1	0,25	0,25	0,25
		15	1	0,32	0,32	0,32
	Бедро	0	1	0,02	0,02	0,02
		1	1	0,02	0,02	0,02
		5	1	0,09	0,09	0,09
		10	1	0,23	0,23	0,23
		15	1	0,22	0,22	0,22

Примечание: ОГК – органы грудной клетки, ШОП – шейный отдел позвоночника, ГОП – грудной отдел позвоночника, ПОП – поясничный отдел позвоночника, ОБП – органы брюшной полости

слабо варьирует в зависимости от возраста: максимальное значение наблюдалось у детей возрастных групп 1 год и 15 лет (0,06 мЗв), для всех остальных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,05 мЗв. По данным отечественных источников наблюдается схожая ситуация, но наибольшая средняя взвешенная доза, характерная для возрастных групп 10 и 15 лет (0,07 мЗв), а для остальных возрастных групп – средняя взвешенная доза, составила в среднем 0,06 мЗв.

По данным зарубежных источников, для рентгенографических исследований ШОП наибольшая средняя взвешенная доза (0,15 мЗв) наблюдалась у детей возрастной группы 15 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,05 мЗв. По данным отечественных источников, для рентге-

нографических исследований ШОП наибольшая средняя взвешенная доза (0,15 мЗв) наблюдалась, наоборот, у детей возрастной группы 0 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,09 мЗв.

По данным зарубежных источников, для рентгенографических исследований ГОП, ПОП, ОБП и таза наибольшие средние взвешенные дозы (1,23, 1,06, 0,37 и 0,24 мЗв соответственно) наблюдались у детей возрастной группы 15 лет, для всех остальных возрастных групп средние взвешенные дозы составили в среднем 0,59, 0,56, 0,12 и 0,11 мЗв соответственно. По данным отечественных источников, наибольшие средние взвешенные дозы для рентгенографических исследований ГОП, ПОП, ОБП и таза (0,63, 0,59, 0,55 и 0,32 мЗв со-

ответственно) тоже наблюдались для возрастной группы 15 лет, а для остальных возрастных групп средние взвешенные дозы составили в среднем 0,36, 0,34, 0,18 и 0,13 мЗв соответственно.

По данным зарубежных источников, для рентгенографических исследований бедра наибольшая средняя взвешенная доза (0,2 мЗв) наблюдалась у детей возрастной группы 15 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,13 мЗв. По данным отечественных источников, для рентгенографических исследований бедра наибольшая средняя взвешенная доза (0,2 мЗв) наблюдалась у детей возрастной группы 15 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,13 мЗв.

шенная доза (0,23 мЗв) наблюдалась у детей возрастной группы 10 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем 0,09 мЗв.

Средние взвешенные значения эффективных доз для различных видов рентгенографических исследований для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных источников представлены на рис. 2.

Компьютерная томография

Результаты статистической обработки средних взвешенных эффективных доз для разных возрастных групп

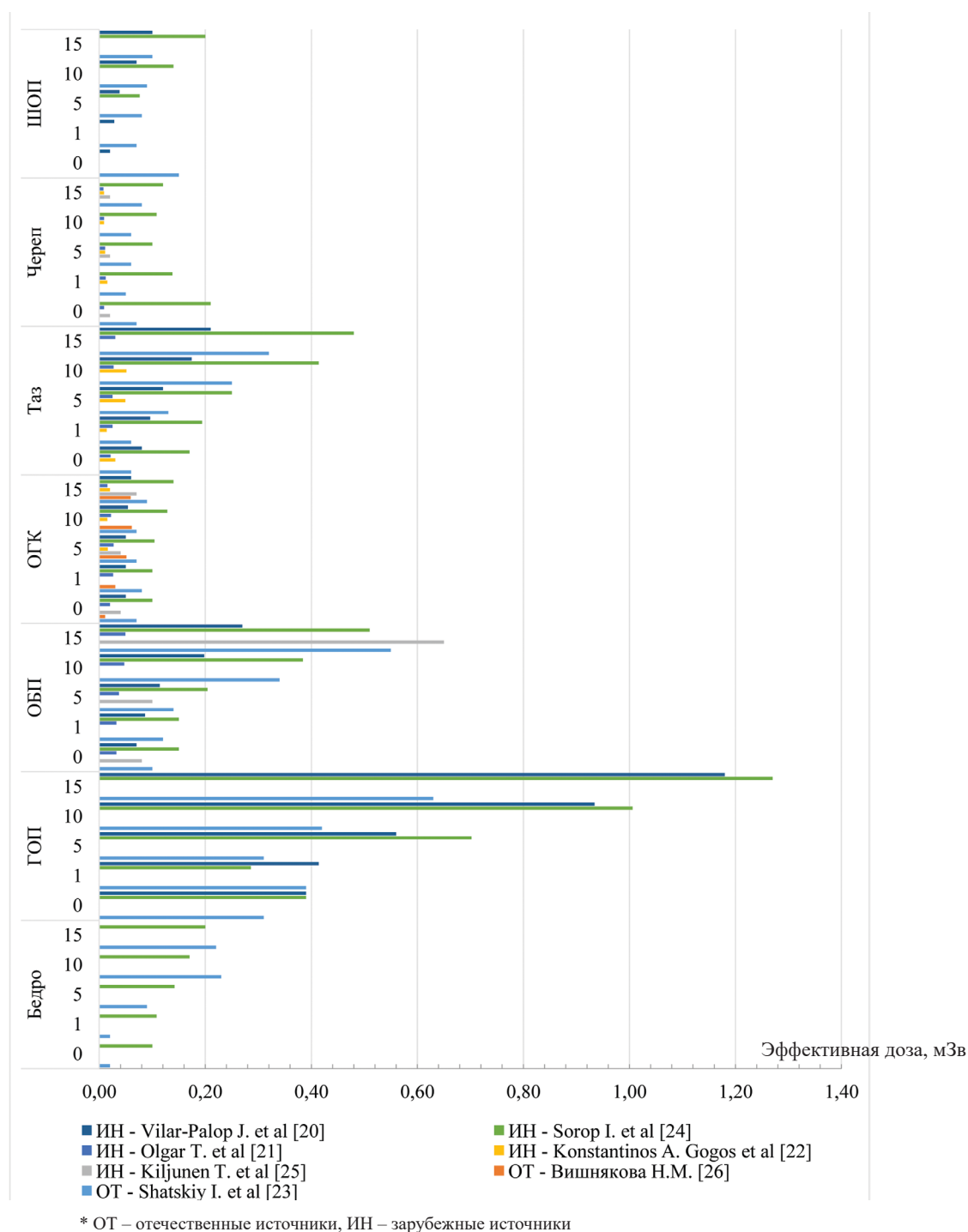


Рис. 2. Средние взвешенные значения эффективных доз для различных видов рентгенографических исследований в разных возрастных группах детей по данным отечественных и зарубежных литературных источников

Fig. 2. The average weighted effective doses for different types of radiography examinations for all children age groups according to domestic and foreign publications

детей по данным отечественных и зарубежных источников при проведении КТ-исследований представлены в табл. 2.

При обзоре эффективных доз детей при проведении КТ-исследований было рассмотрено 12 зарубежных и 5 отечественных источника, опубликованных после 2010 г.

Таблица 2

Величина средней взвешенной эффективной дозы для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных источников при проведении КТ-исследований

The average weighted effective doses for different types of CT-examinations for all children age groups according to domestic and foreign publications

Источ-ник	Область	Воз-растная группа	Коли-чество источ-ников	Среднее	Мин.	Макс.
1	2	3	4	5	6	7
Зарубежные источники	Голова	0	9	3,32	1,70	7,65
		1	9	2,58	1,62	4,20
		5	11	2,04	0,70	2,73
		10	8	2,15	1,01	3,27
		15	8	2,05	0,86	3,39
	ОГК	0	8	3,61	1,20	12,00
		1	8	2,65	0,90	4,00
		5	10	4,03	0,80	11,20
		10	7	3,79	1,00	5,24
		15	7	4,14	2,38	6,80
	ОБП	0	6	5,89	2,80	10,45
		1	6	5,43	3,10	7,90
		5	8	5,33	1,90	11,05
		10	4	6,33	4,00	11,80
		15	4	4,65	3,85	5,66
	Таз	0	3	5,22	2,80	7,90
		1	3	5,90	3,10	7,90
		5	4	4,28	1,30	7,90
		10	1	6,40	6,40	6,40
		15	1	4,70	4,70	4,70
	Все тело	0	1	3,90	3,90	3,90
		1	1	3,18	3,18	3,18
		5	1	4,04	4,04	4,04
		10	1	6,68	6,68	6,68
		15	1	8,30	8,30	8,30
	ОБП/Таз	0	4	6,06	2,70	13,10
		1	4	7,62	2,70	13,75
		5	4	7,00	5,10	9,56
		10	4	8,65	5,74	12,10
		15	4	9,25	5,10	13,50
	ОГК/ОБП/Таз	0	2	8,65	4,30	13,00
		1	1	6,62	6,62	6,62
		5	2	8,32	7,38	9,25
		10	1	9,01	9,01	9,01
		15	1	12,17	12,17	12,17
	Ангиография	1	1	2,75	2,75	2,75
		5	1	14,50	14,50	14,50
		10	1	2,60	2,60	2,60
		15	1	3,00	3,00	3,00
	Муковисцидоз	5	1	15,40	15,40	15,40
	Головной мозг	0	1	2,40	2,40	2,40
		1	1	1,90	1,90	1,90
		5	1	1,78	1,78	1,78
		10	1	1,60	1,60	1,60
		15	1	1,40	1,40	1,40

Следует отметить, что не во всех источниках указана подробная информация о методиках расчета доз, что может вызывать неопределенности в сравнении и интерпретации результатов. Не во всех источниках для расчета доз были использованы коэффициенты перехода из публикаций МКРЗ 103 или 60. В работе Н. Obara et al [28] ис-

1	2	3	4	5	6	7
Зарубежные источники	Шея	0	2	3,20	0,40	6,00
		1	2	2,25	1,50	3,00
		5	2	1,65	0,30	3,00
		10	1	3,00	3,00	3,00
		15	1	3,00	3,00	3,00
	ОГК/ОБП	0	1	6,00	6,00	6,00
		1				
		5				
		10				
		15				
Отечественные источники	Голова	0	1	1,50	1,50	1,50
		1	1	1,40	1,40	1,40
		5	1	1,50	1,50	1,50
		10	1	1,40	1,40	1,40
		15	1	1,70	1,70	1,70
	ОГК	0	4	2,18	1,10	2,70
		1	4	2,79	1,82	4,13
		5	4	2,27	1,58	2,70
		10	4	3,20	2,10	4,60
		15	4	3,18	2,50	4,50
	ОБП	0	2	3,50	2,00	5,00
		1	2	4,65	4,30	5,00
		5	2	4,75	4,50	5,00
		10	2	4,55	4,10	5,00
		15	2	5,30	5,00	5,60
	Головной мозг	0	2	2,11	1,50	2,72
		1	2	1,04	0,57	1,50
		5	1	1,50	1,50	1,50
		10	1	1,50	1,50	1,50
		15	1	1,50	1,50	1,50
	ПОП	0	1	1,40	1,40	1,40
		1				
		5				
		10				
		15				
	ОБП/Таз	0	1	10,64	10,64	10,64
		1	1	13,30	13,30	13,30
	Сердце	0	1	20,88	20,88	20,88
		1	1	15,00	15,00	15,00
	Сердце/ОГК	0	1	19,11	19,11	19,11

Примечание: ОГК – органы грудной клетки, ОБП – органы брюшной полости, ПОП – поясничный отдел позвоночника; через «/» указаны анатомические области при КТ-исследованиях совмещенных областей

пользовались коэффициенты из публикации МКРЗ 102, в работе С. Mordacq [29] и Jonina Gudjonsdottir [30] использовались коэффициенты перехода, представленные в отчете № 96 ААРМ. Кроме того, не во всех источниках есть уточнение о том, является ли указанное значение дозы дозой за одну фазу или за все исследование. В источниках Jonina Gudjonsdottir et al [30], Фомин Е.П. и др. [16], Капырина Ю.Н. [19] – представлены эффективные дозы за все исследование, в источниках Балонов М.И. и др. [56] и Дружинина П.С. и др. [18] – представлены эффективные дозы за одну фазу исследования.

В изученных зарубежных и отечественных источниках КТ-исследования головы рассмотрены в 71 % (12 из 17) публикаций, органов грудной клетки (ОГК) в 82 % (14 из 17), органов брюшной полости (ОБП) в 59 % (10 из 17), таза в 24 % (4 из 17), совмещенных областей ОБП и таза (ОБП/таз) в 29 % (5 из 17) и совмещенных областей ОГК/ОБП/таз в 12 % (2 из 17), головного мозга в 18 % (3 из 17), шеи в 12 % (2 из 17). Гораздо реже в литературе упоминаются исследования областей ОГК/ОБП, ПОП, сердца, сердца/ОГК, всего тела, а также ангиографии и исследования при диагностике муковисцидоза – каждое из этих исследований встречается в 6 % публикаций (1 из 17).

При этом следует отметить, что КТ-исследования головы, ОГК, ОБП и таза чаще проводятся детям возрастной группы 5 лет. КТ-исследование головы для детей возрастной группы 5 лет упоминается в 71 % публикаций (12 из 17) (0 лет – 59 % (10 из 17), 1 год – 59 % (10 из 17), 10 лет – 53 % (9 из 17) и 15 лет – 53 % (9 из 17)). КТ-исследование ОГК для детей возрастной группы 5 лет упоминается в 82% публикаций (14 из 17) (0 лет – 71 % (12 из 17), 1 год – 71 % (12 из 17), 10 лет – 65 % (11 из 17) и 15 лет – 65 % (11 из 17)). КТ-исследование ОБП для детей возрастной группы 5 лет упоминается в 59 % публикаций (10 из 17) (0 лет – 47 % (8 из 17), 1 год – 47 % (8 из 17), 10 лет – 35 % (6 из 17) и 15 лет – 35 % (6 из 17)). КТ-исследование таза для детей возрастной группы 5 лет упоминается в 24 % публикаций (4 из 17) (0 лет – 18 % (3 из 17), 1 год – 18 % (3 из 17), 10 лет – 6 % (1 из 17) и 15 лет – 6 % (1 из 17)).

КТ-исследования головного мозга, шеи, ОБП/таз и ОГК/ОБП/таз проводятся примерно одинаково детям всех возрастных групп. КТ-исследование головного мозга для детей возрастной группы 0 лет упоминается в 18 % публикаций (3 из 17), 1 год – в 18 % (3 из 17), 5 лет – в 12 % (2 из 17), 10 лет – в 12 % (2 из 17), 15 лет – в 12 % (2 из 17). КТ-исследование шеи для детей возрастной группы 0 лет упоминается в 12 % публикаций (2 из 17), 1 год – в 12 % (2 из 17), 5 лет – в 12 % (2 из 17), 10 лет – в 6 % (1 из 17), 15 лет – в 6 % (1 из 17). КТ-исследование ОБП/таз для детей возрастной группы 0 лет упоминается в 29 % публикаций (5 из 17), 1 год – в 29 % (5 из 17), 5 лет – в 24 % (4 из 17), 10 лет – в 24 % (4 из 17), 15 лет – в 24 % (4 из 17). КТ-исследование ОГК/ОБП/таз для детей возрастной группы 0 лет упоминается в 12 % публикаций (2 из 17), 1 год – в 6 % (1 из 17), 5 лет – в 12 % (2 из 17), 10 лет – в 6 % (1 из 17), 15 лет – в 6 % (1 из 17).

Доли возрастных групп детей для КТ-исследований всего тела, ПОП, ОГК/ОБП, сердца, сердца/ОГК, а также исследований при диагностике муковисцидоза и ангиографии определить не представляется возможным, так как каждое из этих исследований встречалось лишь в 6 % публикаций (1 из 17). Кроме того, в этих публикациях рассматривалось ограниченное число возрастных групп. Например, КТ-исследования ПОП и ОГК/ОБП представлены для группы детей от 0 до 18 лет, исследования сердца – только для детей возрастных групп 0

и 1 год, исследование сердце/ОГК – только для детей возрастной группы 0 лет, исследование для диагностики муковисцидоза – только для детей возрастной группы 5 лет.

По данным зарубежных источников, для КТ-исследований головы и головного мозга наибольшие средние взвешенные дозы (3,32 и 2,4 мЗв соответственно) наблюдались у детей возрастной группы 0 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 2,2 мЗв и 1,7 мЗв соответственно. По данным отечественных источников, для КТ-исследований головы наблюдается схожая ситуация – наибольшая средняя взвешенная доза у детей возрастной группы 0 лет (2,11 мЗв), для остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 1,4 мЗв; для исследований головного мозга для всех возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 1,5 мЗв, чуть выше доза наблюдается у детей возрастной группы 15 лет (1,70 мЗв).

По данным зарубежных и отечественных источников, для КТ-исследований ОГК наибольшие средние взвешенные дозы (4,14 и 3,18 мЗв соответственно) наблюдались у детей возрастной группы 15 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 3,52 мЗв и 2,61 мЗв соответственно.

По данным зарубежных источников, для КТ-исследований ОБП наибольшая средняя взвешенная доза (6,33 мЗв) наблюдались у детей возрастной группы 10 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 5,3 мЗв. По данным отечественных источников, для КТ-исследований ОБП наибольшая средняя взвешенная доза (5,3 мЗв) наблюдались у детей возрастной группы 15 лет, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 4,4 мЗв.

По данным зарубежных источников, для КТ-исследований смежных областей ОБП/таз и наибольшая средняя взвешенная доза наблюдалась у детей возрастной группы 15 лет и составила 8,30 мЗв, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 7,3 мЗв. В отечественных источниках для исследований ОБП/таз дозы рассмотрены только для двух возрастных групп – для детей возрастной группы 0 лет – 10,64 мЗв (зарубежные данные – 6,06 мЗв), 1 год – 13,30 (зарубежные данные – 7,62 мЗв).

В зарубежных источниках также рассматриваются КТ-исследования анатомических областей, таких как шея, ОГК/ОБП, таз, ОГК/ОБП/таз, все тело, а также исследования ангиографии и диагностики муковисцидоза, которые пока не встречаются в отечественной литературе. Для исследований шеи наибольшая средняя взвешенная доза наблюдалась у детей возрастной группы 0 лет и составила 3,2 мЗв, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 2,5 мЗв. Для исследований ОГК/ОБП средняя взвешенная доза составила 6 мЗв для детей всех возрастов от 0 до 18 лет. Для исследований таза наибольшая средняя взвешенная доза наблюдалась у детей возрастной группы 10 лет и составила 6,4 мЗв, для всех остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 5 мЗв. Для исследований ОГК/ОБП/таз и всего тела наибольшие средние взвешенные дозы наблюдались у детей возрастной группы 15 лет и составили 12,17 мЗв и 8,30 мЗв соответственно, для всех остальных возрастных групп средние взвешенные дозы составили в среднем ~ 8,15 мЗв и 4,45 мЗв соответственно. Для ангиографии наибольшая средняя взвешенная доза наблюдалась у детей возрастной группы 5 лет и составила 14,5 мЗв, для всех

остальных возрастных групп средняя взвешенная доза составила в среднем ~ 2,8 мЗв. При диагностике муковисцидоза опубликованы данные только для детей возрастной группы 5 лет, и при этом средняя взвешенная доза составила 15,4 мЗв.

В отечественных источниках рассматриваются некоторые КТ-исследования, которые не встречались в зарубежных источниках – ПОП, сердце, сердце/ОГК. Данные об КТ-исследовании ПОП встречались только в одном источнике, были представлены для группы детей в целом от 0 до 18 лет, эффективная доза была рассчитана за все исследование и составила 1,4 мЗв. КТ-исследования сердца и сердца/ОГК также были рассмотрены только в одном источнике и только для новорожденных детей. Дозы в этих исследованиях значительно выше и составляют при исследовании сердца для детей возрастной группы 0 лет 20,88 мЗв, 1 год – 15 мЗв; при исследованиях сердца/ОГК для детей возрастной группы 1 год – 19,11 мЗв.

Средние взвешенные значения эффективных доз для КТ-исследований головы, ОГК и ОБП, наиболее часто встречающихся в литературе, для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных источников представлены на рис. 3.

Интервенционно-радиологические процедуры

Результаты статистической обработки средних взвешенных эффективных доз для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных источников при проведении интервенционных исследований представлены в табл. 3.

При обзоре эффективных доз детей при проведении интервенционных процедур было рассмотрено 7 зарубежных и 6 отечественных источника, опубликованных в основном после 2010 г. Один зарубежный источник Raelson C.A. et al [49], опубликованный в 2009 г., также был включен в анализ, так как был посвящен уровням облучения детей при проведении процедур при нейрохирургических патологиях (область сосудов головного мозга), которые не встречались в более поздних публикациях.

Как и в случае с другими вышеописанными методами лучевой диагностики, не во всех источниках указана подробная информация о использованных коэффициентах перехода для расчета эффективных доз, что может вызывать неопределенности в сравнении и интерпретации результатов. В работах Капыриной Ю.Н. и др. [42–44] и Song S. et al [48] были использованы коэффициенты перехода из публикации МКРЗ 60; в работах Karambatsakidou A. et al [46] и Ubeda C. et al [45] – из публикации МКРЗ 103; в работе Капыриной Ю.Н. и др. [41] использовались коэффициенты перехода из обеих публикаций МКРЗ 103 и 60. В остальных литературных источниках такая информация отсутствовала.

При анализе зарубежных источников все виды интервенционных процедур, которые встречались в публикациях, можно объединить в две группы: интервенционные вмешательства при нейрохирургических патологиях (сосуды головного мозга) и интервенционные вмешательства при врожденных пороках сердца (сердце/сосуды сердца).

В изученных зарубежных и отечественных источниках интервенционные вмешательства при врожденных пороках сердца рассмотрены в 46 % публикаций (до 6 из 13), исследования сосудов сердца в 15 % (2 из 13), исследования на органах желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ) и трахеобронхиального дерева в 15 % (2 из 13), рентгенэндоваскулярная окклюзия тестикуляр-

Таблица 3

Величина средней взвешенной эффективной дозы для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных источников при проведении интервенционных процедур

The average weighted effective doses for different types of interventional examinations for all children age groups according to domestic and foreign publications

Источник	Область	Возрастная группа	Количество источников	Среднее	Мин.	Макс.	Медиана
Отечественные источники	Сосуды сердца	0	2	3,03	0,80	5,25	3,03
		1	2	2,78	0,30	5,25	2,78
		5	2	2,52	0,20	4,85	2,52
		10	2	3,00	0,20	5,79	3,00
		15	2	5,27	0,10	10,44	5,27
	Органы ЖКТ и трахеобронхиального дерева	0	2	2,55	0,10	5,00	2,55
		1	2	1,38	0,20	2,56	1,38
		5	1	0,60	0,60	0,60	0,60
	Периферические сосуды (рентгенэндоваскулярная окклюзия тестикулярных вен)	10	1	2,50	2,50	2,50	2,50
		15	1	3,40	3,40	3,40	3,40
	Пищевод (баллонная пластика)	0	1	1,20	1,20	1,20	1,20
Зарубежные источники	Сердце/сосуды сердца	0	6	3,98	1,20	8,70	3,45
		1	6	3,96	1,28	8,70	3,54
		5	5	3,04	1,30	5,00	2,21
		10	5	5,01	1,90	10,76	4,80
		15	5	7,04	2,30	16,50	5,00
	Сосуды головного мозга	0	1	10,40	10,40	10,40	10,40
		1					
		5					
		10					
		15					

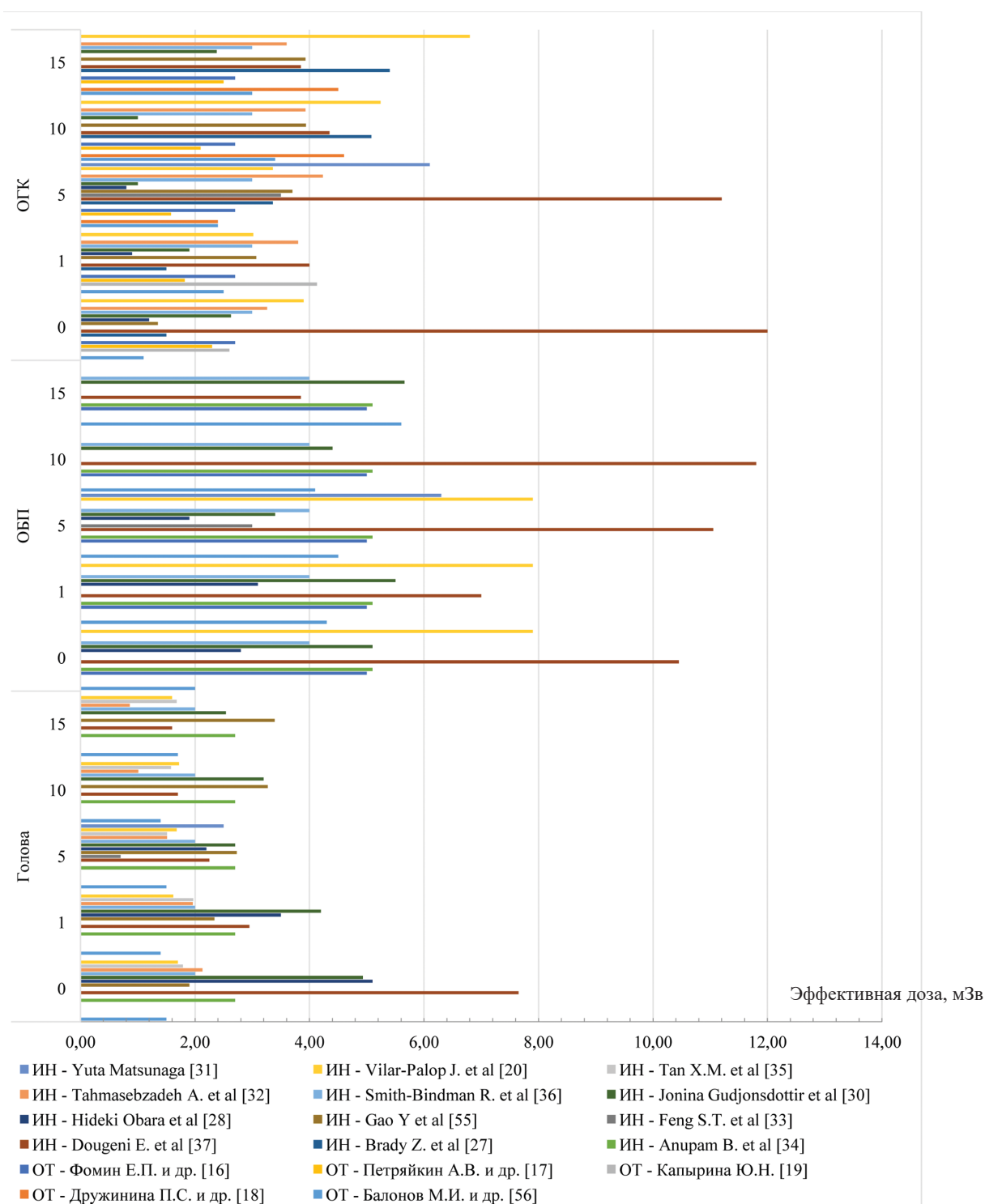
ных вен в 7 % (1 из 13), баллонная пластика пищевода 7 % (1 из 13), вмешательства на сосудах головного мозга в 7 % (1 из 13).

При сравнении разных видов интервенционных процедур по результатам анализа выбранных зарубежных и отечественных источников пересечений по процедурам не было.

По данным зарубежных публикаций, в интервенционных вмешательствах при врожденных пороках сердца наибольшая средняя эффективная доза наблюдается у детей возрастной группы 15 лет, составляя 7,04 мЗв. Чуть ниже средняя доза наблюдается у детей возрастной группы 10 лет, составляя около 5 мЗв. У детей возрастной группы 0 и 1 год средние дозы находятся на одном уровне и составляют 3,98 мЗв и 3,96 мЗв соответственно. Наименьшая доза наблюдается у детей возрастной группы 5 лет – 3 мЗв.

Как было упомянуто выше, лишь в одном зарубежном источнике из всех рассмотренных был проведен обзор доз облучения детей при интервенционных вмешательствах на сосудах головного мозга. Деление детей на возрастные подгруппы в данной публикации отсутствовало. Средняя эффективная доза указана для детей от 0 до 17 лет и составляет 10,4 мЗв.

По данным отечественных источников, при интервенционных исследованиях сосудов сердца наиболь-



*OT – отечественные источники, ИН – зарубежные источники

Рис. 3. Средние взвешенные значения эффективных доз для КТ-исследований головы, ОГК и ОБП в разных возрастных группах детей по данным отечественных и зарубежных источников
 Fig. 3. The average weighted effective doses for different types of CT- examinations for all children age groups according to domestic and foreign publications

шая средняя эффективная доза наблюдается у детей возрастной группы 15 лет – 5,27 мЗв, а наименьшая для детей возрастной группы 5 лет – 2,52 мЗв. Для остальных возрастных групп средняя эффективная доза составляет в среднем 3 мЗв.

При проведении интервенционных исследований на органах ЖКТ и трахеобронхиального дерева в отечественной практике информация о средних

эффективных дозах представлена для трех возрастных групп детей (0, 1 и 5 лет). Наибольшее значение средних эффективных доз наблюдаются у новорожденных детей (0 лет), составляя 2,55 мЗв, а наименьшее – у детей возрастной группы 5 лет, составляя 0,6 мЗв. Для детей возрастной группы 1 год средняя эффективная доза облучения составила 1,38 мЗв.

В отечественном источнике [42] рассмотрены средние эффективные дозы для детей старших возрастных групп 10 и 15 лет при проведении рентгенэндоваскулярной окклюзии тестикулярных вен и составляют 2,5 мЗв и 3,4 мЗв соответственно. Тем же автором в другой публикации [43] были рассмотрены уровни облучения новорожденных детей при баллонной пластике пищевода. Средняя эффективная доза для данного исследования составила 1,2 мЗв.

Средние взвешенные значения эффективных доз при интервенционных исследованиях для разных возрастных групп детей по данным отечественных и зарубежных источников представлены на рис. 4.

Обсуждение

В рассмотренных авторами источниках использовалось разное деление детей на возрастные группы, поэтому для возможности проведения сравнительного анализа был выполнен пересчет эффективных доз во взвешенные величины (см. Материалы и методы). Несмотря на разные подходы по оценке доз детей в рассмотренных статьях, все данные, содержащиеся в них, были объединены для общего анализа.

Рентгенография

Хотя в рассмотренных публикациях прямо не указано, что представление данных по тем или иным обла-

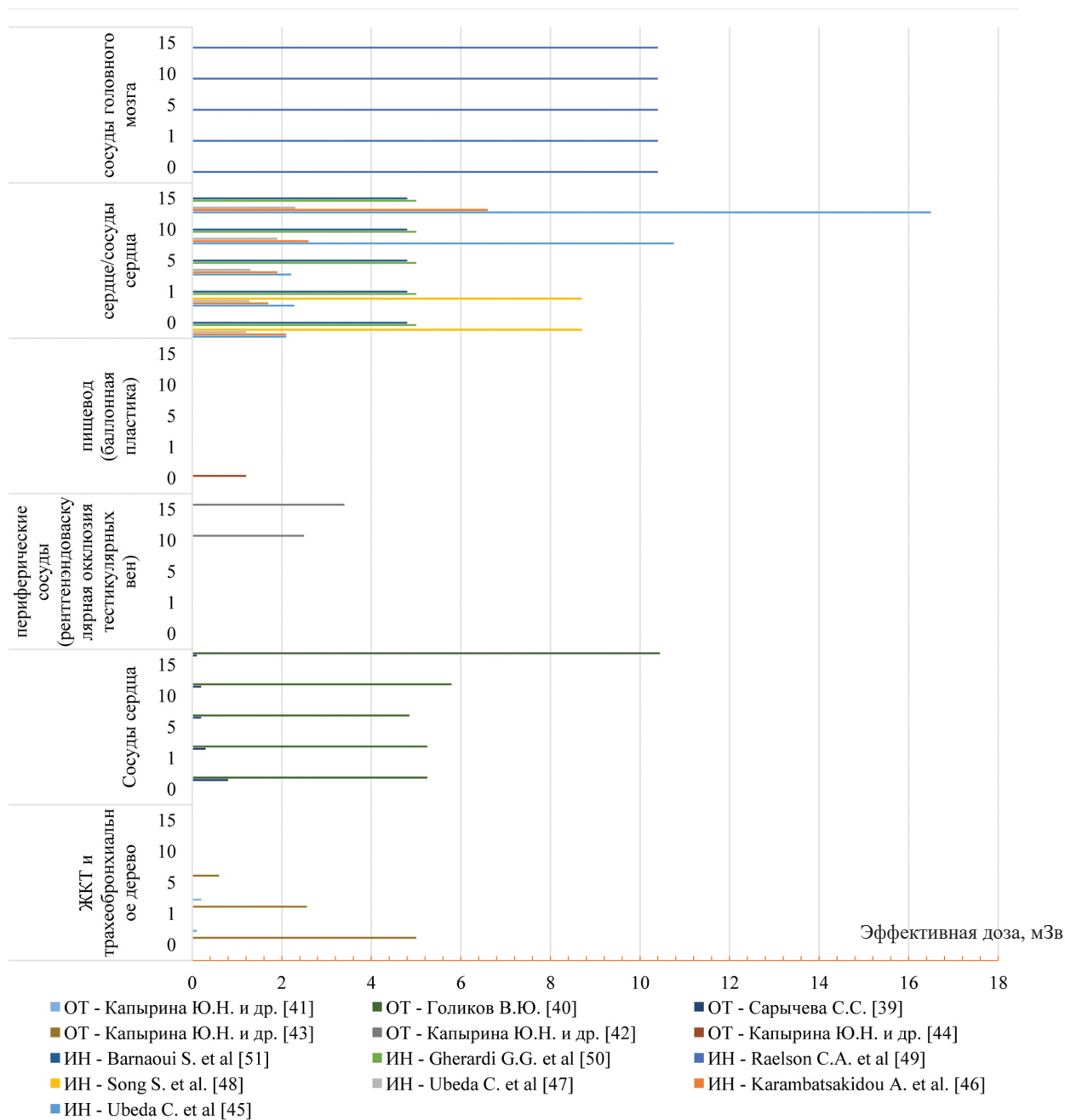


Рис. 4. Средние взвешенные значения эффективных доз при интервенционных процедурах в разных возрастных группах детей по данным отечественных и зарубежных источников

Fig. 4. The average weighted effective doses for different types of interventional examinations for all children age groups according to domestic and foreign publications

стям рентгенографических исследований отражает факт проведения или не проведения данных рентгенографических исследований в той или иной рассматриваемой практике, тем не менее, по полученному при совокупном рассмотрении набора публикаций распределению частоты упоминания рентгенографических исследований можно судить об их распространенности, в том числе в зависимости от возраста.

Стабильно высокая частота исследований характерна для ОБП, таза и ПОП. Для черепа и ОГК характерна высокая частота, но с зависимостью от возраста: частота увеличивается с возрастом. В зарубежных странах среднее значение и диапазон доз (среднее/мин.-макс.) во всех возрастных группах детей для рентгенографических исследований ОГК составляют 0,05/0,05–0,06 мЗв, черепа – 0,05/0,04–0,08 мЗв, ОБП – 0,17/0,08–0,37 мЗв, таза – 0,14/0,08–0,24 мЗв, ПОП – 0,66/0,3–1,06 мЗв; в Российской Федерации среднее значение и диапазон доз (среднее/мин.-макс.) во всех возрастных группах детей для рентгенографических исследований ОГК составляют 0,06/0,04–0,07 мЗв, черепа – 0,06/0,05–0,08 мЗв, ОБП – 0,25/0,1–0,55 мЗв, таза – 0,16/0,06–0,32 мЗв, ПОП – 0,39/0,21–0,59 мЗв.

Для остальных исследований (ШОП, ГОП, бедро) характерна невысокая частота без выраженной зависимости от возраста. В зарубежных странах среднее значение и диапазон доз (среднее/мин.-макс.) во всех возрастных группах детей для рентгенографических исследований ШОП составляют 0,07/0,02–0,15 мЗв, ГОП – 0,71/0,35–1,23 мЗв, бедра – 0,14/0,1–0,2 мЗв; в Российской Федерации среднее значение и диапазон доз (среднее/мин.-макс.) во всех возрастных группах детей для рентгенографических исследований ШОП составляют 0,1/0,07–0,15 мЗв, ГОП – 0,41/0,31–0,63 мЗв, бедра – 0,12/0,02–0,23 мЗв.

При сравнении зарубежных и отечественных источников значения доз в Российской Федерации для рентгенографических исследований ОБП выше на 8 %, а для рентгенографических исследований ГОП и ПОП ниже на 30 % и 27 % соответственно. Для остальных рентгенографических исследований данные сопоставимы.

КТ-исследования

Как в зарубежных странах, так и в Российской Федерации наиболее распространенными КТ-исследованиями детей являются исследования областей головы, ОГК, ОБП, таза и ОБП/таза. В зарубежных странах диапазон доз (среднее/мин – макс) во всех возрастных группах детей для КТ-исследования головы составляет 2,4/1,2–4,2 мЗв, ОГК – 3,6/1,3–7,8 мЗв, ОБП – 5,5/3,1–9,4 мЗв, таза – 5,3/3,7–7,0 мЗв, ОБП/таза – 7,7/4,3–12,4 мЗв; в Российской Федерации диапазон доз (среднее/мин.-макс.) для всех возрастных групп детей для КТ-исследования головы составляет 1,5 мЗв, ОГК – 2,7/1,8–3,7 мЗв, ОБП – 4,55/3,98–5,12 мЗв, ОБП/таза – 12,0 мЗв. Наиболее редкие – высокодозовые исследования, подразумевающие широкую область облучения и/или проведение исследования в несколько фаз (ОГК/ОБП/таза, все тело, ангиография, исследования сердца) или более специфические исследования (диагностика муковисцидоза). В зарубежных странах диапазон доз (среднее/мин – макс) во всех возрастных группах детей для КТ-исследования ОГК/ОБП/таза составляет 9/7,9–10 мЗв, всего тела – 5,2 мЗв, ангиографии – 5,7 мЗв, диагностики муковисцидоза – 15,4 мЗв; в Российской Федерации диапазон доз (среднее/мин – макс) для всех возрастных групп детей для КТ-исследования сердца составляет 17,9 мЗв, сердца и ОГК – 19,1 мЗв.

Анализ публикаций показал, что КТ-исследования проводятся всем возрастным группам детей либо примерно в равных долях, либо со смещением в сторону возрастной группы 5 лет, но во всех случаях КТ-исследования новорожденных детей (0–1 год) являются одними из наиболее частых. При этом новорожденные дети являются самыми чувствительными к воздействию ионизирующего излучения [57]. Несомненно, что в отдельных случаях КТ необходима для качественной и своевременной диагностики патологий у таких детей. Однако при назначении КТ-исследований новорожденным также необходимо строго соблюдать принципы обоснования и оптимизации.

При сравнении зарубежных и отечественных источников не все из них содержат полный и идентичный набор видов КТ-исследований: только часть КТ-исследований содержится во всех или большинстве (более 50 %) источников. Подобные КТ-исследования в данной работе отнесены к пересекающимся. При сравнении пересекающихся видов исследований, таких как голова, головной мозг, ОГК и ОБП, ОБП/таза, данные из зарубежных и отечественных источников в целом сопоставимы. При этом в Российской Федерации для КТ-исследований головы, головного мозга, ОГК и ОБП дозы ниже в сравнении с зарубежными данными. Из пересекающихся видов исследований в отечественной литературе наиболее высокие дозы наблюдаются у исследования ОБП/таза по сравнению с зарубежными данными. Такие высокие дозы могут быть объяснены прежде всего тем, что в работе [19] доза была рассчитана за все исследование, а не за одну фазу, кроме того, в выборку отечественной работы были включены высокодозовые исследования с контрастом. Информация о выборке из зарубежных источников отсутствовала, поэтому авторами данной статьи дозы ОБП/таза в зарубежных источниках расценивались, как дозы за одну фазу исследования.

Из непересекающихся с зарубежными данными КТ-исследований, следует отметить исследования сердца и сердца/ОГК в отечественных работах, так как для них наблюдаются довольно высокие дозы на фоне остальных. В данном случае высокие дозы также могут объясняться учетом нескольких фаз исследования и наличием в выборке контрастных исследований.

Однако из-за небольшого количества отечественных работ по КТ-исследованиям на данный момент невозможно сравнить уровни облучения по другим анатомическим областям и сделать окончательные выводы.

Интервенционно-радиологические процедуры

Анализ уровней облучения детей при проведении интервенционных процедур является наиболее трудным из всех рассмотренных видов лучевой диагностики. Трудности связаны, прежде всего, с небольшим количеством публикаций как зарубежных, так и отечественных по данной тематике, а также с очень ограниченными выборками пациентов, представленных в данных публикациях. Это связано с тем, что интервенционные процедуры – редкие исследования по сравнению с рентгенографией и КТ, и они проводятся в исключительных случаях, в основном при хирургических вмешательствах. Кроме того, интервенционные исследования на сегодняшний день не являются стандартизированной процедурой. Каждая отдельная процедура, несмотря на принадлежность к одной классификации (например, по анатомической области), может сильно отличаться по таким параметрам как: клиническая задача, размер тела пациента, геометрия облучения, длительность облучения и, как результат, доза облучения пациента.

Однако даже по небольшому количеству публикаций мы можем иметь примерное представление о том, какие интервенционные процедуры проводятся детям и с какими уровнями облучения в зарубежных странах и в Российской Федерации.

В данной работе невозможно провести сравнение зарубежных и отечественных данных по уровням облучения, так как из отобранных публикаций для анализа отсутствовали пересечения по видам процедур.

В зарубежной практике наиболее часто встречаются в основном два вида процедур – интервенционные вмешательства на сосудах головного мозга при нейрохирургических патологиях и интервенционные вмешательства при врожденных пороках сердца. При интервенционных вмешательствах при врожденных пороках сердца диапазон доз для всех возрастов детей составляет от 1 до 16,5 мЗв. Средняя эффективная доза при интервенционном вмешательстве на сосудах головного мозга для всех групп детей составляет 10,4 мЗв.

В отечественных источниках встречается больше видов интервенционных процедур. Исследования сосудов сердца упоминаются чаще других. Диапазон эффективных доз для этих исследований составляет от 0,1 до 10,4 мЗв для всех возрастных групп. Диапазон доз для исследований на органах ЖКТ и трахеобронхиального дерева для всех возрастных групп составляет от 0,1 до 5 мЗв, для рентгенэндоваскулярной окклюзии тестикулярных вен – от 2,5 до 3,4 мЗв. При баллонной пластике пищевода средняя эффективная доза для новорожденных составляет 1,2 мЗв.

Заключение

1. Методы лучевой диагностики имеют широкое применение в педиатрии. Рентгенографические, интервенционные процедуры и КТ-исследования выполняются для всех анатомических областей и детям всех возрастов, в том числе новорожденным.
2. Широкое применение методов лучевой диагностики в педиатрии ставит вопрос о необходимости оптимизации рентгенографических, интервенционных и КТ-исследований.
3. В Российской Федерации отсутствует единая система регистрации данных, учитывающая индивидуальные дозы облучения детей разных возрастных групп. В связи с этим отсутствует официальный источник информации. В научной литературе данные об уровнях облучения лиц детского возраста почти не рассматриваются и не систематизированы.
4. По данным литературных источников, в Российской Федерации средние взвешенные эффективные дозы детей в среднем для всех видов лучевой диагностики ниже, чем в зарубежных странах.
5. Для обеспечения радиационной защиты детей в Российской Федерации при проведении рентгенографических, интервенционных и КТ-исследований, прежде всего, необходимо повышать достоверность информации об уровнях облучения детей путем совершенствования систем сбора данных, контроля и учета индивидуальных доз, повышения уровня осведомленности специалистов.
6. Для расширения представления об уровнях облучения детей в медицине необходимо усовершенствование формы №3-ДОЗ, которое бы включало возможность учета индивидуальных доз облучения пациентов всех возрастов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lambert J.W., Phelps A.S., Courtier J.L., Gould R.G., MacKenzie J.D. Image Quality and Dose Optimisation for Infant CT Using a Paediatric Phantom // *European Radiology*. 2016. V.26, No. 5. P. 1387-95. DOI 10.1007/s00330-015-3951-5.
2. Strauss K.J., Goske M.J., Kaste S.C., Bulas D., Frush D.P., Butler P., Morrison G., Callahan M.J., Applegate K.E. Image Gently: Ten Steps You Can Take to Optimize Image Quality and Lower CT Dose for Pediatric Patients // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010. V.194, No. 4. P. 868-873. DOI: 10.2214/AJR.09.4091.
3. IAEA. Dosimetry in Diagnostic Radiology for Paediatric Patients. IAEA Human Health Series No. 24. Vienna. 2014. 160 p.
4. Голиков В.Ю., Водоватов А.В., Чипига Л.А., Шацкий И.Г. Оценка радиационного риска у пациентов при проведении медицинских исследований в Российской Федерации // *Радиационная гигиена*. 2021. Т.14, № 3. С. 56-68. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2021-14-3-56-68>.
5. IAEA. Radiation Protection in Paediatric Radiology. Safety Reports Series No. 71. Vienna. 2013. 111 p.
6. Thierry-Chef I., Ferro G., Le Cornet L., Dabin J., Istad T.S., Jahnen A., Lee C., Maccia C., Malchair F., Olerud H.M., Harbron R.W., Figuerola J., Hermen J., Moissonnier M., Bernier M.O., Bosch de Basea M.B., Byrnes G., Cardis E., Hauptmann M., Journy N., Kesminiene A., Meulepas J.M., Pokora R., Simon S.L. Dose Estimation for the European Epidemiological Study on Pediatric Computed Tomography (EPI-CT) // *Radiation Research*. 2021. V.196, No. 1. P. 74-99. doi: 10.1667/RADE-20-00231.1.
7. Bosch de Basea M., Pearce M.S., Kesminiene A., Bernier M.O., Dabin J., Engels H., Hauptmann M., Krille L., Meulepas J.M., Struelens L., Baatout S., Kaijser M., Maccia C., Jahnen A., Thierry-Chef I., Blettner M., Johansen C., Kjaerheim K., Nordenskjöld A., Olerud H., Salotti J.A., Andersen T.V., Vrijheid M., Cardis E. EPI-CT: Design, Challenges and Epidemiological Methods of an International Study on Cancer Risk After Paediatric and Young Adult CT // *J. Radiol. Prot.* 2015. V.35, No. 3. P. 611-628. doi: 10.1088/0952-4746/35/3/611.
8. Berrington de Gonzalez A., Salotti J.A., McHugh K., Little M.P., Harbron R.W., Lee C., Ntowe E., Braganza M.Z., Parker L., Rajaraman P., Stiller C., Stewart D.R., Craft A.W., Pearce M.S. Relationship Between Paediatric CT Scans and Subsequent Risk of Leukaemia and Brain Tumours: Assessment of the Impact of Underlying Conditions // *British Journal of Cancer*. 2016. V.14, No. 4. P. 388-394. doi: 10.1038/bjc.2015.415.
9. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee C., Kim K.P., Howe N.L., Ronckers C.M., Rajaraman P., Sir Craft A.W., Parker L., Berrington de Gonzalez A. Radiation Exposure from CT Scans in Childhood and Subsequent Risk of Leukaemia and Brain Tumours: a Retrospective Cohort Study // *Lancet*. 2012. V.380, No. 9840. P. 499-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
10. Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z., Butler M.W., Goergen S.K., Byrnes G.B., Giles G.G., Wallace A.B., Anderson P.R., Guiver T.A., McGale P., Cain T.M., Dowty J.G., Bickerstaffe A.C., Darby S.C. Cancer Risk in 680,000 People Exposed to Computed Tomography Scans in Childhood or Adolescence: Data Linkage Study of 11 Million Australians // *BMJ*. 2013. No. 346. P. f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
11. Huang W.Y., Muo C.H., Lin C.Y., Jen Y.M., Yang M.H., Lin J.C., Sung F.C., Kao C.H. Paediatric Head CT Scan and Subsequent Risk of Malignancy and Benign Brain Tumour: a Nation-Wide Population-Based Cohort Study // *British Journal of Cancer*. 2014. V.110, No. 9. P. 2354-2360. doi: 10.1038/bjc.2014.103.
12. Bernier M.O., Baysson H., Pearce M.S., Moissonnier M., Cardis E., Hauptmann M., Struelens L., Dabin J., Johansen C., Journy N., Laurier D., Blettner M., Le Cornet L., Pokora R., Gradowska P., Meulepas J.M., Kjaerheim K., Istad T., Olerud H., Sovik A., Bosch de Basea M., Thierry-Chef I., Kaijser M., Nordenskjöld A., Berrington de Gonzalez A., Harbron R.W., Kesminiene A. Cohort Profile: the EPI-CT Study: a European Pooled Epidemiological Study to Quantify the Risk of Radiation-Induced Cancer from Paediatric CT // *International Journal of Epidemiology*. 2019. V.48, No. 2. P. 379-381g. doi: 10.1093/ije/dyy231.
13. Shore R.E., Beck H.L., Boice J.D., Caffrey E.A., Davis S., Grogan H.A., Mettler F.A., Preston R.J., Till J.E., Wakeford R., Walsh L., Dauer L.T. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear Nonthreshold Model and Radiation Protection // *Journal of Radiological Protection*. 2018. V.38, No. 3. P. 1217-1233. doi: 10.1088/1361-6498/aad348.
14. Walsh L., Shore R., Auvinen A., Jung T., Wakeford R. Risks from CT Scans-What Do Recent Studies Tell Us? // *Journal of Radiologi-*

- cal Protection. 2014. V.34, No. 1. P. E1-5. doi: 10.1088/0952-4746/34/1/E1.
15. Boice J.D.Jr. Radiation Epidemiology and Recent Paediatric Computed Tomography Studies // *Ann ICRP*. 2015. V.44, No. 1 Suppl. P. 236-248. doi: 10.1177/0146645315575877.
 16. Фомин Е.П., Осипов М.В., Бабинцева Н.А., Синяк Е.В. Результаты наблюдения за пациентами, обследованными на КТ и МСКТ в детском и подростковом возрасте // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018. Т.8, № 1. С. 137-144. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-1-137-144.
 17. Петрайкин А.В., Разумовский А.Ю., Ублинский М.В., Сиденко А.В., Гурьяков С.Ю., Горохов Д.В. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением в диагностике хирургических заболеваний органов грудной полости у детей // *Детская хирургия*. 2013. № 4. С. 9-15.
 18. Дружинина П.С., Поздняков А.В., Капырина Ю.Н., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Пузырев В.Г. Сравнительная оценка эффективных доз облучения детей при проведении КТ-исследований органов грудной клетки // *Радиационная гигиена*. 2021. Т.14, № 3. С. 91-100. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-91-100.
 19. Капырина Ю.Н., Дружинина П.С. Оценка доз облучения детей при проведении компьютерной томографии на примере педиатрической многопрофильной клиники // *Материалы конференции: Children's Medicine of the North-West*. СПб., 2021. Т.9, №1. С. 427-428.
 20. Vilar-Palop J., Vilar J., Hernández-Aguado I., González-Álvarez I., Lumberras B. Updated Effective Doses in Radiology // *J. Radiol. Prot.* 2016. V.36, No. 4. P. 975-990. doi: 10.1088/0952-4746/36/4/975.
 21. Olgar T., Sahmaran T. Establishment of Radiation Doses For Pediatric X-Ray Examinations in a Large Pediatric Hospital in Turkey // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2017. V.176, No. 3. P. 302-308. doi: 10.1093/rpd/ncx010.
 22. Gogos K.A., Yakoumakis E.N., Tsalafoutas I.A., Makri T.K. Radiation Dose Considerations in Common Paediatric X-Ray Examinations // *Pediatr Radiol*. 2003. V.33, No. 4. P. 236-240. doi: 10.1007/s00247-002-0861-x.
 23. Shatskiy I., Golikov V. Paediatric Doses in St Petersburg Hospitals // *Radiat Prot Dosimetry*. 2015. V.165, No. 1-4. P. 199-204. doi: 10.1093/rpd/ncv066.
 24. Sorop I., Mossang D., Iacob M.R., Dadulescu E., Iacob O. Update of Diagnostic Medical and Dental X-Ray Exposures in Romania // *J. Radiol. Prot.* 2008. V.28, No. 4. P. 563-571. doi: 10.1088/0952-4746/28/4/008.
 25. Kiljunen T., Tietäväinen A., Parviainen T., Viitala A., Kortensniemi M. Organ Doses and Effective Doses in Pediatric Radiography: Patient-Dose Survey in Finland // *Acta Radiol*. 2009. V.50, No. 1. P. 114-124. doi: 10.1080/02841850802570561.
 26. Вишнякова Н.М. Референтные диагностические уровни облучения детей при рентгенологических исследованиях // *Вестник Российской военной-медицинской академии*. 2010. № 3. С. 170-174.
 27. Brady Z., Ramanauskas F., Cain T.M., Johnston P.N. Assessment of Paediatric CT Dose Indicators for The Purpose of Optimisation // *Br. J. Radiol*. 2012. V.85, No. 1019. P. 1488-1498. doi: 10.1259/bjr/28015185.
 28. Obara H., Takahashi M., Kudou K., Mariya Y., Takai Y., Kashiwakura I. Estimation of Effective Doses in Pediatric X-Ray Computed Tomography Examination // *Exp. Ther. Med*. 2017. V.14, No. 5. P. 4515-4520. doi: 10.3892/etm.2017.5102.
 29. Mordacq C., Deschilde A., Petyl L., Santangelo T., Delvart C., Doan C., Thumerelle C. Tomodensitométrie thoracique chez L'enfant: un Examen Utile Mais Irradiant // *Arch. Pediatr*. 2014. V.21, No. 3. P. 279-286. doi: 10.1016/j.arcped.2013.12.021.
 30. Gudjonsdottir J., Jonsdottir A.B. Effective Dose from Pediatric CT In Iceland // *Laeknabladid*. 2017. V.103, No. 11. P. 489-492. doi: 10.17992/lbl.2017.11.160.
 31. Matsunaga Y., Kawaguchi A., Kobayashi K., Kobayashi M., Asada Y., Minami K., Suzuki S., Chida K. Effective Radiation Doses of CT Examinations In Japan: a Nationwide Questionnaire-Based Study // *Br. J. Radiol*. 2016. V.89, No. 1058. P. 20150671. doi: 10.1259/bjr.20150671.
 32. Tahmasebzadeh A., Maziyaar A., Reiazi R., Kermanshahi M.S., Anijdan S.H.M., Paydar R. Pediatric Effective Dose Assessment for Routine Computed Tomography Examinations in Tehran, Iran // *J. Med. Signals Sens*. 2022. V.12, No. 3. P. 227-232. doi: 10.4103/jmss.jmss_115_21.
 33. Feng S.T., Law M.W., Huang B., Ng S., Li Z.P., Meng Q.F., Khong P.L. Radiation Dose and Cancer Risk from Pediatric CT Examinations on 64-Slice CT: a Phantom Study // *Eur. J. Radiol*. 2010. V.76, No. 2. P. e19-23. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.03.005.
 34. Kharbanda A.B., Krause E., Lu Y., Blumberg K. Analysis of Radiation Dose to Pediatric Patients During Computed Tomography Examinations // *Acad. Emerg. Med*. 2015. V.22, No. 6. P. 670-675. doi: 10.1111/acem.12689.
 35. Tan X.M., Shah M.T.B.M., Chong S.L., Ong Y.G., Ang P.H., Zakaria N.D.B., Lee K.P., Pek J.H. Differences in Radiation Dose for Computed Tomography of the Brain Among Pediatric Patients at the Emergency Departments: An Observational Study // *BMC Emerg. Med*. 2021. V.21, No. 1. P. 106. doi: 10.1186/s12873-021-00502-7.
 36. Smith-Bindman R., Moghaddasi M., Wilson N., Nelson T.R., Boone J.M., Cagnon C.H., Gould R., Hall D.J., Krishnam M., Lamba R., McNitt-Gray M., Seibert A., Miglioretti D.L. Radiation Doses in Consecutive CT Examinations from Five University of California Medical Centers // *Radiology*. 2015. V.277, No. 1. P. 134-141. doi: 10.1148/radiol.2015142728.
 37. Dougeni E., Faulkner K., Panayiotakis G. A Review of Patient Dose and Optimisation Methods in Adult and Paediatric CT Scanning // *Eur. J. Radiol*. 2012. V.81, No. 4. P. e665-683. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.05.025.
 38. Shrimpton P.C., Hillier M.C., Lewis M.A., Dunn M. National Survey of Doses from CT in the UK: 2003 // *Br. J. Radiol*. 2006. V.9, No. 948. P. 968-980. doi: 10.1259/bjr/93277434.
 39. Сарычева С.С. Оценка эффективной дозы у детей в интервенционной кардиологии // *Радиационная гигиена*. 2017. Т.10, № 2. С. 16-22.
 40. Голиков В.Ю. Оценка радиационного риска, обусловленного проведением медицинских исследований в Российской Федерации с учетом половозрастного состава пациентов // *Радиационная гигиена*. 2022. Т.15, № 1. С. 59-67.
 41. Капырина Ю.Н., Водоватов А.В., Потрахов Н.Н., Пузырев В.Г., Комиссаров М.И., Резник В.А., Петренко Ю.В. Оценка эффективных доз для некоторых интервенционных исследований у детей // VIII Всероссийская научно-практическая конференция производителей рентгеновской техники, 25 – 26 ноября 2021. СПб., 2021. С. 58-62.
 42. Капырина Ю.Н., Водоватов А.В., Пузырев В.Г., Комиссаров М.И., Алешин И.Ю. Оценка эффективных доз облучения детей при выполнении рентгенэндоваскулярной окклюзии тестикулярных вен // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. № С. 166-167.
 43. Капырина Ю.Н., Комиссаров М.И., Алешин И.Ю., Водоватов А.В., Пузырев В.Г. Оценка эффективных доз детей при проведении интервенционных вмешательств в многопрофильной клинике СПбГПМУ // *FORCIPE*. 2022. Т.5, Спецвыпуск 1. С. 244-246.
 44. Капырина Ю.Н., Водоватов А.В., Пузырев В.Г., Комиссаров М.И., Алешин И.Ю. Оценка эффективных доз детей при проведении интервенционных исследований // *Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Радиационная гигиена и непрерывное профессиональное образование: новые вызовы и пути развития»*, посвященной 65-летию кафедры радиационной гигиены и радиационной безопасности имени академика Ф.Г. Кроткова, 27 октября 2022. М., 2022. С. 45-48.
 45. Ubeda C., Vano E., Salazar L., Retana, Santos F., Gutierrez R., Manterola C. Paediatric Interventional Cardiology in Costa Rica: Diagnostic Reference Levels and Estimation of Population Dose // *J. Radiol. Prot.* 2018. V.38, No. 1. P. 218-228. doi: 10.1088/1361-6498/aa9c09.
 46. Karambatsakidou A., Omar A., Fransson A., Poludniowski G. Calculating Organ and Effective Doses in Paediatric Interventional Cardiac Radiology Based on DICOM Structured Reports - Is Detailed Examination Data Critical to Dose Estimates? // *Phys. Med*. 2019. No. 57. P. 17-24. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.12.008.
 47. Ubeda C., Miranda P., Vano E., Nocetti D., Manterola C. Organ and Effective Doses from Paediatric Interventional Cardiology Procedures in Chile // *Phys. Med*. 2017. No. 40. P. 95-103. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.07.015.
 48. Song S., Liu C., Zhang M. Radiation Dose and Mortality Risk to Children Undergoing Therapeutic Interventional Cardiology // *Acta Radiol*. 2015. V.56, No. 7. P. 867-872. doi: 10.1177/0284185114542459.
 49. Raelson C.A., Kanal K.M., Vavilala M.S., Rivara F.P., Kim L.J., Stewart B.K., Cohen W.A. Radiation Dose and Excess Risk of Cancer in Children Undergoing Neuroangiography // *AJR Am. J. Roentgenol*. 2009. V.193, No. 6. P. 1621-1628. doi: 10.2214/AJR.09.2352.
 50. Gherardi G.G., Iball G.R., Darby M.J., Thomson J.D. Cardiac Computed Tomography and Conventional Angiography in the Diagnosis of Congenital Cardiac Disease in Children: Recent Trends and Radiation Doses // *Cardiol. Young*. 2011. V.21, No. 6. P. 616-622. doi: 10.1017/S1047951111000485.
 51. Barnaoui S., Rehel J.L., Baysson H., Boudjemline Y., Girodon B., Bernier M.O., Bonnet D., Aubert B. Local Reference Levels and Organ Doses from Pediatric Cardiac Interventional Procedures // *Pediatr Cardiol*. 2014. V.35, No. 6. P. 1037-1045. doi: 10.1007/s00246-014-0895-5.
 52. Buytaert D., Vandekerckhove K., Panzer J., Rubbens L., De Wolf D., Bacher K. Local DRLs and Automated Risk Estimation in Paediatric Interventional Cardiology // *PLoS One*. 2019. V.14, No. 7. P. e0220359. doi: 10.1371/journal.pone.0220359.

53. Billinger J., Nowotny R., Homolka P. Diagnostic Reference Levels in Pediatric Radiology in Austria // *Eur. Radiol.* 2010. V.20, No. 7. P. 1572-1579. doi: 10.1007/s00330-009-1697-7.
54. Suliman I.I., Elshiekh E.H. Radiation Doses from Some Common Paediatric X-Ray Examinations in Sudan // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2008. V.132, No. 1. P. 64-72. doi: 10.1093/rpd/ncn232.
55. Gao Y., Quinn B., Pandit-Taskar N., Behr G., Mahmood U., Long D., Xu X.G., St. Germain J., Dauer L.T. Patient-Specific Organ and Effective Dose Estimates in Pediatric Oncology Computed Tomography // *Phys. Med.* 2018. No. 45. P. 146-155. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.12.013.
56. Балонов М.И., Голиков В.Ю., Водоватов А.В., Чипига Л.А.,

- Звонова И.А., Кальницкий С.А., Сарычева С.С., Шацкий И.Г. Научные основы радиационной защиты в современной медицине. Т.1 // *Лучевая диагностика.* СПб.: НИИРГ имени проф. П.В. Рамзаева, 2019. 320 с.
57. Дружинина П.С., Чипига Л.А., Шацкий И.Г., Водоватов А.В., Поздняков А.В., Пузырев В.Г., Тащилин А.И., Маликов Д.А., Потрахов Н.Н., Потрахов Ю.Н. Оптимизация протоколов компьютерно томографических исследований для новорожденных пациентов на примере фантомного исследования с компьютерным томографом Ingenuity 128, Philips // *Медицинская физика.* 2022. № 4. С. 43.

REFERENCES

1. Lambert J.W., Phelps A.S., Courtier J.L., Gould R.G., MacKenzie J.D. Image Quality and Dose Optimisation for Infant CT Using a Paediatric Phantom. *European Radiology.* 2016;26;5:1387-95. DOI 10.1007/s00330-015-3951-5.
2. Strauss K.J., Goske M.J., Kaste S.C., Bulas D., Frush D.P., Butler P., Morrison G., Callahan M.J., Applegate K.E. Image Gently: Ten Steps You Can Take to Optimize Image Quality and Lower CT Dose for Pediatric Patients. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010;194;4:868-873. DOI: 10.2214/AJR.09.4091.
3. IAEA. Dosimetry in Diagnostic Radiology for Paediatric Patients. IAEA Human Health Series No. 24. Vienna, 2014. 160 p.
4. Golikov V.Yu., Vodovатов A.V., Chipiga L.A., Shatskiy I.G. Evaluation of Radiation Risk for Patients Undergoing Medical Examinations in the Russian Federation. *Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene.* 2021;14;3:56-68. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2021-14-3-56-68>. (In Russ.).
5. IAEA. Radiation Protection in Paediatric Radiology. Safety Reports Series No. 71. Vienna. 2013. 111 p.
6. Thierry-Chef I., Ferro G., Le Cornet L., Dabin J., Istad T.S., Jähnen A., Lee C., Maccia C., Malchair F., Olerud H.M., Harbron R.W., Figueroa J., Hermen J., Moissonnier M., Bernier M.O., Bosch de Basea M.B., Byrnes G., Cardis E., Hauptmann M., Journy N., Kesminiene A., Meulepas J.M., Pokora R., Simon S.L. Dose Estimation for the European Epidemiological Study on Pediatric Computed Tomography (EPI-CT). *Radiation Research.* 2021;196;1:74-99. doi: 10.1667/RADE-20-00231.1.
7. Bosch de Basea M., Pearce M.S., Kesminiene A., Bernier M.O., Dabin J., Engels H., Hauptmann M., Krille L., Meulepas J.M., Struelens L., Baatout S., Kaijser M., Maccia C., Jähnen A., Thierry-Chef I., Blettner M., Johansen C., Kjaerheim K., Nordenskjöld A., Olerud H., Salotti J.A., Andersen T.V., Vrijheid M., Cardis E. EPI-CT: Design, Challenges and Epidemiological Methods of an International Study on Cancer Risk After Paediatric and Young Adult CT. *J. Radiol. Prot.* 2015;35;3:611-628. doi: 10.1088/0952-4746/35/3/611.
8. Berrington de Gonzalez A., Salotti J.A., McHugh K., Little M.P., Harbron R.W., Lee C., Ntwe E., Braganza M.Z., Parker L., Rajaraman P., Stiller C., Stewart D.R., Craft A.W., Pearce M.S. Relationship Between Paediatric CT Scans and Subsequent Risk of Leukaemia and Brain Tumours: Assessment of the Impact of Underlying Conditions. *British Journal of Cancer.* 2016;114;4:388-394. doi: 10.1038/bjc.2015.415.
9. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee C., Kim K.P., Howe N.L., Ronckers C.M., Rajaraman P., Sir Craft A.W., Parker L., Berrington de González A. Radiation Exposure from CT Scans in Childhood and Subsequent Risk of Leukaemia and Brain Tumours: a Retrospective Cohort Study. *Lancet.* 2012;380;9840:499-505. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
10. Mathews J.D., Forsythe A.V., Brady Z., Butler M.W., Goergen S.K., Byrnes G.B., Giles G.G., Wallace A.B., Anderson P.R., Guiver T.A., McGale P., Cain T.M., Dowty J.G., Bickerstaffe A.C., Darby S.C. Cancer Risk in 680,000 People Exposed to Computed Tomography Scans in Childhood or Adolescence: Data Linkage Study of 11 Million Australians. *BMJ.* 2013;346:f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
11. Huang W.Y., Muo C.H., Lin C.Y., Jen Y.M., Yang M.H., Lin J.C., Sung F.C., Kao C.H. Paediatric Head CT Scan and Subsequent Risk of Malignancy and Benign Brain Tumour: a Nation-Wide Population-Based Cohort Study. *British Journal of Cancer.* 2014;110;9:2354-2360. doi: 10.1038/bjc.2014.103.
12. Bernier M.O., Baysson H., Pearce M.S., Moissonnier M., Cardis E., Hauptmann M., Struelens L., Dabin J., Johansen C., Journy N., Laurier D., Blettner M., Le Cornet L., Pokora R., Gradowska P., Meulepas J.M., Kjaerheim K., Istad T., Olerud H., Sovik A., Bosch de Basea M., Thierry-Chef I., Kaijser M., Nordenskjöld A., Berrington de Gonzalez A., Harbron R.W., Kesminiene A. Cohort Profile: the EPI-CT Study: a European Pooled Epidemiological Study to Quantify the Risk of Radiation-Induced Cancer from Paediatric CT. *International Journal of Epidemiology.* 2019;48;2:379-381g. doi: 10.1093/ije/dyy231.
13. Shore R.E., Beck H.L., Boice J.D., Caffrey E.A., Davis S., Grogan H.A., Mettler F.A., Preston R.J., Till J.E., Wakeford R., Walsh L., Dauer L.T. Implications of Recent Epidemiologic Studies for the Linear Nonthreshold Model and Radiation Protection. *Journal of Radiological Protection.* 2018;38;3:1217-1233. doi: 10.1088/1361-6498/aad348.
14. Walsh L., Shore R., Auvinen A., Jung T., Wakeford R. Risks from CT Scans-What Do Recent Studies Tell Us? *Journal of Radiological Protection.* 2014;34;1:E1-5. doi: 10.1088/0952-4746/34/1/E1.
15. Boice J.D.Jr. Radiation Epidemiology and Recent Paediatric Computed Tomography Studies. *Ann ICRP.* 2015;44;1 Suppl:236-248. doi: 10.1177/0146645315575877.
16. Fomin E.P., Osipov M.V., Babintseva N.A., Sinyak E.V. Results of Follow-Up on Patients Examined Using CT and MSCT in Childhood and Adolescence. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology.* 2018;8;1:137-144. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-1-137-144 (In Russ.).
17. Petryaykin A.V., Razumovskiy A.Yu., Ublinskiy M.V., Sidenko A.V., Gur'yakov S.Yu., Gorokhov D.V. Contrast-Enhanced Multispiral Computed Tomography in Diagnostics of Surgical Diseases of the Thoracic Cavity in Children. *Detskaya Khirurgiya = Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2013;4:9-15 (In Russ.).
18. Druzhinina P.S., Pozdnyakov A.V., Kapryrina Yu.N., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Puzyrev V.G. Comparison of Methods for Calculating Effective Doses for Children During CT Examinations of the Chest Organs. *Radiatsionnaya Gigiyena = Radiation Hygiene.* 2021;14;3:91-100. DOI: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-91-100 (In Russ.).
19. Kapryrina Yu.N., Druzhinina P.S. Assessment of Radiation Doses of Children During Computed Tomography on the Example of a Pediatric Multidisciplinary Clinic. *Conference Proceedings: Children's Medicine of the North-West.* St. Petersburg Publ., 2021;9;1:427-428 (In Russ.).
20. Vilar-Palop J., Vilar J., Hernández-Aguado I., González-Álvarez I., Lumberras B. Updated Effective Doses in Radiology. *J. Radiol. Prot.* 2016;36;4:975-990. doi: 10.1088/0952-4746/36/4/975.
21. Olgar T., Sahmaran T. Establishment of Radiation Doses For Pediatric X-Ray Examinations in a Large Pediatric Hospital in Turkey. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2017;176;3:302-308. doi: 10.1093/rpd/ncx010.
22. Gogos K.A., Yakoumakis E.N., Tsalaftoutas I.A., Makri T.K. Radiation Dose Considerations in Common Paediatric X-Ray Examinations. *Pediatr Radiol.* 2003;33;4:236-240. doi: 10.1007/s00247-002-0861-x.
23. Shatskiy I., Golikov V. Paediatric Doses in St Petersburg Hospitals. *Radiat Prot Dosimetry.* 2015;165;1-4:199-204. doi: 10.1093/rpd/ncv066.
24. Sorop I., Mossang D., Iacob M.R., Dadulescu E., Iacob O. Update of Diagnostic Medical and Dental X-Ray Exposures in Romania. *J. Radiol. Prot.* 2008;28;4:563-571. doi: 10.1088/0952-4746/28/4/008.
25. Kiljunen T., Tietäväinen A., Parviainen T., Viitala A., Kortensniemi M. Organ Doses and Effective Doses in Pediatric Radiography: Patient-Dose Survey in Finland. *Acta Radiol.* 2009;50;1:114-124. doi: 10.1080/02841850802570561.
26. Vishnyakova N.M. Dose Reference Levels for the Child Exposure Under X-Ray Examinations. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2010;3;31:170-174 (In Russ.).
27. Brady Z., Ramanauskas F., Cain T.M., Johnston P.N. Assessment of Paediatric CT Dose Indicators for The Purpose of Optimisation. *Br. J. Radiol.* 2012;85;1019:1488-1498. doi: 10.1259/bjr/28015185.
28. Obara H., Takahashi M., Kudou K., Mariya Y., Takai Y., Kashiwakura I. Estimation of Effective Doses in Pediatric X-Ray Computed Tomography Examination. *Exp. Ther. Med.* 2017;14;5:4515-4520. doi: 10.3892/etm.2017.5102.
29. Mordacq C., Deschildre A., Petyt L., Santangelo T., Delvart C., Doan C., Thumerelle C. Chest Computed Tomography in Children: Indications, Efficiency and Effective Dose. *Arch. Pediatr.* 2014;21;3:279-286. (French). doi: 10.1016/j.arcped.2013.12.021.
30. Gudjonsson J., Jonsdottir A.B. Effective Dose from Pediatric CT in Iceland. *Laeknabladid.* 2017;103;11:489-492. doi: 10.17992/ibl.2017.11.160.
31. Matsunaga Y., Kawaguchi A., Kobayashi K., Kobayashi M., Asada Y., Minami K., Suzuki S., Chida K. Effective Radiation Doses of CT Examinations In Japan: a Nationwide Questionnaire-Based Study. *Br. J. Radiol.* 2016;89;1058:20150671. doi: 10.1259/bjr.20150671.
32. Tahmasebzadeh A., Maziyar A., Reiazzi R., Kermanshahi M.S., Anijdan S.H.M., Paydar R. Pediatric Effective Dose Assessment for Routine

- Computed Tomography Examinations in Tehran, Iran. J. Med. Signals Sens. 2022;12;3:227-232. doi: 10.4103/jmss.jmss_115_21.
33. Feng S.T., Law M.W., Huang B., Ng S., Li Z.P., Meng Q.F., Khong P.L. Radiation Dose and Cancer Risk from Pediatric CT Examinations on 64-Slice CT: a Phantom Study. Eur. J. Radiol. 2010;76;2:e19-23. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.03.005.
 34. Kharbanda A.B., Krause E., Lu Y., Blumberg K. Analysis of Radiation Dose to Pediatric Patients During Computed Tomography Examinations. Acad. Emerg. Med. 2015;22;6:670-675. doi: 10.1111/acem.12689.
 35. Tan X.M., Shah M.T.B.M., Chong S.L., Ong Y.G., Ang P.H., Zakaria N.D.B., Lee K.P., Pek J.H. Differences in Radiation Dose for Computed Tomography of the Brain Among Pediatric Patients at the Emergency Departments: An Observational Study. BMC Emerg. Med. 2021;21;1:106. doi: 10.1186/s12873-021-00502-7.
 36. Smith-Bindman R., Moghadassi M., Wilson N., Nelson T.R., Boone J.M., Cagnon C.H., Gould R., Hall D.J., Krishnam M., Lamba R., McNitt-Gray M., Seibert A., Miglioretti D.L. Radiation Doses in Consecutive CT Examinations from Five University of California Medical Centers. Radiology. 2015;277;1:134-141. doi: 10.1148/radiol.2015142728.
 37. Dougeni E., Faulkner K., Panayiotakis G. A Review of Patient Dose and Optimisation Methods in Adult and Paediatric CT Scanning. Eur. J. Radiol. 2012;81;4:e665-83. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.05.025.
 38. Shrimpton P.C., Hillier M.C., Lewis M.A., Dunn M. National Survey of Doses from CT in the UK: 2003. Br. J. Radiol. 2006;79;948:968-980. doi: 10.1259/bjr/93277434.
 39. Sarycheva S.S. Estimation of Effective Dose for Children in Interventional Cardiology. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2017;10;2:16-22 (In Russ.).
 40. Golikov V.Yu. Evaluation of the Radiation Risk of Medical Examinations in the Russian Federation Taking into Account the Age and Sex Distribution of the Patients. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2022;15;1:59-67 (In Russ.).
 41. Kapyrina Yu.N., Vodovatov A.V., Potrakhov N.N., Puzyrev V.G., Komissarov M.I., Reznik V.A., Petrenko Yu.V. Evaluation of Effective Doses for Some Interventional Examination in Children. 8th International Conference on X-ray, Electrovacuum and Biomedical Technique, 25 – 26 November 2021. St. Petersburg Publ., 2021. P. 58-62 (In Russ.).
 42. Kapyrina Yu.N., Vodovatov A.V., Puzyrev V.G., Komissarov M.I., Aleshin I.J. Evaluation of Effective Radiation Doses in Children During X-Ray Endovascular Occlusion of Testicular Vein. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya* = Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;S;13:166-167 (In Russ.).
 43. Kapyrina Yu.N., Komissarov M.I., Aleshin I.J., Vodovatov A.V., Puzyrev V.G. Evaluation of Effective Doses of Children During Interventional Examination in the Multidisciplinary Clinic of SPbSPMU. *Forcipe*. 2022;5;1:244-246 (In Russ.).
 44. Kapyrina Yu.N., Vodovatov A.V., Puzyrev V.G., Komissarov M.I., Aleshin I.J. Evaluation of Effective Doses of Children During Interventional Examination. Collection of Abstracts of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation Radiation Hygiene and Continuing Professional Education: New Challenges and Ways of Development Dedicated to the 65th Anniversary of the Department of Radiation Hygiene and Radiation Safety named after Academician F.G. Krotkov, 27 October 2022. Moscow Publ., 2022. P. 45-48 (In Russ.).
 45. Ubeda C., Vano E., Salazar L., Retana, Santos F., Gutierrez R., Manterola C. Paediatric Interventional Cardiology in Costa Rica: Diagnostic Reference Levels and Estimation of Population Dose. J. Radiol. Prot. 2018;38;1:218-228. doi: 10.1088/1361-6498/aa9c09.
 46. Karambatsakidou A., Omar A., Fransson A., Poludniowski G. Calculating Organ and Effective Doses in Paediatric Interventional Cardiac Radiology Based on DICOM Structured Reports - Is Detailed Examination Data Critical to Dose Estimates? Phys. Med. 2019;57:17-24. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.12.008.
 47. Ubeda C., Miranda P., Vano E., Nocetti D., Manterola C. Organ and Effective Doses from Paediatric Interventional Cardiology Procedures in Chile. Phys. Med. 2017;40:95-103. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.07.015.
 48. Song S., Liu C., Zhang M. Radiation Dose and Mortality Risk to Children Undergoing Therapeutic Interventional Cardiology. Acta Radiol. 2015;56;7:867-872. doi: 10.1177/0284185114542459.
 49. Raelson C.A., Kanal K.M., Vavilala M.S., Rivara F.P., Kim L.J., Stewart B.K., Cohen W.A. Radiation Dose and Excess Risk of Cancer in Children Undergoing Neuroangiography. A.J.R. Am. J. Roentgenol. 2009;193;6:1621-1628. doi: 10.2214/AJR.09.2352.
 50. Gherardi G.G., Iball G.R., Darby M.J., Thomson J.D. Cardiac Computed Tomography and Conventional Angiography in the Diagnosis of Congenital Cardiac Disease in Children: Recent Trends and Radiation Doses. Cardiol Young. 2011;21;6:616-622. doi: 10.1017/S1047951111000485.
 51. Barnaoui S., Rehel J.L., Baysson H., Boudjemline Y., Girodon B., Bernier M.O., Bonnet D., Aubert B. Local Reference Levels and Organ Doses from Pediatric Cardiac Interventional Procedures. *Pediatr Cardiol*. 2014;35;6:1037-1045. doi: 10.1007/s00246-014-0895-5.
 52. Buytaert D., Vandekerckhove K., Panzer J., Rubbens L., De Wolf D., Bacher K. Local DRLs and Automated Risk Estimation in Paediatric Interventional Cardiology. *PLoS One*. 2019;14;7:e0220359. doi: 10.1371/journal.pone.0220359.
 53. Billinger J., Nowotny R., Homolka P. Diagnostic Reference Levels in Pediatric Radiology in Austria. Eur. Radiol. 2010;20;7:1572-1579. doi: 10.1007/s00330-009-1697-7.
 54. Suliman I.I., Elshiekh E.H. Radiation Doses from Some Common Paediatric X-Ray Examinations in Sudan. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2008;132;1:64-72. doi: 10.1093/rpd/ncn232.
 55. Gao Y., Quinn B., Pandit-Taskar N., Behr G., Mahmood U., Long D., Xu X.G., St. Germain J., Dauer L.T. Patient-Specific Organ and Effective Dose Estimates in Pediatric Oncology Computed Tomography. *Phys. Med.* 2018;45:146-155. doi: 10.1016/j.ejmp.2017.12.013.
 56. Balonov M.I., Golikov V.Yu., Vodovatov A.V., Chipiga L.A., Zvonova I.A., Kalnitskiy S.A., Sarycheva S.S., Shatskiy I.G. Scientific Foundations of Radiation Protection in Modern Medicine. V.1. Radiation Diagnostics. St. Petersburg Publ., 2019. 320 p. (In Russ.).
 57. Druzhinina P.S., Chipiga L.A., Shatskiy I.G., Vodovatov A.V., Pozdnyakov A.V., Puzyrev V.G., Tashchilkin A.I., Malikov D.A., Potrakhov N.N., Potrakhov Yu.N. Optimization of CT Protocols for Newborn Patients by Ingenuity 128, Philips. A Phantom Study. *Meditsinskaya Fizika* = Medical Physics. 2022;4:43 (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: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.

Л.А. Ильин, О.А. Кочетков, А.В. Барабанова, В.Г. Барчуков

МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ НА АТОМНЫХ ПОДВОДНЫХ ЛОДКАХ СССР

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

Контактное лицо: Валерий Гаврилович Барчуков, e-mail: barchval@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Провести анализ медицинских последствий радиационных аварий на атомных подводных лодках СССР

Результаты: За весь период эксплуатации отечественных атомных подводных лодок (далее – АПЛ) произошло восемь тяжелых аварий, связанных с ядерными энергетическими установками (далее – ЯЭУ). Особенностью этих аварий является то, что при авариях в замкнутом пространстве радиационная обстановка носит более сложный характер, чем в других условиях, поэтому медицинские последствия таких аварий и более значимы. На АПЛ имели место аварии двух типов – это теплотехнические (пять случаев), связанные с нарушением теплоотвода из активной зоны, и аварии (три случая), обусловленные формированием неполной цепной реакции. Аварии первого типа имели место при нахождении АПЛ в море, а второго – при проведении работ на судоремонтных заводах. Теплотехнические аварии были связаны с разгерметизацией в той или иной степени I контура реактора, что приводило к повышению фона γ -излучения и β -излучения вследствие поступления в отсек больших количества радиоактивных благородных газов (далее – РБГ) и радиоактивных аэрозолей (далее – РАЗ). Показано, что особенность облучения человека в условиях ограниченного объема отсека АПЛ заключается в том, что значительный вклад в дозу вносят изотопы РБГ (в основном – ^{85}Kr , ^{133}Xe , ^{135}Xe), а критическим органом является кожа.

Выводы: Анализ медицинских последствий теплотехнических аварий на АПЛ показал, что радиационные поражения обусловлены внешним γ - и β -облучением, а также поступлением внутрь организма радиоактивных аэрозолей. Если аварии сопровождаются длительными незначительными протечками, приводящими к поступлению в отсек РБГ, основной вклад вносит β -облучение и критическим органом является кожа. Если имеет место однократное значительное поступление теплоносителя в объем отсека, формируются сочетанные радиационные поражения и в этом случае поражения кожи отягощают течение ОЛБ. При авариях, обусловленных возникновением неполной цепной реакции, ведущим радиационным фактором является внешнее γ -n облучение в моменте вспышки НЦР, и если имел место тепловой взрыв, на человека, воздействует и травмирующий фактор, приводящий к формированию у пострадавших травм различной степени тяжести.

Ключевые слова: радиационные аварии, подводные лодки, ядерные энергетические установки, радиационные поражения, кожа, поражения в ограниченном объеме

Для цитирования: Ильин Л.А., Кочетков О.А., Барабанова А.В., Барчуков В.Г. Медицинские последствия радиационных аварий на атомных подводных лодках СССР // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 42–48. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-42-48

L.A. Ilyin, O.A. Kochetkov, A.V. Barabanova, V.G. Barchukov

Health Effects of Onboard Radiation Accidents in the Soviet Nuclear Submarines

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

Contact person: V.G. Barchukov, e-mail: barchval@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To analyze the health effects of onboard radiation accidents in the Soviet nuclear submarines.

Results: Over the entire operation period of Soviet nuclear submarines, eight severe accidents occurred related to nuclear power installations. These accidents occurred in a confined space and the associated radiation situation is more complex than in other conditions; therefore, health effects of such accidents are more significant. There were two types of onboard accidents: thermal accidents (five cases) associated with a failure during heat removal from the reactor core; and accidents (three cases) caused by a partial chain reaction. The first type of accidents occurred during the route operation of nuclear submarine, and the second one – during repair work. Thermal accidents were associated with varying degrees of depressurization of the primary circuit of the reactor, which increased the gamma and beta background due to the entry into the compartment of a large amount of radioactive noble gases (hereinafter – RBGs) and radioactive aerosols. It has been shown that in the confined space of nuclear submarines, RBG isotopes (mainly ^{85}Kr , ^{133}Xe , ^{135}Xe) make a significant contribution to the individual dose and the skin is a critical organ.

Conclusion: An analysis of the health effects of thermal onboard accidents showed that radiation injuries were caused by external gamma- and beta-exposure, as well as the ingestion of radioactive aerosols. If accidents are accompanied by prolonged minor leaks leading to entry of RBG into the compartment, the main contribution is made by beta-exposure and the skin is a critical organ. If there is a simultaneous inflow of coolant into the compartment, combined radiation injuries are formed and, in this case, skin lesions aggravate the acute radiation sickness. In accidents induced by a partial chain reaction, the main radiation factor is external γ -n-exposure during an outbreak of a partial chain reaction, and in the case of a thermal explosion, a traumatic factor also affects a person, leading to injuries of varying severity in the victims.

Keywords: radiation accidents, submarines, nuclear power plants, radiation damage, skin, damage in a limited volume

For citation: Ilyin LA, Kochetkov OA, Barabanova AV, Barchukov VG. Health Effects of Onboard Radiation Accidents in the Soviet Nuclear Submarines. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):42–48. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-42-48

Введение

Чуть более 100 лет назад по указу императора России Николая II было сформировано первое соединение подводных лодок, что стало началом развития подводного флота России. Становление атомной отрасли привело к новому этапу в развитии подводного флота. Первая атомная подводная лодка (далее – АПЛ) «К-3» проекта 627А была введена в состав ВМФ СССР 17 декабря 1958 г., а первое гражданское судно, атомный ледокол «Ленин», было сдано Министерству морского флота СССР 3 декабря 1959 г. Использование ядерных энергетических установок (далее – ЯЭУ) на подводных лодках обеспечило большие возможности подводного флота, который стал неотъемлемой частью (триадой) ядерного сдерживания.

В настоящее время расширяется использование ЯЭУ на ледокольном флоте, надводном Военно-морском флоте, плавающих атомных станциях.

Имевшие место аварии ЯЭУ на АПЛ свидетельствуют о том, что исключить возможные аварии на транспортных реакторах невозможно. Это обуславливает необходимость выработки соответствующих медицинских мероприятий по ликвидации их последствий, что в свою очередь определяет необходимость проведения ретроспективного анализа проблем и медицинских последствий аварийных ситуаций, связанных с ЯЭУ на надводных и подводных кораблях в прошлом.

Как известно, сколь-либо значимых аварий на реакторах, установленных на надводных кораблях (ледоколы, лихтеровозы, надводные корабли с ЯЭУ) за время с момента постройки первого ледокола «Ленин» и до настоящих дней не было. Все аварии, имевшие место с транспортными ЯЭУ, связаны с атомным подводным флотом. Использование в качестве источника энергии на подводных лодках ЯЭУ на начальных этапах их развития привело к ряду значительных аварий на флотах всех стран, обладающих такими технологиями. По данным Н.Г. Мормуль, представленных в книге «Катастрофы под водой» [1], отмечается, что опыт эксплуатации подводных лодок с ЯЭУ в американском флоте свидетельствует о том, что их аварийность на треть связана с авариями ЯЭУ. Однако научных публикаций, анализирующих причины и последствия этих аварий на АПЛ США до настоящего времени нет.

На первом поколении советских АПЛ также имели место аварии, связанные с ЯЭУ [1]. Эти аварии не приводили к неблагоприятным медицинским последствиям (повышенному облучению, радиационным поражениям, радиоактивному загрязнению окружающей природной среды). Но в ряде случаев таких последствий избежать не удалось [2–4]. За весь период эксплуатации отечественных АПЛ произошло восемь значимых аварий. В результате облучению, согласно данным [3], подверглось около тысячи человек в дозах свыше допустимых согласно НРБ, из них имели место 25 летальных исходов [3]. Следует отметить, что в фундаментальном обзоре, который представлен на основе данных, сохранённых в регистре ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна о радиационных инцидентах, имевших место в СССР [4, 5], отмечено лишь 5 аварий на АПЛ с числом погибших 12 чел. Такое расхождение можно объяснить тем, что в тот период данные о фактических медицинских последствиях аварий на АПЛ имели ограниченный доступ. В настоящее время значительная часть сведений о радиационных последствиях аварий на АПЛ СССР стала доступна в открытых

источниках [3, 6–11]. Это явилось следствием большой работы, проведенной под руководством Главного радиолога ВМФ (1987–1995 гг.) Олега Ивановича Петрова. В настоящем обзоре мы, как участники ряда работ, выполненных в свое время по данной тематике, представляем обзор медицинских последствий аварий, имевших место на АПЛ СССР.

При оценке последствий аварий на АПЛ следует иметь в виду, что при авариях в замкнутом пространстве, какое представляет собой подводная лодка, радиационная обстановка является более сложной, чем в других условиях, поэтому медицинские последствия таких аварий и более значимы [12]. На АПЛ имели место два типа аварий – это теплотехнические (пять случаев), связанные с нарушением теплоотвода из активной зоны, и аварии (три случая), обусловленные возникновением неполной цепной реакции (далее – НЦР)¹. Первый тип аварий имел место при нахождении АПЛ в море, а второй – при проведении работ на судоремонтных заводах. Радиационная обстановка при любом типе аварии на АПЛ усугубляется, когда по техническим причинам или вследствие неправильных действий личного состава невозможно принять оперативные меры по ликвидации причин, приведших к ее ухудшению и по ее нормализации.

Причины и радиационные последствия аварий

Одна из первых тяжелых аварий, связанных с ЯЭУ, произошла 13 октября 1960 г. на АПЛ «К-8» проекта 627А. Авария случилась в Мотовском заливе через полтора месяца после принятия подводной лодки на вооружение во время короткого выхода АПЛ в море. Причиной аварии стал разрыв трубопровода контура охлаждения в одном из реакторов, что привело к нарушению герметичности и к быстрому падению давления в первом контуре. Это, в свою очередь, послужило причиной выброса радиоактивных веществ в отсеке [6]. На момент аварии мощность дозы γ -излучения в турбинном отсеке составила 60 мГр/ч. При этом объемная активность РБГ через 1,5 ч по расчетным данным достигла $1,8 \times 10^7$ Бк/м³.

В связи с тем, что в момент аварии АПЛ находилась вблизи пункта базирования и имела возможность вентилировать загрязненный воздух в атмосферу, клинически выраженных радиационных поражений личного состава удалось избежать. Около 50 % личного состава получили дозы от 0,1 до 0,8 Гр.

Вторая значимая авария произошла в 1961 г. на АПЛ «К-19» проекта 658 [6]. На 16-е сут плавания в подводном положении лопнула трубка, которая вела от первого контура к манометру. В результате давление в первом контуре реактора упало с 200 до 150 атмосфер, манометр при этом показывал нулевое давление. Командование АПЛ, основываясь на данных показаний манометра, не убедившись, что давление и температура остаются в технологически приемлемых режимах, приняло решение сбросить аварийную защиту реактора и смонтировать нештатную систему подачи в реактор холодной воды [6]. При монтаже нештатной системы был вскрыт находящейся под давлением I контур, что привело к выбросу пара. Развитие аварии сопровождалось выбросом РБГ и других летучих продуктов деления за пределы аппаратной выгородки. Ретроспективный анализ показал, что объемная активность РБГ и РАЗ находилась в преде-

¹ Неполная цепная реакция – это процесс ядерного деления без последующего взрывного продолжения.

лах $3,7 \times 10^1 - 3,7 \times 10^3$ Бк/л (РБГ) и $3,7 \times 10^1 - 3,7 \times 10^2$ Бк/л (РАЗ).

Анализ сформировавшейся радиационной обстановки [11] свидетельствует о том, что весь личный состав АПЛ получил радиационные поражения различной степени тяжести. Дозу до 0,75 Гр получили 107 чел, от 0,75 до 1,25 Гр – 23 чел, от 1,25 до 2 Гр – 2 чел, от 2 до 3 Гр – 5 чел. и 1 чел получил дозу более 4 Гр.

В 1968 г. на АПЛ «К-27» (проект 645 с жидкометаллическим теплоносителем, далее – ЖМТ) в подводном положении произошло зашлаковывание ЖМТ реактора [1]. Это привело к тому, что он стал быстро терять мощность. Реактор вовремя не был остановлен, в результате чего часть тепловыделяющих элементов расплавилась, и ядерное топливо было разнесено по первому контуру. Развитие аварии сопровождалось выбросом РБГ и РАЗ в реакторный отсек и резким увеличением уровней γ -излучения. Индивидуальные дозы γ -излучения и β - γ -излучения для кожных покровов определялись расчетным путем исходя из реконструкции радиационной обстановки, сложившейся на АПЛ в момент и в ходе развития аварии [3]. Было установлено, что дозу внешнего γ -облучения до 0,5 Гр получили 102 чел, от 0,5 до 8 Гр – 43 чел, и 2 чел – более 10 Гр. Расчет суммарного воздействия внешнего β - γ -облучения кожных покровов показал, что дозу на кожные покровы от 2 до 5 Гр получили 80 чел, от 5 до 10 Гр – 55 чел, от 10 до 20 Гр – 6 чел и от 20 до 40 Гр – 5 чел. От острых радиационных поражений погибло четыре человека.

В июле 1979 г. при нахождении в море произошла авария реактора на АПЛ «К-116» проекта 675. На мощности 65 % реактора левого борта было обнаружено снижение расхода теплоносителя. Затем – вскипание, срыв циркуляции в контуре. Недостаточно эффективная реализация мероприятий по локализации последствий аварии привела к распространению РБГ и РАЗ по всем отсекам АПЛ. Основными источниками ионизирующих излучений явились продукты ядерного деления, попавшие в аппаратную выгородку с водой I контура через трещину в крышке реактора.

Дозу личного состава аварийной АПЛ оценивали расчетным путем на основании данных о радиационной обстановке в период аварии, времени нахождения личного состава в различных отсеках и сопоставляли с данными индивидуальных дозиметров. Полученные результаты указывают, что дозу до 0,1 Гр получили 70 чел, от 0,1 до 0,5 Гр – 23 чел, от 0,5 до 0,75 Гр – 3 чел, дозу 1,5 и 2,5 Гр – 2 чел.

Последняя теплотехническая авария при нахождении АПЛ в море произошла 26 июля 1989 г. на АПЛ «К-192» [1]. Во время боевой службы была обнаружена течь первого контура одного из реакторов. Авария привела к минимальным лучевым поражениям личного состава. Максимальная эффективная доза внешнего γ -излучения личного состава составила около 40 мЗв. Среди личного состава, участвовавшего в работах по ликвидации последствий аварии, случаев превышения предельно допустимой дозы не было. Максимальная дозовая нагрузка за одно посещение реакторного отсека не превышала 10 мЗв.

Все отмеченные выше аварии в той или иной степени связаны с нарушением в работе систем обеспечения отвода тепла от реактора. Однако имели место и аварии, связанные с возникновением НЦР. Примером такой аварии является авария на АПЛ «К-11» проекта 627А в 1965 г. на судоремонтном заводе (далее – СРЗ) «Звездочка» [1, 13]. Авария произошла, когда начались швартовые испытания. При подъеме крышки реактора произошел и

подъем компенсирующей решетки, в реакторе возникла НЦР. При этом пострадало девять человек из состава перегрузочной команды, которые в момент НЦР находились в реакторном отсеке и получили дозы в районе 0,1–0,12 Гр.

На заводе «Красное Сормово» в г. Горьком (теперь Нижний Новгород) 18 января 1970 г. проводили гидравлические испытания реактора на АПЛ «К-320» проекта 670 [7]. Возникла НЦР. Вода в реакторе мгновенно вскипела. Тепловой взрыв не успел произойти из-за наличия открытого отверстия. Через отверстие в стойке ударила струя радиоактивного пара, которым были загрязнены лодка и крытый эллинг, в котором она находилась. В результате аварии пострадал в основном персонал завода. Пять человек получили радиационные поражения с развитием ОЛБ, у трех ОЛБ закончилось летальным исходом.

При перезарядке реакторов АПЛ «К-431» на СРЗ в бухте Чажма 10 августа 1985 г. произошла НЦР, приведшая к вскипанию теплоносителя, что стало причиной теплового взрыва. Сразу после взрыва в реакторном отсеке возник пожар, который был ликвидирован через 4 ч [1, 8, 14]. Повышенному облучению подверглись 290 чел. Из них у 39 чел имели место проявления лучевой патологии, причем у 7 чел сформировалась острая лучевая болезнь 1–2-ой степени. В момент теплового взрыва 10 чел. получили комбинированные поражения, приведшие к летальному исходу в момент аварии [3].

Обобщая данные по анализу причин аварий, представленных выше, следует отметить, что аварии относятся к двум типам: реактивные аварии и теплотехнические. Эти типы аварий отличаются не только по своей природе, но и по причинам возникновения и последствиям. В частности, все три серьезные реактивные аварии произошли при проведении ремонтных работ на судостроительных предприятиях и, как правило, из-за случайных ошибок обслуживающего персонала, неправильной оценки ситуации или нарушений технологии работ.

Описанные выше теплотехнические аварии происходили в процессе эксплуатации ЯЭУ, когда АПЛ находились в море. Их причиной, как правило, были нарушения теплообмена в активной зоне реактора. Причиной нарушения теплообмена могли быть ошибки при проведении теплофизических измерений в процессе эксплуатации ЯЭУ или, что чаще всего случалось, когда невозможно было организовать циркуляцию теплоносителя штатными средствами по причине выхода из строя оборудования или разгерметизации первого контура.

Формирование тканевой дозы облучения

Биологическая защита реактора АПЛ и в целом всей ЯЭУ была спроектирована таким образом, чтобы обеспечить при нормативной работе ЯЭУ такие уровни гамма-нейтронного (далее γ -и) излучения в реакторном и смежных отсеках, чтобы доза облучения личного состава не превышала регламентных значений (для АПЛ I и II поколения это 15 бэр/год – 150 мЗв/год). При этом доза γ -облучения контролируется средствами ИДК, а для нейтронного облучения определяется расчетным путем.

В процессе эксплуатации АПЛ I и II поколения имели место нештатные ситуации, связанные с наличием протечек и выходом радиоактивных веществ в объем реакторного отсека. Как отмечено в материалах [1], на АПЛ I поколения течи из-под крышек реактора произошли на 5 лодках, а частичные течи парогенераторов ПГ-13 с

трубной системой из нержавеющей стали имело место почти на всех АПЛ I поколения. На АПЛ II поколения произошло 14 течей парогенераторов ПГ-14Т и 16 течей из-под крышек реакторов [1]. На АПЛ последующих поколений в связи с заменой парогенераторов улучшенной конструкции подобных явлений не отмечалось.

В результате имевших место протечек в объём реакторного отсека поступали преимущественно газообразные продукты ядерного деления топливных элементов реактора (это группа изотопов ряда РБГ – кrypton и ксенон), что приводило к дополнительному облучению части личного состава БЧ-5.

Как отмечалось выше, имевшее место теплотехнические аварии были связаны с разгерметизацией в той или иной степени первого контура реактора, что приводило к поступлению в отсек больших количествах РБГ и РАЗ. Более того, поскольку уровни объёмной активности РБГ превышали пределы измерений стационарных систем контроля радиационной обстановки (КУРК-1, КДУС-1, КДУС-1М), то реальная радиационная обстановка оказывалась неизвестной, и дозу облучения личного состава приходилось восстанавливать ретроспективно в соответствии с имевшимися методическими разработками. Вот почему в период в 1960–1970-ые гг. в ряде организаций была выполнена серия работ по оценке формирования тканевой дозы в среде РБГ. Наиболее значимые исследования были проведены в Институте биофизики МЗ СССР [15]. Было показано, что облучение человека в условиях ограниченного объёма отсека АПЛ обусловлено β -излучением радионуклидов РБГ (в основном – ^{85}Kr , ^{133}Xe , ^{135}Xe), а критическим органом является кожа, прежде всего ее герминативный слой на глубине 7 мг/см². Вклад γ -излучения РБГ пренебрежимо мал, так же как мало и внутреннее облучение от РБГ. Для подтверждения расчётов были выполнены экспериментальные исследования по облучению фантома торса человека в ограниченном объёме. В эксперименте были использованы ^{85}Kr и ^{133}Xe . Расчётные значения тканевых доз удовлетворительно совпали с результатами экспериментальных измерений, было подтверждено, что критическим органом оказывается кожа [16].

Были выполнены уникальные эксперименты с добровольцами, которые находились в замкнутом пространстве экспериментальной камеры, заполненной ^{85}Kr , а затем ^{133}Xe . Здесь также было получено удовлетворительное согласие с расчётом. Выявленные закономерности по накоплению, распределению в различных органах и тканях, а также выведению изотопов ^{85}Kr и ^{133}Xe позволили рассчитать тканевые дозы при поступлении РБГ внутрь организма, которые оказались пренебрежимо малы по сравнению с тканевой дозой на кожу от внешнего β -облучения РБГ. Проведённые эксперименты подтвердили, что основной вклад в формирование дозы облучения личного состава при аварийном поступлении РБГ в отсек вносит их β -излучение.

Таким образом, расчетная методика определения кожной дозы была надёжно верифицирована и в дальнейшем использовалась для ретроспективного восстановления дозы γ - и β -облучения личного состава [12].

В зависимости от состава топлива, типа аварии, сроков выработки энергоресурса ЯЭУ состав и количество изотопов РБГ, формирующих тканевую дозу, существенно меняется. Однако можно выбрать ряд возможных сценариев облучения и для них рассчитать тканевую дозу на кожу за счёт внешнего β -излучения. Такие расчёты были выполнены для 8 вариантов изотопного состава и двух сценариев облучения: 1) однократная протечка теплоносителя первого контура и однократное по-

ступление в отсек РБГ; 2) постоянные протечки и РБГ поступают в отсек периодически.

Как показали расчёты, в случае длительной течи парогенератора при постоянной концентрации РБГ в отсеке 1 мКи/м³ (37×10^6 Бк/м³), что часто имело место на практике, кожная доза за 7 сут облучения не превышала 0,2 Гр для одного из самых критичных изотопных составов РБГ, т.е. подобные условия облучения не создавали критически значимых кожных доз облучения личного состава.

Другое дело – это крупные аварии, рассмотренные выше. В этом случае диапазон доз облучения весьма широк и определяется количеством вышедших в отсек продуктов деления, и в том числе РБГ, а также γ -излучением. Облучение личного состава является сочетанным и формируется за счёт внешнего β - и γ -излучения, и внутреннего облучения за счёт вышедших в отсек аэрозолей. Уровень дозовой нагрузки может достигать нескольких десятков грей. В этом случае развивается острая лучевая болезнь различной степени тяжести, отягощённая значительным поражением кожи.

Большие специальные исследования по формированию кожных доз в зависимости от условий облучения были проведены в 1 ЦНИИ МО СССР [3]. Показана важная роль кожи как критического органа в формировании радиационных поражений при авариях. Данные этих исследований положены в основу методических рекомендаций для восстановления радиационной обстановки на аварийной АПЛ. Эти методические рекомендации позволили восстановить данные по дозе облучения для каждого пострадавшего в результате аварии и определить тактику организации лечебного процесса при их госпитализации [12].

Радиационные поражения личного состава при аварийном облучении

Имевшие место теплотехнические аварии свидетельствуют о том, что формирование радиационной обстановки обусловлено наличием таких аварий двух типов. Это длительные незначительные протечки теплоносителя в парогенераторах с выходом преимущественно РБГ в отсек. Второй тип теплотехнических аварий обусловлен значительным поступлением продуктов деления в отсек с формированием значительной дозы γ - и β -облучения.

Основной вклад в формирование тканевой дозы при теплотехнической аварии ЯЭУ первого типа, когда имеет место преимущественное поступление РБГ в отсек, вносит внешнее β -излучение. Об этом свидетельствуют проведенные расчеты, показавшие, что независимо от состава топлива ЯЭУ, типа аварии, срока выработки ЯЭУ и количества радионуклидов РБГ, основная тканевая доза формируется в коже. Вклад РБГ в дозу составляет 80–97 %, вклад РАЗ ~ 2–3 % [3, 10, 11].

Следует подчеркнуть, что облучение человека при аварии со значительным поступлением теплоносителя в объём отсека существенно отличается от условий облучения человека в других ситуациях, биологические последствия которых подробно рассмотрены в ряде фундаментальных монографий [5, 10]. Это различие состоит в том, что облучению подвергается все тело со значительным поражением кожного покрова, что обуславливает специфические особенности течения лучевой болезни по сравнению со случаями, имевшими место при местных лучевых поражениях кожных покровов [17]. Однако каждая авария имела свои особенности развития, что нашло отражение и в формировании лучевой патологии.

Естественно, клиническое течение лучевых поражений в каждом отдельном случае зависит от условий, в

которых находился пострадавший в момент аварии, а именно, от времени с момента начала аварии и продолжительности нахождения в конкретном месте, а также от особенностей контакта с источниками β -излучения (на расстоянии от загрязнённых поверхностей, намокание одежды и обуви и т.д.). Для людей, находившихся в относительно одинаковых условиях, характерно было и одинаковое или сходное течение имевших место лучевых поражений. Одной из особенностей описываемого сочетанного γ - β -поражения является то, что у каждого пострадавшего могут иметь место радиационные поражения кожи разной степени и на различных частях тела с выраженной волнообразностью течения патологического процесса.

Обобщая характер лучевых поражений при авариях ЯЭУ на АПЛ, следует отметить, что локализация и распространение радиационных поражений отличались определенной стереотипностью: «рисунком ожога» повторялся у каждого из пострадавших, но различия заключались в сроках их возникновения и степени прогрессирования в зависимости от дозы облучения, локализации и площади участков поражения.

Большое значение имеет степень радиочувствительности кожи отдельных областей тела. Известно, что наиболее радиочувствительной является кожа лица и шеи, где раньше всего, при наименьших дозах появляются признаки радиационного поражения в виде эритемы и всех последующих фаз развития патологического процесса. Наименьшая чувствительность характерна для кожи на разгибательных поверхностях рук и ног, но именно эти зоны чаще оказывались пораженными за счет контакта с намокшей одеждой, загрязненной радиоактивными веществами. Большие по площади участки быстрее прогрессируют в своем развитии, и медленнее и хуже восстанавливаются.

В первые один–два часа после облучения у всех пострадавших независимо от развивавшейся в дальнейшем степени тяжести ОЛБ отмечалась бледность кожных покровов, которая затем сменялась эритемой. Наиболее рано эта «ранняя эритема» возникала у больных ОЛБ 4-ой степени – через 3–6 ч после облучения – на коже лица и шеи и без латентного периода сохранялась до возникновения «основной эритемы».

У больных с меньшей степенью тяжести ОЛБ ранняя эритема возникала на 1–2 ч позже и держалась менее продолжительно, иногда в течение всего одного дня. Закрытые одеждой участки кожи в эти ранние сроки имели нормальный вид. В течение 2-й и 3-й нед после облучения эритема на облученных участках возобновлялась – т.е. возникала вторичная – основная волна эритемы.

У наиболее тяжело пострадавших, и в единичных случаях у больных из числа легких, первая волна эритемы без скрытого периода переходила во вторую или главную волну. Яркая гиперемия уступала место более темной, застойной, развивался отёк дермы, что сопровождалось расширением зоны пораженного участка, развитием буллезных изменений. В случаях выраженного прогрессирования кожных поражений наблюдался подъем температуры тела и ухудшение общего состояния пострадавших.

Среди больных с наиболее легкими формами ОЛБ гиперемия открытых частей тела была наибольшей на 4–6-е сут после облучения и распространялась с лица на шею, открытую часть груди, но даже под самой легкой одеждой – рубашкой, майкой, бельем разового пользования эритема отсутствовала. Эффект «экранирования» проявлялся у пострадавших с исключительной отчетли-

востью: на коже возникали отпечатки одежды и других предметов (ремешок от часов, многослойная ткань плавок, поясной ремень).

На 3-й нед у больных ОЛБ 4-ой степени появлялись участки эритемы в различных областях кожи, находившихся во время облучения под одеждой. На 5–6-й нед эти изменения отмечались у больных ОЛБ 3-ей степени и к концу 6-й нед – у больных ОЛБ 2-ой степени, причем наиболее выраженными эти изменения были на участках под промокшей одеждой или обувью. Эта поздняя волна эритемы, связанная с поражением сосудов дермы, обусловлена воздействием β -излучения относительно высоких энергий (более 1 МэВ).

Топография поражения и сроки развития эритемы состояли в отчетливой связи не только с условиями облучения, но и с особенностями строения кожи на различных участках. Это прослеживалось, например, по характеру распространения эритемы в подмышечной области, на плече и бедре, на половых органах. Наиболее рано зона эритемы в подмышечной впадине появлялась в глубине ямки, хотя несомненно, что именно здесь наибольшим было частичное экранирование кожи рукой.

На фоне эритематозно-буллезных изменений у больных ОЛБ 4 и 3-ей степени возникали очаги некроза, которые очень долго не заживали, нередко инфицировались, что сказывалось на общем состоянии больного.

Примером может служить наблюдение лучевого поражения области голени у единственного выжившего больного из числа больных с ОЛБ крайне тяжелой степени (1968 г.). До 18-х сут у него никаких субъективных и объективных данных о радиационном поражении кожи в области голени не было. На 18-е сут одновременно на правой и левой голени возникла эритема, которая распространилась совершенно симметрично. Разница возникла в начале 2-го мес, когда на левой голени стало наблюдаться восстановление кожного покрова, а в нижней трети правой голени после отторжения покрывшей пузырей образовалась язва. В дальнейшем плохо гранулировавшаяся поверхность язвы значительно расширилась, дно ее углубилось, края стали утолщенными и «подрытыми». Из раны высевалась синегнойная палочка и патогенный стафилококк. Все попытки консервативного лечения были неэффективными. Жизнь больного была под угрозой в связи с развивающимся хирургическим сепсисом. На 120-е сут по жизненным показаниям была проведена ампутация правой ноги, после чего состояние больного стало улучшаться. Заживление кожи на пораженных участках сопровождалось появлением пигментации, сохранявшейся и после стихания всех воспалительных явлений. Кожа на местах поражений 2-ой степени выглядела истонченной, и приобретала пестрый вид благодаря чередованию участков гипер- и депигментации. Позднее на этих участках наряду с атрофическими изменениями появлялись гиперкератозы и множественные телеангиоэктазии, кожа отличалась повышенной сухостью и постоянным шелушением, на ней легко образовывались длительно незаживающие ссадины. Эпидемия возникала у всех больных ОЛБ 4, 3 и 2-ой степени, т.е. при дозе свыше 3,0 Гр и начиналась с 12–15-х сут болезни. Восстановление волосяного покрова начиналось в конце 2-го – 3-м мес заживления.

Как отмечено выше, кроме пяти значимых теплотехнических аварий на АПЛ имели место три реактивных аварии с ЯЭУ, и все они произошли при проведении ремонтных работ на СРЗ. Эти аварии связаны с формированием НЦР. Анализ последствий этих аварий свидетельствует о том, что наряду с лучевыми поражениями

часть пострадавших имели механические травмы, т.е. комбинированные поражения.

Так, при аварии на «К-11» в 1965 г. поражений, приведших к формированию радиационной патологии, не было. У 9 чел. имело место повышенное облучение, а также у них отмечалось поступление радионуклидов в организм.

При аварии на «К-320» в 1970 г. вследствие НЦР пострадало 7 чел. Из них у 4 имело место формирование радиационных поражений вследствие воздействия внешнего γ - и нейтронного излучения, а у трех были комбинированные поражения, приведшие к летальным исходам.

Таким образом, сравнивая медицинские последствия при авариях, связанных с возникновением НЦР, с медицинскими последствиями при теплотехнических авариях, можно заключить, что они качественно отличались. Если при теплотехнических авариях особенностью ОЛБ являются радиационные поражения кожи, то при НЦР ведущим радиационным фактором является внешнее облучение, а также, как правило, воздействует и фактор механического воздействия с формированием механической травмы. Это приводит, как показала практика, к формированию комбинированных поражений.

Выводы

1. На АПЛ имели место аварии двух типов – это теплотехнические, связанные с нарушением теплоотвода из активной зоны, и аварии, связанные с формированием НЦР. При теплотехнических авариях поражения личного состава в основном носили сочетанный характер, а при авариях, связанных с формированием НЦР, наряду с сочетанным облучением имели место комбинированные поражения.
2. Анализ медицинских последствий теплотехнических аварий показал, что в основном имело место внешнее γ - и β -облучение и поступления вовнутрь организма радиоактивных аэрозолей, при этом ведущим фактором было внешнее β -облучение, обусловленное РБГ.
3. При авариях, связанных с формированием НЦР, ведущим радиационным фактором было внешнее γ -н облучение в моменте всплытия НЦР, и если имел место тепловой взрыв на организм человека, воздействовал и механический фактор, приводящий к формированию механической травмы.
4. В результате имевших место пяти теплотехнических и трех аварий, связанных с возникновением НЦР, ОЛБ различной степени тяжести сформировалась у 203 чел., из них погибло 25 чел, включая 10 чел., получивших комбинированные поражения вследствие НЦР и механической травмы [3].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мормуль Н.Г. Катастрофы под водой (Гибель подводных лодок в эпоху «холодной войны»). СПб.: Из-во Политехн. Ун-та, 2010. 544 с.
2. Алексин В. Флот и аварийность // Морской сборник. 1992. № 10. С. 37–42.
3. Шараевский Г., Беликов А., Петров О., Лисовский И. Радиологические и радиоэкологические последствия аварий корабельных атомных энергетических установок // Морской сборник. 1999. № 7. С. 52–57.
4. Соловьев В.Ю., Барабанова А.В., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К., Ильин Л.А. Анализ медицинских последствий радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (по материалам регистра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна) ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. Т.58, № 1. С. 36–42.
5. Пострадавшие при радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. Ч.1 // Острая лучевая болезнь человека. Атлас. Под ред. Самойлова А.С., Соловьева В.Ю. М.: М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2016. 140 с.
6. Осипенко Л.Г., Жильцов Л.М., Мормуль Н.Г. Атомная подводная эпопея. Подвиги, неудачи, катастрофы. М.: Издательство АО «Боргес». 1994. 350 с.
7. Финюкова М.Г. Вахта памяти (авария на сормовской подводной лодке 18 янв. 1970 г.) // Красный Сормович. 2010. № 1. С. 3.
8. Сивинцев Ю.В., Высоцкий В.Д., Данилян В.А. Радиоэкологические последствия радиационной аварии на атомной подводной лодке в бухте Чажме // Атомная энергия. 1994. Т. 76, № 2. С. 158–160.
9. Боднарчук В.И. К-19. Рождая мифы. Севастополь: СМУЭЭИП, 2013. 364 с.
10. Гогин Е.Е., Емельяненко В.М., Бенецкий Б.А., Филатов В.Н. Сочетанные радиационные поражения. М.: ППО «Известия», 2000. 240 с.
11. Величкин Е., Петров О., Саленко Ю. Опыт медицинского обеспечения при радиационной аварии на ПЛА «К-19» // Морской сборник. 2006. № 6. С. 62–67.
12. Диагностика радиационных поражений: методические рекомендации // Под ред. Петрова О.И. М.: Воениздат, 1994. 71 с.
13. Васильев А.А. Авария на ПЛА К-11. Электронный ресурс: <http://avtonomka.org/component/k2/1011-авария-на-к-11.html>.
14. Сивинцев Ю.В. Была ли авария в Чажме дальневосточным Чернобылем? // Атомная энергия. 2002. Т. 94, № 6. С. 472–479.
15. Туркин А.Д. Сборник работ по некоторым вопросам дозиметрии и радиометрии ионизирующих излучений. М.: Атомиздат, 1961. № 2. С. 137.
16. Туркин А.Д. и др. Изучение распределения тканевых доз, создаваемых в теле человека инертными радиоактивными газами // Материалы доклада на конференции в ИБФ. 1967.
17. Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений: монография. М.: ФМБЦ им. А.И.Бурназяна, 2013. 99 с.

REFERENCES:

1. Mormul N.G. *Katastrofy pod Vodoy (Gibel Podvodnykh Lodok v Epokhu «Kholodnoy Voyny»)* = Disasters under Water (Death of Submarines in the Era of the Cold War). St. Petersburg Publ., 2010. 544 p. (In Russ.).
2. Aleksin V. Fleet and Accident Rate. *Morskoy Sbornik*. 1992;10:37–42 (In Russ.).
3. Sharayevskiy G., Belikov A., Petrov O., Lisovskiy I. Radiological and Radioecological Consequences of Accidents of Shipboard Nuclear Power Plants. *Morskoy Sbornik*. 1999;7:52–57 (In Russ.).
4. Solovyev V.Yu., Barabanova A.V., Bushmanov A.Yu., Guskova A.K., Ilin L.A. Review of the Radiation Accidents Consequences in the Former USSR Territory (Burnasyan FMBC of FMBA of Russia Register Data) *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;58;1:36–42 (In Russ.).
5. Victims of the Radiation Accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant in 1986. Part I. *Ostraya Luchevaya Bolezнь Cheloveka. Atlas.* = Acute Radiation Sickness in Humans. Atlas. Ed. Samoilov A.S., Solovyov V.Yu. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2016. 140 p. (In Russ.).
6. Osipenko L.G., Zhiltsov L.M., Mormul N.G. *Atomnaya Podvodnaya Epopeya. Podvigi, Neudachi, Katastrofy* = Nuclear Submarine Epic. Exploits, Failures, Catastrophes. Moscow Publ., 1994. 350 p. (In Russ.).

7. Finyukova M.G. Watch of Memory (Accident on the Sormovo Submarine on 18 Jan. 1970). *Krasnyy Sormovich*. 2010;1:3 (In Russ.).
8. Sivintsev Yu.V., Vysotskiy V.D., Danilyan V.A. Radioecological Consequences of a Radiation Accident on a Nuclear Submarine in Chazhma Bay. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 1994;76;2:158-160 (In Russ.).
9. Bodnarchuk V.I. *K-19. Rozhdayushchaya Mify* = K-19. Generating Myths. Sevastopol Publ., 2013. 364 p. (In Russ.).
10. Gogin E.E., Emelyanenko V.M., Benetskiy B.A., Filatov V.N. *Sochetannyye Radiatsionnyye Porazheniya* = Combined Radiation Injuries. Moscow Publ., 2000. 240 p. (In Russ.).
11. Velichkin E., Petrov O., Salenko Yu. Experience of Medical Support During a Radiation Accident on the K-19 Submarine. *Morskoy Sbornik*. 2006;6:62-67 (In Russ.).
12. *Diagnostika Radiatsionnykh Porazheniy* = Diagnosis of Radiation Injuries. Guidelines. Ed. Petrova O.I. Moscow Publ., 1994. 71 p. (In Russ.).
13. Vasilyev A.A. Accident on the Submarine K-11. URL: <http://avtonomka.org/component/k2/1011-авария-на-к-11.html>. (In Russ.).
14. Sivintsev Yu.V. Was the Chazhma Accident a Far Eastern Chernobyl? *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. 2002;94;6:472-479 (In Russ.).
15. Turkin A.D. *Sbornik Rabot po Nekotorym Voprosam Dozimetrii i Radiometrii Ioniziruyushchikh Izlucheny* = Collection of Works on Some Issues of Dosimetry and Radiometry of Ionizing Radiation. Moscow, Atomizdat Publ., 1961;2:137 (In Russ.).
16. Turkin A.D., et al. Study of the Distribution of Tissue Doses Created in the Human Body by Inert Radioactive Gases. Materials of a Report at a Conference at the IBP. 1967 (In Russ.).
17. Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy* = Treatment of Local Radiation Injuries. Monograph. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

А.И. Котикова, Е.А. Блинова, А.В. Аклеев

АНАЛИЗ РАЗНООБРАЗИЯ $V\beta$ -СЕКМЕНТОВ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА У ЖИТЕЛЕЙ ПРИБРЕЖНЫХ СЁЛ РЕКИ ТЕЧИ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск
Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Алиса Игоревна Котикова, e-mail: kotikova@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать репертуар Т-клеточного рецептора у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленном периоде.

Материал и методы: В исследовании приняло участие 48 чел., которые были разделены на две группы: облученные лица – 31 чел., со средней накопленной дозой облучения красной костной мозги (ККМ) 981 ± 130 мГр, и группа сравнения – 17 чел., со средней накопленной дозой облучения ККМ $25,3 \pm 5,91$ мГр. Группы исследования достоверно не отличались по возрасту, полу и этнической принадлежности. Анализ репертуара $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора Т-лимфоцитов периферической крови облученных лиц проводился методом проточной цитометрии; было исследовано 24 $V\beta$ -сегмента Т-клеточного рецептора. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием критерия знаковых рангов Уилкоксона, а непосредственное описание репертуара $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора производилось с помощью кривой Лоренца и коэффициента Джини-TCR.

Результаты: У облученных лиц выявлено статистически значимое увеличение количества сегментов $V\beta 3$ и $V\beta 5,2$ Т-клеточного рецептора относительно группы сравнения ($p=0,03$ и $p=0,003$ соответственно). Также было показано, что $V\beta$ -сегменты неравномерно представлены в составе Т-клеточного рецептора Т-лимфоцитов в обеих группах исследования. Однако не было выявлено достоверных различий между репертуарами Т-клеточного рецептора исследуемых групп по коэффициенту Джини-TCR ($p=0,14$).

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие, резиденты, река Теча, периферическая кровь, Т-клеточный рецептор, иммунитет

Для цитирования: Котикова А.И., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Анализ разнообразия $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора у жителей прибрежных сёл реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленном периоде // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 49–54. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-49-54

A.I. Kotikova, E.A. Blinova, A.V. Akleyev

Analysis of $V\beta$ -Segment Diversity of T-Cell Receptor in Residents of the Techa Riverside Villages Chronically Exposed to Radiation in the Long-Term Period

Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia
Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Alisa Igorevna Kotikova, e-mail: kotikova@urcrm.ru

ABSTRACT

Purpose: Study the repertoire of the T-cell receptor in persons chronically exposed to radiation in the long-term period.

Material and methods: The study involved 48 people, who were divided into two groups: a group of exposed persons – 31 individuals with the average accumulated dose to red bone marrow (RBM) of 981 ± 130 mGy, and a comparison group – 17 individuals, the average accumulated dose to RBM was 25.3 ± 5.91 mGy. The groups of study did not differ significantly in age, gender and ethnicity. The repertoire of $V\beta$ -segments of the T-cell receptor of the peripheral blood T-lymphocytes of exposed persons was analyzed by flow cytometry method. 24 $V\beta$ -segments of the T-cell receptor were studied. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Wilcoxon signed-rank test, and a direct description of $V\beta$ -segment repertoire of the T-cell receptor was performed using the Lorenz curve and the Gini-TCR index.

Results: The study revealed a statistically significant increase in the number of $V\beta 3$ and $V\beta 5.2$ T-cell receptor segments in exposed individuals relative to the comparison group ($p=0.03$ and $p=0.003$, respectively). It was also shown that the distribution of the $V\beta$ -segments of the T-cell receptor is uneven in both study groups. However, there was no significant difference between the repertoires of the T-cell receptor of the studied groups by the Gini-TCR index ($p=0.14$).

Keywords: chronic radiation exposure, residents, the Techa river, peripheral blood, T-cell receptor, immunity

For citation: Kotikova AI, Blinova EA, Akleyev AV. Analysis of $V\beta$ -Segment Diversity of T-Cell Receptor in Residents of the Techa Riverside Villages Chronically Exposed to Radiation in the Long-Term Period. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):49–54. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-49-54

Введение

Разнообразие репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR) является определяющим фактором способности иммунной системы распознавать различные антигены [1, 2], в том числе и опухолевые [3]. Высокая изменчивость объясняется тем, что TCR образуется путем V(D)J-рекомбинации генов Т-клеточных рецепторов [4], происходящей на ранних этапах дифференцировки Т-лимфоцитов. Т-клеточный рецептор представляет собой гетеродимер, состоящий из ковалентно связанных α - и β -цепей гликопротеинов (95 % периферических Т-клеток) или γ - и δ -цепей, которые в большинстве случаев участвуют в узнавании пептида главного комплекса гистосовместимости (МНС) [5]. Каждая цепь TCR состоит из константного домена (C), прикрепленного к плазматической мембране, α -цепь состоит из двух сегментов V и J, а β -цепь из трёх – V, D и J, что увеличивает её структурное разнообразие [6]. Так, согласно авторам [7], индивидуальное разнообразие β -цепей для одного взрослого человека может достигать 10^8 вариантов.

В настоящее время множество работ, как отечественных [8, 9], так и зарубежных [10–13], посвящено влиянию радиационного облучения на иммунную систему различных групп населения. Однако исследования Т-клеточного рецептора у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, в литературе встречаются довольно редко, но с развитием технологической и методологической базы набирают популярность в научном сообществе. В экспериментальной работе с облученными мышами [14] показано снижение разнообразия репертуара TCR, схожее с инволюционными изменениями, при этом такой эффект был более выражен и сохранялся гораздо дольше у мышей, облученных в малой дозе 0,1 Гр, чем у мышей, облученных в дозе 1 Гр. Авторы отмечают, что такое изменение репертуара генов Т-клеточного рецептора связано с радиационным повреждением гемопоэтических стволовых клеток. Однако в продолжении работы авторы заявляют, что облучение мышей в низких дозах/низких мощностях доз не приводит к нарушениям реаранжировки генов TCR и в целом механизмов, обеспечивающих генетическую стабильность [15]. В свою очередь японские исследователи сообщали об активации радиационно-индуцированного апоптоза клеток TCR- α/β^+ после воздействия γ -облучения на мышей [16].

Для ликвидаторов аварии на ЧАЭС исследование частоты TCR-мутантных клеток показало, что у части ликвидаторов, облученных преимущественно в дозе до 2 Гр, обнаруживается повышение частоты TCR-мутантных клеток в отдаленном периоде, причем данный показатель практически не изменяется со временем после облучения [17, 18]. Авторы предполагают, что такой феномен обусловлен возникновением радиационно-индуцированной нестабильностью генома (РИНГ).

Исследование жителей прибрежных сёл реки Течи, облученных вследствие сброса жидких радиоактивных отходов в 1949–1956 гг., проведенное в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины, также выявило увеличение частоты TCR-мутантных клеток [19], что связывается с возникновением РИНГ [20]. Следует отметить, что изменения в Т-клеточном рецепторе у хронически облученных лиц в упомянутой работе регистрировались только фенотипически по низкой экспрессии комплекса CD3 и высокой экспрессии комплекса CD4 на поверхности лимфоцита [19].

РИНГ может возникать в любых облученных клетках [21], в том числе и в гемопоэтических клетках и костномозговых клетках-предшественниках, а проявляться в

клетках-потомках в отдаленные сроки. При этом следствием геномной нестабильности может быть нарушение созревания дифференцированных Т-лимфоцитов, выражающееся, кроме всего прочего, в нарушении формирования репертуара Т-клеточных рецепторов [20].

Анализ репертуара Т-клеточного рецептора может производиться различными методами: спектротипированием, секвенированием и проточной цитометрией. Первые два упомянутых метода для анализа требуют сортировки высокоочищенных популяций Т-лимфоцитов и в целом довольно дорогостоящи. По этим причинам в ряде исследований используется метод проточной цитометрии, позволяющий измерить процентное содержание V β -сегментов Т-клеточного рецептора на уровне подмножества Т-клеток без необходимости их сортировки [22].

Поэтому целью данного исследования был анализ репертуара V β -сегментов Т-клеточного рецептора методом проточной цитометрии у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в широком диапазоне доз, в отдаленном периоде.

Материал и методы

Исследование репертуара Т-клеточного рецептора проводилось у 48 чел., проживавших в одном из 41 прибрежных сёл реки Течи. Жители прибрежных сёл реки Течи подвергались внешнему и внутреннему облучению (преимущественно за счет ^{90}Sr и ^{137}Cs) в результате сброса жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк» в 1949–1956 гг. [23].

Расчет накопленных доз облучения каждого исследуемого лица был произведен биофизической лабораторией УНПЦ РМ [24]. Критерии включения и исключения пациентов из исследования подробно описаны в статье [25]. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования, утвержденное локальным этическим комитетом Уральского научно-практического центра радиационной медицины.

Все исследуемые лица были разделены на две группы: облученные лица и группа сравнения. В группу облученных людей вошел 31 чел со средней накопленной дозой облучения красного костного мозга (ККМ) 981 ± 130 мГр (в диапазоне доз от 225 до 3716 мГр) и средней накопленной дозой облучения тимуса и периферических лимфоидных органов 115 ± 12 мГр (в диапазоне доз от 10,6 до 337 мГр). Средний возраст в группе составил $74,9 \pm 0,6$ лет (от 71 до 83 лет). По половому и этническому составу преобладали женщины – 77,4 % (24 чел), представителей тюркской языковой группы (70,9 % или 22 чел) было больше, чем представителей славянской группы.

В группу сравнения вошли 17 чел., проживающих в аналогичных облученным лицам социально-экономических условиях, однако накопленная доза облучения ККМ лиц из группы сравнения не превышала 70 мГр за весь период жизни [26] и составила $25,3 \pm 5,91$ мГр (в диапазоне доз от 2,73 до 70 мГр), средняя накопленная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов составила $7,99 \pm 2,06$ мГр (в диапазоне доз от 0,45 до 22,5 мГр). Средний возраст лиц из группы сравнения – $74,9 \pm 1,3$ лет (от 68 до 86 лет), в группе также наблюдалось больше женщин (70,6 %, 12 чел), а представителей тюркской языковой группы также было больше (70,6 %, 12 чел), чем славян.

Возраст лиц из двух групп исследования статистически значимо не различался (согласно U-критерию Манна–Уитни: $p=0,95$), половой и этнический состав групп

также достоверно не различался (согласно критерию χ^2 : $p=0,60$ и $p=0,98$ соответственно).

Проводился анализ распределения 24 $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора в популяции Т-лимфоцитов ($CD3^+$ -клеток) методом проточной цитометрии с использованием набора реагентов Beta Mark TCR $V\beta$ Repertoire Kit (Beckman Coulter, США), позволяющего выявить процентное содержание Т-лимфоцитов, несущих в составе Т-клеточного рецептора следующие $V\beta$ -сегменты: $V\beta$ 5.3, $V\beta$ 7.1, $V\beta$ 3, $V\beta$ 9, $V\beta$ 17, $V\beta$ 16, $V\beta$ 18, $V\beta$ 5.1, $V\beta$ 20, $V\beta$ 13.1, $V\beta$ 13.6, $V\beta$ 8, $V\beta$ 5.2, $V\beta$ 2, $V\beta$ 12, $V\beta$ 23, $V\beta$ 1, $V\beta$ 21.3, $V\beta$ 11, $V\beta$ 22, $V\beta$ 14, $V\beta$ 13.2, $V\beta$ 4, $V\beta$ 7.2. Для лизиса эритроцитов использовался лизирующий буфер Optilyse C (Beckman Coulter, США), исследование проводилось на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). В используемом нами наборе реагентов 3 разных $V\beta$ -сегмента TCR скомбинированы в один тест: одно антитело для одного сегмента конъюгировано с красителем FITC, второе антитело для второго сегмента TCR – с PE, третье антитело для третьего сегмента конъюгировано сразу с двумя красителями FITC и PE, таким образом, для каждого пациента было сделано 8 проб. Набор охватывает около 70 % нормального репертуара $V\beta$ -сегментов TCR [27].

Для анализа у пациентов натошак производился отбор проб цельной периферической крови из локтевой вены в вакуумную пробирку с наполнителем K3-EDTA (Greiner Bio-One; Австрия) в объеме 9 мл. Анализ проб проводился на проточном цитометре Navios с использование следующей тактики гейтирования: в первую очередь выделялась общая популяция лимфоцитов, затем по наличию рецептора CD3 (моноклональное антитело CD3-ER780, Elabscience, КНР) определялась популяция Т-лимфоцитов, и уже в данной популяции были определены Т-клетки, в состав Т-клеточного рецептора которых входят перечисленные выше переменные сегменты.

Статистическая обработка результатов проводилась в программах Statistica (ver. 12), SigmaPlot (ver. 12.5), GraphPad Prism (ver. 8.0.1) и MS Excel 2016.

Сравнение количественных показателей сегментов Т-клеточного рецептора между исследуемыми группами проводилось с использованием критерия знаковых рангов Уилкоксона, статистически значимыми считались различия при значении доверительной вероятности (p) менее 0,05.

Для оценки распределения $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора в популяции Т-лимфоцитов использовали коэффициент Джини-TCR, где широкий репертуар будет иметь более низкий балл (ближе к 0), а асимметричный и искаженный репертуар – высокий балл (ближе к 100), и кривую Лоренца, описывающую распределение репертуара $V\beta$ -сегментов графически. Данные статистические методы относятся к экономической статистике и описывают распределение доходов населения, однако авторы [22, 28] отметили сходство в распределении $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора с распределением доходов и предложили использование коэффициента Джини и кривой Лоренца в исследованиях TCR.

Для расчета коэффициентов Джини-TCR использовалась рабочая таблица с формулами, выполненная в MS Excel 2016, предоставленная авторами работы [22], что позволило автоматически производить расчёты, используя собственные результаты исследования сегментов $V\beta$ Т-клеточного рецептора, полученные с использованием проточной цитометрии.

Сравнение коэффициентов Джини исследуемых групп проводилось с использованием критерия знако-

вых рангов Уилкоксона, достоверными считались различия с уровнем значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе репертуара $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора были установлены средние значения относительного количества Т-лимфоцитов с входящими в состав Т-клеточного рецептора исследуемыми $V\beta$ -сегментами, результаты представлены на рис. 1.

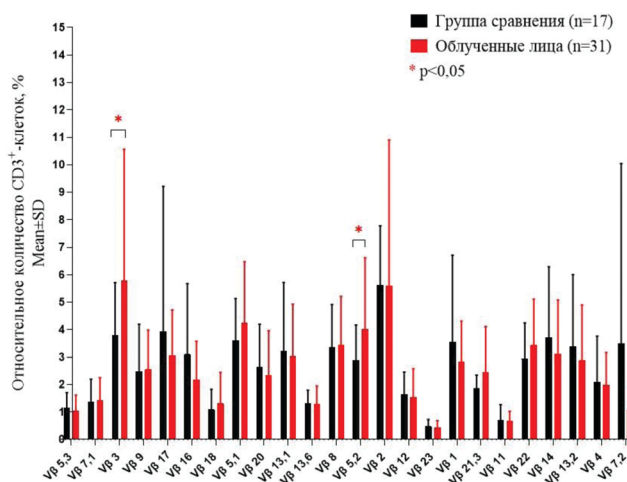


Рис. 1. Относительное количество Т-лимфоцитов с входящими в состав Т-клеточного рецептора исследуемыми $V\beta$ -сегментами
Fig. 1. Relative number of T-lymphocytes with the studied T-cell receptor $V\beta$ -segments

У облученных лиц было обнаружено статистически значимое увеличение количества Т-лимфоцитов, содержащих сегменты $V\beta 3$ и $V\beta 5.2$ в составе TCR, относительно группы сравнения: $p=0,03$ и $p=0,003$ соответственно. Для остальных представленных на рис.1 показателей не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами. Однако следует отметить, что используемый нами набор реагентов позволяет оценить около 70 % репертуара $V\beta$ -сегментов [27], ~30 % составляет неопределенность для всего репертуара $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора в данном исследовании.

Японское исследование выживших после атомной бомбардировки Хиросимы также показало изменение репертуара Т-клеточного рецептора, измеренного методом проточной цитометрии: сообщалось о дозозависимом изменении репертуара TCR у лиц, облучение которых происходило в возрасте старше 20 лет [29].

Некоторые изменения экспрессии генов $V\beta$ -сегментов могут быть связаны с патологическими состояниями. Например, в недавнем исследовании [30] было показано, что повышение экспрессии сегмента TRBV6-5 гена Т-клеточного рецептора (участвующего в формировании сегмента $V\beta$ 13,1) связано с прогрессированием немелкоклеточного рака легкого и неблагоприятным прогнозом, а экспрессия TRBV20-1 ($V\beta$ 2), наоборот, связана с лучшей выживаемостью и ответом на лечение. При этом для сегментов $V\beta 3$ и $V\beta 5.2$ в доступной литературе не было найдено информации о связи с патологическим процессом.

Для графического описания распределения переменных сегментов была построена кривая Лоренца (рис. 2), для этого полученные средние пропорции распределения $V\beta$ -сегментов в популяции Т-лимфоцитов,

полученные в группах исследования, были нормализованы до 100 %: по оси абсцисс представлен кумулятивный процент 24 изученных $V\beta$ -сегментов TCR, по оси ординат – кумулятивная доля Т-лимфоцитов, которые были покрыты этими 24 $V\beta$ -сегментами TCR. Голубая линия описывает гипотетическое идеальное равномерное распределение, серая линия построена для группы сравнения, оранжевая – для облученных лиц.

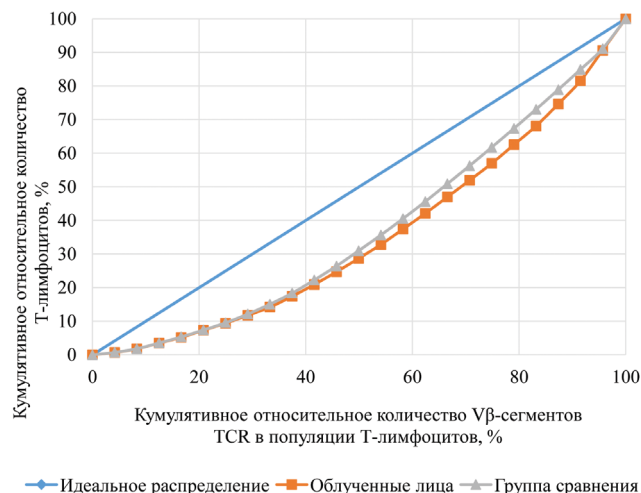


Рис. 2. Кривая Лоренца распределения $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора в Т-лимфоцитах у облученных лиц и лиц из группы сравнения

Fig. 2. Lorentz distribution curve of the T-cell receptor $V\beta$ -segments in T-lymphocytes of exposed people and members of the control group

Кривая Лоренца распределения $V\beta$ -сегментов TCR в популяции $CD3^+$ -клеток как для группы сравнения, так и для облученных лиц далека от идеального равномерного распределения, что указывает на неравномерный характер распределения $V\beta$ -сегментов TCR на Т-лимфоцитах периферической крови в обеих группах исследования (рис. 2).

Было проведено сравнение коэффициентов Джини-TCR лиц из группы сравнения и облученных лиц, результаты представлены на рис. 3.

Полученные результаты представлены в диапазоне значений от 0 %, где распределение считается равномерным (количество Т-клеток с разными $V\beta$ -сегментами в составе TCR одинаково), до 100 %, где распределение носит максимально неравномерный характер (количество Т-клеток с одним $V\beta$ -сегментом в составе TCR преобладает над всеми остальными). Так, было показано, что достоверного различия между распределениями $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора в исследуемых группах не обнаружено: в группе сравнения средний коэффициент Джини-TCR составил 40,51 %, в группе облученных лиц – 41,98 % (уровень значимости различий равен 0,14, рис. 3). При этом по литературным данным коэффициент Джини-TCR для здоровых людей определяется в диапазоне 40–55 % [22], чему соответству-

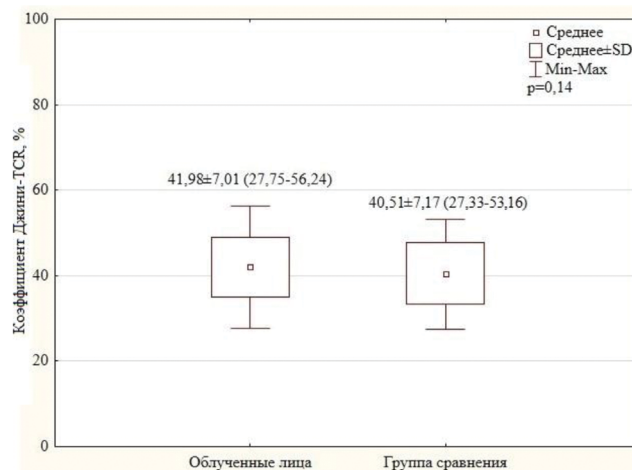


Рис. 3. Коэффициент Джини-TCR в $CD3^+$ -клетках исследуемых групп (в скобках на графике представлены минимальные и максимальные значения коэффициента Джини-TCR в исследуемых группах)

Fig. 3. Gini TCR index in $CD3^+$ -cells in members of the studied groups (minimum and maximum values of the Gini TCR index in the studied groups are given in parentheses in the graph)

ют полученные нами результаты в обеих исследуемых группах.

В данной работе выявлено статистически значимое увеличение количества Т-лимфоцитов, в составе Т-клеточного рецептора которых обнаруживается два $V\beta$ -сегмента: $V\beta 3$ и $V\beta 5,2$, у облученных лиц относительно группы сравнения. Однако мы не обнаружили изменений в распределении $V\beta$ -сегментов TCR у облученных лиц, характер распределения для этой группы был на одном уровне с лицами из группы сравнения. И хотя ранее мы получали результаты, косвенно свидетельствующие об интенсификации процессов старения иммунной системы облученных лиц [25], для репертуара Т-клеточного рецептора подобного эффекта на данном этапе работы не отмечено.

Результаты работы являются предварительными. Продолжение исследования позволит получить более надежные данные о влиянии низкоинтенсивного облучения красного костного мозга на репертуар Т-клеточного рецептора в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия.

Выводы

1. У жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию с преимущественным облучением ККМ в диапазоне доз от 225 мГр до 3716 мГр, в отдаленном периоде обнаружено достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов, в состав Т-клеточного рецептора которых входят сегменты $V\beta 3$ и $V\beta 5,2$, у облученных лиц относительно группы сравнения.
2. Не было обнаружено достоверных различий между распределениями $V\beta$ -сегментов Т-клеточного рецептора по коэффициентам Джини в исследуемых группах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wang G.C., Dash P., McCullers J.A., Doherty P.C., Thomas P.G. T Cell Receptor $\alpha\beta$ Diversity Inversely Correlates with Pathogen-Specific Antibody Levels in Human Cytomegalovirus Infection // Sci. Transl. Med. 2012. V.4, No. 128. P. 128ra42. doi:10.1126/scitranslmed.3003647.
2. Qi Q., Liu Y., Cheng Y., et al. Diversity and Clonal Selection in the Human T-Cell Repertoire // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. V.111, No. 36. P. 13139-13144. doi:10.1073/pnas.1409155111.
3. Schrama D., Ritter C., Becker J.C. T Cell Receptor Repertoire Usage in Cancer as a Surrogate Marker for Immune Responses // Semin Immunopathol. 2017. V.39, No. 3. P. 255-268. doi:10.1007/s00281-016-0614-9.
4. McLean-Tooke A., Barge D., Spickett G.P., Gennery A.R. T Cell Receptor Vbeta Repertoire of T Lymphocytes and T Regulatory

- Cells by Flow Cytometric Analysis in Healthy Children // Clin. Exp. Immunol. 2008. V.151, No. 1. P. 190-198. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03536.x.
5. De Souza-Silva T.G., Gollob K.J., Dutra W.O. T-Cell Receptor Variable Region Usage in Chagas Disease: A Systematic Review of Experimental and Human Studies // PLoS Negl. Trop. Dis. 2022. V.16, No. 9. P. e0010546. doi:10.1371/journal.pntd.0010546.
 6. Fernández-Quintero M.L., Pomarici N.D., Loeffler J.R., Seidler C.A., Liedl K.R. T-Cell Receptor CDR3 Loop Conformations in Solution Shift the Relative V α -V β Domain Distributions // Front Immunol. 2020. No. 11. P. 1440. doi:10.3389/fimmu.2020.01440.
 7. Израельсон М., Касацкая С., Погорелый М., Киргизова В., Путинцева, Е., Егоров Е.С., Британова О.В., Чудаков Д.М. Анализ индивидуальных репертуаров Т-клеточных рецепторов // Иммунология. 2016. Т.37, № 6. С. 347-352. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-347-352.
 8. Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдалённые сроки // Радиация и риск. 2018. Т.27, № 2. С. 76-85. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85.
 9. Rybkina V.L., Bannikova M.V., Adamova G.V., Dörr H., Scherthan H., Azizova T.V. Immunological Markers of Chronic Occupational Radiation Exposure // Health Phys. 2018. V.115, No. 1. P. 108-113. doi:10.1097/HP.0000000000000855.
 10. Akiyama M. Late Effects of Radiation on the Human Immune System: an Overview of Immune Response among the Atomic-Bomb Survivors // Int. J. Radiat. Biol. 1995. V.68, No. 5. P. 497-508. doi:10.1080/09553009514551491.
 11. Heylmann D., Rödel F., Kindler T., Kaina B. Radiation Sensitivity of Human and Murine Peripheral Blood Lymphocytes, Stem and Progenitor Cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) // Reviews on Cancer. 2014. V.1846, No. 1. P. 121-129. doi:10.1016/j.bbcan.2014.04.009.
 12. Yoshida K., Misumi M., Kubo Y., Yamaoka M., Kyoizumi S., Ohishi W., Hayashi T., Kusunoki Y. Long-Term Effects of Radiation Exposure and Metabolic Status on Telomere Length of Peripheral Blood T Cells in Atomic Bomb Survivors // Radiat. Res. 2016. No. 186. P. 367-376. doi: 10.1667/RR14389.1.
 13. Kyoizumi S., Yamaoka M., Kubo Y., et al. Memory CD4 T-Cell Subsets Discriminated by CD43 Expression Level in A-Bomb Survivors // Int. J. Radiat. Biol. 2010. V.86, No. 1. P. 56-62. doi:10.3109/09553000903272641.
 14. Candéias S.M., Mika J., Finnon P., et al. Low-Dose Radiation Accelerates Aging of the T-Cell Receptor Repertoire in CBA/Ca Mice // Cell. Mol. Life Sci. 2017. V.74, No. 23. P. 4339-4351. doi:10.1007/s00018-017-2581-2.
 15. Candéias S.M., Kabacik S., Olsen A.K., et al. Ionizing Radiation Does Not Impair the Mechanisms Controlling Genetic Stability During T Cell Receptor Gene Rearrangement in Mice // Int. J. Radiat. Biol. 2018. V.94, No. 4. P. 357-365. doi:10.1080/09553002.2018.1439195.
 16. Seki H., Kanegane H., Iwai K., et al. Ionizing Radiation Induces Apoptotic Cell Death in Human TcR-Gamma/Delta+ T and Natural Killer Cells Without Detectable p53 Protein // Eur. J. Immunol. 1994. V.24, No. 11. P. 2914-2917. doi:10.1002/eji.1830241150.
 17. Смирнова С.Г., Орлова Н.В., Замулаева И.А., Ткаченко Н.П., Лозебной Н.И., Каплан М.А., Туманов К.А., Кашеев В.В., Иванов В.К., Саенко А.С. Мониторинг частоты лимфоцитов, мутантных по генам Т-клеточного рецептора, у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный пострадиационный период // Радиация и риск. 2012. Т.21, № 1. С. 20-29.
 18. Saenko A.S., Zamuzaeva I.A., Smirnova S.G., et al. Determination of Somatic Mutant Frequencies at Glycophorin A and T-Cell Receptor Loci for Biodosimetry of Acute and Prolonged Irradiation // Appl. Radiat. Isot. 2000. V.52, No. 5. P. 1145-1148. doi:10.1016/S0969-8043(00)00061-0.
 19. Блинова Е.А., Веремеяева Г.А., Маркина Т.Н., Аклеев А.В. Апоптоз лимфоцитов периферической крови и мутации в гене Т-клеточного рецептора у лиц, перенесших хроническое радиационное воздействие // Вопросы радиационной безопасности. 2011. № 4. С. 38-44.
 20. Аклеев А.А., Блинова Е.А., Долгушин И.И. TCR-мутации в лимфоцитах периферической крови и иммунный статус у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдалённые сроки // Российский иммунологический журнал. 2019. Т.22, № 1. С. 13-23.
 21. Smith L.E., Nagar S., Kim G.J., Morgan W.F. Radiation-Induced Genomic Instability: Radiation Quality and Dose Response // Health Phys. 2003. V.85, No. 1. P. 23-29. doi:10.1097/00004032-200307000-00006.
 22. Van der Geest K.S., Abdulahad W.H., Horst G., Lorencetti P.G., Bijzet J., Arends S., van der Heiden M., Buisman A.M., Kroesen B.J., Brouwer E., Boots A.M. Quantifying Distribution of Flow Cytometric TCR-V β Usage with Economic Statistics // PLoS One. 2015. V.10, No. 4. P. e0125373. doi: 10.1371/journal.pone.0125373.
 23. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аклеев А.В. Челябинск: Книга. 2016. 390 с.
 24. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64, № 3. С. 46-53. doi: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
 25. Котикова А.И., Блинова Е.А., Аклеев А.В. Субпопуляционный состав Т-хелперов в периферической крови хронически облученных лиц в отдаленном периоде // Медицина экстремальных ситуаций. 2022. Т.24, № 2. С. 65-73. doi: 10.47183/mes.2022.018.
 26. СанПин 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ - 99/2009). М., 2009. 225 с.
 27. Протокол анализа репертуара V β -сегментов Т-клеточного рецептора Beta Mark TCR V β Repertoire Kit. Beckman Coulter.
 28. Huang L., Betjes M.G.H., Klepper M., Langerak A.W., Baan C.C., Litjens N.H.R. End-Stage Renal Disease Causes Skewing in the TCR V β -Repertoire Primarily within CD8+ T Cell Subsets // Front. Immunol. 2017. V.2017, No. 8. P. 1826. doi:10.3389/fimmu.2017.01826.
 29. Kusunoki Y., Yamaoka M., Kasagi F., Hayashi T., MacPhee D.G., Kyoizumi S. Long-Lasting Changes in the T-Cell Receptor V Beta Repertoires of CD4 Memory T-Cell Populations in the Peripheral Blood of Radiation-Exposed People // Br. J. Haematol. 2003. V.122, No. 6. P. 975-984. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04520.x.
 30. Goulielmaki M., Davanos N., Kogionou P., et al. The Impact of Radiation Therapy on the TCR V β Chain Repertoire in Patients with Prostate Cancer // Int. J. Oncol. 2022. V.60, No. 6. P. 71. doi:10.3892/ijo.2022.5361.

REFERENCES

1. Wang G.C., Dash P., McCullers J.A., Doherty P.C., Thomas P.G. T Cell Receptor $\alpha\beta$ Diversity Inversely Correlates with Pathogen-Specific Antibody Levels in Human Cytomegalovirus Infection. Sci. Transl. Med. 2012;4;128:128ra42. doi:10.1126/scitranslmed.3003647.
2. Qi Q., Liu Y., Cheng Y., et al. Diversity and Clonal Selection in the Human T-Cell Repertoire. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014;111;36:13139-13144. doi:10.1073/pnas.1409155111.
3. Schrama D., Ritter C., Becker J.C. T Cell Receptor Repertoire Usage in Cancer as a Surrogate Marker for Immune Responses. Semin Immunopathol. 2017;39;3:255-268. doi:10.1007/s00281-016-0614-9.
4. McLean-Tooke A., Barge D., Spickett G.P., Gennery A.R. T Cell Receptor V β Repertoire of T Lymphocytes and T Regulatory Cells by Flow Cytometric Analysis in Healthy Children. Clin. Exp. Immunol. 2008;151;1:190-198. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03536.x.
5. De Souza-Silva T.G., Gollob K.J., Dutra W.O. T-Cell Receptor Variable Region Usage in Chagas Disease: A Systematic Review of Experimental and Human Studies. PLoS Negl. Trop. Dis. 2022;16;9:e0010546. doi:10.1371/journal.pntd.0010546.
6. Fernández-Quintero M.L., Pomarici N.D., Loeffler J.R., Seidler C.A., Liedl K.R. T-Cell Receptor CDR3 Loop Conformations in Solution Shift the Relative V α -V β Domain Distributions. Front Immunol. 2020;11:1440. doi:10.3389/fimmu.2020.01440.
7. Izrayelsson M., Kasatskaya S., Pogorelyy M., Kirgizova V., Putintseva E., Egorov S., Britanova O.V., Chudakov D.M. Analysis of Individual Repertoires of T Cell Receptors. Immunologiya. 2016;37;6:347-352. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-347-352 (In Russ.).
8. Akleyev A.A., Dolgushin I.I. Immune Status of Persons with CRS at Later Time Points. Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk. 2018;27;2:76-85. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85 (In Russ.).

9. Rybkina V.L., Bannikova M.V., Adamova G.V., Dörr H., Scherthan H., Azizova T.V. Immunological Markers of Chronic Occupational Radiation Exposure. *Health Phys.* 2018;115;1:108-113. doi:10.1097/HP.0000000000000855.
10. Akiyama M. Late Effects of Radiation on the Human Immune System: an Overview of Immune Response among the Atomic-Bomb Survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 1995;68;5:497-508. doi:10.1080/09553009514551491.
11. Heylmann D., Rödel F., Kindler T., Kaina B. Radiation Sensitivity of Human and Murine Peripheral Blood Lymphocytes, Stem and Progenitor Cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Reviews on Cancer.* 2014;1846;1:121-129. doi:10.1016/j.bbcan.2014.04.009.
12. Yoshida K., Misumi M., Kubo Y., Yamaoka M., Kyoizumi S., Ohishi W., Hayashi T., Kusunoki Y. Long-Term Effects of Radiation Exposure and Metabolic Status on Telomere Length of Peripheral Blood T Cells in Atomic Bomb Survivors. *Radiat. Res.* 2016;186:367-376. doi: 10.1667/RR14389.1.
13. Kyoizumi S., Yamaoka M., Kubo Y., et al. Memory CD4 T-Cell Subsets Discriminated by CD43 Expression Level in A-Bomb Survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010;86;1:56-62. doi:10.3109/09553000903272641.
14. Candéas S.M., Mika J., Finnon P., et al. Low-Dose Radiation Accelerates Aging of the T-Cell Receptor Repertoire in CBA/Ca Mice. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017;74;23:4339-4351. doi:10.1007/s00018-017-2581-2.
15. Candéas S.M., Kabacik S., Olsen A.K., et al. Ionizing Radiation Does Not Impair the Mechanisms Controlling Genetic Stability During T Cell Receptor Gene Rearrangement in Mice. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018;94;4:357-365. doi:10.1080/09553002.2018.1439195.
16. Seki H., Kanegane H., Iwai K., et al. Ionizing Radiation Induces Apoptotic Cell Death in Human TcR-Gamma/Delta+ T and Natural Killer Cells Without Detectable p53 Protein. *Eur. J. Immunol.* 1994;24;11:2914-2917. doi:10.1002/eji.1830241150.
17. Smirnova S.G., Orlova N.V., Zamulayeva I.A., Tkachenko N.P., Lozebnoy N.I., Kaplan M.A., Tumanov K.A., Kashcheyev V.V., Ivanov V.K., Sayenko A.S. Monitoring of the Frequency of Lymphocytes with Mutations at T-Cell Receptor Locus in Chernobyl Cleanup Workers. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk.* 2012;21;1:20-29. (In Russ.).
18. Saenko A.S., Zamulaeva I.A., Smirnova S.G., et al. Determination of Somatic Mutant Frequencies at Glycophorin A and T-Cell Receptor Loci for Biodosimetry of Acute and Prolonged Irradiation. *Appl. Radiat. Isot.* 2000;52;5:1145-1148. doi:10.1016/s0969-8043(00)00061-0.
19. Blinova E.A., Veremeyeva G.A., Markina T.N., Akleyev A.V. Apoptosis of Blood Lymphocytes and Mutations in the T-Cell Receptor of Late Time after Chronic Radiation Exposure in Humans. *Voprosy Radiatsionnoy Bezopasnosti = Journal of Radiation Safety Issues.* 2011;4:38-44 (In Russ.).
20. Akleyev A.A., Blinova E.A., Dolgushin I.I. TCR-Mutations in Peripheral Blood Lymphocytes and Immune Status in Individuals Exposed to Chronic Radiation Exposure. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2019;22;1:13-23. doi: 10.31857/S102872210005016-2 (In Russ.).
21. Smith L.E., Nagar S., Kim G.J., Morgan W.F. Radiation-Induced Genomic Instability: Radiation Quality and Dose Response. *Health Phys.* 2003;85;1:23-29. doi:10.1097/00004032-200307000-00006.
22. Van der Geest K.S., Abdulahad W.H., Horst G., Lorencetti P.G., Bijzet J., Arends S., van der Heiden M., Buisman A.M., Kroesen B.J., Brouwer E., Boots A.M. Quantifying Distribution of Flow Cytometric TCR-Vβ Usage with Economic Statistics. *PLoS One.* 2015;10;4:e0125373. doi: 10.1371/journal.pone.0125373.
23. Consequences of radioactive Contamination of the Techa River. Ed. Akleyev A.V. Chelyabinsk Publ., 2016. 390 p. (In Russ.).
24. Degteva M.O., Napye B.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Bugrov N.G., Krestinina L.Yu., Akleyev A.V. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64;3:46-53 (In Russ.). doi: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
25. Kotikova A.I., Blinova E.A., Akleyev A.V. Subpopulation Composition of T-helpers in the Peripheral Blood of Persons Chronically Exposed to Radiation in the Long Term. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy = Extreme Medicine.* 2022;24;2:65-73. doi: 10.47183/mes.2022.018.
26. Sanitary Rules and Regulations SanPin 2.6.1.2523-09. Standards of Radiation Safety (NRB - 99/2009). Moscow Publ., 2009. 225 p. (In Russ.).
27. Protocol of Analysis Beta Mark TCR Vβ Repertoire Kit, Beckman Coulter.
28. Huang L., Betjes M.G.H., Klepper M., Langerak A.W., Baan C.C., Litjens N.H.R. End-Stage Renal Disease Causes Skewing in the TCR Vβ-Repertoire Primarily within CD8+ T Cell Subsets. *Front. Immunol.* 2017;2017;8:1826. doi:10.3389/fimmu.2017.01826.
29. Kusunoki Y., Yamaoka M., Kasagi F., Hayashi T., MacPhee D.G., Kyoizumi S. Long-Lasting Changes in the T-Cell Receptor V Beta Repertoires of CD4 Memory T-Cell Populations in the Peripheral Blood of Radiation-Exposed People. *Br. J. Haematol.* 2003;122;6:975-984. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04520.x.
30. Goulielmaki M., Davanos N., Kogionou P., et al. The Impact of Radiation Therapy on the TCR Vβ Chain Repertoire in Patients with Prostate Cancer. *Int. J. Oncol.* 2022;60;6:71. doi:10.3892/ijo.2022.5361.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках прикладной научно-исследовательской работы по теме: «Исследование влияния хронического радиационного воздействия на состояние Т-клеточного звена иммунной системы человека».

Участие авторов. А.И. Котикова – постановка методики, лабораторные исследования, статистическая обработка, написание текста статьи; Е.А. Блинова – постановка методики, написание текста статьи; А.В. Аклеев – концепция исследования, написание текста статьи, научное руководство.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The work was carried out as part of the: “Study on the effect of chronic radiation exposure on the state of the human T-cell immune system”.

Contribution. Kotikova A.I. – methodology development, laboratory research, statistical processing, article authoring; Blinova E.A. – methodology development, article authoring; Akleyev A.V. – development of the research concept, scientific supervision, article authoring.

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

Е.А. Козинцева^{1,2}, А.А. Аклеев³

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РАДИАЦИОННОЙ И НЕРАДИАЦИОННОЙ ПРИРОДЫ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ TBX21 В ЛИЗАТАХ МОНОНУКЛЕАРОВ, СТИМУЛИРОВАННЫХ МИТОГЕНОМ

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины
ФМБА России, Челябинск² Челябинский государственный университет, Челябинск³ Южно-Уральский государственный медицинский университет
Минздрава РФ, Челябинск

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

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на концентрацию фактора транскрипции TBX21 в ФГА-стимулированных мононуклеарах периферической крови хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала облучения.

Материал и методы: В основную группу вошли 30 чел в возрасте от 67 до 80 лет со средней дозой облучения красного костного мозга 867 ± 136 мГр, тимуса и периферических лимфоидных органов – 125 ± 20 мГр. Группу сравнения составили 10 необлученных людей в возрасте от 63 до 82 лет. Основная группа и группа сравнения имели сходный половой и этнический состав. Мононуклеарные клетки периферической крови стимулировали ФГА в течение 24 ч. Перед выполнением иммуноферментного анализа клеточные лизаты нормализовали по концентрации общего белка.

Результаты: В основной группе через 24 ч инкубации медиана и межквартильный диапазон внутриклеточной концентрации белка TBX21 в МНК составили 34,2 (6,6–86,0) пг/мл после стимуляции митогеном и 0 (0–24,9) пг/мл – без стимуляции ($p=0,001$); в группе сравнения – 24,8 (0,2–47,6) пг/мл после стимуляции митогеном и 13,0 (0–19,2) пг/мл – без стимуляции.

Заключение: Внутриклеточная концентрация TBX21 через 24 ч после стимуляции митогеном статистически значимо не различалась у хронически облученных и необлученных лиц, а также у людей из разных дозовых подгрупп. Статистически значимое увеличение концентрации белка TBX21 в лизатах ФГА-стимулированных в течение 24 ч МНК относительно нестимулированных митогеном клеток отмечено у хронически облученных людей со средними и высокими дозами облучения ККМ. Не обнаружены корреляции между концентрацией TBX21 и дозовыми характеристиками, полом и этнической принадлежностью обследованных людей. Результаты предварительные.

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие, население, река Теча, периферическая кровь, фактор транскрипции TBX21, лизаты мононуклеаров, фитоагглютинин

Для цитирования: Козинцева Е.А., Аклеев А.А. Влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на концентрацию TBX21 в лизатах мононуклеаров, стимулированных митогеном // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 55–59. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-55-59

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-55-59

Е.А. Kodintseva^{1,2}, А.А. Akleyev³

Effect of Radiation and Non-Radiation Factors on the TBX21 Concentration in lysates of the Mitogen-Stimulated Mononuclear Cells

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia³ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Екатерина Александровна Козинцева, e-mail: kodintseva@urcrm.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of radiation and non-radiation factors on the intracellular concentration of the TBX21 transcription factor in peripheral blood PHA-stimulated mononuclear cells of chronically exposed residents of the Techa Riverside settlements in the long-term period after the start of exposure.

Material and methods: The main group consisted of 30 people aged 67–80 years with the mean dose to the red bone marrow 867 ± 136 mGy, to thymus and peripheral lymphoid organs 125 ± 20 mGy. The comparison group included 10 unexposed people aged 63–82 years. The main and the comparison groups had similar sex and ethnic composition. Peripheral blood mononuclear cells were PHA-stimulated for 24 hours. Cellular lysates were normalized by total protein concentration prior to being used for ELISA test.

Results: After 24 hours of incubation the median and interquartile range of the intracellular TBX21 concentration in mononuclear cells was 34.2 (6.6–86.0) pg/ml after the mitogen stimulation, and 0 (0–24.9) pg/ml – without mitogen stimulation ($p=0.001$). In the comparison group these values made up 24.8 (0.2–47.6) and 13.0 (0–19.2) pg/ml, respectively.

Conclusion: The intracellular TBX21 concentration after 24-hour mitogen stimulation did not differ statistically significantly in chronically exposed and unexposed people, as well as in people from different dose groups. Statistically significant increase in TBX21 concentration in the lysates of mononuclear cells that were PHA-stimulated for 24 hours relative to non-mitogen stimulated cells was noted in chronically

exposed people with medium and high doses to the red bone marrow. No correlation was revealed between the TBX21 concentration and dose characteristics, sex, and ethnicity of the studied individuals. The results are preliminary.

Keywords: *chronic radiation exposure, residents, the Techa River, peripheral blood, TBX21 transcription factor, lysates of mononuclear cells, Phytohemagglutinin*

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. Effect of Radiation and Non-Radiation Factors on the TBX21 Concentration in lysates of the Mitogen-Stimulated Mononuclear Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):55–59. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-55-59

Введение

Изучение патогенетических механизмов канцерогенеза в отдаленные сроки после техногенного радиационного воздействия, обусловленного главным образом остеотропными радионуклидами, у хронического облученного населения Южного Урала представляет особый научный интерес. В настоящее время у практически здоровых облученных людей, входящих в исследуемую когорту, отмечаются изменения компенсаторно-приспособительного характера в обеспечивающих постоянство внутренней среды системах организма, включая систему гемопоэза и иммунную систему [1]. При этом результаты многолетних эпидемиологических наблюдений показывают высокие риски возникновения радиационно-опосредованных солидных злокачественных новообразований (ЗНО) и лейкозов [2]. Длительное напряжение адаптационных механизмов в организме хронически облученного человека с высокой долей вероятности приведет к их истощению. В этом случае нарушения нормальных функций клеток иммунной системы, зрелый и (или) пожилой возраст пострадавших людей [3] и ослабление иммунного надзора критичны в отношении реализации радиационно-индуцированного канцерогенеза и других отдаленных последствий облучения.

Фактор транскрипции TBX21 или продукт гена TBX21 белок T-bet (T-box expressed in T-cells) рассматривается как ключевой компонент дифференцировки Т-хелперов (Тх) первого типа [4]. Белок TBX21 инициирует продукцию интерферона-гамма (ИФН γ), ингибирует синтез интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-4, ИЛ-5 [4]. Экспрессия фактора TBX21 коррелирует с экспрессией ИФН γ в Тх1 и натуральных киллерах [5].

В наивных Т-хелперах ген TBX21 не экспрессируется конститутивно, но индуцируется при совместной активации двух независимых сигнальных путей: ИФН γ -STAT1 и ИЛ-12-STAT4. Формирование фенотипа Тх1 сопровождается репрессией регуляторов дифференцировки Тх2 и Тх17. Считается, что передача сигналов от ИФН γ и Т-клеточного рецептора (ТКР) инициирует экспрессию белкового фактора TBX21 [6]. Как только передача сигналов ТКР прекращается, происходит передача сигналов через рецептор ИЛ-12, экспрессия одной из субъединиц которого (ИЛ12R β 2) до этого момента блокировалась посредством передачи сигналов ТКР. Сигналы ИЛ-2 усиливают экспрессию рецептора ИЛ-12R. Двухуровневая регуляция экспрессии TBX21 необходима для жесткого контроля дифференцировки Тх1 [6].

Известно, что в основе индуцированного ионизирующим излучением угнетения иммунитета лежит изменение соотношения Тх1 / Тх2 [7], при этом в доступной литературе информация о влиянии ионизирующего излучения на экспрессию фактора транскрипции TBX21 в мононуклеарных клетках периферической крови человека ограничена. Сообщается, что воздействие в дозе 0,1 Гр вызывает экспрессию белка TBX21, стимулирует выработку ИФН γ в Тх1 и их дифференцировку, а также ингибирует Тх2 [8]. Стимуляция дифференцировки Тх1 при облучении в малых дозах происходит посред-

ством активации ИЛ-12-STAT4-сигнального пути [7, 9]. Угнетение дифференцировки Тх2 обусловлено снижением экспрессии фактора транскрипции GATA3 [8]. Воздействие ионизирующего излучения в высоких дозах инициирует продолжительный Тх2-зависимый иммунный ответ, опосредованный ИЛ-4-STAT6, и угнетает Тх1-зависимые иммунные ответы у животных в эксперименте и у переживших ядерные взрывы в Хиросиме и Нагасаки людей [7, 9].

Вышеизложенное определяет актуальность данного исследования. Предполагается, что нарушение экспрессии фактора транскрипции TBX21 может приводить к аномалиям дифференцировки Тх1 и дефектам клеточного иммунного ответа у хронически облученных людей, что в отдаленные сроки после начала воздействия радиационного фактора может спровоцировать канцерогенез.

Целью данной работы являлось исследование влияния факторов радиационной и нерадиационной природы на внутриклеточную концентрацию фактора транскрипции TBX21 в митоген-стимулированных мононуклеарах периферической крови хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала облучения.

Материал и методы

Работа выполнена во УНПЦ РМ ФМБА России. Объектом исследования были сельские жители, постоянно проживающие в прибрежной зоне реки Течи, подвергшиеся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию с преимущественным поражением красного костного мозга [10]. Пациенты клинического отделения УНПЦ РМ ФМБА России, участвующие в исследовании, предварительно подписывали добровольное информированное согласие в рамках Хельсинкской декларации 2013 г. и проходили медицинский осмотр. Доза облучения каждого пациента была оценена с помощью дозиметрической системы TRDS-2016 [11].

Условия исключения пациентов из исследования были следующими: наличие острых воспалительных заболеваний, хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, почечной или печеночной недостаточности, наличие в течение трех месяцев перед исследованием приступов острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговых травм, диагностированные онкологические (в том числе гемобластозы), и (или) аутоиммунные заболевания. Люди, в течение шести месяцев до исследования прошедшие курсы гормональной, антибактериальной терапии, химиотерапии и (или) лучевой терапии, диагностические процедуры с использованием ионизирующих излучений, также не принимали участие в исследовании.

Характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

Группы пациентов, представленные в табл. 1, не имели статистически значимых различий ни по одному из показателей, исключая средние дозы облучения, рассчитанные на ККМ, а также тимус и периферические лимфоидные органы.

Таблица 1

Характеристика групп обследованных пациентов
Characteristics of the groups of the studied patients

Показатель		Группа сравнения, доза облучения ККМ: менее 0,07 Гр, N=10	Основная группа, доза облучения ККМ: (0,07–3,72) Гр, N=30	Подгруппы основной группы, доза облучения ККМ:		
				(0,07–0,49) Гр, N=10	(0,50–0,84) Гр, N=10	(0,85–3,72) Гр, N=10
Возраст, лет M±SE (min–max)		71,2±2,0 (63,0–82,0)	72,4±0,5 (67,0–80,0)	71,2±1,2 (67,0–80,0)	72,4±0,6 (70,0–75,0)	73,6±0,6 (70,0–76,0)
Доза облучения ККМ, мГр: M±SE (min–max)		27±4 (15–49)	867±136 (87–3716)	293±46 (87–477)	669±39 (510–838)	1581±265 (870–3716)
Доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр: M±SE (min–max)		12±3 (2–34)	125±20 (28–446)	67±9 (40–107)	118±49 (28–355)	188±35 (99–446)
Половой состав, % (n)	мужчины	10,0 (1)	26,7 (8)	10,0 (1)	30,0 (3)	40,0 (4)
	женщины	90,0 (9)	73,3 (22)	90,0 (9)	70,0 (7)	60,0 (6)
Этническая принадлежность, % (n)	славяне	30,0 (3)	20,0 (6)	20,0 (2)	30,0 (3)	10,0 (1)
	тюркиты	70,0 (7)	80,0 (24)	80,0 (8)	70,0 (7)	90,0 (9)

Примечания: N – количество исследуемых лиц; M±SE (min–max) – среднее арифметическое значение±погрешность среднего значения (минимальное–максимальное значения)

Из отобранных по стандартной технологии [12] образцов гепаринизированной венозной крови пациентов на градиенте плотности 1,077 г/л («Биолот», Россия) выделяли фракцию мононуклеарных клеток (МНК) с последующей двукратной отмывкой фосфатно-солевым буфером Дульбекко («Биолот», Россия). МНК инкубировали в течение 24 ч при температуре (37,0±0,5) °C в среде RPMI-1640 (25 мМ HEPEs, 24 мМ NaHCO₃) («Панэко», Россия) с витаминами («Панэко», Россия) и 2 мМ L-глутамин («Панэко», Россия) и 10 % фетальной телячьей сыворотки («Биолот», Россия). Финальная концентрация митогена – фитогемагглютина-П (ФГА) («Панэко», Россия) в среде составляла 20 мкг/мл. Контрольную пробу МНК готовили аналогичным способом, но без митогена. По окончании инкубации МНК осаждали, пробирки с клетками замораживали на изопропаноловой бане и хранили при минус 80 °C. Перед количественным анализом суспензию МНК размораживали при температуре 2–8 °C, лизировали эритроциты в холодном растворе хлорида аммония pH 7,2–7,4 [13] с отмывкой клеток охлажденным фосфатно-солевым буферным раствором (pH 7,4) (Sigma-Aldrich, США). На счетчике клеток Countess II FL (Thermo Scientific, США) измеряли клеточную концентрацию. С целью разрушения клеточных мембран МНК трехкратно замораживали при минус 20 °C с последующим размораживанием при комнатной температуре. Содержание белка в лизатах МНК определяли в реакции с бидинхоиновой кислотой (набор реагентов фирмы Merck (Novagen, США) на анализаторе Lazurite (Dyner Technologies Inc., США).

Таблица 2

Концентрации фактора транскрипции TBX21 в лизатах МНК после 24 ч инкубации с ФГА и без митогена
Concentrations of TBX21 transcription factor in lysates of mononuclear cells after 24-hour incubation with PHA and without the mitogen

Концентрация, пг/мл		Группа сравнения, доза облучения ККМ: менее 0,07 Гр, N=10	Основная группа, доза облучения ККМ: (0,07–3,72) Гр, N=30	Подгруппы основной группы, доза облучения ККМ:		
				(0,07–0,49) Гр, N=10	(0,50–0,84) Гр, N=10	(0,85–3,72) Гр, N=10
TBX21, 24 ч инкубации	M±SE (min–max)	14,9±4,9 (0–45,7)	14,2±4,1 (0–74,9)	12,8±5,7 (0–51,2)	21,7±9,2 (0–74,9)	6,7±4,4 (0–27,0)
	Me (Q1–Q3)	13,0 (0–19,2)	0 (0–24,9) p=0,001	3,5 (0–23,1)	9,2 (0–74,9) p=0,023	0 (0–13,3) p=0,016
TBX21, 24 ч инкубации с ФГА (PHA)	M±SE (min–max)	27,1±8,2 (0–74,90)	67,9±17,5 (0–400,3)	30,6±9,9 (0–95,8)	69,9±18,7 (0–208,5)	103,4±47,0 (0–400,3)
	Me (Q1–Q3)	24,8 (0,2–47,6)	34,2 (6,6–86,0)	28,2 (0–52,2)	62,3 (33,3–208,5)	26,0 (6,5–203,7)

Примечание: M±SE (min–max) – среднее арифметическое значение±погрешность среднего значения (минимальное–максимальное значения); Me (Q1–Q3) – медиана (25–75 квартили); p – достоверная вероятность различий между стимулированными и нестимулированными митогеном МНК (U-критерий Мана – Уитни) в пределах одной дозовой подгруппы

Анализ концентрации фактора транскрипции TBX21 в пересчете на 1 мкг общего белка в пробе выполняли методом иммуноферментного анализа (наборов реагентов фирмы Blue gene, Китай) на анализаторе Lazurite (Dyner Technologies Inc., США).

Статистическую обработку данных выполняли в программе SigmaPlot. Проверка нормальности распределения показателей проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Распределение частот в выборках статистически значимо отличалось от нормального, но поскольку для части выборок медиана равнялась нулю, результаты описательной статистики представляли в виде среднего арифметического значения (M), погрешности среднего (m) и диапазона значений (min–max), дополнительно приводили медиану (Me) и межквартильный диапазон (Q₁–Q₃). Выборки первичных данных сравнивали при помощи U-критерия Уилкоксона – Манна – Уитни. Наличие зависимости между двумя массивами данных оценивали путем расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и линейной корреляции Пирсона. При оценке достоверности результатов сравнения и корреляций был принят 95 % уровень достоверной вероятности [14].

Результаты и обсуждение

Результаты количественного определения фактора транскрипции TBX21 в лизатах МНК после 24 ч инкубации с ФГА и без митогена представлены в табл. 2.

Не выявлены статистически значимые различия внутриклеточной концентрации TBX21 в лизатах МНК по-

сле 24 ч инкубации с митогеном и без него у людей из основной группы и группы сравнения.

В группе сравнения медианная концентрация фактора транскрипции TBX21, нормализованная по содержанию общего белка в лизатах, статистически не различалась в лизатах стимулированных и не стимулированных митогеном МНК.

У обследованных людей из основной группы внутриклеточная концентрация TBX21 в митоген-стимулированных МНК (медиана – 34,2 пг/мл, среднее значение – 67,9 пг/мл) статистически значимо ($p=0,001$) превышала аналогичный показатель в клетках, инкубированных без ФГА (медиана – 0 пг/мл, среднее значение – 14,2 пг/мл).

У людей из основной группы с малыми дозами облучения ККМ не выявлено различий показателя между стимулированными и нестимулированными клетками, у лиц со средними и высокими дозами облучения ККМ внутриклеточная концентрация белка TBX21 в митоген-стимулированных мононуклеарах была статистически значимо выше, чем в нестимулированных клетках.

Не выявлено статистически значимых различий анализируемого показателя в лизатах МНК после 24 часов инкубации с митогенной стимуляцией и без таковой между облученными людьми из разных дозовых групп и пациентами из группы сравнения.

У хронически облученных людей из основной группы наблюдается бо́льшая, чем у лиц из группы сравнения, индивидуальная вариабельность внутриклеточных концентраций фактора транскрипции TBX21 после 24-часовой стимуляции ФГА.

Корреляционный анализ дозовых зависимостей по Спирмену и Пирсону не показал статистически значимых взаимосвязей между концентрациями фактора транскрипции TBX21 в лизатах стимулированных и не стимулированных митогеном МНК и дозами облучения, рассчитанными на ККМ, тимус и периферические лимфоидные органы.

При анализе по критериям Спирмена и Пирсона влияния факторов нерадиационной природы на концентрацию белка TBX21 в МНК, стимулированных и не стимулированных митогеном, не обнаружено статистически значимых связей между исследуемыми показателями и возрастом, полом, этнической принадлежностью обследованных пациентов.

С точки зрения реализации отдаленных эффектов облучения интересен тот факт, что белок TBX21 контролирует транскрипцию многих генов провоспалительных цитокинов, включая лимфотоксин- α , фактор некроза опухоли и ИФН γ , который является отличительным признаком Th1 опосредованного иммунного ответа [15]. Фитогемагглютинин преимущественно стимулирует Т-лимфоциты, при этом статистически значимые разли-

чия внутриклеточной концентраций фактора транскрипции TBX21 между стимулированными и нестимулированными МНК регистрируются в отдаленном периоде у практически здоровых хронически облученных людей со средними и высокими дозами. Данный факт согласуется с литературными данными о напряжении адаптационных механизмов в иммунной системе хронически облученного человека (преимущественно в Т-клеточном звене) [1] и предполагает возможность использования данного показателя в качестве одного из перспективных потенциальных маркеров индивидуальной радиочувствительности и (или) радиационно-индуцированного канцерогенеза в отдаленном периоде после хронического низкоинтенсивного воздействия ИИ.

Заключение

У практически здоровых облученных людей в отдаленные сроки после начала хронического низкоинтенсивного радиационного воздействия внутриклеточная концентрация фактора транскрипции TBX21 в МНК периферической крови после стимуляции ФГА статистически значимо не различается во всех дозовых группах относительно лиц из группы сравнения.

У хронически облученных людей, в отличие от лиц из группы сравнения, митогенная стимуляция МНК через 24 ч приводит к статистически значимому увеличению внутриклеточной концентрации белка TBX21. Статистически значимое увеличение концентрации белка TBX21 в лизатах ФГА-стимулированных МНК отмечено у хронически облученных людей со средними и высокими дозами облучения ККМ.

Статистически значимых взаимосвязей между внутриклеточными концентрациями фактора транскрипции TBX21 через 24 ч в стимулированных и нестимулированных митогеном МНК и дозами облучения, рассчитанными на ККМ, тимус и периферические лимфоидные органы, не обнаружено.

Не выявлено статистически значимых корреляций исследуемых показателей с возрастом, полом, этнической принадлежностью обследованных людей из основной группы и группы сравнения.

Исследование внутриклеточной концентрации TBX21 в МНК периферической крови у хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала хронического радиационного воздействия продолжается.

Благодарности

Авторы благодарят заведующего отделом Базы данных «Человек» Н.В. Старцева, а также старшего лаборанта лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Н.П. Литвиненко.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аксеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза у жителей прибрежных сел реки Течи // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аксеева А.В. Челябинск: Книга, 2016. С. 166–194. DOI: 10.7868/S0869803117020060.
2. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.В., Аксеев А.В. Сравнительный анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе // Радиация и риск. 2017. Т.26, № 1. С. 100–114. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
3. Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span // Annals of the New York Academy of Sciences. 2013. V.1290, No. 1. P. 67–73.
4. Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H. A Novel Transcription Factor, T-Bet, Directs Th1 Lineage Commitment // Cell. 2000. V. 100. P. 655–669.
5. Papaioannou V.E. The T-Box Gene Family: Emerging Roles in Development, Stem Cells and Cancer // Development. 2014. No. 141. P. 3819–3833.
6. Lazarevic V., Glimcher L.H., Lord G.M. T-Bet: a Bridge between Innate and Adaptive Immunity // Nature Reviews Immunology. 2013. V.13, No. 11. P. 777–789. DOI: 10.1038/nri3536.
7. Ryan J.L. Ionizing Radiation: the Good, the Bad, and the Ugly // Journal of Investigative Dermatology. 2012. V. 132. P. 985–993.
8. Singh R., Miao T., Symonds A., Omodho B., Li S., Wang P. Egr2 and 3 inhibit T-bet mediated IFN- γ production in T cells // The Journal of Immunology. 2017. V. 198. P. 4394–4402.

9. Tang Y., Chen X., Zhang Y., Tang Z., Zhuo M., Li D., Wang P., Zang G., Yu Y. Fusion Protein of Tapasin and Hepatitis B Core Antigen 1827 Enhances T Helper Cell Type 1/2 Cytokine Ratio and Antiviral Immunity by Inhibiting Suppressors of Cytokine Signaling Family Members 1/3 in Hepatitis B Virus Transgenic Mice // *Molecular Medicine Reports*. 2014. V. 9. P. 1171–1178.
10. Akleyev A.V. Chronic Radiation Syndrome. Berlin-Heidelberg: Springer, 2014. 410 p. DOI: 10.1007/978-3-642-45117-1.
11. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019. Т.64, № 3. С. 46–53. DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475.
12. Кишкун А.А., Гильманов А.Ж., Долгих Т.И., Грищенко Д.А., Скороходова Т.Г. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований: методические рекомендации // *Поликлиника*. 2013. № 2. С. 6–27.
13. Лимфоциты. Методы / Пер. с англ. Ред. Дж Клаус. М.: Мир, 1990. 395 с.
14. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // *Наука и Здоровоохранение*. 2017. № 1. С. 7–36. DOI: 10.34689/SH.2017.19.1.001.
15. Haybar H., Rezaeeyan H., Shahjahani M., Shirzad R., Saki N. T-Bet Transcription Factor in Cardiovascular Disease: Attenuation or Inflammation Factor? // *Journal of Cellular Physiology*. 2019. V. 234, No. 6. P. 7915–7922. DOI: 10.1002/jcp.27935.

REFERENCES

1. Akleyev A.V., Varfolomeyeva T.A. Status of Hematopoiesis In Residents of the Techa Riverside Villages. *Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Tечи* = Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River. Ed. Akleyev A.V. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. P. 166–194. DOI: 10.7868/S0869803117020060 (In Russ.).
2. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Epifanova S.V., Akleyev A.V. Risk of Death from Solid Cancer Among Residents of the Techa Riverside and the East Urals Radioactive Trace Areas Exposed to Radiation: Comparative Analysis. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2017;26;1:100–114. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114 (In Russ.).
3. Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1290;1:67–73.
4. Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H. A Novel Transcription Factor, T-Bet, Directs Th1 Lineage Commitment. *Cell*. 2000;100:655–669.
5. Papaioannou V.E. The T-Box Gene Family: Emerging Roles in Development, Stem Cells and Cancer. *Development*. 2014;141:3819–3833.
6. Lazarevic V., Glimcher L.H., Lord G.M. T-Bet: a Bridge between Innate and Adaptive Immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13;11:777–789. DOI: 10.1038/nri3536.
7. Ryan J.L. Ionizing Radiation: the Good, the Bad, and the Ugly. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132:985–993.
8. Singh R., Miao T., Symonds A., Omodho B., Li S., Wang P. Egr2 and 3 inhibit T-bet mediated IFN- γ production in T cells. *The Journal of Immunology*. 2017;198:4394–4402.
9. Tang Y., Chen X., Zhang Y., Tang Z., Zhuo M., Li D., Wang P., Zang G., Yu Y. Fusion Protein of Tapasin and Hepatitis B Core Antigen 1827 Enhances T Helper Cell Type 1/2 Cytokine Ratio and Antiviral Immunity by Inhibiting Suppressors of Cytokine Signaling Family Members 1/3 in Hepatitis B Virus Transgenic Mice. *Molecular Medicine Reports*. 2014;9:1171–1178.
10. Akleyev A.V. Chronic Radiation Syndrome. Berlin-Heidelberg, Springer, 2014. 410 p. DOI: 10.1007/978-3-642-45117-1.
11. Degteva M.O., Napye B.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Bugrov N.G., Krestinina L.Yu., Akleyev A.V. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;3:46–53. DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475 (In Russ.).
12. Kishkun A.A., Gilmanov A.Zh., Dolgikh T.I., Grishchenko D.A., Skorokhodova T.G. Organization of a Preanalytical Study with the Centralization of Laboratory Research. *Guidelines. Poliklinika*. 2013;2:6–27 (In Russ.).
13. *Limfotsity. Metody* = Lymphocytes. A Practical Approach. Ed. Klaus G. Moscow Publ., 1990. 395 p. (In Russ.).
14. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Correlation Analysis of Data Using Statistica and SPSS Software. *Nauka i Zdravookhraneniye* = Science & Healthcare. 2017;1:7–36. DOI: 10.34689/SH.2017.19.1.001 (In Russ.).
15. Haybar H., Rezaeeyan H., Shahjahani M., Shirzad R., Saki N. T-Bet Transcription Factor in Cardiovascular Disease: Attenuation or Inflammation Factor? *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234;6:7915–7922. DOI: 10.1002/jcp.27935.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов. Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Козинцева Е.А. – внесла существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, выполнила анализ и статистическую обработку данных, подготовила первый вариант статьи, прочитала и согласовала последний вариант рукописи. Аклеев А.В. – внес существенный вклад в разработку концепции исследования, интерпретацию результатов, выполнил научное редактирование, прочитал и утвердил последний вариант рукописи.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

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

Contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria. Kozintseva E.A. — participated in the development of the concept and design of the study, research, data analysis and interpretation, preparation of the article; read and approved the final version before publication. Akleyev A.A. — participated in the development of the concept and design of the study, interpretation of results, scientific editing; read and approved the final version before publication

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

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

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И РИСК ЕГО ВОЗНИКНОВЕНИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, В ТОМ ЧИСЛЕ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

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

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

АННОТАЦИЯ

Резюме: В структуре болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ самый большой удельный вес занимает сахарный диабет (СД), который на настоящее время является одним из важных приоритетов национальных систем здравоохранения. Актуальными являются исследования на отдельных группах населения, имеющих свои вредные производственные факторы риска.

Цель: Анализ заболеваемости сахарным диабетом второго типа СД2 (МКБ 10: E11–E11.9) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, в том числе работников предприятий атомной промышленности, за 30-летнее наблюдение, и оценка радиационного риска его возникновения.

Материал и методы: В исследование включены данные за тридцатилетний период Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС, имеющих верифицированную дозу внешнего облучения, полученную при работе в 30 км зоне ЧАЭС: мужчины – 12663 чел., 1327 из них имеют данные о дозе профессионального облучения. В качестве статистической модели заболеваемости был выбран Пуассоновский процесс с параметром интенсивности.

Результаты: На основе полученного файла индивидуальных нестратифицированных данных построена аналитическая функция правдоподобия для Пуассоновского процесса, рассчитана величина избыточного относительного риска (ИОР) заболеваемости СД2 и исследован характер дозовой зависимости ИОР. Проведено когортное эпидемиологическое исследование группы ликвидаторов 1986–1990 гг. за тридцатилетний период в зависимости от дозы, как полученной при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, так и при профессиональной работе с радиоактивными веществами (РВ) и источниками ионизирующего излучения (ИИИ). Даны прямые оценки радиогенного риска заболевания сахарным диабетом. Отмечены различные величины риска при использовании доз от различных видов облучения. Достоверного увеличения риска заболевания на единицу дозы (ИОР/Зв) не отмечено.

Заключение: При постарении когорты ликвидаторов отмечен рост заболеваемости СД2 как мужчин, так и женщин. Полученные результаты по оценке радиационного риска возникновения СД2 на данном этапе идентифицированы как предварительные, так как для использования радиационного риска при разработке регламентов радиационной безопасности необходима суммарная доза от всех видов облучения (профессионального, аварийного, медицинского, природного).

Ключевые слова: сахарный диабет, заболеваемость, радиация, относительный риск, избыточный рис, авария на ЧАЭС, работники атомной промышленности, отраслевой регистр

Для цитирования: Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н., Михайленко А.М., Зиятдинов М.Н. Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа и риск его возникновения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, в том числе работников предприятий атомной промышленности // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 60–66. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-60-66

A.R. Tukov, I.L. Shafransky, O.N. Prokhorova, A.M. Mikhailenko, M.N. Ziyatdinov

Diabetes Mellitus Incidence and the Risk of its Occurrence in Liquidators of the CHNPP Accident Consequences including Nuclear Industry Workers

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

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

ABSTRACT

Summary: Investigation purposes Diabetes mellitus (DM) occupies the largest share in the structure of endocrine system diseases, nutritional disorders and metabolic disorders, which is currently one of the important priorities of national health systems. Research on certain groups of the population with their own harmful occupational risk factors is relevant. Analysis of the incidence of diabetes mellitus of the second type - T2DM (ICD 10: E11–E11.9) of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident – workers of nuclear industry enterprises for 30 years of observation and assessment of the radiation risk of its occurrence.

Material and methods: The study includes data from the Industry register of persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident over a thirty-year period, having a verified dose of external radiation received during work in the 30 km zone of the Chernobyl nuclear power plant, men – 12663 people, 1327, of whom have data on the dose of occupational irradiation. The Poisson process with an intensity parameter was chosen as a statistical model of morbidity.

Results: The incidence of T2DM in liquidators of the consequences of the Chernobyl accident was estimated by age and sex groups. On the basis of the obtained file of individual unstratified data, an analytical likelihood function for the Poisson process was constructed and the value of the excess relative risk (ERR) of T2DM incidence was calculated and the nature of the dose dependence of RR was investigated. A cohort epidemiological study of a group of liquidators in 1986–1990 was carried out. over a thirty-year period, depending on the dose, both received during the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident, and during professional work with radioactive substances (RS) and sources of ionizing radiation (IRS). Direct estimates of the radiogenic risk of diabetes mellitus are given. Different values of risk were

noted when using doses from different types of radiation. There was no significant increase in the risk of disease per dose unit (ERR / Sv). **Conclusion:** With the aging of the cohort of liquidators, an increase in the incidence of T2DM was noted in both men and women. The results obtained on the assessment of the radiation risk of T2DM at this stage are taken as preliminary, since the use of radiation risk in the development of radiation safety regulations requires a total dose from all types of exposure (professional, emergency, medical, natural).

Keywords: diabetes, incidence, radiation, relative risk, overweight, Chernobyl accident, employees of the nuclear industry, sectoral register

For citation: Turov AR, Shafransky IL, Prokhorova ON, Mikhailenko AM, Ziyatdinov MN. Diabetes Mellitus Incidence and the Risk of its Occurrence in Liquidators of the CHNPP Accident Consequences including Nuclear Industry Workers. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):60–66. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-60-66

Введение

Доля больных с патологией эндокринной системы постоянно увеличивается во всех экономически развитых странах мира. Ведущее место в структуре всех эндокринных заболеваний занимает сахарный диабет (СД), являющийся на сегодняшний день одним из самых опасных вызовов мировому сообществу и важным приоритетом национальных систем здравоохранения [1]. Еще два десятка лет назад численность больных СД в мире не превышала 130 млн чел. Если в 2013 г. численность пациентов с СД в мире составила 387 млн чел., увеличившись, таким образом, более чем в 2 раза за последние 10 лет [2], то уже в 2015 г. опубликованы данные о том, что численность больных СД в мире превысила 415 млн. человек [3]. По мнению Масловой О.В. и Сунцова Ю.И., «количество больных СД постоянно увеличивается в связи с ростом численности и возраста населения, урбанизации территории, увеличением распространённости ожирения и малоподвижного образа жизни» [4]. По данным литературы, наибольшая распространённость СД в мире отмечена в Токелау – 37,9 %, наименьшая – в Мали (1,28 %) [5].

По оценкам экспертов, в Европейском регионе, куда входят 56 стран, число людей с СД составляет 56,3 млн, или 8,5 % от взрослого населения. Самый высокий показатель распространённости СД отмечается в Турции – 14,8 %. Европейские страны, в которых проживает наибольшее число людей, страдающих СД, большей частью расположены в Западной Европе. Показатель распространённости СД в Германии составляет 11,95 %, в Испании – 10,83 %, Италии – 7,95 %, Франции – 7,50 %, в Великобритании – 6,57 %, минимальная распространённость СД в Европе наблюдается в Азербайджане – 2,28 % [5].

Сегодня в Китае проживает наибольшее число людей с СД – 109,6 млн., а уровень распространённости достигает 10,6 % [3].

В Северной Америке и странах Карибского бассейна большинство населения региона проживает в США, Мексике и Канаде, и в этих же странах зарегистрировано подавляющее большинство людей, страдающих СД. Распространённость СД в Мексике – 11,7 %, Канаде – 10,21 %, США – 10,90 % [6].

Распространённость СД2 в зависимости от пола и возраста была изучена в исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diabetic Criteria in Europe), проведённом в 8 европейских странах. В ходе исследования наблюдали 16931 чел. в возрасте 30–89 лет, среди которых 1325 человек имели впервые выявленный СД типа 2. Как показало исследование, распространённость СД 2 в группе лиц моложе 60 лет была менее 10 %, среди лиц 60–79 лет – 10–20 % [4].

В различных странах мира частота СД типа 1 сильно варьирует. По данным эпидемиологических исследований, частота СД типа 1 в мире колеблется от 36,8 на 100 тыс. населения в Финляндии до 0,8 на 100 тыс.

населения в странах Западно-Тихоокеанского региона (Китай, Япония, Пакистан) [5].

В России также отмечаются высокие темпы роста заболеваемости диабетом. По данным российского Госрегистра больных СД, в начале 2015 г. в лечебных учреждениях насчитывалось около 4,1 млн. чел.: 340 тыс. больных СД типа 1 и 3,7 млн чел. с СД типа 2. Следует также учитывать и результаты эпидемиологических исследований, которые проводились в период в 2002–2010 гг. Они показали, что истинная численность пациентов с СД приблизительно в 3–4 раза больше зарегистрированной официально, то есть составляет не менее 7 % населения России (9–10 млн чел.) [7]. Можно отметить, что они остаются ниже таких же показателей в мире.

Специалисты НМИЦ эндокринологии Минздрава России выявили различия в заболеваемости СД между федеральными округами России, расположенными в разных географических зонах страны. Имеет место так называемый феномен градиента нарастания данного показателя в направлениях Юг–Север для СД типа 1 и Восток–Запад для СД типа 2. В 2017 г. заболеваемость СД2 в России составила 185 на 100 тыс. населения [2].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой значимости эндокринной патологии – сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Анализ публикаций, посвященных их эпидемиологии, говорит о том, что эндокринные заболевания являются важной и, к сожалению, нерешённой медико-социальной проблемой современности.

В документе об оказании медико-социальной помощи работникам ПО «Маяк» значимая корреляция заболеваемости и распространённости сахарным диабетом (E10–E14) ($R^2 = 0,9$; $r = 0,9$), что приводит к увеличению количества лиц с эндокринной патологией и нарушениями обмена веществ среди работников предприятия. При анализе индекса массы тела из 912 работников основных заводов предприятия ожирение всех степеней отмечено у 38,9 %. Частота ожирения I и II степени преобладала, ожирение II, III степени и выше чаще встречалось у женщин по сравнению с мужчинами (18,0 и 9,2 % против 12,9 и 3,6 % соответственно) Среди впервые выявленных хронических заболеваний у работников атомной энергетики преобладали заболевания эндокринной системы (36,8 %). В структуре заболеваемости эндокринной патологией у лиц в возрасте 42±10 лет 70 % случаев пришлось на сахарный диабет и 30 % на узловой зоб [8, 9].

Сотрудники центров Франции и Великобритании в период с 1946 по 1985 гг. наблюдали 2520 чел., прошедших курс облучения в детстве по причине онкологического заболевания. Была оценена доза облучения, полученная хвостом, головой и телом поджелудочной железы и 185 другими анатомическими участками во время каждого курса лучевой терапии с 1990 по 1995 гг. для каждого ребёнка после реконструкции условий, в которых было проведено облучение. Была исследована связь

между дозой облучения поджелудочной железы и риском последующего диагноза диабета. Относительный риск диабета сильно возрастает с дозой облучения хвоста поджелудочной железы, где сосредоточены островки Лангерганса, при 29 Гр он возрастает в 9 раз. Рассчитанный относительный риск на 1 Гр составил 1,61 (95 % ДИ 1,21–2,68) [10].

В последнее время повышенный риск развития СД наблюдался после облучения брюшной полости по поводу рака у детей. Поскольку многие выжившие с лимфомой Ходжкина (HL) получали инфрадиафрагмальную лучевую терапию, была оценена связь между лечением HL и риском СД у 2264 человека, переживших HL в течение 5 лет, и прошедших лечение в период с 1965 по 1995 гг. После среднего периода наблюдения 21,5 года у 157 пациентов развился СД. Облучение парааортальных лимфатических узлов и селезёнки с дозой ≥ 36 Гр было связано с 2,3-кратным повышением риска СД. Более низкие дозы (от 10 до 35 Гр) существенно не увеличивали риск СД. Риск СД значительно увеличивался при более высоких средних дозах облучения хвоста поджелудочной железы ($p < 0,001$) [11].

Исследование было направлено на сравнение распространенности СД у детей, переживших рак, и их братьев и сестёр. Работа включала 8599 лиц, выживших в исследовании лиц после детского рака (CCSS), ретроспективно установленную когорту выживших в Северной Америке, которым был поставлен диагноз между 1970 и 1986 гг., а также 2936 случайно выбранных братьев и сестёр. Основным исходом был сахарный диабет, о котором сообщали сами заболевшие. Результаты исследования: средний возраст выживших братьев и сестёр составлял 31,5 года (возрастной диапазон 17,0–54,1 года). Сахарный диабет был зарегистрирован у 2,5 % выживших и у 1,7 % братьев и сестёр. После корректировки на индекс массы тела, возраст, пол, расу / этническую принадлежность, доход домохозяйства и страхование, оставшиеся в живых были в 1,8 раза чаще, чем братья и сестры [12].

В связи с тем, что ни один медико-дозиметрический регистр не соответствует требованиям НРБ 99/2009 (наличие суммарной дозы облучения), отсутствует возможность проведения корректных исследований по оценке риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний при малых дозах облучения на существующих регистрах, как в стране, так и за рубежом.

Актуальность данного исследования заключается в использовании впервые доз от различных видов облучения для оценки радиационного риска возникновения сахарного диабета типа 2 у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Цели исследования – анализ заболеваемости СД2 (МКБ 10: E11-E11.9) за 30-летнее наблюдение ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, в том числе работников предприятий атомной промышленности, и оценка радиационного риска его возникновения.

Материал и методы

В работе использованы данные по заболеваемости СД2 в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом». В анализ включена информация о ликвидаторах мужчинах, состоящих на учёте в Отраслевом регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС и имеющих данные о верифицированных дозах внешнего облучения (12663 чел.). Средний возраст ликвидаторов на момент участия в ликвида-

ции последствий аварии на ЧАЭС составил $36,6 \pm 0,1$ года, 80 % ликвидаторов находились в возрастной группе 30–40 лет. Необходимо учесть, что на работы в 30 км зоне ЧАЭС направляли, в основном, практически здоровый контингент.

Концерн «Росэнергоатом» предоставил в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России данные о дозах профессионального облучения работников основного производства 9 АЭС, состоящих на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК), участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В разработку включены данные о дозах профессионального облучения работников Балаковской, Белоярской, Калининской, Кольской, Курской, Ленинградской, Нововоронежской, Ростовской и Смоленской АЭС.

Кроме того, данные о профессиональных дозах облучения были получены от учреждений здравоохранения ФМБА России на 1327 работников ряда предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом».

Дозы профессионального облучения на 1327 работников были представлены по годам работы с РВ и ИИИ от начала работы на АЭС и предприятиях по 2015 г. Рассчитаны кумулятивные дозы аварии для лиц, включённых в Отраслевой чернобыльский регистр.

Данные о дозах внешнего облучения ликвидаторов различных годов пребывания в 30-км зоне ЧАЭС представлены в табл. 1 только по мужчинам, так как мы располагаем данными по небольшому числу женщин с низким уровнем дозиметрии у них.

Таблица 1

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения, мужчины
Availability of data on external radiation doses to Chernobyl accident liquidators, men

Годы въезда в 30 км зону	Число Ликвидаторов	Из них есть доза		Среднее значение, мЗв
		число лиц	%%	
1986	10790	7277	67,4	74,8
1987	4738	3352	70,7	33,1
1988	1868	1383	74,0	25,7
1989	798	566	70,9	16,8
1990	266	95	35,7	11,9
Всего:	18450	12663	68,6	55,3

В табл. 2 представлена информация о средних, минимальных и максимальных дозах внешнего облучения, полученных ликвидаторами-мужчинами в различных местах работы.

Таблица 2

Распределение доз облучения в зависимости от места работы
Distribution of radiation doses according to place of work

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

В табл. 3 представлены некоторые характеристики обобщённой базы данных Регистра по пяти дозовым группам, как доз, полученных при работе в 30 км. зоне ЧАЭС, так и суммарным с профессиональными дозами. Группы формировались из расчёта примерно равного количества лиц и с учётом полученных доз облучения.

Таблица 3

Обеспеченность ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС данными о дозах внешнего облучения

Availability of data on external radiation doses to Chernobyl clean-up workers

Дозы ЧАЭС			Дозы ЧАЭС+проф. дозы		
Дозовая группа, мЗв	Число ликвидаторов	Средняя доза, мЗв	Дозовая группа, мЗв	Число ликвидаторов	Средняя доза, мЗв
0,1–4,0	2831	2,2±0,04	0,2–4,99	2544	2,25±0,02
4,1–12,0	2256	7,88±0,04	5,0–16,7	2600	9,59±0,07
12,1–33,0	2366	20,93±0,07	17,0–50,9	2629	31,64±0,19
33,3–93,6	2436	57,62±0,13	51,0–135,5	2580	87,01±0,45
94,0–1478,5	2774	175,42±0,29	136,0–1478,5	2310	240,59±1,7

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

Коллективная доза внешнего облучения составила 898201,56 мЗв (доза ЧАЭС – 700536,2 мЗв, доза профессионального облучения – 197675,36 мЗв).

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

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

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

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

$$S(t) = \exp(-\int \mu(t) dt), \quad (2)$$

где $\mu(t)$ – заболеваемость, зависящая от времени. $\mu(t)$ – функция, зависящая от внешних причин, таких как, например, накопленная организмом доза ионизирующего облучения.

Если заболеваемость линейно зависит от накопленной дозы $D(t)$:

$$\mu(t) = \lambda \times (1 + ERR \times D(t)), \quad (3)$$

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

Логарифмическая функция правдоподобия запишется в следующем виде:

$$I = \sum (1 + b \times D) \times t + \sum \ln(1 + b \times D), \quad (4)$$

где t – индивидуальные времена наблюдения “под риском”, b – избыточный относительный риск (ERR).

В этом случае для максимизации правдоподобия и оценки избыточного относительного риска b нужно найти b из уравнения:

$$1/m \sum D / (1 + b \times D) = \langle D \rangle / (1 + b \times \langle D \rangle) \quad (5)$$

где D – дозы для случаев заболеваний, $\langle D \rangle$ – взвешенная средняя доза для всей когорты, с весом индивидуальных времен наблюдения.

Левая часть равенства представляет собой простое эмпирическое среднее нелинейной функции от дозы, вычисленное только по “случаям”, в то время как операторы усреднения в правой части равенства вычислены по всем наблюдаемым лицам.

Как следует из структуры нормального уравнения (5), относительный риск от дозового фактора может превышать единицу ($RR > 1$), когда определённые таким образом средние дозы по случаям заболеваний превышают средние дозы по здоровым лицам, бывшим под наблюдением (отношение доз $r > 1$) [13, 14].

Коэффициент отношения – заболеваемость СД2 мужчин, делённая на заболеваемость СД2 женщин.

Избыточный относительный риск – разность числа наблюдаемых и ожидаемых заболеваний, отнесённая к числу ожидаемых событий заболеваний минимального изучаемого фактора воздействия.

Результаты

Среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС за период наблюдения зарегистрировано 694 больных СД2 (E11–E11.9) (мужчин – 572, женщин – 122).

Средний возраст больного СД2 при регистрации заболевания составил 60,1 лет (мужчины – 59,2 лет, женщины – 64,3 года).

СД2 – болезнь взрослого и пожилого возраста. Наибольший удельный вес этой патологии в возрастной структуре заболевших у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС приходится на возрастную группу 60 лет и старше – 75,9 % (мужчины – 73,1 %, женщины – 89,3 %) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение числа больных СД2 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по полу, возрастным группам за 1988–2017 гг. и их структура

Distribution of patients with T2DM by gender, age group for 1988–2017 and their structure

Возрастные группы	Пол					
	оба пола		мужчины		женщины	
	число больных	уд. вес %	число больных	уд. вес %	число больных	уд. вес %
18–29	0	0,00	0	0,00	0	0,00
30–39	1	0,14	1	0,17	0	0,00
40–49	7	1,01	6	1,05	1	0,82
50–59	159	22,91	147	25,70	12	9,84
60–69	302	43,52	266	46,50	36	29,50
70+	225	32,42	152	26,57	73	59,84
Всего:	694	100,00	572	100,00	122	100,00

Распределение заболеваемости СД2 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по полу и возрастным группам за 1988–2017 гг. представлено в табл. 5. Отмечены постоянный рост заболеваемости по возрастным группам и резкий рост с группы 50–59 лет. В возрастной группе 40–49 лет заболеваемость СД2 у мужчин и

Таблица 5

Заболеваемость СД2 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС по полу и возрастным группам за 1988–2017 гг. (на 1000 чел./лет), коэффициент соотношения мужчины/женщины

Incidence of T2DM among Chernobyl NPP accident liquidators by gender and age group for 1988–2017 (per 1000 people/years), male/female ratio

Возрастные группы	Заболеваемость по полу			К отношения М/Ж
	оба пола	мужчины	женщины	
18–29	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0
30–39	0,05 ± 0,03	0,04 ± 0,03	0,0 ± 0,0	0,0
40–49	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,3	1,0
50–59	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,2	1,8 ± 0,3	1,6
60–69	4,1 ± 0,3	4,0 ± 0,3	4,3 ± 0,6	0,9
70+	6,3 ± 0,6	5,5 ± 0,6	8,3 ± 1,2	0,7
Всего:	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,5 ± 0,2	0,8

женщин одинакова, в группе 50–59 лет – заболеваемость мужчин превышает таковую женщин, а начиная с возрастной группы 60–69 лет, заболеваемость женщин стала превышать заболеваемость мужчин.

Средний возраст ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС на момент взятия на учёт с диагнозом СД2 за 1997–2018 гг. составил 66,3 лет (мужчины – 65,2 лет, женщины – 71,1 лет).

Многолетняя заболеваемость СД2 у женщин составляет $2,5 \pm 0,2$ (табл. 8). Первые случаи стали выявляться в 1998–2002 гг. $1,7 \pm 0,4$; в 2013–2017 гг. заболеваемость достигла максимальных значений за все время наблюдения – $8,3 \pm 1,1$. Частота выявленных случаев увеличивается с 40–49 лет – $0,8 \pm 0,3$ до возрастной категории старше 70 лет – $8,3 \pm 1,2$.

Таблица 6

Динамика заболеваемости СД2 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 1988–2017 гг., мужчин и женщин (на 1000 чел./лет), по возрастным группам и циклам исследования

Dynamics of T2DM incidence among Chernobyl NPP accident liquidators in 1988–2017, men and women (per 1000 people/year), by age group and study cycle

Возрастные группы	Циклы исследования, года						
	1988–2017	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	2013–2017
Все	2,1 ± 0,1	0,03 ± 0,02	0,01 ± 0,01	1,3 ± 0,1	2,6 ± 0,2	4,1 ± 0,3	7,4 ± 0,4
18–29	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
30–39	0,05 ± 0,03	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,2	0,0 ± 0,0	26,3 ± 26,0	0,0 ± 0,0
40–49	0,8 ± 0,1	0,05 ± 0,05	0,0 ± 0,0	0,9 ± 0,2	1,7 ± 0,3	2,3 ± 0,6	3,7 ± 1,7
50–59	2,7 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	2,0 ± 0,3	3,6 ± 0,4	3,8 ± 0,4	5,8 ± 0,6
60–69	4,1 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,9 ± 0,4	2,7 ± 0,5	5,6 ± 0,7	7,2 ± 0,7
70+	6,3 ± 0,6	0,0 ± 0,0	2,1 ± 2,1	3,2 ± 1,4	2,3 ± 0,8	3,9 ± 0,7	11,3 ± 1,2

Таблица 7

Динамика заболеваемости СД2 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 1988–2017 гг., мужчин (на 1000 чел./лет), по возрастным группам и циклам исследования

Dynamics of T2DM incidence among Chernobyl NPP accident liquidators in 1988–2017, men (per 1000), by age groups and study cycles

Возрастные группы	Циклы исследования, года						
	1988–2017	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	2013–2017
Все	2,0 ± 0,1	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,02	1,3 ± 0,2	2,5 ± 0,2	3,9 ± 0,3	7,0 ± 0,5
18–29	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
30–39	0,04 ± 0,03	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
40–49	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,0 ± 0,2	1,6 ± 0,3	2,1 ± 0,6	2,8 ± 1,6
50–59	2,9 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,0	1,8 ± 0,3	3,6 ± 0,4	3,8 ± 0,5	6,2 ± 0,7
60–69	4,0 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,6 ± 0,4	2,5 ± 0,5	5,4 ± 0,7	7,0 ± 0,7
70+	5,5 ± 0,6	0,0 ± 0,0	2,8 ± 2,8	3,9 ± 1,7	1,8 ± 0,8	3,5 ± 0,8	9,8 ± 1,3

Таблица 8

Динамика заболеваемости СД2 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в 1988–2017 гг. женщин (на 1000 чел./лет), по возрастным группам и циклам исследования

Dynamics of T2DM incidence among women liquidators of the Chernobyl accident consequences in 1988–2017 (per 1000 people/year), by age groups and study cycles

Возрастные группы	Циклы исследования, года						
	1988–2017	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012	2013–2017
Все	2,5 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,7 ± 0,4	2,9 ± 0,6	4,6 ± 0,8	8,3 ± 1,1
18–29	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
30–39	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
40–49	0,8 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,4 ± 0,4	1,6 ± 0,9	3,7 ± 1,9	5,8 ± 4,1
50–59	1,8 ± 0,3	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	2,9 ± 1,0	3,1 ± 1,1	3,1 ± 1,2	1,8 ± 1,1
60–69	4,3 ± 0,6	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	2,8 ± 1,1	3,7 ± 1,2	6,5 ± 1,7	7,2 ± 1,8
70+	8,3 ± 1,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	4,0 ± 2,3	4,6 ± 1,5	14,3 ± 2,5

В табл. 9 представлено значение фактора возраста и дозы внешнего облучения (ДВО) для лиц, имеющих диагноз СД2 и здоровых.

Таблица 9

Среднее значение некоторых показателей больных СД2 и здоровых ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Average value of some indices of patients with T2DM and healthy liquidators of the Chernobyl accident consequences

Статус	Средний возраст	Среднее значение ДВО	Среднее значение ДВО+проф.	Число лиц
Больные СД2	58,9	53,7	77,1	379
Здоровые	55	55,3	70,4	12269

Средние значения всех трех показателей незначимо разнятся по величине ($p > 0,05$).

В табл. 10 приведены результаты расчёта избыточного относительного риска для сахарного диабета как для дозы, полученной при работах по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, так и для суммарной дозы. Дозовый отклик имеет место только для показателя суммарной дозы. Однако он недостоверен.

Таблица 10

Избыточный относительный риск (ERR/Sv) для диагноза СД2

Excess relative risk (ERR/Sv) for a diagnosis of T2DM

Наименование диагноза	ERR/Sv (ДВО)	ERR/Sv (ДВО + проф.)
Сахарный диабет (E11-E11.9) Diabetes mellitus (E11-E11.9)	-0,15 [-1,48; 1,17]	0,16 [-0,78; 1,11]

Обсуждение

Результаты проведенного анализа в целом соответствуют существующим на данный момент времени представлениям о медицинских последствиях аварии на ЧАЭС. Патология эндокринной системы является ведущим патогномическим симптомокомплексом после-чернобыльской клиники внутренних болезней.

Заболеваемость СД2 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС превышает таковую населения РФ [2], и это положение должно явиться важным приоритетом систем здравоохранения ФМБА России.

В исследовании [13] показано наличие риска заболевания СД при облучении поджелудочной железы в большой поглощённой дозе. В нашей работе получено незначимое увеличение избыточного риска на 1 Зв только при суммарной дозе облучения. Эти результаты можно считать предварительными, корректные оценки радиационного риска могут быть получены только после сбора суммарной дозы от всех видов облучения (профессионального, аварийного, медицинского, природного).

Выводы

1. СД2 является болезнью пожилых. Средний возраст мужчин ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС заболевших СД2 составил 65,2 лет, женщин – 71,1 лет.
2. Женщины, ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС, страдают СД2 чаще мужчин. Коэффициент отношения М/Ж составил 0,8.
3. Дозы от различных видов облучения, используемых в исследовании, дают показатели ERR/Sv, отличающиеся друг от друга при СД2.
4. Избыточный риск (незначимый) на единицу дозы имеет место только для случая суммарной дозы чернобыльского и профессионального облучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник РАМН. 2012. № 1. С. 7–13.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // Сахарный диабет. 2013. Т.16, № 2S. С. 2–48.
3. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. URL: <http://www.diabetesatlas.org/>.
4. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 6–12.
5. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012 // Diabetes Care. 2013. V.36, No. 4. P. 1033–1046.
6. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М., 2015. С. 112.
7. Вологодская И.А., Фомин Е.А., Ковин А.И. Совершенствование системы медицинского наблюдения за работниками предприятий атомной промышленности // Медицина целевые проекты. 2014. № 19. С. 35–37.
8. Vologodskaya I.A., Kurbatov A.V., Grigorieva E.S. Predisposition to Multifactorial Pathology in Residents of the City in the Zone Around the «Maiak» Atomic Industry Enterprise // Radiats. Biol. Radioecol. 2002. V.42, No. 6. P. 690–692.
9. Пищулина А.В., Иванов А.Г., Белякова Н.А. Особенности заболеваемости работающих на предприятии атомной энергетики // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. № 1. С. 18–21.
10. Florent de Vathaire, Chiraz El-Fayech, Faten Fedhila Ben Ayed, et. al. Radiation Dose to the Pancreas and Risk of Diabetes Mellitus in Childhood Cancer Survivors: a Retrospective Cohort Study // Lancet Oncol. 2012. V.13, No. 10. P. 1002–1010. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70323-6.
11. A van Nimwegen F., Schaapveld M., Janus C.P.M., et. al. Risk of Diabetes Mellitus in Long-Term Survivors of Hodgkin Lymphoma // J. Clin. Oncol. 2014. V.32, No. 296. P. 3257–3263. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4379.
12. Meacham L.R., Sklar C.A., Li S., et. al. Diabetes Mellitus in long-term Survivors of Childhood Cancer. Increased Risk Associated with Radiation Therapy: a Report for the Childhood Cancer Survivor Study // Arch. Intern. Med. 2009. V.169, No. 15. P. 1381–1388. doi: 10.1001/archinternmed.2009.209.
13. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I. The Analysis of Case-Control Studies. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon, IARC, 1980.
14. Preston D.L., Lubin D.B., Pierce D.A., McConney M.E. Epicure Users Guide. Seattle, WA, Hirosoft International Corporation, 1993. 330 p.

REFERENCES

1. Dedov I.I. Diabetes Mellitus – the Most Dangerous Challenge to the World Community. *Vestnik Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012;1:7-13 (In Russ.).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Suntsov Yu.I., et al. Federal Targeted Programme ‘Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007-2012)’: Results of the ‘Diabetes Mellitus’ Sub-Programme. *Sakharnyy Diabet* = Diabetes Mellitus. 2013;16:2S:2-48 (In Russ.).
3. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2015. URL: <http://www.diabetesatlas.org/>.
4. Maslova O.V., Suntsov Yu.I. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Microvascular Complications. *Sakharnyy Diabet* = Diabetes Mellitus. 2011;3:6-12 (In Russ.).
5. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36:4:1033–1046.
6. Dedov I.I. Algorithms of Specialized Medical Care Patients with Diabetes. Ed. Dedov I.I., Shestakova M.V. Moscow Publ., 2015. P. 7-112 (In Russ.).
7. Vologodskaya I.A., Fomin E.A., Kovin A.I. Improving the Medical Monitoring System for Employees of the Nuclear Industry Enterprises. *Medsina: Tselevyye Proyeckty*. 2014;19:35-37 (In Russ.).
8. Vologodskaya I.A., Kurbatov A.V., Grigor’eva E.S. Predisposition to Multifactorial Pathology in Residents of the City in the Zone Around the “Maiak” Atomic Industry Enterprise. *Radiats. Biol. Radioecol.* 2002;42;6:690-692.
9. Pishhugina A.V., Ivanov A.G., Belyakova N.A. Features of the Incidence of Nuclear Energy Operating at the Enterprise. *Problemy Sotsialnoy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny* = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2013;1:18-21 (In Russ.).
10. Florent de Vathaire, Chiraz El-Fayech, Faten Fedhila Ben Ayed, et. al. Radiation Dose to the Pancreas and Risk of Diabetes Mellitus in Childhood Cancer Survivors: a Retrospective Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2012;13;10:1002-1010. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70323-6.
11. A van Nimwegen F., Schaapveld M., Janus C.P.M., et. al. Risk of Diabetes Mellitus in Long-Term Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2014;32;296:3257-3263. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4379.
12. Meacham L.R., Sklar C.A., Li S., et. al. Diabetes Mellitus in long-term Survivors of Childhood Cancer. Increased Risk Associated with Radiation Therapy: a Report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch. Intern. Med.* 2009;169;15:1381-1388. doi: 10.1001/archinternmed. 2009. 209.
13. Breslow N.E., Day N.E. Statistical Methods in Cancer Research. V. I. The Analysis of Case-Control Studies. IARC Scientific Publication No. 32. Lyon, IARC, 1980.
14. Preston D.L., Lubin D.B., Pierce D.A., McConney M.E. *Epidemiology Users Guide*. Seattle, WA, Hirosoft Inter-National Corporation, 1993. 330 p.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения Госзаказа.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The work was carried out as part of the implementation of the State Order.

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

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

Ж.В. Шейх^{1, 2, 3, 4}, С.Н. Швайко², Л.Г. Леонова², Е.В. Тарачкова¹, Е.И. Богданова¹, Е.С. Степанченко¹

КРИПТОГЕННАЯ ОРГАНИЗУЮЩАЯСЯ ПНЕВМОНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

² Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗ, Москва

³ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

⁴ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва

Контактное лицо: Жанна Владимировна Шейх, e-mail: zhanna.sheikh@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ), диагностика организуемой пневмонии по-прежнему является актуальной задачей современной лучевой диагностики. Лучевые диагносты и клиницисты испытывают значительные трудности при установлении диагноза в силу достаточно редкой частоты встречаемости данного заболевания и неспецифичности клинических проявлений. Организуемая пневмония является заболеванием, резко ухудшающим качество жизни при несвоевременной постановке диагноза и относящимся к группе идиопатических интерстициальных пневмоний. Статья посвящена анализу клинического случая пациентки с верифицированной криптогенной организуемой пневмонией. МСКТ органов грудной клетки, наряду с клиническими данными, играет ключевую роль в точной диагностике организуемой пневмонии.

Ключевые слова: криптогенная организуемая пневмония, организуемая пневмония, идиопатическая интерстициальная пневмония, компьютерная томография, синдром «матового стекла»

Для цитирования: Шейх Ж.В., Швайко С.Н., Леонова Л.Г., Тарачкова Е.В., Богданова Е.И., Степанченко Е.С. Криптогенная организуемая пневмония (Клинический пример, обзор литературы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 67–72. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-67-72

Zh.V. Sheikh^{1, 2, 3, 4}, S.N. Shvayko², L.G. Leonova², E.V. Tarachkova¹, E.I. Bogdanova¹, E.S. Stepanchenko¹

Cryptogenic Organizing Pneumonia (Clinical Case Report, Literature Review)

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

⁴ P. Lumumba Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russia

Contact person: Zh.V. Sheikh, e-mail: zhanna.sheikh@mail.ru

SUMMARY

Despite the widespread introduction of CT into clinical practice, the diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia is still an urgent task of modern radiology. Radiological diagnosticians and clinicians have significant difficulties in diagnosis due to rather low frequency of this disease and nonspecific clinical manifestations. Cryptogenic organizing pneumonia is a disease which sharply worsens the quality of life in case of untimely diagnosis and belongs to the group of idiopathic interstitial pneumonias. The article is devoted to the clinical case of a patient with verified cryptogenic organizing pneumonia. CT of the chest organs, along with clinical data, plays a key role in the accurate diagnosis of organizing pneumonia.

Keywords: cryptogenic organizing pneumonia, organizing pneumonia, idiopathic interstitial pneumonia, computed tomography, "frosted glass"

For citation: Sheikh ZhV, Shvayko SN, Leonova LG, Tarachkova EV, Bogdanova EI, Stepanchenko ES. Cryptogenic Organizing Pneumonia (Clinical Case Report, Literature Review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):67–72. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-67-72

Введение

Криптогенная организуемая пневмония (КОП) [1], которая ранее называлась облитерирующим бронхолитом с организуемой пневмонией, является формой интерстициального заболевания легких с неспецифическими клиническими симптомами, рентгенологическими данными и прогностическими показателями [2–4]. Криптогенная организуемая пневмония была впервые описана в 1983 г. Гистологическим паттерном заболевания является организуемая

пневмония, клинический диагноз звучит как «криптогенная организуемая пневмония» [1]. Поражает как мужчин, так и женщин, обычно в возрасте 40–60 лет, но выявлены клинические случаи у более молодых пациентов. Этиология данного заболевания до сих пор до конца не известна, как и у большинства редко встречающихся заболеваний. В 90 % случаев – это идиопатическое заболевание. В клинической практике дифференциальная диагностика криптогенной организуемой пневмонии проводится с поражениями легких при си-

стемных заболеваниях, в частности таких, как системная красная волчанка, с легочной цитотоксичностью, вызванной приемом лекарственных препаратов таких как амиодарон, кокаин, некоторых химиотерапевтических препаратов, с бактериальными и вирусными инфекциями, грибковыми и паразитарными поражениями. Курение не является фактором риска [5].

Клиническая картина в основном включает в себя: кашель, одышку при физической нагрузке, выраженную слабость, субфебрильную температуру. Данные жалобы присутствуют от нескольких месяцев до нескольких лет. Системные симптомы не характерны [6].

Использование в диагностике современных методов исследования, таких как КТ, в том числе с внутривенным болюсным контрастированием, бронхоскопии с исследованием бронхиальных смывов, спирометрии и лабораторной диагностики в сочетании с изучением клинических проявлений и анамнеза, помогает с высокой степенью точности поставить диагноз, зачастую не прибегая к морфологическому подтверждению. Как правило, при КОП на рентгеновских снимках выявляются двусторонние периферические затемнения при нормальных объемах легких и грудной клетки. В редких случаях затемнения носят односторонний характер. Часто наблюдаются рецидивирующие и мигрирующие инфильтраты. Очаговые затемнения на рентгенограммах встречаются чаще в периферических отделах нижних долей обоих легких [5, 7].

КТ является одним из основных методов диагностики организующейся пневмонии. На компьютерных томограммах чаще всего выявляются участки уплотнения легочной ткани по типу консолидации или «матового стекла», утолщение стенок бронхов и расширение их просветов. Для КОП не характерны грубые фиброзные изменения, в том числе с формированием «сотового» легкого. При спирометрии могут определяться легкие и умеренные рестриктивные, обструктивные нарушения; в некоторых случаях функция легких не страдает. При аускультативном исследовании выслушиваются сухие хрипы, похожие на крепитацию. Результатами лабораторной диагностики являются лейкоцитоз и повышение СОЭ. При биопсии легкого выявляется выраженная пролиферация грануляционной ткани в дыхательных путях малого калибра и альвеолярных протоках и хроническое воспаление в смежных альвеолах с наличием организованного экссудата в просветах [1]. При лечении препаратами первой линии являются глюкокортикоиды, второй линией служат циклофосфамид, ритуксимаб, азатиоприн [3, 8]. Прогноз при своевременном начале лечения благоприятный, при отсутствии лечения и ранней отмене противовоспалительной терапии отмечается рецидив заболевания, развитие фиброзных изменений в легочной ткани.

Клинический пример

Пациентка С., 51 года обратилась к пульмонологу в сентябре 2021г. с жалобами на постоянный сухой кашель, эпизоды повышения температуры до 37,4 °С, одышка при нагрузке, слабость.

Из анамнеза известно, что в феврале 2021 г. после перенесенной новой коронавирусной инфекции, появились – длительная одышка, сухой кашель, трижды с февраля по сентябрь рецидивы лихорадки до 38 °С, рентгенологические изменения в легочной ткани расценивались как проявления вирусной пневмонии COVID-19.

Анамнез: проживает в Московской области, в сухой квартире. Домашних животных нет. Аллергологический анамнез отягощен: на ампициллин, оксациллин – кра-

пивница. Курение в течение 37 лет, ИЧК более 20 пачек/лет. Наследственность не отягощена.

Сопутствующие заболевания: эутиреоидный зоб.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, сухие, чистые. Повышенного питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без патологии. Периферических отеков нет. Грудная клетка коническая, безболезненная при пальпации. Аускультативно жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются, частота дыхания – 16 в мин. SpO₂ 95 %. Область сердца не изменена. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 78 в минуту. АД 120/70 мм рт. ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание не нарушено.

Результаты обследований:

- Общий анализ крови: гемоглобин – 125 г/л, эритроциты – 4,1 млн, лейкоциты – 9,85 тыс., эозинофилы 0,01 %, СОЭ 14 мм/час.
- Анализ крови на IgE более 2000 МЕ/мл, СРБ 32,7 мг/л (норма 0–5 мг/л).
- Обследована на гельминтозы: специфические антитела к трихинелле, токсокаре, описторху, лямблии Ig G отрицательные.
- Специфические IgE к *Aspergillus fumigatus* отрицательные.
- Обследована на предмет ревматологического заболевания, данных за коллагеноз не получено.
- Спирометрия: обструктивные нарушения умеренной степени. Бронходилатационный тест отрицательный.
- ФБС: диффузный двусторонний деформирующий атрофический бронхит.
- Проведена трансбронхиальная биопсия легочной ткани, получены фрагменты ткани легкого с очаговым фиброзом, фокусами хронического воспаления, злокачественного роста не выявлено.
- КТ ОГК проводилось с 12.02.2021 по 07.08.2021, где выявлялись признаки двусторонних интерстициальных изменений в легких, которые были расценены как пневмония вирусной этиологии.

При КТ органов грудной клетки от 12.02.2021 г.

Двусторонние изменения по типу: «матовое стекло», преимущественно в периферических и передних отделах; ретикулярные изменения на фоне «матового стекла». Процент вовлечения легочной паренхимы: правого легкого – 5 %, левого легкого – 5 %.

Фоновые изменения: в базальных отделах визуализируются единичные тонкостенные воздушные полости, плевропульмональные, плевродиафрагмальные и плевроперикардальные тяжи. Аксилярные и медиастинальные лимфатические узлы не увеличены. Костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено. Сердце и крупные сосуды обычно расположены, не расширены, однородной структуры в просвете. В полости перикарда содержимого не выявлено. Содержимого в плевральных полостях не выявлено.

Заключение: КТ-признаки интерстициальных изменений легких с двух сторон, рекомендовано сопоставить с клинико-лабораторными данными изменения, более вероятно соответствуют резидуальным зонам «матового стекла» при интерстициальной пневмонии со средней степенью вероятности вирусной этиологии в стадии разрешения. Эмфизематозные изменения легких; пневмофиброз (рис. 1).

Амбулаторно был поставлен диагноз COVID-19 (мазок ПЦР положительный), назначена терапия (противовирусная, системные ГКС коротким курсом 5 дней), с положительным эффектом.

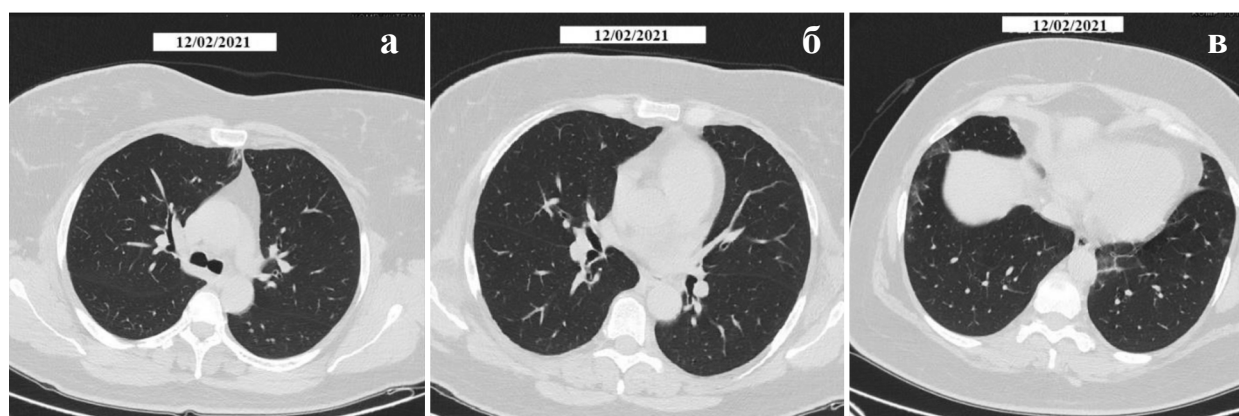


Рис. 1 (а–в). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция. В кортикальных отделах обоих легких определяются единичные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»

Fig. 1 (a–v). Computed tomograms of the chest organs, native images, axial projection. In the cortical parts of both lungs there were single areas of thickened lung tissue similar to frosted glass

После переохлаждения в мае 2021 г., амбулаторно терапевтом диагностирована внебольничная двусторонняя пневмония, с большой долей вероятности COVID-19 (мазок ПЦР отрицательный).

При КТ органов грудной клетки от 25.05.2021

Исследование на фоне выраженных дыхательных артефактов. В обоих легких полисегментарно определяются участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». В базальных отделах визуализируются единичные тонкостенные воздушные полости, плевропульмональные, плевродиафрагмальные и плевроперикардиальные тяжи. Трахея и бронхи до уровня субсегментарных прослеживаются на всем протяжении, стенки бронхов без видимых изменений, просветы воздушны. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Диафрагма обычно расположена. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Сердце в размерах не увеличено, листок перикарда тонкий. Магистральные сосуды обычного калибра. Периферические лимфатические узлы в диапазоне сканирования не увеличены. Дегенеративные изменения позвоночника.

Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Вероятность вирусной этиологии высокая. Степень тяжести по КТ: КТ-2 (25–30 %). Фиброзные изменения легких (рис. 2).

Лечилась амбулаторно антибактериальной терапией, системными ГКС коротким курсом (5 дн.), с положительной клинической и рентгенологической динамикой.

В августе 2021 г. больная отметила очередное ухудшение, в виде лихорадки до 38 °С, непродуктивного кашля. С подозрением на COVID-19 было выполнено КТ органов грудной клетки, мазок ПЦР COVID-19 из зева и носа отрицательный.

При КТ органов грудной клетки от 07.08.2021

Процентное поражение легочной ткани справа 60 %, слева 50 %. В связи с чем обратилась в приемное отделение ГКБ им С.П. Боткина, где повторно провели КТ ОГК от 07.09.2021. Выявлены двусторонние изменения, нечеткие по типу «матового стекла», в периферических и центральных отделах, ретикулярные изменения, участки линейной тяжистости.

Бронхи: стенки уплотнены, просветы свободны.

Наличие плеврального выпота: не выявлено.

Органы средостения структурны.

Увеличение лимфатических узлов: множественные внутригрудные.

Костно-деструктивных и костно-травматических изменений грудной клетки не выявлено.

Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. Степень вероятности вирусной пневмонии высокая. Степень тяжести по КТ КТ-3 (среднетяжелая) (рис. 3).

В сентябре 2021 г. в связи с обострением заболевания, пациентка госпитализирована в ГКБ

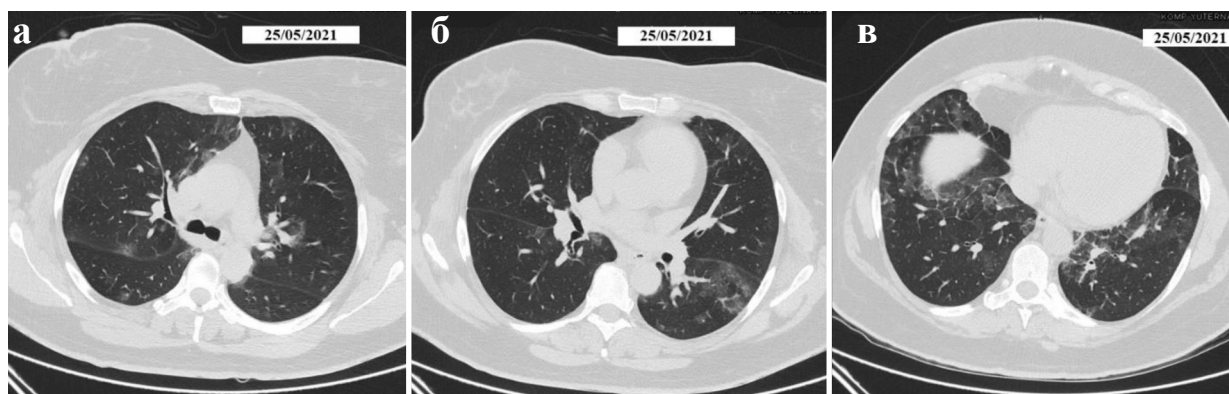


Рис. 2 (а–в). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция. Увеличение размеров и количества участков «матового стекла» в обоих легких

Fig. 2 (a–v). Computer tomograms of the chest organs, native images, axial projection. Increased size and number of frosted glass areas in both lungs



Рис. 3 (а–в). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция. В обоих легких определяются обширные зоны матового стекла

Fig. 3 (a–v). Computer tomograms of the chest organs, native images, axial projection. Extensive areas of frosted glass are detected in both lungs

им. С.П. Боткина, где после проведения междисциплинарного консилиума по данным КТ в динамике впервые был установлен диагноз интерстициального заболевания легких без морфологической верификации – организуемая пневмония. ДН 1. Назначена противовоспалительная терапия системными глюкокортикостероидами, с хорошим эффектом.

05.10.2022. для оценки эффективности проводимой терапии выполнена КТ органов грудной клетки

Двусторонние изменения по типу изменения «матового стекла», ретикулярные изменения, в периферических и центральных отделах, с нечеткими контурами. Участки линейной тяжистости в базальных отделах. Бронхи: стенки уплотнены, просветы свободны.

Наличие плеврального выпота не выявлено. Увеличение лимфатических узлов: множественные внутригрудные. Костно-деструктивных и костно-травматических изменений грудной клетки не выявлено.

Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии в фазе обратного развития (рис. 4).

Больная отметила ухудшение в декабре 2022 г. – январе 2023 г. в виде однократного повышения температуры до 38 °С на фоне самостоятельной отмены глюкокортикостероидов. Самостоятельно принимала жаропонижающие препараты с положительным эффектом, за медицинской помощью не обращалась. В феврале 2023 г. отмечалась лихорадка 38 °С, прогрессирующая

одышка. Объективная картина в легочной ткани: ослабленное дыхание, двусторонние мелкопузырчатые хрипы, десатурация O_2 90 %.

В анализе крови лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, тромбоцитоз, повышен СРБ.

Спирометрия: легкая степень бронхиальной обструкции, жизненная ёмкость легких в пределах нормы. Проба с бронхолитиком отрицательная.

КТ органов грудной клетки от 02.03.2023

В обоих легких визуализируются диффузные слабоинтенсивные участки уплотнения по типу «матового стекла» чередующиеся с нормальной легочной паренхимой («мозаичная перфузия»). На фоне вышеописанных изменений полисегментарно в обоих легких просматриваются множественные более плотные участки «матового стекла» с ретикулярными изменениями, наибольший в S6 правого легкого. Трахея и крупные бронхи не изменены. Плеврального выпота не выявлено. Средостение не расширено, в полости перикарда выпота нет. Отмечается количественное увеличение внутритрудных лимфоузлов, наибольший до 9 мм. Подмышечные лимфоузлы не увеличены. Мягкие ткани грудной стенки не изменены. Дегенеративные изменения позвоночника на исследованном уровне.

КТ-картина двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии – рекомендуется корреляция с клинико-лабораторными данными. Диффузные изменения в обоих легких следует дифференцировать между застойными, перфузионными нарушениями и поство-

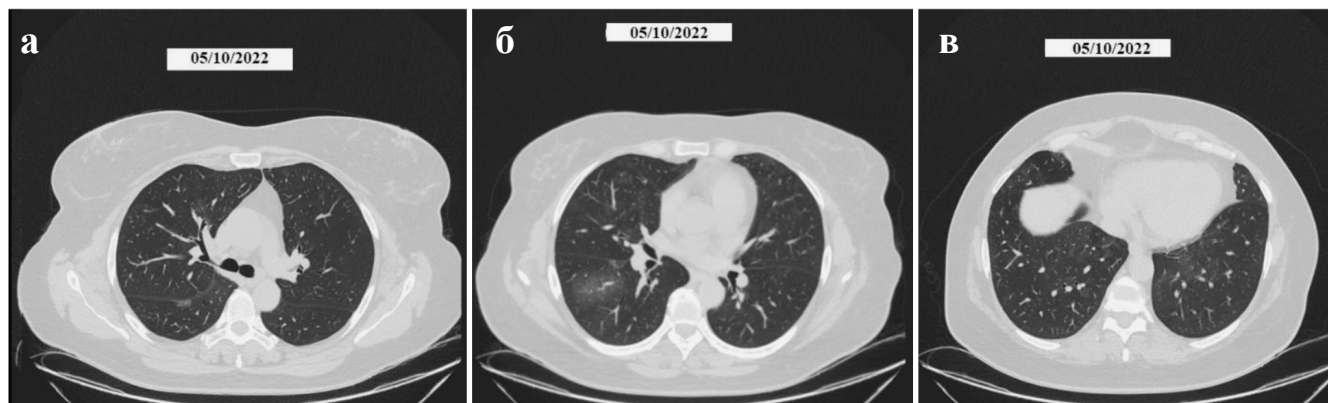


Рис. 4 (а–в). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция. Положительная динамика на фоне терапии системными глюкокортикостероидами в виде уменьшения размеров и плотности участков «матового стекла» обоих легких

Fig. 4 (a–v). Computer tomograms of the chest organs, native images, axial projection. Positive dynamics on the background of therapy with systemic glucocorticosteroids, in the form of reduction of the size and density of the frosted glass areas of both lungs



Рис. 5 (а–в). Компьютерные томограммы органов грудной клетки, нативные изображения, аксиальная проекция. Появление новых участков уплотнения легочной ткани по типу матового стекла в сочетании с ретикулярными изменениями

Fig. 5 (a–v). The computer tomograms of the chest organs, native images, axial projection. Emergence of new areas of lung tissue thickening similar to a frosted glass in combination with reticular changes

спалительными изменениями. Количественная лимфаденопатия средостения (рис. 5).

Заключение: Интерстициальное заболевание легких по рентгенологическому паттерну: организирующаяся пневмония, рецидив. ХОБЛ легкой степени тяжести, обострение. ДН 1. Назначена повторно противовоспалительная терапия системными глюкокортикостероидами, с хорошим эффектом.

В настоящее время больная продолжает наблюдаться пульмонологом.

Обсуждение

Криптогенная организирующаяся пневмония является достаточно редко встречающимся и до конца неизученным заболеванием. В последние годы, в связи с пандемией COVID-19, отмечается рост количества больных КОП в клинической практике, что вызывает еще большие трудности в постановке правильного диагноза, поскольку оба заболевания сопровождаются лихорадкой, одышкой, кашлем и похожей рентгенологической картиной. В литературе встречаются немногочисленные сведения о КОП, из-за чего многие вопросы диагностики и лечения до сих пор не решены. В настоящее время так и не разработаны клинические рекомендации по диагностике и ведению больных данной патологии. Оснащение лечебных учреждений современными аппаратами КТ и тщательное обследование пациентов в динамике с участием лучевых диагностов и пульмонологов помогают своевременно и точно уста-

новить диагноз КОП. Дифференциальный диагноз КОП проводится с такими заболеваниями как эозинофильная пневмония, аденокарцинома с поверхностным ростом, лимфома с поражением легких, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, паразитарными инфекциями [9–14].

Возможности традиционного рентгенологического исследования в постановке диагноза ограничены, в силу предела метода и поэтому не могут дать представления об истинной картине изменений в легочной ткани. Диагноз криптогенной организирующейся пневмонии можно поставить только на основании КТ в динамике, в сочетании с детальным изучением клинико-лабораторных данных [11, 13]. КТ с высоким разрешением позволяет выявлять морфологические изменения в легких, что коррелирует с данными гистологического исследования. Проведение междисциплинарных консилиумов с привлечением клиницистов, прежде всего пульмонологов, специалистов в области лучевой диагностики, позволяет верифицировать диагноз КОП на ранней стадии и назначить адекватное лечение.

Заключение

КТ в сочетании с клинико-лабораторными данными является высокоинформативным методом диагностики криптогенной организирующейся пневмонии на ранней стадии развития заболевания, предотвращая развитие необратимых изменений легочной ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. Т. 2. М., 2015. С. 116, 121.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was Adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V.165, No. 2. P. 277–304.
3. Cushley M.J., Davison A.G., du Bois R.M., et al. The Diagnosis, Assessment and Treatment of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Adults // Thorax. 1999;54:S1–S30.
4. Baque-Juston M., Pellegrin A., Leroy S., Marquette C.H., Padovani B. Organizing Pneumonia: what Is it? A Conceptual Approach and Pictorial // Diagn. Interv. Imaging. 2014. V.95, No. 9. P. 771–777.
5. Joyce Lee, MD, MAS, University of Colorado School of Medicine. Справочник MSD (Интерстициальные заболевания легких).
6. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Ч.1 // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 1. С. 4–7.
7. Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром «матового стекла» при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз // Архив внутренней медицины. 2018. Т.8, № 3. С. 165–175.
8. Wells A.U., Hirani N. Interstitial Lung Disease Guideline: the British Thoracic Society in Collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // Thorax. 2008. V.63, No. 5. P. v1–58. doi: 10.1136/thx.2008.101691.

9. Авдеев С.Н. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011.
10. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Диагностика идиопатических интерстициальных пневмоний // Уральский медицинский журнал. 2017. № 4. С. 5-8.
11. Леншин А.В., Перельман Ю.М., Ильин А.В., Карапетян Е.И., Мальцева Т.А. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. № 60.
12. Cherian S.V., Patel D., Machnicki S., Naidich D., et al. Algorithmic Approach to the Diagnosis of Organizing Pneumonia:

A Correlation of Clinical, Radiologic, and Pathologic Features // Chest. 2022. V.162, No. 1. P. 156-178. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.659.

13. Авдеев С.Н., Черняев А.Л. Организующая пневмония // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. № 1. С. 6-13.
14. Шейх Ж.В., Нуднов Н.В., Кармазановский Г.Г. и др. Системные васкулиты: возможности современной медицинской визуализации. М., 2019. С. 42-45.

REFERENCES

1. Avdeyev S.N. *Intensivnaya Terapiya v Pulmonologii* = Intensive Therapy in Pulmonology. V.2. Moscow Publ., 2015. P. 116, 121 (In Russ.).
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was Adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;165;2:277-304.
3. Cushley M.J., Davison A.G., du Bois R.M., et al. The Diagnosis, Assessment and Treatment of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Adults. Thorax. 1999;54:S1-S30.
4. Baque-Juston M., Pellegrin A., Leroy S., Marquette C.H., Padovani B. Organizing Pneumonia: what Is it? A Conceptual Approach and Pictorial. Diagn. Interv. Imaging. 2014;95;9:771-777.
5. Joyce Lee, MD, MAS, University of Colorado School of Medicine. MSD Handbook (Interstitial Lung Disease).
6. Ilkovich M.M. Interstitial Lung Diseases: Reasoning on a Topical Issue. Part 1. Consilium Medicum. 2014;1:4-7 (In Russ.).
7. Karnaushkina M.A., Averyanov A.V., Lesnyak V.N. The "Frosted Glass" Syndrome in the Evaluation of CT Images of Thoracic Organs in the Practice of the Clinician: Pathogenesis, Significance, Differential Diagnosis. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny* = The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8;3:165-175 (In Russ.).
8. Wells A.U., Hirani N. Interstitial Lung Disease Guideline: the British Thoracic Society in Collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008;63;5:v1-58. doi: 10.1136/thx.2008.101691.
9. Avdeyev S.N., et al. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*. 2011 (In Russ.).
10. Chernyayev A.L., Samsonova M.V. Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal* = Ural Medical Journal. 2017;4:5-8 (In Russ.).
11. Lenshin A.V., Perelman V.M., Ilin A.V., Karapetyan E.I., Maltseva T.A. *Byulleten Fiziologii i Patologii Dykhaniya* = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2016;60 (In Russ.).
12. Cherian S.V., Patel D., Machnicki S., Naidich D., et al. Algorithmic Approach to the Diagnosis of Organizing Pneumonia: A Correlation of Clinical, Radiologic, and Pathologic Features. Chest. 2022;162;1:156-178. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.659.
13. Avdeyev S.N., Chernyayev A.L. Organizing Pneumonia. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*. 2011;1:6-13 (In Russ.).
14. Sheikh Zh.V., Nudnov N.V., Karmazanovskiy G.G., et al. *Sistemnyye Vaskulity: Vozmozhnosti Sovremennoy Meditsinskoy Vizualizatsii* = Systemic Vasculitis: the Possibilities of Modern Medical Imaging. Moscow Publ., 2019. P. 42-45 (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: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.

Е.И. Маткевич¹, А.Н. Башков¹, Е.А. Ионов¹,
А.Ю. Веселкова¹, В.С. Рудаков¹, О.В. Парин¹, В.В. Капустин²

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

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

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Елена Ивановна Маткевич, e-mail: ei.matkevich@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценить возможности лучевых методов визуализации в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на примере клинического случая.

Материал и методы: У пациента 42 лет с подозрением на НАЖБП по данным клинического осмотра и лабораторным показателям была проведена количественная оценка жирового гепатоза методами лучевой диагностики. Для этого были использованы: ультразвуковая диагностика (УЗИ) в рамках печеночного протокола с применением методик: визуализации коэффициента затухания ультразвуковой волны (АТИ – Attenuation Imaging), сдвиговой эластографии (SWE – Shear Wave Elastography), оценки частотной дисперсии сдвиговой волны (SWD – Shear Wave Dispersion Imaging); компьютерная томография (КТ) с качественной и количественной оценкой на основе индекса плотности печени (ИПП); магнитно-резонансная томография (МРТ) с приложением, позволяющим вычислять фракцию жира (FF) в печени по протонной плотности (PDFF) на примере программы IDEAL IQ. Выполнена морфологическая верификация биоптата печени.

Результаты: При проведении лучевых методов диагностики у пациента был диагностирован жировой гепатоз тяжелой степени, что подтвердилось результатами морфологического исследования печени. При повторном исследовании, на фоне проводимого лечения, количественные показатели всех лучевых методов исследования имели сходную динамику снижения степени выраженности жирового гепатоза.

Заключение: На примере клинического случая верифицированного острого стеатогепатита представлены возможности его диагностики с помощью основных лучевых модальностей. Рассмотрены современные технологии УЗИ (АТИ, SWD) и МРТ с программным обеспечением по типу IDEAL IQ. Показано, что УЗИ с технологиями АТИ, SWE и SWD, КТ с расчетом индекса плотности печени, МРТ с расчетом параметра FF показали высокую диагностическую эффективность при выявлении жирового гепатоза у пациента и возможность его количественной оценки. Эти технологии целесообразны для широкого внедрения в клиническую практику. КТ вследствие высокой дополнительной лучевой нагрузки на пациента не является методом выбора для диагностики НАЖБП, но может предоставить лечащему врачу необходимую информацию с целью определения дальнейшей тактики.

Ключевые слова: жировой гепатоз, лучевая диагностика, УЗИ, КТ, МРТ, количественная оценка

Для цитирования: Маткевич Е.И., Башков А.Н., Ионов Е.А., Веселкова А.Ю., Рудаков В.С., Парин О.В., Капустин В.В. Современные возможности методов лучевой диагностики в оценке тяжести жирового гепатоза при неалкогольной жировой болезни печени (Клинический случай) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 73–79. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-73-79

E.I. Matkevich¹, A.N. Bashkov¹, E.A. Ionova¹, A.U. Veselkova¹, V.S. Rudakov¹, O.V. Parinov¹, V.V. Kapustin²

Modern Possibilities of Imaging Diagnosis Methods in Assessing the Severity of Fatty Hepatosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Clinical Case)

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Contact person: E.I. Matkevich, e-mail: ei.matkevich@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To estimate the potential of imaging methods in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on the example of a clinical case.

Material and methods: A 42 years-old man with suspected of NAFLD, by the clinical and laboratory tests results, underwent a quantitative assessment of fatty hepatosis using radiodiagnosis imaging methods. We used US “liver protocol” with attenuation imaging technique (АТИ), shear wave elastography (SWE), shear wave dispersion imaging (SWD), computed tomography (CT) with quantitative and qualitative assessment using the liver-spleen index (CT_{LS}); MRI with application that provides volumetric whole-liver fat fraction (FF) measurements by proton density (PDFF), on the basis of IDEAL IQ program. The morphological verification of liver biopsy was also performed.

Results: All imaging method used in this clinical case showed severe degree of fatty hepatosis, that correlated with biopsy of liver. In repeated studies, on the background of treatment, the quantitative indicators of all imaging methods had a similar dynamics of reduction of the degree of fatty hepatosis.

Conclusion: The clinical case of verified acute steatohepatitis shows the possibilities of its diagnostics by means of the radiation modalities. We used US with ATI, SWE и SWD, CT with CT_{L-S}, MRI with FF that demonstrated high diagnostic efficiency for determination fatty hepatitis and the possibility of its quantification. These technologies are suitable for widespread implementation into clinical practice providing good diagnostic accuracy. CT associated with higher doses of radiation is not considered to be the basic method of choice for diagnosing NAFLD, but still may provide a physician with necessary information to determine further treatment strategy.

Keywords: *fatty hepatosis, ultrasound, CT, MRI, quantitative assessment*

For citation: Matkevich EI, Bashkov AN, Ionova EA, Veselkova AU, Rudakov VS, Parinov OV, Kapustin VV. Modern Possibilities of Imaging Diagnosis Methods in Assessing the Severity of Fatty Hepatosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (Clinical Case). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):73–79. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-73-79

Введение

В России, как и во всем мире, наблюдается тенденция к увеличению распространенности неалкогольного жирового гепатоза и стеатогепатита, объединенных в термин неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1]. Диагностика степени выраженности НАЖБП до настоящего времени представляет определенные трудности. Это заставляет врачей клинических специальностей и врачей лучевой диагностики обратить особое внимание на имеющийся арсенал современных инструментальных методов выявления этого заболевания. Биопсия печени является «золотым стандартом», но имеет существенный недостаток – инвазивность, что неминуемо влечет за собой вероятность различных осложнений. Кроме того, провести её можно только в условиях стационара и при наличии обученного специалиста. В то же время для диагностики жировой дистрофии печени недостаточно широко используются потенциальные возможности визуализации методами лучевой диагностики – ультразвуковым, компьютерно-томографическим и магнитно-резонансным [2]. Соответствующие аппараты доступны во многих учреждениях здравоохранения как по отдельности, так и в комплексе, что позволяет рассчитывать на правильную и своевременную постановку диагноза НАЖБП. При этом в зависимости от модальности и используемой методики важно проводить качественную или количественную оценки стеатоза. Кроме первичной активной диагностики заболевания существует необходимость скрининга стеатоза у больных с наличием факторов риска, а также мониторинга степени выраженности жировой дистрофии в процессе лечения. В последние годы появились новые методики диагностики стеатоза по данным УЗИ и МРТ, которые еще не получили широкого распространения в России, но, обладая рядом преимуществ, имеют перспективу стать референсными [3]. Таким образом, со стороны медицинского сообщества в настоящее время требуется пристальное внимание не только к аспектам клинической диагностики НАЖБП, но и к необходимости развития и максимального распространения наиболее оптимальных методов ее лучевой диагностики.

Цель: Оценить возможности лучевых методов визуализации в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на примере клинического случая.

Материал и методы

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ выполняли на ультразвуковом сканере Aplio i800 (Canon Medical System) монокристаллическим конвексным датчиком 1–8 МГц (PVI 475 BT/BX i8CX1, Canon Medical System). Использовали общепринятую методику [4] с оценкой следующих параметров:

- сдвиговую эластографию (SWE – Shear Wave Elastography) для количественной оценки жесткости печени, коррелирующей с фиброзом;

- визуализацию коэффициента затухания ультразвуковой волны (ATI – Attenuation Imaging) для количественной оценки затухания скорости УЗ волны, коррелирующей с жировой инфильтрацией;
 - визуализацию и количественную оценку частотной дисперсии сдвиговой волны (SWD – Shear Wave Dispersion Imaging), коррелирующей с вязкостью и острым воспалительным процессом в печени.
- Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с рекомендациями производителя (табл. 1).

Таблица 1

Параметры оценки измерений при выполнении «печеночного протокола» согласно рекомендациям производителя

Parameters for evaluating measurements when performing the US liver protocol according to the manufacturer's recommendations

Параметры	Градации изменения параметров			
	Норма	Легкое повышение	Умеренное повышение	Выраженное повышение
SWE, кПа	2,0–7,0 (F0–F1 по Metavir)	7,1–9,4 (F2 по Metavir)	9,5–10,4 (F3 по Metavir)	10,5–50,0 (F4 по Metavir)
SWD, (м/с)/кГц	5,0–11,9	12,0–13,9	14–15,9	16,0–25,0
ATI, дБ/см/МГц	0,3–0,62	0,63–0,71	0,72–0,81	0,81–1,3

Рентгеновская компьютерная томография (КТ)

Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства в нативном режиме проводилась на аппарате CANON ONE (320 срезов) с толщиной среза 1 мм, временем ротации трубки 0,5 с, автоматической модуляцией силы тока и напряжением на трубке 120 кВ. На основании полученных изображений выполняли качественную и количественную оценку степени выраженности жирового гепатоза. Качественный анализ основывался на сравнении контрастности паренхимы печени и крупных сосудистых структур на ее фоне по методике табл. 2 [5], предложенной H.J. Park: при стеатозе печени происходит инверсия контрастности – плотность сосудов печени значительно больше, чем плотность паренхимы печени.

Таблица 2

Качественная оценка жирового гепатоза по данным компьютерной томографии
Qualitative assessment of Fatty Hepatosis according to computed tomography

Степень выраженности стеатоза	Визуальные критерии
Норма	Плотность паренхимы печени заметно больше плотности сосудов на ее фоне, последние хорошо дифференцируются
Минимальная	Плотность паренхимы печени выше плотности сосудов, но эта разница снижается, поэтому сосуды плохо дифференцируются
Умеренная	Плотность паренхимы печени и сосудов идентична, поэтому их не удается дифференцировать
Выраженная	Плотность сосудов становится выше плотности паренхимы печени, они выглядят гиперденсными (инверсия контрастности)

Количественная оценка степени тяжести жирового гепатоза проводилась на основе индекса плотности печени (ИПП/ liver-spleen CT-CT_{L-S}), который определялся как разница между средними значениями оптической плотности паренхимы печени и селезенки. Среднее значение плотности печени определялось после ее измерения с помощью двух ROI (region of interest) площадью 2 см² в задних сегментах правой доли, а среднее значение плотности селезенки с помощью трех ROI аналогичной площади в ее средней трети [6]. Оценка полученных данных проводилась в соответствии с пороговыми значениями, представленными в табл. 3 согласно методике, предложенной P. Limanond [7].

Таблица 3

Пороговые значения ИПП и степени стеатоза
Thresholds for CT_{L-S} and degree of steatosis

Индекс плотности печени, HU	Процент содержания жира гепатоцитами	Степень стеатоза
>5	<5 %	Норма
от 5 до -10	6-30 %	Легкая
< -10	>30 %	Умеренная/тяжелая

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ выполнена на аппарате GE Signa Architect с магнитной индукцией 3 Тл с использованием 30-канальной катушки всего тела. Исследование проводилось с технологией IDEAL IQ – МР-последовательность для определения фракции жира в печени по методике трехточечного Диксона в фазе и противофазе в 3D аксиальной проекции со следующими параметрами: TR/TE 6,6/6,0; NEX 0,5; толщина среза 10 мм; FOV 44,0; matrix 160 × 160; bandwidth 111 Hz; flip angle 3; время выполнения 18 с, на одной задержке дыхания. По итогам сканирования получали карту фракции жира.

При МР-оценке степени жирового гепатоза на карте фракции жира в паренхиме печени размещали по четыре ROI площадью 1,2–1,6 см² на трех уровнях относительно воротной вены (выше, на ее уровне и ниже). Все ROI были размещены в паренхиме печени без включения крупных сосудов, связок и желчных протоков [8]. Далее оценивалось их среднее значение, которое соответствует фракции жира в процентах (FF – Fat Fraction). В табл. 4 представлена классификация степеней тяжести стеатоза по полученным данным FF, в соответствии с результатами гистологического исследования [9].

Таблица 4

Степени жирового гепатоза по данным карты значений фракции жира, измеренной по протонной плотности
Degrees of fatty hepatosis according to the map of fat fraction values measured by proton density

Показатель	Степень фракции жира			
	Норма	Легкая	Умеренная	Тяжелая
FF, %	менее 6,4 %	6,5–17,4 %	17,4–22,1 %	22,2 % и выше

Гистологическое исследование

При проведении трепанобиопсии печени под УЗИ-контролем был получен пунктат из правой доли печени. Для анализа структуры гепатоцитов и степени межклеточной пролиферации жировой ткани проведена оптическая микроскопия с увеличением 1:100; выполнена окраска гематоксилин-эозином, а также трихромовым методом по Массону.

При гистологической оценке использована балльная оценка тяжести и стадии НАЖБП (табл. 5) [10].

Таблица 5

Шкала оценки степени морфологических изменений биоптата печени

The scale of morphological changes in the liver biopsy

Шкала оценки активности НАЖБП*		
Стеатоз (%)	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия
Менее 5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 баллов)	Менее 2 фокусов в поле зрения (1 баллов)	Слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	Умеренная / выраженная (2/3 балла)
Более 66 (3 балла)		

Примечание: Итоговая оценка проводится по сумме трёх показателей (стеатоз, %, лобулярное воспаление, баллонная дистрофия) в баллах (от 0 до 8 баллов)

Результаты

Пациент А. 1981 г.р. был переведен в клинику в марте 2023 г. из другого стационара, где он наблюдался с острой печеночно-почечной недостаточностью. При поступлении больной предъявлял жалобы на общую слабость, желтуху. При осмотре отмечалось желтушность кожных покровов, склер, при пальпации – увеличение размеров печени. Показатели общих анализов мочи и крови, а также коагулограммы в пределах нормы. В биохимическом анализе крови при поступлении обращали себя внимание гипоальбуминемия (33,5 г/л), билирубинемия (210,6 мкмоль/л) с преобладанием прямой фракции (202,2 мкмоль/л), повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза 220,6 Е/л, аспартатаминотрансфераза 440,1 Е/л) и креатинина до 304 мкмоль/л.

В течение первых суток после поступления пациенту проведено комплексное инструментальное обследование. Ниже представлены протоколы УЗИ, КТ и МРТ.

УЗИ печени

Определяется увеличение размеров печени: толщина правой доли 200 мм, вертикальный размер 238 мм, левая доля соответственно 90 и 120 мм. Паренхима печени неравномерно гиперэхогенная, выражено диффузно неоднородная, с эффектом акустического затухания, затрудняющего визуализацию портальных сосудов среднего калибра. Воротная вена диаметром 13 мм, кровоток монофазный со скоростью 13,5 см/с. Изменений со стороны желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных протоков, селезенки, почек выявлено не было. Поджелудочная железа умеренно диффузно неоднородная.

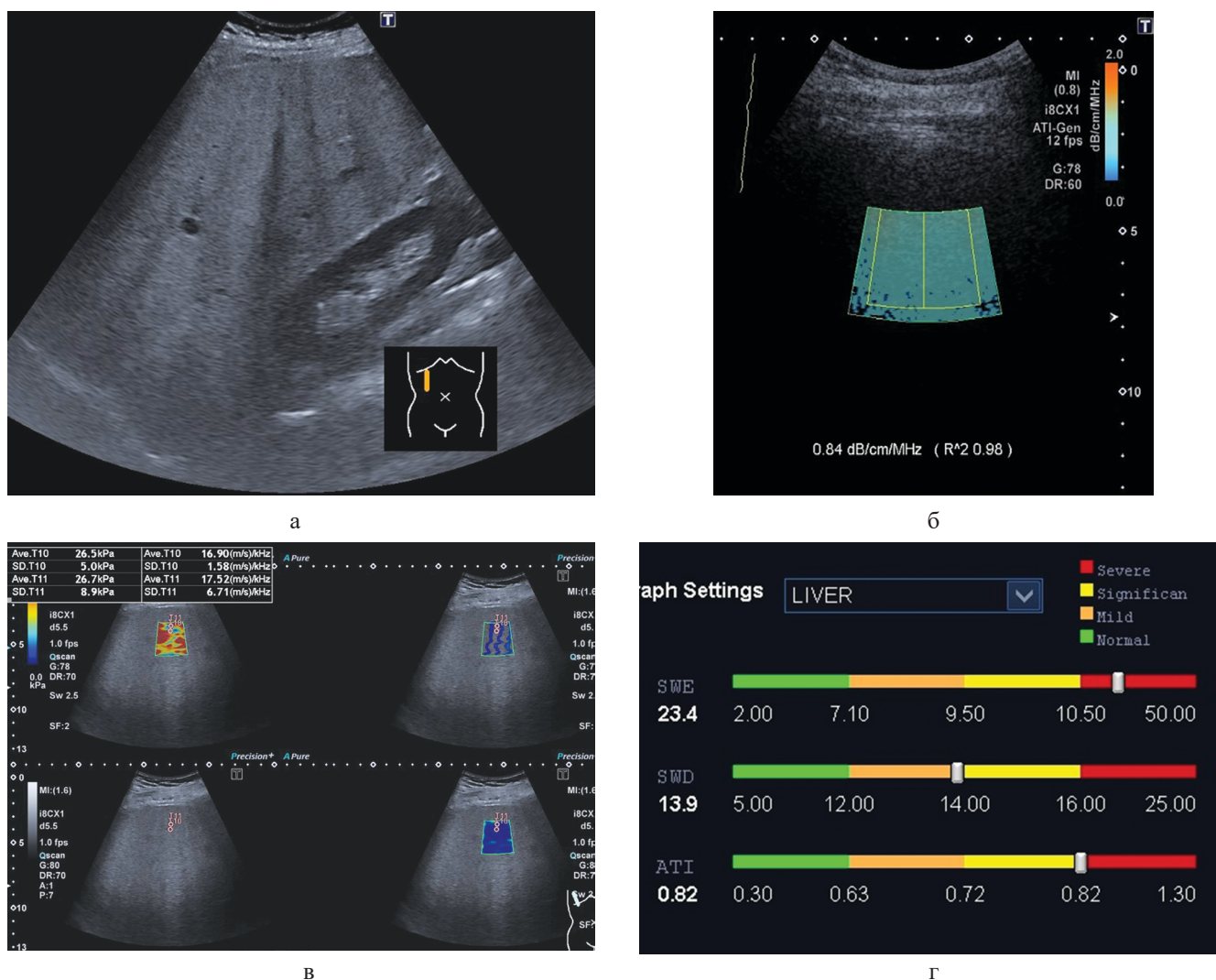
Результаты измерений в рамках «печеночного протокола» (рис. 1):

SWE=22 кПа
SWD=13,9 м/с/кГц
ATI=0,84 дБ/см/МГц.

Заключение. УЗ-признаки выраженного стеатоза печени. Для более точной диагностики фиброза и/или воспалительного процесса в печени необходимо проведение контрольного исследования.

КТ брюшной полости и забрюшинного пространства

Печень увеличена за счет обеих долей, кранио-каудальный размер ее правой доли составляет 24 см. Средние плотностные значения паренхимы диффузно снижены до – 12НУ (средняя плотность селезенки 48НУ). ИПП составляет – 60НУ (наблюдается инверсия кон-



в

г

Рис. 1. Результаты УЗИ визуализации печени при первичном обследовании
а – Серошкальное (В-режим) изображение печени и правой почки. Визуальные (качественные) признаки стеатоза; б – Стеатометрия. Измерение коэффициента затухания (АТИ); в – Верхние эхограммы – оценка упругости паренхимы печени – сдвигово-волновая эластография (SWE). Нижние эхограммы – оценка вязкости паренхимы печени – дисперсия сдвиговых волн (SWD); г – Мультипараметрический отчет: графическое изображение результатов измерений SWE, SWD и АТИ в рамках «печеночного протокола» с оценкой степени их изменений по цветовой шкале (зеленая зона – норма, оранжевая – легкое повышение, желтая умеренное повышение, красная – выраженное повышение)

Fig. 1. The results of US of the liver at the primary examination

а – Grey scale image (B-mode) of the liver and right kidney. Visual (qualitative) signs of steatosis; б – Steatometry. Attenuation ratio measurement (ATI); в – Upper echograms – assessment of the elasticity of the liver parenchyma – shear elastography (SWE). Lower echograms – assessment of the viscosity of the liver parenchyma – shear wave dispersion (SWD); г – Multiparametric analysis: graphical representation of the results of measurements of SWE, SWD and ATI within the Liver Package with an assessment of the degree of their changes on a color scale (green zone – normal, orange – slight increase, yellow – moderate increase, red – marked increase)

трастности). Внутри- и внепеченочные желчевыводящие протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен, содержимое имеет повышенную плотность за счет сладжа желчи. 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. Чашечно-лоханочная система не расширена. Сосудистые ножки дифференцированы. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Выпота в брюшной полости нет. Структура скелета сохранена.

Заключение. Признаки тяжелого жирового гепатоза.

МРТ холангиография

Печень увеличена в размерах. МР-признаки жирового гепатоза – FF ~ 44 % (SD 1,6). Внутрипеченочные про-

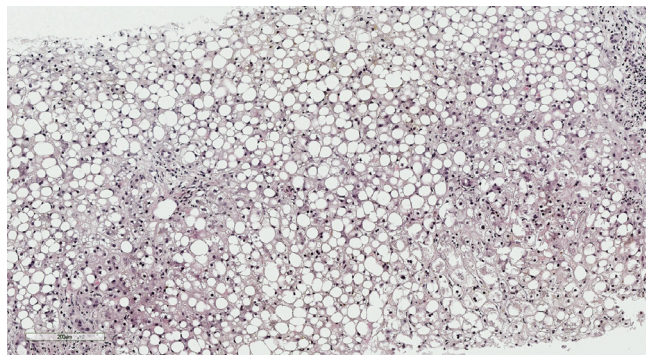
токи не расширены, долевыми протоками до 2,5 мм. Общий печеночный проток в области пересечения с артерией несколько сужен, далее нормальных размеров. Холедох не расширен до 2,5 мм, прослеживается до фатерова сосочка, где его просвет нитевидный. Пузырный проток извит, не расширен. Желчный пузырь не изменен. Поджелудочная железа компактного строения. Вирсунгов проток не расширен. Выпота в брюшной полости не выявлено.

Заключение: МР-картина гепатомегалии, жирового гепатоза тяжелой степени. Данных о наличии билиарной гипертензии не получено.

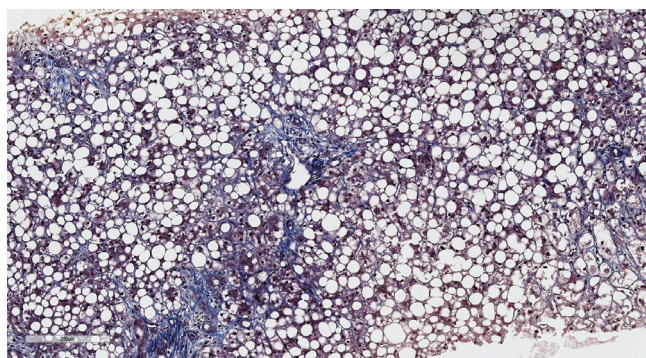
Для уточнения этиологии и характера поражения печени на 2-ой день госпитализации была выполнена трепанобиопсия. Протокол исследования:

Отмечается панацинарная мелко- и преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (во всех долях, до 5 % мелкокапельной и до 90 % круп-

нокапельной дистрофии от площади дольки); наблюдаются множественные гепатоциты с баллонной дегенерацией. Определяются фокусы лобулярного лимфоцитарного воспаления (до 2 на увеличении $\times 100$), местами – с некрозом гепатоцитов. Имеются центролобулярные гепатоциты с интрацеллюлярным холестазом (рис. 2А). Портальные тракты слабо фиброзированы, отечны, все со слабо/умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, не выходящей за пределы пограничной пластинки. Желчные протоки просматриваются во всех портальных трактах, отмечается их пролиферация.



а



б

Рис. 2. Данные морфологического исследования биоптата печени.

а – Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 100$;

б – Окраска трихромовым методом по Массону, увел. $\times 100$

Fig. 2. Assay of biopsy liver. а – Hematoxylin and eosin stain, magnification $\times 100$; б – Masson's trichrome stain, magnification $\times 100$

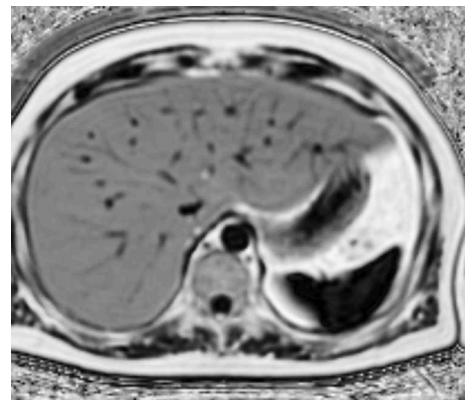
Центральные вены с неравномерно выраженным перисинуoidalным фиброзом и отходящими тонкими септами перисинуoidalного фиброза и отходящими тонкими септами перисинуoidalного фиброза (по типу chicken wire), в дольках также – множественные очаги перисинуoidalного/перицеллюлярного фиброза (рис. 2 Б). Оценка по NAFLD (activity score and staging system): стеатоз: 3 балла (34–66 %); воспаление в дольках: 2 балла; баллонная дегенерация гепатоцитов: 2 балла. Суммарно активность: 7 баллов. Стадия фиброза: 2. Морфологические изменения соответствуют хроническому стеатогепатиту (NAS 7 баллов). Дифференциальный диагноз следует проводить с лекарственно-индуцированным поражением печени при уточнении анамнеза.

В последующем в течение двух недель пациенту проводилась комплексная гепатопротекторная, гастропротективная, антисекреторная и заместительная терапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика как клинической картины, так и лабораторных данных, в частности уровень общего белка с 33,5 увеличился с 33,5 до 81,7 г/л, креатинина крови снизился с 304 до 75 мкмоль/л, общий билирубин – с 210,6 до 71,1 мкмоль/л,

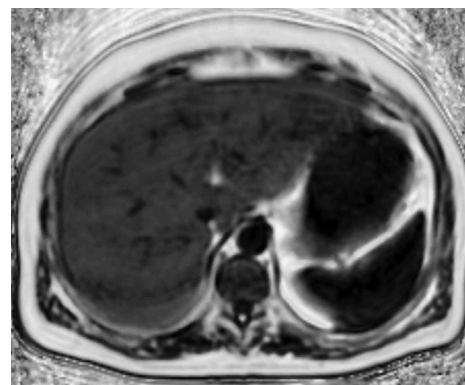
АлАТ – с 220,6 до 81,3 Е/л, АсАТ – с 440,1 до 219,2 Е/л. Также было проведено повторное УЗИ и МРТ печени для оценки динамики ранее выявленных признаков стеатоза спустя 15 дней после первичных исследований.

При повторном УЗИ печени параметр SWE уменьшился с 22 до 12,6 кПа, SWD – с 13,9 до 12 м/с/кГц, АТИ – с 0,82 до 0,7 дБ/см/МГц. Данные УЗИ свидетельствовали о положительной динамике – уменьшении воспалительного процесса в печени и снижении степени стеатоза с тяжелой до умеренной.

При повторном МРТ печени признаки жирового гепатоза по карте фракции жира FF составили 19,5 % (SD 1,5). Сравнение результатов первичного МРТ и повторного, спустя две недели от поступления, приведено на рис. 3.



а



б

Рис. 3. Карта фракции сигнала жира в режиме IDEAL IQ. а – Первичное МРТ обследование, FF ~ 44 % (SD 1,6); б – Повторное МРТ обследование спустя 2 недели от первичного, FF ~ 19,5 % (SD 1,5)

Fig. 3. Map of fat fraction with application IDEAL IQ. а – Primary MRI, FF ~ 44 % (SD 1,6); б – Follow-up MRI 2 weeks after primary, FF ~ 19,5 % (SD 1,5)

В связи с однократным повышением температуры тела до субфебрильных цифр и появлением сухого кашля для исключения пневмонии на 16-ый день госпитализации была выполнена КТ легких, при которой в область исследования вошла также печень. Данных за пневмонию получено не было. Инверсия контрастности плотности магистральных сосудов и паренхимы печени по сравнению с предыдущим исследованием заметно снизилась, ИПП уменьшился с –60НУ до –28НУ. Сравнение результатов первичной КТ и повторной, спустя две недели после поступления, приведено на рис. 4.

Через три недели после поступления пациент был выписан с улучшением с заключительным диагнозом «Острый неалкогольный стеатогепатит, осложненный острым почечным повреждением».

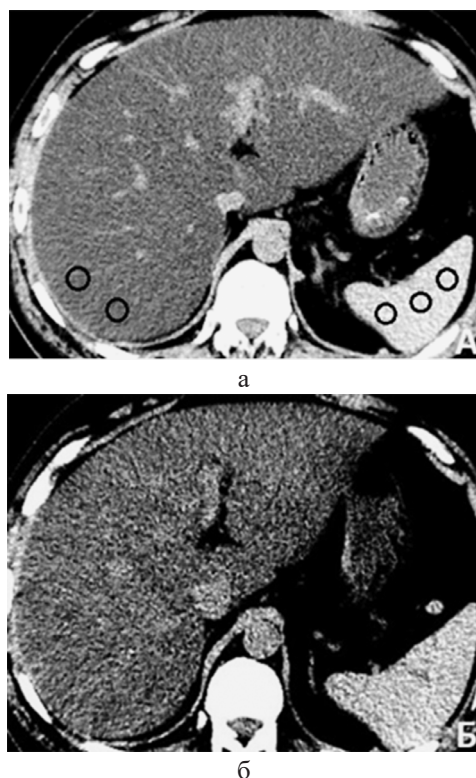


Рис. 4. Компьютерные томограммы, аксиальная проекция.
а – Первичное КТ обследование, отмечена локализация ROI для определения средней плотности печени и селезенки, представлена инверсия контрастности, ИПП составляет – 60 HU; б – Повторное КТ обследование спустя 2 недели от первичного, ИПП составляет 28 HU
Fig. 4. Computed tomograms, axial projection. а – Primary CT, shown ROIs to determine the average density of the liver and spleen, contrast inversion, CT_{L-S} – 60 HU; б – Follow-up CT 2 weeks after primary, CT_{L-S} – 28 HU

Обсуждение

В представленном клиническом случае все три метода лучевой диагностики (УЗИ, КТ и МРТ) одинаково охарактеризовали степень тяжести жирового гепатоза при первичном обследовании как тяжелую. Эта степень была подтверждена при морфологическом исследовании биоптата печени.

При повторном исследовании, на фоне проводимого лечения, данные УЗИ позволили констатировать снижение степени стеатоза с тяжелой до умеренной. При этом следует отметить, что пороговые значения индекса АТИ, на основании которых проводилась оценка, были представлены производителем в соответствующих инструкциях к оборудованию. Вместе с тем, считаем необходимым определять собственные пороговые значения различных степеней тяжести стеатоза, обусловленные собственным опытом.

Качественная оценка степени выраженности жирового гепатоза по данным КТ при повторном исследовании позволила сделать заключение о положительной динамике заболевания, но все же степень стеатоза оценивалась как тяжелая.

Количественная оценка степени стеатоза по данным КТ и МРТ в динамике была практически идентичной. Так, параметры ИПП и FF снизились на 53 % и 51 % соответственно, при этом их абсолютные значения оставались в категории умеренного/тяжелого стеатоза.

В отличие от других методов визуализации, данные УЗИ на основании динамики параметров SWE и SWD позволили диагностировать у пациента признаки воспалительного процесса в печени и наличие фиброза F3 по

Metavir. В отношении стеатогепатита данные УЗИ согласовались с результатами морфологического исследования, в то же время степень фиброза оказалась завышенной до F4, тогда как в биоптате печени она оценивалась как F3. Это согласуется с данными исследования Moon et al [11], в котором показано, что с помощью УЗИ легко дифференцируется стадия фиброза F1 по Metavir от F3-4 по Metavir, но остается нерешенным вопрос о дифференцировании степени F2 от F3-F4, что непосредственно объясняет нередкое завышение степени фиброза.

В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество публикаций, посвященных неинвазивной инструментальной диагностике жирового гепатоза. Но в последние годы в связи с увеличением распространенности НАЖБП и развитием новых технологий в лучевой диагностике для исследователей становятся актуальными новые вызовы, которые связаны с необходимостью оценки их информативности и возможностью широкого внедрения в практическую медицину. В первую очередь речь идет о появлении инновационных протоколов УЗИ- и МРТ-методик.

Развитие ультразвуковых технологий позволило реализовать методику изучения ослабления УЗ-волн (параметр АТИ), которая позволяет (Ferraioli et al, 2021 [12]) обнаружить жировой гепатоз даже при уровне 5 % (чувствительность 61,5 % и специфичность 90,3 %). В исследовании Огурцова П.П. и соавт., 2019 [13], получены пороговые значения коэффициента затухания для стеатоза разной степени выраженности. Показано, что он является независимым показателем, на который не влияет наличие фиброза печени [14].

Еще одной современной многообещающей ультразвуковой методикой, позволяющей оценивать вязкость паренхимы печени, является параметр SWD. При этом скорость распространения УЗ-сигнала коррелирует с фиброзом печени, а величина дисперсии его частоты – с явлениями некроза и воспаления [15]. С учетом высокой информативности, возможности количественного анализа, уменьшения операторозависимости и отсутствия лучевой нагрузки на пациентов новые УЗ-методики целесообразно широко применять в практической медицине для диагностики НАЖБП и мониторинге эффективности лечения.

В мета-анализе Gu et al, 2019 [16] продемонстрированы современные МРТ-технологии, основанные на использовании последовательностей, позволяющих оценить фракцию жира во всей печени. Эти технологии имеют высокую точность: диагностика стеатоза при степенях выраженности >5 %, >33 % и >66 % характеризуется, соответственно, чувствительностью 93 %, 74 % и 74 % и специфичностью 94 %, 90 % и 87 %. Однако широкое применение данной методики в клинической практике ограничивается небольшой доступностью метода и высокой стоимостью исследования.

КТ не является методом выбора для оценки фиброза и стеатоза печени при диагностике хронических заболеваний печени [17]. В связи с лучевой нагрузкой на пациента в дозе около 5 мЗв этот метод не может быть использован для скрининга и мониторинга патологических изменений в печени, особенно в педиатрии, для исключения увеличения популяционной дозы облучения населения. В то же время оценка жирового гепатоза с помощью КТ хорошо изучена, относительно легко выполняется и позволяет изучать динамику патологических изменений в печени. Стеатоз печени может быть случайной находкой при КТ-исследовании. В таком случае врач-рентгенолог в протоколе должен дать ему количественную оценку и вынести в заключение с указанием степени тяжести. Таким образом, можно акцентировать внимание лечащего

врача на наличие у больного жирового гепатоза. В дальнейшем пациент может быть целенаправленно обследован с помощью УЗ или МР-методики [18].

Заключение

На примере клинического случая верифицированного острого стеатогепатита представлены возможности его диагностики с помощью основных лучевых модальностей. Рассмотрены современные технологии УЗИ (АТИ, SWD) и МРТ с программным обеспечением по типу IDEAL IQ. Показано, что УЗИ с технологиями АТИ,

SWE и SWD, КТ с расчетом индекса плотности печени, МРТ с определением параметра FF показали высокую диагностическую эффективность в выявлении жирового гепатоза у пациента и возможность его количественной оценки его степени тяжести. Эти технологии целесообразны для широкого внедрения в клиническую практику. КТ вследствие высокой дополнительной лучевой нагрузки на пациента не является методом выбора для диагностики НАЖБП, но может предоставить лечащему врачу необходимую информацию с целью определения дальнейшей тактики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z.M. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases from 2012 to 2017: the Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72:1605-1616. DOI: 10.1002/hep.31173.
2. Bae J.S., Lee D.H., Suh K.S., Kim H., Lee K.B., Lee J.Y., et al. Noninvasive Assessment of Hepatic Steatosis Using a Pathologic Reference Standard: Comparison of CT, MRI, and US-based Techniques. *Ultrasonography*. 2022;41;2:344-354. DOI: 10.14366/usg.21150.
3. Corrias G., Krebs S., Eskreis-Winkler S., Ryan D., Zheng J., Capanu M., Saba L., Monti S., Fung M., Reeder S., Mannelli L. MRI Liver Fat Quantification in an Oncologic Population: the Added Value of Complex Chemical Shift-Encoded MRI. *Clin. Imaging*. 2018;52:193-199. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.08.002.
4. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017. *Ultraschall Med*. 2017;38;04:e16-e47 DOI: 10.1055/s-0043-103952).
5. Park H.J., Kim K.W., Kwon H.J., Lee S., Kim D.W., Moon H.H., Song G.W., Lee S.G. CT-Based Visual Grading System for Assessment of Hepatic Steatosis: Diagnostic Performance and Interobserver Agreement. *Hepatol Int*. 2022;16;5:1075-1084. DOI: 10.1007/s12072-022-10373-0.
6. Chung J., Park H.S., Kim Y.J., Yu M.H., Park S., Jung S.I. Association of Hepatic Steatosis Index with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Non-Enhanced CT in a Screening Population. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11;12:2168. DOI: 10.3390/diagnostics11122168.
7. Limanond P., Raman S.S., Lassman C., Sayre J., Ghobrial R.M., Busuttill R.W., Saab S., Lu D.S. Macrovesicular Hepatic Steatosis in Living Related Liver Donors: Correlation between CT and Histologic Findings. *Radiology*. 2004;230;1:276-280. DOI: 10.1148/radiol.2301021176.
8. Qayyum A., Nystrom M., Noworolski S.M., Chu P., Mohanty A., Merriman R. MRI Steatosis Grading: Development and Initial Validation of a Color Mapping System. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2012;198;3:582-588. doi: 10.2214/AJR.11.6729.
9. Corrias G., Erta M., Sini M., Saba L., Mahmood U., Huicochea Castellanos S., Bates D., Mondanelli N., Thomsen B., Carollo G., Sawan P., Mannelli L. Comparison of Multimaterial Decomposition Fat Fraction with DECT and Proton Density Fat Fraction with IDEAL IQ MRI for Quantification of Liver Steatosis in a Population Exposed to Chemotherapy. *Dose Response*. 2021;19;2:1559325820984938. DOI: 10.1177/1559325820984938.
10. Bedossa P. Current Histological Classification of NAFLD: Strength and Limitations. *Hepatol Int*. 2013;7;Suppl 2:765-770. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z.
11. Moon K.M., Kim G., Baik S.K., Choi E., Kim M.Y., Kim H.A., Cho M.Y., Shin S.Y., Kim J.M., Park H.J., Kwon S.O., Eom Y.W. Ultrasonographic Scoring System Score Versus Liver Stiffness Measurement in Prediction of Cirrhosis. *Clin. Mol. Hepatol*. 2013;19;4:389-398. doi: 10.3350/cmh.2013.19.4.389.
12. Ferraioli G., Maiocchi L., Saviotto G., Tinelli C., Nichetti M., Rondanelli M., Calliada F., Preda L., Filice C. Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis. *J. Ultrasound Med*. 2021;40;7:1325-1332. DOI: 10.1002/jum.15512.
13. Огурцов П.П., Зыкин Б.И., Тарасова О.И. и др. Ультразвуковая сдвиговая эластометрия и ультразвуковая стеатометрия печени: Методические рекомендации // Вестник Последипломного медицинского образования. 2019. № 1. С. 137-148. [Ogurtsov P.P., Zykin B.I., Tarasova O.I., et al. Ultrasound Shear Elastometry and Ultrasound Osteometry of the Liver. Methodological Recommendations. *Vestnik Poslediplomnogo Obrazovaniya v Sfere Zdravookhraneniya* = Scientific and Practical Journal of Tajik Institute of Post-Graduate Education of Medical Staff. 2019;1:137-148 (In Russ.)].
14. Jang, J.K., Kim, S.Y., Yoo, I.W., et al. Diagnostic Performance of Ultrasound Attenuation Imaging for Assessing Low-Grade Hepatic Steatosis. *Eur Radiol*. 2022;32:2070-2077. DOI: org/10.1007/s00330-021-08269-y.
15. Sugimoto K., Moriyasu F., Oshiro H., Takeuchi H., Yoshimasu Y., Kasai Y., Itoi T. Clinical Utilization of Shear Wave Dispersion Imaging in Diffuse Liver Disease. *Ultrasonography*. 2020;39;1:3-10. doi: 10.14366/usg.19031.
16. Gu J., Liu S., Du S., Zhang Q., Xiao J., et al. Diagnostic Value of MRIPDF for Hepatic Steatosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Meta-Analysis. *Eur. Radiol*. 2019;29:3564-3573. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4.
17. Применение современных методов оценки фиброза и стеатоза в диагностике хронических заболеваний печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений: Методические рекомендации МР № 108 от 2019 г. М.: 2019. [Application of Modern Methods for Assessing Fibrosis and Steatosis in the Diagnosis of Chronic Liver Diseases in Inpatient and Polyclinic Institutions. Methodological Recommendations of MR No. 108 of 2019. Moscow Publ., 2019 (In Russ.)].
18. EASL Clinical Practice Guidelines on Non-Invasive Tests for Evaluation of Liver Disease Severity and Prognosis – 2021 Update. *J. Hepatol*. 2021;75;3:659-689. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

С.Н. Прохоров¹, Н.В. Кочергина^{1,2}, А.Д. Рыжков^{1,2}, А.С. Крылов¹, А.Б. Блудов¹

ИЗМЕРЯЕМЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ ДИФФУЗИИ В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Сергей Николаевич Прохоров, e-mail: s89158456042@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Цель: Оценить возможности абсолютных и относительных значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в диагностике метастатического поражения костей скелета.

Материал и методы: В исследование вошли 12 пациентов с метастатическим поражением костей, до применения какого-либо лечения. Возраст пациентов варьировал от 38 до 73 лет, 3 мужчин, 9 женщин. Среди морфологических форм опухолей были представлены: рак молочной (3), предстательной (1) желез, толстой кишки (1), легкого (2), тела (1) и шейки (1) матки, щитовидной железы (1) и поджелудочной железы (2). Выявленные изменения классифицировались на основании данных ОСТ, ОФЭКТ/КТ и стандартной МРТ. Был проведен анализ показателей ИКД неизмененного костного мозга ($n=360$), разделенного по анатомическим зонам, метастатических очагов ($n=117$), а также доброкачественных изменений различной природы ($n=19$). Было рассчитано отношение значений ИКД каждого из метастатических и доброкачественных очаговых образований к нормальным показателям для каждой из локализаций.

Результаты: Неизмененный костный мозг в зависимости от анатомической локализации (шейный, грудной, поясничный отделы позвоночника, кости таза, лопатки, ключицы, грудина, ребра, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей) с точки зрения ИКД показал статистически значимую гетерогенность. Статистический анализ показал отсутствие связи между группами показателей ИКД в очагах метастатического поражения, объединенных в зависимости от анатомической локализации. При аналогичном сравнении, но по принадлежности к первичной опухоли, было обнаружено еще большее межгрупповое отличие. Показатели ИКД в очагах метастатического поражения оказались зависимы от морфологического типа первичной опухоли и значительно отличаются как от метастазов иной морфологической принадлежности, так и от нормальных показателей красного костного мозга. Применение относительных величин позволило повысить специфичность с 15 до 19 %.

Заключение: Данное исследование показало, что знание диапазона референсных показателей ИКД для неизмененного красного костного мозга и аномалий различного генеза имеет важное значение в дифференциальной диагностике. Разграничение скелета на отдельные анатомические зоны, вероятно, позволяет повысить эффективность изолированного применения методики, когда речь идет о абсолютных значениях. Морфологическая принадлежность метастатических очагов имеет важное значение в формировании показателей ИКД, нежели костномозговое микроокружение, в пользу этого также свидетельствует низкая эффективность применения относительных величин.

Ключевые слова: метастазы в кости, МРТ, измеряемый коэффициент диффузии, ОФЭКТ/КТ, остеосцинтиграфия

Для цитирования: Прохоров С.Н., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б. Измеряемый коэффициент диффузии в диагностике метастатического поражения костей скелета // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 80–85. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-80-85

S.N. Prokhorov¹, N.V. Kochergina^{1,2}, A.D. Ryzhkov^{1,2}, A.S. Krylov¹, A.B. Bludov¹

The Apparent Diffusion Coefficient in the Diagnosis of Metastatic Lesions of Skeletal Bones

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Contact person: Sergei Nikolaevich Prokhorov, e-mail: s89158456042@gmail.com

ABSTRACT

Aim: To evaluate the possibilities of absolute and relative values of the apparent diffusion coefficient (ADC) in the diagnosis of metastatic lesions of skeletal bones.

Material and methods: The study included 12 patients with metastatic bone lesions, before any treatment was applied. The age of the patients ranged from 38 to 73 years, 3 men, 9 women. Among the morphological forms of tumors were presented: cancers of the breast (3), prostate (1) glands, colon (1), lung (2), body (1) and cervix (1) uterus, thyroid (1) and pancreas (2). The detected changes were classified on the basis of Bone scan, SPECT/CT and standard MRI. The ADC values of unchanged bone marrow ($n=360$), divided by anatomical zones, metastatic foci ($n=117$), as well as benign changes of various nature ($n=19$) were analyzed. The ratio of the ADC values of each of the metastatic and benign focal formations to the normal values for each of the localizations was calculated.

Results: Unchanged bone marrow, depending on anatomical localization (cervical, thoracic, lumbar spine, pelvic bones, shoulder blades, collarbones, sternum, ribs, proximal humerus and femur bones) from the point of view of ADC, showed statistically significant heterogeneity. Statistical analysis has shown that there is no connection between the groups of ADC indicators in the foci of metastatic lesions, combined depending on the anatomical localization. With a similar comparison, but by belonging to the primary tumor, an even greater intergroup difference was found. ADC values in the foci of metastatic lesions turned out to be dependent on the morphological type of the

primary tumor and significantly differ both from metastases of other morphological affiliation and from normal red bone marrow parameters. The use of relative values allowed to increase the specificity from 15 to 19 %.

Conclusion: This study showed that knowledge of the range of reference ADC values for unchanged red bone marrow and anomalies of various genesis is important in differential diagnosis. The differentiation of the skeleton into separate anatomical zones probably makes it possible to increase the effectiveness of the isolated application of the technique when it comes to absolute values. The morphological affiliation of metastatic foci is important in the formation of ADC values, rather than the bone marrow microenvironment, which is also supported by the low efficiency of the use of relative values.

Keywords: bone metastases, MRI, apparent diffusion coefficient, SPECT/CT, bone scan

For citation: Prokhorov SN, Kochergina NV, Ryzhkov AD, Krylov AS, Bludov AB. The Apparent Diffusion Coefficient in the Diagnosis of Metastatic Lesions of Skeletal Bones. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):80–85. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-80-85

Введение

Метастатическое поражение костей скелета является важной проблемой в онкологии, часто связанной с неблагоприятным прогнозом и различными осложнениями. Так, почти все пациенты, смерть которых была ассоциирована с диагнозом рака предстательной железы, имели метастатическое поражение костей [1]. Причиной метастатического поражения костной ткани может служить широкий спектр опухолей, однако на рак предстательной железы, легких, молочной железы, почек и щитовидной железы приходится 80 % [2]. Позвонки, кости таза, проксимальные отделы бедренных костей и кости черепа поражаются наиболее часто. Среди осложнений выделяют боль, патологические переломы (4–7 % пациентов), компрессию спинного мозга и нервных корешков, гиперкальциемию, анемию [3–5]. Таким образом, ранняя и точная постановка диагноза может иметь решающее значение для повышения продолжительности и качества жизни пациента.

Каждый из применяемых в настоящее время диагностических методов исследования имеет те или иные ограничения. Например, ПЭТ/КТ (позитронная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией) с ^{18}F -ФДГ менее эффективна в диагностике бластических, а остеосцинтиграфия (далее ОСГ) – литических метастазов [6]. ОФЭКТ/КТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией) с остеотропным радиофармпрепаратом (РФП) уступает в диагностике метастатического поражения костей в стадии инфильтрации костного мозга по сравнению с МРТ [7]. Стандартная МРТ является высокоэффективным методом диагностики метастатического поражения костной ткани [8, 9], однако продолжительность исследования всего тела пациента накладывает ограничения в визуализации. Выходом из данной ситуации является сокращение времени сбора данных, что может быть достигнуто либо с помощью уменьшения количества импульсных последовательностей в протоколе МРТ, либо снижением качества получаемых изображений. Если говорить об оптимизации в рамках первого пути, то ДВИ (диффузионно-взвешенные изображения), дополненные картами измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), являются одними из наиболее ценных составляющих исследования [9], которые, кроме всего прочего, могут использоваться изолированно [10]. Кроме качественного анализа ДВИ, возможно количественное отражение процессов, происходящих на молекулярном уровне, а именно движение молекул воды во вне-, внутриклеточном и внутрисосудистом пространствах, выраженное в $\text{мм}^2/\text{с}$, для чего и прибегают к построению карт ИКД. До настоящего момента существуют разночтения относительно роли абсолютных значений ИКД в диагностике метастатического поражения костей за счет широ-

кой вариабельности показателей как для нормальных, так и опухолевых тканей [8]. Для объективизации полученных данных было предложено анализировать скелет по анатомическим зонам и использовать относительные значения ИКД [11]. В настоящей работе была предпринята попытка проверки данных гипотез.

Материал и методы

В исследование вошли 12 пациентов с метастазами в костях. Возраст пациентов варьировал от 38 до 73 лет, 3 мужчин, 9 женщин. Среди морфологических форм опухолей были представлены: рак молочной (3), предстательной (1) желез, толстой кишки (1), легкого (2), тела (1) и шейки (1) матки, щитовидной железы (1) и поджелудочной железы (2). Пациенты, вошедшие в исследование, ранее не получали какого-либо лечения. Метастатическое поражение было подтверждено по результатам мультипараметрической МРТ (T1-ВИ, T2-ВИ, STIR), ОСГ и ОФЭКТ/КТ.

МРТ проводилось на аппарате Siemens Magnetom Avanto 1,5 Тл. Используемые последовательности МРТ: T₁ vibe, T₂ haste, STIR, ДВИ с последующим построением карт ИКД. Исследование выполнялось без задержки дыхания, на уровне туловища. Параметры последовательностей: T₁ vibe – TR 7, TE 5, 3 мм аксиальные срезы; T₂ haste – TR 2070, TE 75, 5 мм аксиальные срезы; T₂ haste – TR 1500, TE 86, 7,8 мм корональные срезы; STIR – TR 2070, TE 75, 5 мм аксиальные срезы; ДВИ – TR 7950, TE 61, b фактор 50 и 800, 5 мм аксиальные срезы. Исследование повторялось спустя 3 мес для подтверждения метастатической природы выявленных изменений.

Сцинтиграфическое обследование пациентов проводилось в два этапа на гибридной гамма-камере Discovery 670 DR (GE). Активность вводимого РФП – 740 МБк. Эффективная доза облучения – 4,2 мЗв. Первый этап был представлен планарной сцинтиграфией всего тела спустя три часа после внутривенного введения остеотропного РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфотех. Сканирование проводилось в положении лежа на спине с применением коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Регистрация импульсов проводилась в энергетическом окне 140 кэВ. Продолжительность исследования составила 17 мин при скорости перемещения стола 15 см/мин.

Вторым этапом на той же гамма-камере проводили ОФЭКТ/КТ на уровне туловища, после чего получали эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские компьютерные томограммы. Конфигурация 16-срезовой КТ системы: толщина среза при коллимации 10 мм 0,625–10 мм; шаг спирали 0,625 – 10 мм; размер фокусного пятна: малое фокусное пятно 0,7 мм(ш) × 0,6 мм (Д)/7° (IEC60336:2005), большое фокусное пятно 0,9 мм(ш) × 0,9 мм (Д)/7° (IEC60336:2005). Эффективная доза облучения от КТ – 17,3 мЗв.

Для анализа были выделены следующие анатомические области: шейный, грудной, поясничный отделы позвоночника, кости таза, лопатки, ключицы, грудина, ребра, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей. В трех точках каждой из областей, где МР-сигнал соответствовал нормальному, отсутствовали аномалии распределения остеотропного РФП и структурные изменения по данным КТ, выделялись усредненные количественные показатели ИКД на соответствующей МР-последовательности ($n=360$) и трактовались как нормальные. Максимально возможной окружностью выделялись (ROI) очаговые изменения, соответствующие метастатическому поражению ($n=117$) и различным доброкачественным процессам ($n=19$), последние были объединены в единую группу (гемангиомы, субхондральные кисты, грыжи Шморля и т.д.). Выявленные изменения классифицировались на основании данных ОСГ, ОФЭКТ/КТ и стандартной МРТ.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с помощью пакета программ STATISTICA 12.

Результаты

Нормальные показатели ИКД расположились в диапазоне от 0 до $968 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, наиболее высокие значения отмечались в шейных позвонках и грудине, а наиболее низкие в позвонках грудного и поясничного отдела позвоночника, тазовых и бедренных костях (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Распределение нормальных показателей ИКД в зависимости от анатомической локализации ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)
Distribution of normal ADC values depending on anatomical localization ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Группы наблюдений	Количество наблюдений	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
Плечевые кости	36	304,6944	64,0000	620,0000	167,7050
Шейные позвонки	36	478,1667	70,0000	968,0000	185,6894
Грудные позвонки	36	296,9167	0,0000	672,0000	193,1073
Поясничные позвонки	36	235,4167	0,0000	560,0000	177,7942
Кости таза	36	303,3056	0,0000	880,0000	211,8804
Бедренные кости	36	225,1944	0,0000	566,0000	168,6909
Ребра	36	521,0000	30,0000	906,0000	173,1264
Грудина	36	448,3333	161,0000	966,0000	155,7393
Лопатки	36	386,9444	64,0000	730,0000	171,9845
Ключицы	36	398,0556	52,0000	730,0000	171,2739

Согласно критерию Краскала–Уоллиса, связь между представленными выборками отсутствовала ($p>0,05$), что свидетельствует о выраженной гетерогенности костномозговой среды в рамках рассматриваемого метода.

Анатомические зоны в зависимости от частоты метастатического поражения расположились в следующем порядке (от большего к меньшему): кости таза ($n=30$), поясничные позвонки ($n=21$), грудные позвонки ($n=17$), ребра ($n=15$), бедренные кости ($n=11$), плечевые кости ($n=6$), грудина ($n=6$), лопатки ($n=6$), шейные позвонки ($n=3$), ключицы ($n=2$).

Статистический анализ показал отсутствие связи между группами показателей ИКД в очагах метаста-

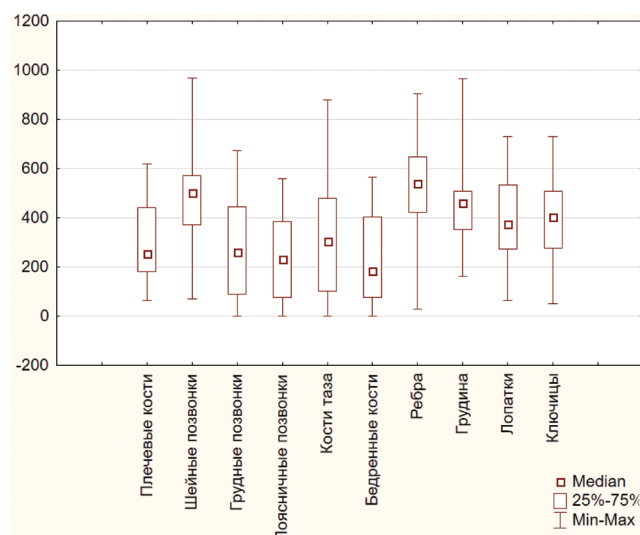


Рис. 1. Распределение нормальных показателей ИКД в зависимости от анатомической локализации ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Fig. 1. Distribution of normal ADC values depending on anatomical localization ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

тического поражения, объединенных в зависимости от анатомической локализации, ($p>0,05$). При аналогичном сравнении, но по принадлежности к первичной опухоли (т.е. очаги, обнаруженные у каждого отдельного пациента), было обнаружено еще большее межгрупповое отличие ($p>0,05$) (табл. 2, рис. 3). Показатели ИКД в очагах метастатического поражения оказались зависимы от морфологического типа первичной опухоли и значительно отличаются как от метастазов иной морфологической принадлежности (рис. 3), так и от нормальных показателей костного мозга ($p>0,05$; рис. 4). При сопоставлении диаграмм распределения показателей ИКД в очагах метастатического поражения в зависимости от анатомической локализации (рис. 2) и от морфологической принадлежности (рис. 3) становится ясно, что последнее обстоятельство вносит больший вклад в диагностический потенциал метода.

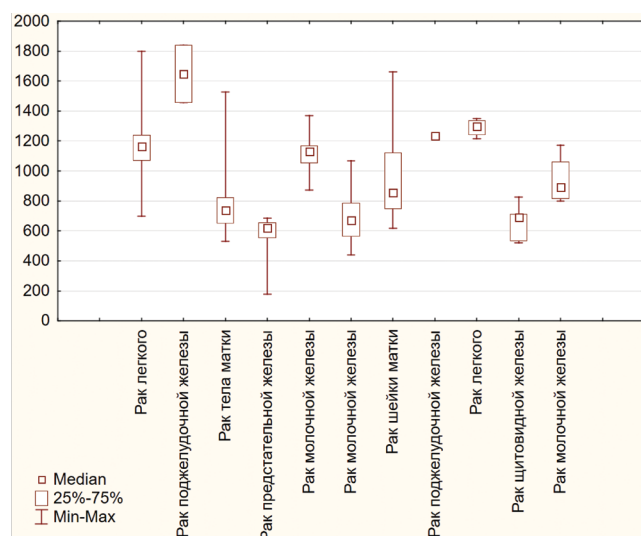


Рис. 2. Распределение показателей ИКД в очагах метастатического поражения в зависимости от анатомической локализации ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Fig. 2. Distribution of ADC values in the foci of metastatic lesion depending on anatomical localization ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Таблица 2

Распределение показателей ИКД в очагах метастатического поражения в зависимости от морфологической принадлежности ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Distribution of ADC values in the foci of metastatic lesion depending on morphological affiliation ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Группы наблюдений	Количество наблюдений	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
Рак легкого	29	1177,414	700,000	1800,000	212,5872
Рак поджелудочной железы	2	1649,000	1457,000	1841,000	271,5290
Рак тела матки	27	766,630	530,000	1526,000	202,6388
Рак предстательной железы	5	538,600	180,000	685,000	206,4032
Рак молочной железы	10	1119,700	874,000	1368,000	134,3321
Рак молочной железы	21	688,619	439,000	1066,000	154,7344
Рак поджелудочной железы	1	1237,000	1237,000	1237,000	
Рак молочной железы	4	938,750	798,000	1173,000	168,8715
Рак щитовидной железы	5	656,000	520,000	825,000	128,9166
Рак легкого	4	1290,000	1216,000	1349,000	59,0875
Рак шейки матки	9	955,000	616,000	1661,000	314,8444

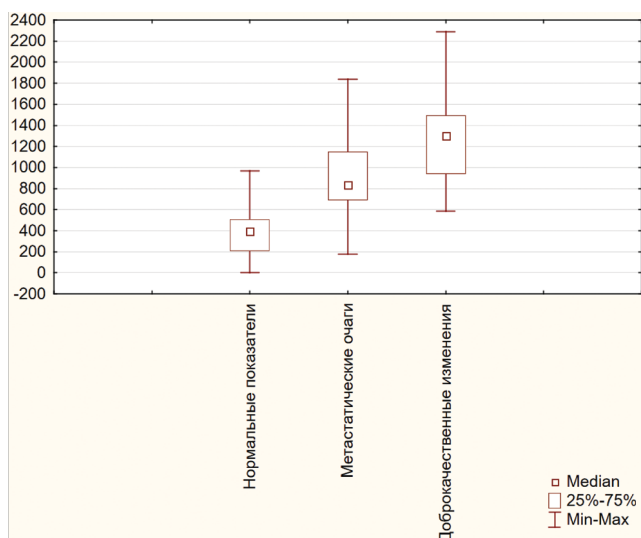


Рис. 3. Распределение показателей ИКД в очагах метастатического поражения в зависимости от морфологической принадлежности ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Fig. 3. Distribution of ADC values in the foci of metastatic lesion depending on morphological affiliation ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Среди очаговых изменений в костях, с которыми проводится дифференциальная диагностика, наиболее часто встречаются гемангиомы, грыжи Шморля, субхондральные кисты, переломы и различные проявления воспалительных и дегенеративных процессов. В настоящем исследовании все доброкачественные изменения были объединены в одну общую группу (табл. 3).

Таблица 3

Распределение показателей ИКД в очаговых доброкачественных изменениях ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Distribution of ADC values in focal benign changes ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Группы наблюдений	Количество наблюдений	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
Доброкачественные изменения	19	1246,211	586,0000	2290,000	461,1235

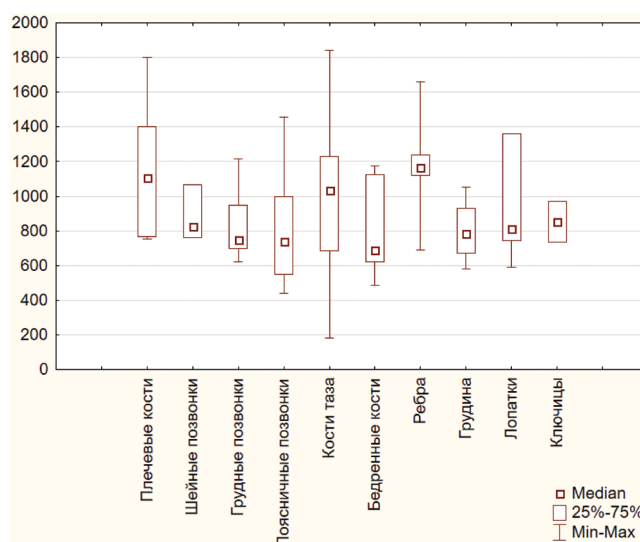


Рис. 4. Распределение показателей ИКД нормального костного мозга, очагов метастатического поражения и доброкачественных изменений ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Fig. 4 Distribution of ADC values of normal bone marrow, foci of metastatic lesions and benign changes ($\times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$)

Несмотря на значимые отличия ($p > 0,05$) групп показателей рассматриваемых процессов, существуют обширные зоны их пересечения (рис. 4), что существенно ограничивает диагностический потенциал изолированного применения метода. Однако уже на данном этапе можно сказать, что значения ИКД выше $1841 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ маловероятно соответствуют проявлениям метастатического процесса (до применения какого-либо лечения, т.к. в процессе лечебного патоморфоза значения будут изменяться в большую сторону), а значения в диапазоне $180-586 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, при условии истинного ограничения диффузии молекул воды (сочетание с повышенным сигналом на диффузионно-взвешенном изображении; данное условие касается всех обсуждаемых изменений) в отдельно взятом очаге, с меньшей вероятностью соответствуют доброкачественному процессу и с большей – метастатическому. Кроме этого, для дифференциальной диагностики могут быть полезны семиотические признаки доброкачественных процессов, поэтому следует помнить, что наиболее частыми локализациями внутрикостных гемангиом являются позвонки, субхондральные кисты, грыжи Шморля, причем проявления дегенеративных изменений располагаются вблизи суставных поверхностей, а переломы, как правило, имеют специфическую (линейную) форму поражения. Таким образом, в остальных локализациях диапазон абсолютных значений, характерных для метастатического поражения, может служить диагностическим ориентиром, в особенности, когда речь идет о значениях выше нормальных каждой из анатомических зон (табл. 1) и ниже $\sim 1850 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ для метастазов в общем.

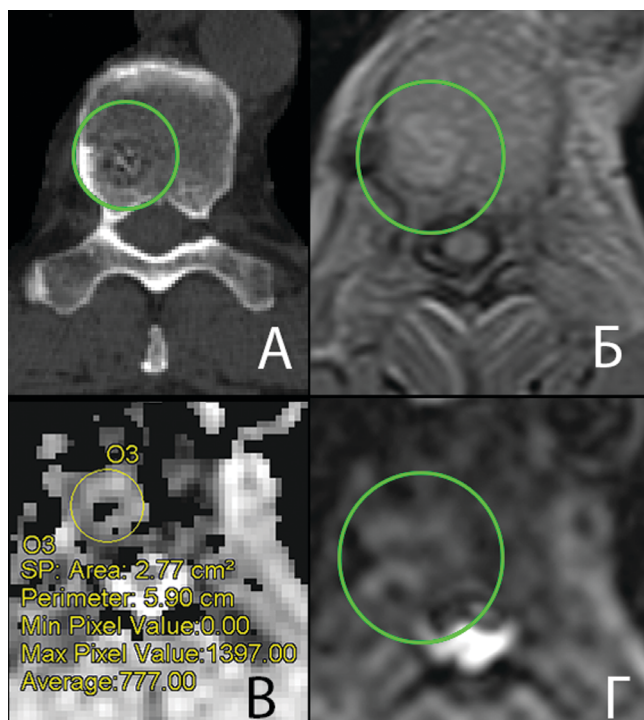


Рис. 5. Демонстрация клинического случая № 1. А. РКТ. В правых отделах тела позвонка Th12 зона мелкоячеистой перестройки с включениями жировой плотности – гемангиома. Б. МРТ, T₂-ВИ. Гиперинтенсивный сигнал в проекции того же образования – высокое содержание жировой ткани в структуре образования, что характерно для гемангиом.

В. МРТ, ИКД-карта. Минимальные значения – 0×10^{-6} мм²/с, вероятно, обусловлены наличием уплотненных костных trabeculae в структуре образования, максимальные значения – 1397×10^{-6} мм²/с, усредненное значение – 777×10^{-6} мм²/с. Г. МРТ, ДВИ.

Fig. 5. Demonstration of clinical case No. 1. A. CT. In the right parts of the vertebral body Th12, a zone of small-cell rearrangement with inclusions of fat density – hemangioma. Б. MRI, T₂-WI. A hyperintensive signal in the projection of the same formation – high content of adipose tissue in the structure of the formation, which is characteristic of hemangiomas. B. MRI, ADC-map. The minimum values are $0 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, probably due to the presence of thickened bone trabeculae in the structure of the formation, the maximum values are $1397 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, the average value is $777 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$. G. MRI, DWI. Weakly hyperintensive signal in the projection of the same formation

С целью исключения влияния вышепоказанной гетерогенности костномозговой среды было рассчитано отношение значений каждого из метастатических (ИКДм) и доброкачественных (ИКДд) очаговых образований к нормальным показателям (ИКДн) в каждой из локализаций (табл. 4). Данный подход позволил повысить специфичность (в данном случае речь идет о количестве метастатических очагов, значения которых не входили в диапазон, характерный для доброкачественных изменений) с 15 % (13 очагов) до 19 % (16 очагов). Доброкачественные изменения находились в диапазоне значений от $1,5$ до $28,7 \times 10^{-6}$ мм²/с, метастатические – в диапазоне от $0,5$ до 764×10^{-6} мм²/с (высокие значения обусловлены встречающимися околонулевыми значениями ИКД в неизменном костном мозге; табл. 4).

Таким образом, изолированное применение ДВИ+ИКД в дифференциальной диагностике для метастазов в целом по-прежнему имеет существенные ограничения, однако в совокупности с последовательностями, отражающими включения жировой ткани, дает высокие показатели чувствительности и специфичности – 82 и 80 % соответственно (по данным Ricardo Donners et al) [12]. Оценка данного критерия может производиться качественно, в первую очередь, с помощью Т1-взвешенных изображений (возможно дополнение противофазными

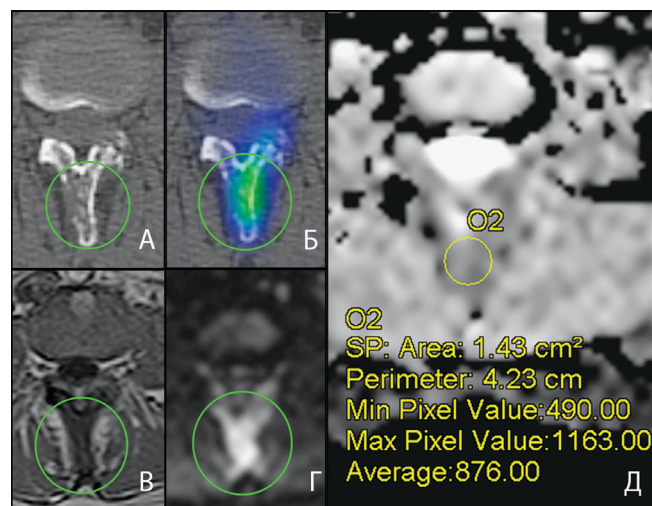


Рис. 6. Демонстрация клинического случая № 2. А. РКТ. В остистом отростке позвонка L3 зона литической деструкции, сопровождающаяся разрушением прилежащего кортикального слоя – метастаз рака молочной железы. Б. ОФЭКТ/КТ. Реактивно-повышенное накопление остеотропного радиофармпрепарата в неразрушенных тканях остистого отростка. В. МРТ, T₁. Гипоинтенсивный сигнал в области вышеупомянутой зоны деструкции (за счет преобладания солидного компонента в структуре образования). Г. МРТ, ДВИ. Гиперинтенсивный сигнал в той же области – ограничение диффузии молекул воды. Д. МРТ, ИКД-карта. Минимальные значения – $490 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, максимальные значения – $1163 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$, усредненное значение – $876 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Fig. 6. Demonstration of clinical case No. 2. А. CT. In the spinous process of the L3 vertebra there is a zone of lytic destruction, accompanied by the destruction of the adjacent cortical layer – metastasis of breast cancer.

B. SPECT/CT. Reactive-increased accumulation of osteotropic radiopharmaceutical in non-destroyed tissues of the spinous process. B. MRI, T₁-WI. Hypointensive signal in the area of the above-mentioned destruction zone (due to the predominance of a solid component in the structure of education). Г. MRI, DWI. A hyperintensive signal in the same region is a restriction of the diffusion of water molecules. Д. MRI, ADC-map. The minimum values are $490 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, the maximum values are $1163 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, the average value is $876 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Таблица 4

Распределение относительных показателей ИКД в очагах метастатического поражения и доброкачественных изменений
Distribution of relative ADC values in the foci of metastatic lesions and benign changes

Группы наблюдений	Количество наблюдений	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
ИКДм/ИКДн	117	27,61860	0,486486	764,0000	110,3174
ИКДд/ИКДн	19	7,11223	1,485075	28,6923	7,2571

изображениями) и количественно, например, с помощью последовательности mDixon quant. Сферой применения последних в контексте данного исследования являются, преимущественно, гемангиомы с преобладанием сосудистого компонента, которые могут имитировать метастатическое поражение. Содержание фракций жира менее 20 % в сочетании с повышенным сигналом на ДВИ и значениями ИКД менее $1100 \times 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$ являются надежными критериями метастатического поражения. Вышесказанное подтверждается и в рамках настоящей статьи (рис. 5, 6), так как все доброкачественные образования, попадающие в диапазон значений ИКД, характерных для метастатического поражения, имели гиперинтенсивный сигнал на T₂-ВИ, что свидетельствовало в пользу преобладания жировой ткани в структуре образований (характерно для внутрикостных гемангиом). Особой категорией образований, вызывающих сложности в дифференциальной диагностике, являются атипичные гемангиомы.

имитирующие метастазы, однако оценка показателей ИКД может помочь в разграничении данных процессов. Так, по данным Jibin Cao et al, показатели ИКД в атипичных гемангиомах достоверно выше, чем в очагах метастатического поражения – $(1,14 \pm 0,28) \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ против $(0,70 \pm 0,12) \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно [13].

Заключение

Ранняя диагностика метастатического поражения костей скелета остается сложной задачей, и ни один из рентгенологических и радионуклидных методов не имеет абсолютную чувствительность и специфичность, включая гибридные методы, такие как ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ (наиболее распространенные). Выявленные семиотические признаки всегда следует рассматривать, как комплекс вероятностных характеристик, имеющих ту и иную специфичность. Чем больше таких характеристик имеется в арсенале специалиста, тем ближе рентгенорадиологический диагноз к морфологическому. Не является исключением и обсуждаемая в рамках данной статьи методика.

Данное исследование показало, что знание диапазона референсных показателей ИКД для неизменно-го костного мозга и аномалий различного генеза имеет важное значение в дифференциальной диагностике. Разграничение скелета на отдельные анатомические зоны, вероятно, позволяет повысить эффективность изолированного применения методики, когда речь идет о абсолютных значениях. Морфологическая принадлежность метастатических очагов имеет важное значение в формировании показателей ИКД, нежели костномозговое микроокружение, в пользу этого также свидетельствует низкая эффективность применения относительных величин.

Протоколирование и создание более обширных баз данных значений ИКД для патологических и неизменных тканей (для различных групп пациентов в зависимости от возраста, пола, сопутствующих заболеваний и т.д.) может существенно повысить эффективность первичной диагностики. Возможно, данная задача лежит в сфере искусственного интеллекта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES:

1. Coleman R.E. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. Clin Cancer Res. 2006;12;20:6243–6269.
2. Davila D., Antoniou A., Chaudhry M.A. Evaluation of Osseous Metastasis in Bone Scintigraphy. Semin. Nucl. Med. 2015;45;1:3–15.
3. Umer M., et al. Skeletal Metastasis in Renal Cell Carcinoma: a Review. Ann. Med. Surg. (Lond). 2018;27:9–16.
4. Hagiwara M., et al. The Impact of Bone Metastases and Skeletal-Related Events on Healthcare Costs in Prostate Cancer Patients Receiving Hormonal Therapy. Community Oncol. 2011;11;8:508–515.
5. Barlev A. Payer Costs for Inpatient Treatment of Pathologic Fracture, Surgery to Bone, and Spinal Cord Compression among Patients with Multiple Myeloma or Bone Metastasis Secondary to Prostate or Breast Cancer. J. Manag. Care Pharm. 2010;16;9:693–702.
6. Cook G.J., Houston S., Rubens R., Maisey M.N., Fogelman I. Detection of Bone Metastases in Breast Cancer by 18FDG PET: Differing Metabolic Activity in Osteoblastic and osteolytic Lesions. J. Clin. Oncol. 1998;16;10:3375–3379.
7. Кочергина Н.В., Прохоров С.Н., Блудов А.Б., Рыжков А.Д., Федорова А.В., Спирина О.Г. Эффективность МРТ в уточнении наличия метастазов в кости при спорном результате ОФЭКТ/КТ // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020. Т.3, № 3. С. 93–100. [Kochergina N.V., Prokhorov S.N., Bludov A.B., Ryzhkov A.D., Fedorova A.V., Spirina O.G. The Effectiveness of MRI in Determining the Presence of Bone Metastases in a Controversial Result of SPECT/CT. *Onkologicheskii Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya* = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3;3:93–100 (In Russ.)].
8. Сергеев Н.И. Мультипараметрическая МРТ в диагностике метастатического поражения костных структур // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. 2015. Т.15, № 1. [Sergeyev N.I. Multiparametric MRI in the Diagnosis of Metastatic Lesion of Bone Structures. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra Rentgenoradiologii MZ Rossii*. 2015;15;1 (In Russ.)].
9. Прохоров С.Н., Кочергина Н.В., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б. Сравнение эффективности остеосцинтиграфии, рентгенографии, ОФЭКТ/КТ и МРТ в диагностике метастазов солидных опухолей различной природы в костях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т.67, № 6. С. 74–78. [Prokhorov S.N., Kochergina N.V., Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Bludov A.B. Comparison of Bone Scan, X-RAY, SPECT/CT and MRI in the Diagnosis of Bone Metastases in Solid Tumors. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67;6:74–78 (In Russ.)].
10. Nakanishi K., Tanaka J., Nakaya Y., Maeda N., Sakamoto A., Nakayama A., Satomura H., Sakai M., Konishi K., Yamamoto Y., Nagahara A., Nishimura K., Takenaka S., Tomiyama N. Whole-Body MRI: Detecting Bone Metastases from Prostate Cancer. Jpn. J. Radiol. 2022;40;3:229–244.
11. Jacobs M.A., Macura K.J., Zaheer A., Antonarakis E.S., Stearns V., Wolff A.C., Feiweier T., Kamel I.R., Wahl R.L., Pan L. Multiparametric Whole-Body MRI with Diffusion-Weighted Imaging and ADC Mapping for the Identification of Visceral and Osseous Metastases From Solid Tumors. Acad. Radiol. 2018;25;11:1405–1414.
12. Donners R., Figueiredo I., Tunariu N., Blackledge M., Koh D.M., de la Maza MLDF, Chandran K., de Bono J.S., Fotiadis N. Multiparametric Bone MRI Can Improve CT-Guided Bone Biopsy Target Selection in Cancer Patients and Increase Diagnostic Yield and Feasibility of Next-Generation Tumour Sequencing. Eur. Radiol. 2022;32;7:4647–4656.
13. Cao J., Gao S., Zhang C., et al. Differentiating Atypical Hemangiomas and Vertebral Metastases: a Field-of-View (FOV) and FOCUS Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Diffusion-Weighted Imaging (DWI) Study. Eur. Spine J. 2020;29:3187–3193.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.

О.В. Грибова, Ж.А. Старцева, Е.Л. Чойнзонов, В.А. Новиков, А.И. Рябова, В.И. Штин

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЛОТНОИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

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

Контактное лицо: Ольга Вячеславовна Грибова, e-mail: gribova79@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка эффективности комбинированного лечения больных раком слюнных желез с применением нейтронной терапии.
Материал и методы: В исследование включены 130 больных раком слюнных желез, которым проводилось комбинированное лечение с послеоперационным курсом нейтронной или стандартной фотонной лучевой терапии. Нейтронная терапия проводилась на циклотроне У-120. Средняя энергия быстрых нейтронов 6,3 МэВ.
Результаты: Было отмечено значимое снижение частоты рецидивов в группе больных, получивших послеоперационный курс НТ по сравнению с группой контроля (21,1 % против 45 %, $p < 0,05$). Пятилетняя общая выживаемость в группе исследования составила $73,8 \pm 9,5$ %, в контрольной группе – $43,2 \pm 9,4$ % ($p < 0,05$). Показатели пятилетней безрецидивной выживаемости в основной группе составили $65,6 \pm 7,5$ %, в контрольной группе – $34,8 \pm 9,1$ % ($p < 0,05$). Эритема кожи в области облучения наблюдалась у 60 % больных основной группы и у 25 % пациентов контрольной группы. Частота атрофии кожи и фиброз подкожной клетчатки в группе исследования составила 34,4 %, в группе контроля – 20 % ($p > 0,05$).
Заключение: Таким образом, исследование подтвердило высокую эффективность терапии быстрыми нейтронами в отношении злокачественных опухолей слюнных желез. Нейтронная терапия не вызывает серьезных осложнений, способствует увеличению продолжительности жизни больных, а также снижению количества рецидивов после комбинированного лечения в сравнении со стандартными методами лечения.

Ключевые слова: рак слюнных желез, нейтронная терапия, комбинированное лечение, быстрые нейтроны

Для цитирования: Грибова О.В., Старцева Ж.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Рябова А.И., Штин В.И. Комбинированное лечение больных раком слюнных желез с применением плотноионизирующего излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 86–91. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-86-91

O.V. Gribova, Zh.A. Startseva, E.L. Choyznzonov, V.A. Novikov, A.I. Ryabova, V.I. Shtin

Combined Treatment of Salivary Gland Cancer Patients with the Use of High-Let Radiation

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Contact person: O.V. Gribova, e-mail: gribova79@mail.ru

ABSTRACT

The purpose: To evaluate the efficiency of combined treatment of patients with salivary gland cancer using neutron therapy.
Material and methods: The study included 130 patients with salivary gland cancer who underwent combined treatment with adjuvant neutron or standard photon radiotherapy. Neutron therapy was performed on a cyclotron U-120. The average energy of fast neutrons was 6.3 MeV.
Results: There was observed a significant decrease in the frequency of relapses in the group of patients who received a postoperative course of NT compared with the control group (21.1 % vs. 45 %, $p < 0.05$). The five-year overall survival in the study group was 73.8 ± 9.5 %, in the control group – 43.2 ± 9.4 % ($p < 0.05$). The value of five-year relapse-free survival in the study group was 65.6 ± 7.5 %, in the control group – 34.8 ± 9.1 % ($p < 0.05$). Erythema of the skin in the irradiation area (grade I) was the most frequent type of local acute radiation reaction and was observed in 60 % of patients in the study group and in 25 % of patients in the control group. The most frequent late complication in both groups of patients was skin atrophy and subcutaneous fibrosis (grade I on the RTOG/EORTC scale). In the study group, this indicator was 34.4 %, in the control group – 20 % ($p > 0.05$).
Conclusion: Thus, the study confirmed the high effectiveness of fast neutron therapy against malignant tumors of the salivary glands. Neutron therapy does not cause serious complications, encourages to increase of patients life expectancy and to decrease the number of relapses after combined treatment in comparison with standard methods of treatment.

Keywords: salivary gland cancer; neutron therapy; combined treatment; fast neutrons

For citation: Gribova OV, Startseva ZhA, Choyznzonov EL, Novikov VA, Ryabova AI, Shtin VI. Combined Treatment of Salivary Gland Cancer Patients with the Use of High-Let Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):86–91. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-86-91

Введение

Злокачественные опухоли слюнных желез встречаются достаточно редко (0,6–1,4 на 100 тыс.), исходят из больших и малых слюнных желез, а также имеют разнообразную гистологическую структуру, включающую более 30 подтипов [1].

Стандартным подходом к лечению является радикальное удаление опухоли с последующей лучевой или химиолучевой терапией. Однако подходы к лечению зависят от множества факторов, влияющих на прогноз заболевания. К таким факторам относят: наличие или отсутствие перинеуральной и периваскулярной инвазии, распространение опухоли за пределы капсулы, морфологический тип опухоли, распространенность, а также степень дифференцировки.

Ввиду высокой радиорезистентности опухолей слюнных желез к лучевой терапии, некоторые авторы не отметили вклада лучевой терапии в улучшение отдаленных результатов лечения.

Необходимо отметить, что злокачественные опухоли слюнных желез были одной из первых моделей, на которых более полувека назад изучалась эффективность терапии быстрыми нейтронами. Авторы в результате клинических исследований определили, что многие местнораспространенные опухоли головы и шеи имели лучший ответ опухоли по сравнению со стандартной лучевой терапией без выраженных побочных эффектов со стороны нормальных тканей [2].

Среди радиобиологических преимуществ плотноионизирующего излучения наиболее весомыми являются следующие: сравнительно более высокое значение линейной передачи энергии (ЛПЭ) нейтронной терапии вызывает двунитевые разрывы ДНК, которые репарируются в меньшей степени по сравнению с редкоионизирующим излучением; кислородный эффект менее выражен; нивелировка различий в радиочувствительности отдельных стадий клеточного цикла. За несколько десятилетий исследований был выделен ряд локализаций, для которых нейтронная терапия использовалась наиболее успешно [3].

Томский НИИ онкологии стал первым центром в России, в котором на базе НИИ ядерной физики при Томском политехническом институте начали изучать влияние нейтронной терапии на результаты лечения больных с различными локализациями опухолевого процесса. Следующий научный центр, в котором нейтронная терапия начала осуществляться с 1985 г., стал Медицинский радиологический научный центр РАМН (Обнинск). И в 1999 г. к отечественным исследованиям присоединились специалисты Центра нейтронной терапии в городе Снежинск Челябинской области. Усилиями трех научных институтов было проведено лечение больных злокачественными новообразованиями головы и шеи, молочной железы, саркомами мягких тканей, остеогенными саркомами [4–7].

Несмотря на то, что в мире накоплен значительный опыт лечения больных с помощью нейтронной терапии, ряд вопросов остается открытым. В настоящее время в НИИ онкологии продолжают исследования по изучению применения нейтронной терапии в комбинированном лечении отдельных локализаций, в то время как мировой опыт основывается на использовании плотноионизирующего излучения у пациентов с нерезектабельными опухолями.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности комбинированного лечения больных раком слюнных желез с применением нейтронной терапии.

Материал и методы

Основная группа

В исследование были включены больные раком больших слюнных желез ($n=90$). Медиана возраста больных – 56 лет. Самой частой локализацией злокачественных опухолей была околоушная слюнная железа – в 78,9 %. Среди гистологических вариантов опухоли преобладали аденокарциномы (26,7 %), мукоэпидермоидный (23,3 %) и аденокистозный рак (15,5 %). По местной распространенности опухолевого процесса преобладали T₃ и T₄ стадии (72,2 %). Регионарные метастазы диагностированы в 32,2 % случаев.

На первом этапе всем больным проводилось оперативное вмешательство в объеме паротидэктомии или стандартных операций в объеме удаления пораженной железы, при необходимости выполнялось фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи.

У 21 больных раком околоушной слюнной железы было проведено хирургическое лечение в объеме паротидэктомии с резекцией ствола и ветвей лицевого нерва. Больным, у которых лицевой нерв не вовлекался в опухолевый процесс, была выполнена органосохраняющая операция с выделением основного ствола и препаровкой ветвей лицевого нерва ($n=44$). Пациентам со злокачественными новообразованиями подчелюстной, подъязычной слюнных желез выполнялись стандартные оперативные вмешательства в объеме удаления пораженной железы ($n=25$). Больным с диагностированными метастазами в регионарные лимфатические узлы шеи или подозрении на метастатическое поражение последних выполнялось фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи.

В послеоперационном периоде после полного заживления раны больным основной группы проводилась нейтронно-фотонная лучевая терапия на циклотроне У-120 НИИ ядерной физики при Томском национальном исследовательском политехническом университете. Разовая очаговая доза быстрых нейтронов составляла 1,6–2,4 Гр, суммарная очаговая доза – 6,4–7,2 Гр, что по изоэффекту составляло 28–38 Гр в пересчете на стандартный курс лучевой терапии. Облучение осуществлялось статическим пучком с 1–2 полей. Нейтронная терапия дополнялась стандартной гамма-терапией до курсовой очаговой дозы 50–60 Гр с учетом факторов прогноза (стадия, гистология, вовлеченность лицевого нерва и т.д.).

Контрольная группа

Контрольную группу составили больные раком слюнных желез ($n=40$). Медиана возраста больных – 53 лет. Среди гистологических вариантов опухоли преобладали мукоэпидермоидный рак (35 %) и аденокарциномы (32,5 %). Самой частой локализацией злокачественных опухолей была околоушная слюнная железа (82,5 %). По местной распространенности опухолевого процесса преобладали T₃ стадии – 65 %, а метастазы в лимфоузлы шеи диагностированы у 50 % больных.

При комбинированном лечении больным на первом этапе выполнялись оперативные вмешательства, аналогичные таковым в основной группе. Основным отличием между группой исследования и группой контроля был вид ионизирующего излучения, который применялся для лечения пациентов в адъювантном режиме. В группе контроля пациентам после заживления послеоперационной раны проводился курс стандартной гамма-терапии на аппарате ТераТрон до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр.

Исследуемые группы больных раком слюнных желез были репрезентативны по основным клинко-морфологическим параметрам.

Результаты

Общая пятилетняя выживаемость в основной группе составила $73,8 \pm 9,5$ %, в группе контроля – $43,2 \pm 9,4$ % (рис. 1). Разница статистически значима ($p < 0,05$).

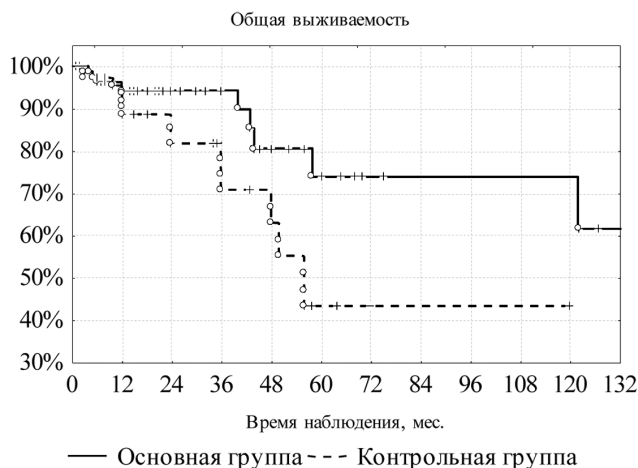


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Fig. 1. Overall survival of patients with salivary gland cancer after combined treatment

Показатели безрецидивной выживаемости в основной группе составили $65,6 \pm 7,5$ %, в контрольной группе составили $34,8 \pm 9,1$ % (рис. 2). Разница статистически значима ($p < 0,05$).



Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Fig. 2. Relapse-free survival of patients with salivary gland cancer after combined treatment

У больных основной группы после комбинированного лечения с послеоперационным курсом НТ рецидивы опухоли развивались у 19 больных (21,1 %) – на первом году наблюдения – в 11 случаях, на втором году – в пяти случаях и по одному случаю – на третьем, четвертом и пятом годах наблюдения. У больных контрольной группы количество рецидивов составило 18 (45 %) – 8 случаев на первом году наблюдения, 6 случаев на втором году, по два случая на третьем и четвертом годах (рис. 3). Раз-

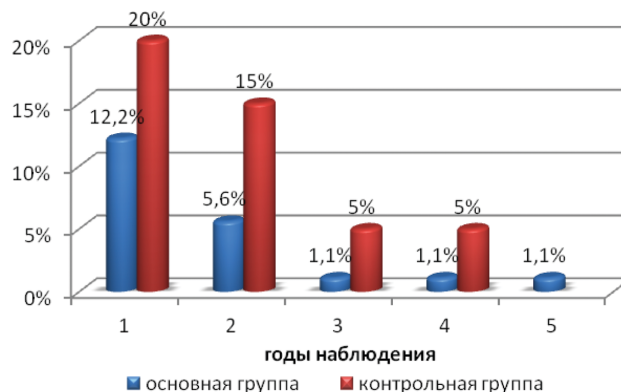


Рис. 3. Динамика появления рецидивов у больных ЗНО слюнных желез после комбинированного лечения

Fig.3. Frequency of recurrence in patients with salivary gland cancer after combined treatment

ница между общим количеством рецидивов в группах статистически достоверна ($p < 0,05$).

Осложнения

Особенности распределения дозы быстрых нейтронов определяют характер местных лучевых реакций, самыми частым проявлением которых являются эпидермиты. Так, частота эпидермитов в основной группе составила 65,6 %, в группе контроля – 30 % (рис. 4). Разница статистически достоверна ($p = 0,022$). Первая степень лучевого дерматита выявлена у 60 % пациентов основной группы, вторая степень – у 5,6 %, отсутствие лучевых реакций в основной группе зарегистрировано у 34,4 % больных. В группе контроля также самым частым видом острых лучевых реакций был эпидермит первой степени, который проявился в виде эритемы кожи на полях облучения, частота его составила 25 %. Вторая степень лучевого дерматита выявлена у 5 % больных группы контроля, кожные реакции полностью отсутствовали у 70 % больных.



Рис. 4. Частота и характер местных лучевых реакций кожи на полях облучения у больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Примечание: * – разница между группами статистически достоверна ($p < 0,05$)

Fig. 4. Frequency and type of local radiation reactions of the skin in patients with salivary gland cancer after combined treatment

Note: * – the difference between the groups is statistically significant ($p < 0,05$)

При анализе данных о поздних лучевых повреждениях кожи и подкожной клетчатке не было зарегистрировано статистической разницы в частоте осложнений меж-

ду группами (рис. 5). В основной группе поздние лучевые осложнения наблюдались у 42,2 %, в контрольной – у 20 % ($p=0,056$). Первая степень поздних осложнений в группе исследования установлена у 34,4 % больных, вторая степень наблюдалась у 7,8 % больных. В группе контроля у 20 % пациентов была зарегистрирована первая степень поздних постлучевых осложнений.



Рис. 5. Частота и характер поздних лучевых повреждений кожи и подкожной клетчатки у больных раком слюнных желез после комбинированного лечения

Fig. 5. Frequency and type of late radiation damage to the skin and subcutaneous tissue in patients with salivary gland cancer after combined treatment

Местные лучевые реакции со стороны слизистых проявлялись эпителиитами полости рта, фарингитами. В группе контроля частота эпителиитов I–II степени составила 20 %. В основной группе частота осложнений со стороны слизистых была несколько ниже и составила 16,7 %.

Симптомы общей лучевой реакции, включая слабость, головокружение, тошноту, наблюдались у 26 больных (28,8 %) основной группы и у 7 больных (17,5 %) контрольной группы. Различия статистически не значимы ($p=0,1943$). Как правило, симптомы умеренной степени выраженности нарастают в течение нескольких часов после проведения сеанса нейтронной терапии, купировались медикаментозно назначением симптоматической терапии и не приводили к перерыву в лечении.

Обсуждение

Лучевая терапия является неотъемлемой частью комбинированного лечения больных с местнораспространенными злокачественными опухолями слюнных желез. Объем облучения, суммарные очаговые дозы, а также эффективность лечения находятся в прямой зависимости от различных клиничко-морфологических факторов, влияющих на прогноз течения заболевания [8, 9]. Комбинированный метод лечения с послеоперационной фотонной лучевой терапией обеспечивает пятилетнюю продолжительность жизни у 50–85 % больных раком слюнных желез в зависимости от стадии, морфологического типа, а также локализации опухоли.

Роль послеоперационной лучевой терапии как фактора локорегионарного контроля опухолей слюнных желез основана на ретроспективных исследованиях. Невысокая частота этих опухолей затрудняет проведение проспективных рандомизированных исследований. Тем не менее, все исследования со значительным числом пациентов показали положительное влияние послеоперационной лучевой терапии на отдаленные результаты [10, 11].

К такому же выводу пришли J. Safdieh et al, которые провели анализ данных 4068 пациентов со злокачественными опухолями больших слюнных желез из National Cancer Data Base (NCDB) [12]. A. Lee et al [13] проанализировали 1784 случая аденокистозного рака слюнных желез из NCDB и пришли к выводу, что адъювантный курс лучевой терапии улучшает показатели выживаемости даже у пациентов с ранней стадией заболевания.

В исследовании J.Y. Jang et al показано, что пятилетняя выживаемость при стадиях T₁₋₂ опухолевого процесса достигает 93,2 %. При этом авторы отмечают, что сочетание операции с последующим курсом лучевой или химиолучевой терапии улучшило показатели выживаемости в сравнении с группой больных, которым было проведено только хирургическое лечение [14].

S. Cheraghloo et al провели ретроспективное исследование и пришли к выводу, что адъювантная лучевая терапия связана с улучшением показателей выживаемости пациентов с неблагоприятными признаками, независимо от стадии, а добавление химиотерапии к адъювантному лечению не привело к улучшению отдаленных результатов лечения [15].

Большая часть злокачественных опухолей слюнных желез имеет низкую чувствительность к ионизирующему излучению. В этой связи не все авторы подтвердили эффективность добавления лучевой терапии к оперативному лечению.

Так, Meyers M. и Kokemuller H. et al [16, 17] не смогли подтвердить эффективность стандартной лучевой терапии в комбинированном лечении больных злокачественными опухолями слюнных желез. В группе больных, получивших адъювантный курс лучевой терапии, по данным авторов, не отмечалось увеличения выживаемости, при этом увеличился риск смерти больных.

Перспективным направлением, позволяющим преодолеть радиорезистентность опухолей, является нейтронная терапия.

В 1987 г. M. Catterall et al впервые представили результаты лечения 65 больных с нерезектабельными опухолями слюнных желез, которым проводилась терапия быстрыми нейтронами. Локальный контроль и 5-летняя выживаемость составили 72 и 50 % соответственно [2]. В двух исследованиях проводилось сравнение эффективности нейтронной и стандартной фотонной и/или электронной лучевой терапии в лечении нерезектабельных опухолей слюнных желез. Исследования K.L. Lindsley и P.E. Huber et al продемонстрировали статистически значимую разницу в локально-региональном контроле (56 % против 17 % и 75 % против 32 % соответственно) [18, 19]. Анализ осложнений показал, что тризм после лечения возникал у 56 %, острый мукозит и ксеростомия возникали примерно у 88 % и 89 % пациентов соответственно, а остеорадионекроз был зарегистрирован у 5,7 % пациентов [20].

Необходимо отметить, что все публикации, посвященные лечению больных опухолями слюнных желез с применением нейтронной терапии, касаются исключительно лечения нерезектабельных опухолей, в то время как в НИИ онкологии накоплен клинический опыт по комбинированному лечению пациентов с использованием высокоионизирующего излучения в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании общая выживаемость за пятилетний период наблюдения в группе пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась нейтронная терапия, составила 73,8 %, безрецидивная – 65,6 %, что значительно превысило показатели в контрольной груп-

пе. При этом большая часть пациентов имела местно-распространенный процесс (72,2 % в основной группе и 82,5 % в группе контроля). Количество и характер осложнений сравним с данными мировых исследований, при этом ни у одного пациента не было зафиксировано острых и поздних лучевых повреждений 4-ой степени.

Заключение

Результаты данного исследования позволяют заключить, что применение нейтронной терапии у больных раком слюнных желез в послеоперационном периоде

снижает количество рецидивов и увеличивает продолжительность жизни в сравнении со стандартным подходом к лечению.

Анализ осложнений после проведения лучевой терапии быстрыми нейтронами показал более выраженное воздействие плотнoионизирующего излучения на нормальные ткани в целом, однако стандартные методы профилактики и лечения, а также разработанные в НИИ онкологии, помогают в короткие сроки купировать острые лучевые реакции и предотвращать их дальнейшее развитие.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. El-Naggar A.K. Tumours of Salivary Glands // WHO Classification of Head and Neck Tumours. Ed. El-Naggar A.K., JKC C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. Lyon, France: WHO Press, 2017. P. 159–202.
2. Catterall M., Errington R.D. The Implications of Improved Treatment of Malignant Salivary Gland Tumors by Fast Neutron Radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987. No. 13. P. 1313–1318. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90222-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90222-7)
3. Goodhead D.T. Neutrons Are Forever! Historical Perspectives // Int. J. Radiat. Biol. 2019. V.95, No. 7. P. 957–984. doi: 10.1080/09553002.2019.1569782.
4. Мардынский Ю.С., Сысоев А.С., Гулидов И.А. Технологические проблемы использования исследовательских реакторов на быстрых нейтронах для лучевой терапии больных злокачественными опухолями // Вестник рентгенологии и радиологии. 1997. № 4. С. 26–29.
5. Кандакова Е.Ю., Важенни А.В., Кузнецова А.И., Важенни И.А., Панышин Г.А., Цалланова З.С. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2014. № 14-4. С. 7.
6. Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Лисин В.А. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных с местными рецидивами рака молочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019. Т.2, № 1. С. 27–32. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32>.
7. Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., Новиков В.А., Старцева Ж.А. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи. М.: Российская академия наук, 2021. С. 328.
8. Von der Grün J., Winkelmann R., Rödel F., Balster S., Neumayer T., Ghanaati S., et al. Patterns of Care, Toxicity and Outcome in the Treatment of Salivary Gland Carcinomas: Long-Term Experience from a Tertiary Cancer Center // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2021. V.278, No. 11. P. 4411–4421. doi:10.1007/s00405-021-06652-5.
9. Freitag V., Lettmaier S., Semrau S., Hecht M., Mantsopoulos K., Müller S.K., et al. High-Grade Salivary Gland Cancer: Is Surgery Followed by Radiotherapy an Adequate Treatment to Reach Tumor Control? Results from a Tertiary Referral Centre Focussing on Incidence and Management of Distant Metastases // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2022. V.279, No. 5. P. 2553–2563. doi: 10.1007/s00405-021-07024-9.
10. Mahmood U., Koshy M., Goloubeva O., Suntharalingam M. Adjuvant Radiation Therapy for High-Grade and/or Locally Advanced Major Salivary Gland Tumors // Arch. Otolaryngol Head Neck. Surgery. 2011. No. 137. P. 1025–1030. doi: 10.1001/archoto.2011.158.
11. Terhaard C.H.J., Lubsen H., Van der Tweel I., Hilgers F.J.M., Eijkenboom W.M.H., Marres H.A.M., et al. Salivary Gland Carcinoma: Independent Prognostic Factors for Locoregional Control, Distant Metastases, and Overall Survival: Results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group // Head Neck. 2004. No. 26. P. 681–693. doi: 10.1002/hed.10400.
12. Safdieh J., Givi B., Osborn V., Lederman A., Schwartz D., Schreiber D. Impact of Adjuvant Radiotherapy for Malignant Salivary Gland Tumors // Otolaryngol Head Neck Surg. 2017. No. 157. P. 988–994. <https://doi.org/10.1177/0194599817717661>
13. Lee A., Givi B., Osborn V.W., Schwartz D., Schreiber D. Patterns of Care and Survival of Adjuvant Radiation for Major Salivary Adenoid Cystic Carcinoma // Laryngoscope. 2017. No. 127. P. 2057–2062. <https://doi.org/10.1002/lary.26516>.
14. Jang J.Y., Choi N., Ko Y.H., Chung M.K., Son Y.I., Baek C.H., et al. Treatment Outcomes in Metastatic and Localized High-Grade Salivary Gland Cancer: High Chance of Cure with Surgery and Post-Operative Radiation in T1-2 N0 High-Grade Salivary Gland Cancer // BMC Cancer. 2018. V.18, No. 1. P. 672. doi: 10.1186/s12885-018-4578-0.
15. Cheraghlou S., Kuo P., Mehra S., Agogo G.O., Bhatia A., Husain Z.A., et al. Adjuvant Therapy in Major Salivary Gland Cancers: Analysis of 8580 Patients in the National Cancer Database // Head Neck. 2018. V.40, No. 7. P. 1343–1355. doi: 10.1002/hed.24984.
16. Meyers M., Granger B., Herman P., Janot F., Garrel R., Fakhry N., et al. Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma: A Prospective Multicenter Refcor Study of 95 Cases // Eur. Ann. Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016. V.133, No. 1. P. 13–17. doi: 10.1016/j.anorl.2015.09.009.
17. Kokemueller H., Eckardt A., Brachvogel P., Hausamen J.E. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck—a 20 Years Experience // Int. J. Oral. Maxillofac Surg. 2004. V.33, No. 1. P. 25–31. doi: 10.1054/ijom.2003.0448.
18. Lindsley K.L., Cho P., Stelzer K.J., et al. Clinical Trials of Neutron Radiotherapy in the United States // Bull. Cancer Radiother. 1996. V.83, Suppl. P. 78s–86s. [https://doi.org/10.1016/0924-4212\(96\)84889-4](https://doi.org/10.1016/0924-4212(96)84889-4)
19. Huber P.E., Debus J., Latz D., et al. Radiotherapy for Advanced Adenoid Cystic Carcinoma: Neutrons, Photons or Mixed Beam? // Radiother Oncol. 2001. No. 59. P. 161–167. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00273-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00273-5)
20. Davis C., Sikes J., Namaranian P., Laramore G., Dillon J.K. Neutron Beam Radiation Therapy: an Overview of Treatment and Oral Complications when Treating Salivary Gland Malignancies // J. Oral. Maxillofac Surg. 2016. No. 74. P. 830–835. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.10.014>

REFERENCES

1. El-Naggar A.K. Tumours of Salivary Glands. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Ed. El-Naggar A.K., JKC C., Grandis J.R., Takata T., Slootweg P.J. Lyon, France, WHO Press, 2017. P. 159–202.
2. Catterall M., Errington R.D. The Implications of Improved Treatment of Malignant Salivary Gland Tumors by Fast Neutron Radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987;13:1313–1318. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90222-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90222-7)
3. Goodhead D.T. Neutrons Are Forever! Historical Perspectives. *Int. J. Radiat. Biol.* 2019;95;7:957–984. doi: 10.1080/09553002.2019.1569782.
4. Mardynskiy Yu.S., Sysoyev A.S., Gulidov I.A. Technological Problems of Using of Fast Neutron Research Reactors for Radiation Therapy in Patients with Malignant Tumors. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 1997;4:26–29 (In Russ.).
5. Kandakova E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., Vazhenin I.A., Panshin G.A., Tsallanova Z.S. Results of the Combined Photon-Neutron Therapy in the Conditions of Escalation of a Dose of Neutrons Generally a Course of the Combined Photon-Neutron Therapy. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii MZ Rossii.* 2014;14-4:7 (In Russ.).
6. Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O., Lisin V.A. Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer. *Onkologicheskii Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherap.* 2019;2;1:27–32 (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32>.
7. Choyznzonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., Novikov V.A., Startseva Zh.A. *Neytronnaya Terapiya Zlokachestvennykh Novoobrazovaniy Golovy i Shei = Neutron Therapy of Head and Neck Cancer.* Moscow Publ., 2021 P. 328 (In Russ.).
8. Von der Grün J., Winkelmann R., Rödel F., Balster S., Neumayer T., Ghanaati S., et al. Patterns of Care, Toxicity and Outcome in the Treatment of Salivary Gland Carcinomas: Long-Term Experience from a Tertiary Cancer Center. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021;278;11:4411–4421. doi:10.1007/s00405-021-06652-5.
9. Freitag V., Lettmaier S., Semrau S., Hecht M., Mantsopoulos K., Müller S.K., et al. High-Grade Salivary Gland Cancer: Is Surgery Followed by Radiotherapy an Adequate Treatment to Reach Tumor Control? Results from a Tertiary Referral Centre Focussing on Incidence and Management of Distant Metastases. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022;279;5:2553–2563. doi: 10.1007/s00405-021-07024-9.
10. Mahmood U., Koshy M., Goloubeva O., Suntharalingam M. Adjuvant Radiation Therapy for High-Grade and/or Locally Advanced Major Salivary Gland Tumors. *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surgery.* 2011;137:1025–1030. doi: 10.1001/archoto.2011.158.
11. Terhaard C.H.J., Lubsen H., Van der Tweel I., Hilgers F.J.M., Eijkenboom W.M.H., Marres H.A.M., et al. Salivary Gland Carcinoma: Independent Prognostic Factors for Locoregional Control, Distant Metastases, and Overall Survival: Results of the Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group. *Head Neck.* 2004;26:681–693. doi: 10.1002/hed.10400.
12. Safdieh J., Givi B., Osborn V., Lederman A., Schwartz D., Schreiber D. Impact of Adjuvant Radiotherapy for Malignant Salivary Gland Tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157:988–994. <https://doi.org/10.1177/0194599817717661>
13. Lee A., Givi B., Osborn V.W., Schwartz D., Schreiber D. Patterns of Care and Survival of Adjuvant Radiation for Major Salivary Adenoid Cystic Carcinoma. *Laryngoscope.* 2017;127:2057–2062. <https://doi.org/10.1002/lary.26516>
14. Jang J.Y., Choi N., Ko Y.H., Chung M.K., Son Y.I., Baek C.H., et al. Treatment Outcomes in Metastatic and Localized High-Grade Salivary Gland Cancer: High Chance of Cure with Surgery and Post-Operative Radiation in T1-2 N0 High-Grade Salivary Gland Cancer. *BMC Cancer.* 2018;18;1:672. doi: 10.1186/s12885-018-4578-0.
15. Cheraghlou S., Kuo P., Mehra S., Agogo G.O., Bhatia A., Husain Z.A., et al. Adjuvant Therapy in Major Salivary Gland Cancers: Analysis of 8580 Patients in the National Cancer Database. *Head Neck.* 2018;40;7:1343–1355. doi: 10.1002/hed.24984.
16. Meyers M., Granger B., Herman P., Janot F., Garrel R., Fakhry N., et al. Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma: a Prospective Multicenter Refcor Study of 95 Cases. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016;133;1:13–17. doi: 10.1016/j.anorl.2015.09.009.
17. Kokemueller H., Eckardt A., Brachvogel P., Hausamen J.E. Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck—a 20 Years Experience. *Int. J. Oral. Maxillofac Surg.* 2004;33;1:25–31. doi: 10.1054/ijom.2003.0448.
18. Lindsley K.L., Cho P., Stelzer K.J., et al. Clinical Trials of Neutron Radiotherapy in the United States. *Bull. Cancer Radiother.* 1996;83Suppl:78s–86s. [https://doi.org/10.1016/0924-4212\(96\)84889-4](https://doi.org/10.1016/0924-4212(96)84889-4)
19. Huber P.E., Debus J., Latz D., et al. Radiotherapy for Advanced Adenoid Cystic Carcinoma: Neutrons, Photons or Mixed Beam? *Radiother. Oncol.* 2001;59:161–167. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00273-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00273-5)
20. Davis C., Sikes J., Namaranian P., Laramore G., Dillon J.K. Neutron Beam Radiation Therapy: an Overview of Treatment and Oral Complications when Treating Salivary Gland Malignancies. *J. Oral. Maxillofac Surg.* 2016;74:830–835. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.10.014>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.

Т.Ф. Маливанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова,
А.И. Головкова, А.С. Осташкин, Д.Ю. Усупжанова, В.А. Брунчуков, А.А. Расторгуева,
Е.И. Добровольская, А.П. Кирильчев, М.Ю. Сухова, Н.В. Соколова, О.Г. Михадаркина, А.С. Самойлов

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ОТВЕТА НА АДЬЮВАНТНУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА *-308(G/A)TNF* БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Контактное лицо: Татьяна Федоровна Маливанова, e-mail: tmalivanova@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Адьювантная лучевая терапия (АДЛТ), неотъемлемая часть локорегиональной терапии рака молочной железы (РМЖ), действуя не только местно, но и системно, приводит к сдвигу гомеостаза, что отражается в показателях общеклинических тестов. Фактор некроза опухоли (*TNF*) – провоспалительный цитокин, на продукцию которого способна влиять однонуклеотидная замена *-308(G/A)TNF*. Минорный аллель *-308A* может входить в стабильный наследуемый гаплотип *AH8.1* комплекса генов HLA, при этом носительство аллеля *-308A* вне гаплотипа *AH8.1* ассоциировано с плохим прогнозом у больных РМЖ. Целью исследования была оценка особенностей системного ответа на курс АДЛТ у носителей *TNF*-ассоциированных генотипов при РМЖ.

Материал и методы: Выборка представлена 147 больными РМЖ, проходившими курс АДЛТ (РОД 2 Гр до СОД 50 Гр). Клинико-морфологические характеристики и данные общеклинического анализа крови получали из историй болезни. Образцы венозной крови для исследования получали в начале и в конце курса АДЛТ. Методом аллель-специфической ПЦР определяли аллели *-308(G/A)TNF* и маркерные аллели гаплотипа *AH8.1* (*HLA-A*01*, *HLA-B*08* и *HLA-DRB1*03*). Методом ИФА концентрации *sTNF* определяли в 102 образцах плазмы крови.

Результаты: На основе генотипирования были выделены *TNF*-ассоциированные группы сравнения: (1) 114 носителей *-308GG* гена *TNF* независимо от гаплотипа *AH8.1* (77,6 %); (2) 23 носителя *-308A(AH8.1pos)* имели хотя бы один маркерный аллель *AH8.1* (15,6 %); (3) 10 носителей *-308A(AH8.1neg)* не имели ни одного маркерного аллеля *AH8.1* (6,8 %). Средняя концентрация *sTNF* как в начале, так и в конце АДЛТ в группе *-308A(AH8.1neg)* была достоверно выше и, в отличие от других групп сравнения, достоверно не снижалась в конце курса АДЛТ. Для лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов в ряде случаев выявлено достоверное снижение абсолютных показателей при проведении АДЛТ, однако в рамках референсных значений. В группе *-308A(AH8.1neg)* корреляционный анализ выявил высокую силу положительных связей между *sTNF* и лейкоцитами ($r=0,71$; $p=0,027$), тромбоцитами ($r=0,67$; $p=0,04$), нейтрофилами ($r=0,70$; $p=0,027$) только в конце АДЛТ, тогда как в начале АДЛТ эти корреляционные связи были слабыми ($r\leq 0,3$) и статистически недостоверными. Для других генетических групп выявленные корреляционные связи не имели достаточной достоверности.

Заключение: Выявленные особенности системного ответа на АДЛТ у носителей прогностически неблагоприятного генотипа *-308A(AH8.1neg)* – высокая концентрация *sTNF* и положительная корреляция с содержанием лейкоцитов (вероятно, за счет нейтрофилов) и тромбоцитов – могут рассматриваться как мишени индивидуализированной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, адьювантная лучевая терапия, фактор некроза опухоли, геномный полиморфизм

Для цитирования: Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Головкова А.И., Осташкин А.С., Усупжанова Д.Ю., Брунчуков В.А., Расторгуева А.А., Добровольская Е.И., Кирильчев А.П., Сухова М.Ю., Соколова Н.В., Михадаркина О.Г., Самойлов А.С. Особенности системного ответа на адьювантную лучевую терапию у носителей полиморфизма *-308(G/A)TNF* больных раком молочной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 92–98. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-92-98

T.F. Malivanova, T.A. Astrelina, I.V. Kobzeva, V.A. Nikitina, Y.B. Suchkova,
A.I. Golovkova, A.S. Ostashkin, D.Y. Usupzhanova, V.A. Brunchukov, A.A. Rastorgueva,
E.I. Dobrovol'skaya, A.P. Kirilchev, M.Yu. Sukhova, O.G. Mikhadarkina, N.V. Sokolova, A.S. Samoilov

Features of the Systemic Response to Adjuvant Radiation Therapy in Carriers of Polymorphism *-308(G/A)TNF* in Breast Cancer Patients

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

Contact person: Tatyana Feodorovna Malivanova, e-mail: tmalivanova@yandex.ru

ABSTRACT

Background: Adjuvant radiation therapy (ART), an integral part of locoregional breast cancer (BC) therapy, acting not only locally, but also systemically and leads to a shift in homeostasis, which is reflected in routine general clinical tests. Tumor necrosis factor (*TNF*) is a proinflammatory cytokine, the production of which can be influenced by the single-nucleotide substitution *-308(G/A)TNF*. The minor allele *-308A* can be included in the stable inherited haplotype *AH8.1* of the HLA gene complex. At the same time, the carriage of the *-308A* without the *AH8.1* haplotype is associated with a poor prognosis in patients with BC. The aim of the study was to evaluate the features of the systemic response to the course of ART in carriers of *TNF*-associated genotypes with BC.

Material and methods: The sample is represented by 147 BC patients who underwent a course of ART (2 Gy in 25 fractions). Clinical and morphological characteristics and data of general clinical blood analysis were obtained from medical histories. Venous blood samples for

the study were obtained at the beginning and at the end of the ART course. Alleles *-308(G/A)TNF* and marker alleles of haplotype *AH8.1* (*HLA-A*01*, *HLA-B*08* and *HLA-DRB1*03*) were determined by allele-specific PCR. *sTNF* concentrations were determined by the ELISA in 102 blood plasma samples.

Results: *TNF*-associated comparison groups were identified based on genotyping: (1) 114 carriers *-308GG* of the *TNF* gene, regardless of the *AH8.1* haplotype (77,6 %); (2) 23 carrier *-308A(AH8.1pos)* had at least one *AH8.1* marker allele (15,6 %); (3) 10 carriers *-308A(AH8.1neg)* did not have any *AH8.1* marker allele (6,8 %). In the *-308A(AH8.1neg)* group the average concentration of *sTNF* both at the beginning and at the end of ART was significantly higher and, unlike other comparison groups, did not significantly decrease at the end of the ART course. A significant decrease in absolute values was revealed during ART in a number of cases for leukocytes, platelets and lymphocytes, however within the reference values. In the group *-308A(AH8.1neg)* correlation analysis revealed a high strength of positive connections between *sTNF* and leukocytes ($r=0.71$; $p=0.027$), platelets ($r=0.67$; $p=0.04$), neutrophils ($r=0.70$; $p=0.027$) only at the end of ART, whereas at the beginning ART these correlations were weak ($r\leq 0.3$) and statistically unreliable. For other genetic groups, the revealed correlations were not strong enough.

Conclusion: The revealed features of the systemic response to ART for carriers of a prognostically unfavorable genotype *-308A(AH8.1neg)* – a high concentration of *sTNF* and a positive correlation with the content of leukocytes (probably due to neutrophils) and platelets – can be considered as targets of individualized therapy.

Keywords: breast cancer; adjuvant radiation therapy; tumor necrosis factor; genomic polymorphism

For citation: Malivanova TF, Astrelina TA, Kobzeva IV, Nikitina VA, Suchkova YB, Golovkova AI, Ostashkin AS, Usupzhanova DY, Brunchukov VA, Rastorgueva AA, Dobrovolskaya EI, Kirilchev AP, Sukhova MYu, Mikhadarkina OG, Sokolova NV, Samoilov AS. Features of the Systemic Response to Adjuvant Radiation Therapy in Carriers of Polymorphism *-308(G/A)TNF* in Breast Cancer Patients. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):92–98. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-92-98

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – это одна из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований. Адъювантная лучевая терапия (АДЛТ) является неотъемлемой частью локорегиональной терапии РМЖ. Наряду с основным механизмом воздействия ионизирующего излучения на опухолевые клетки – повреждением ДНК, активно изучается радиационно-индуцированный иммунный ответ на повреждение тканей и последующее воспаление [1]. Предполагается, что иммуогенная гибель клеток обеспечивает механистическую связь между местным и системным воздействием ионизирующего излучения и что абскопальный эффект может объяснить вклад лучевой терапии в снижении смертности от РМЖ [2]. АДЛТ, действуя не только местно, но и системно, приводит к сдвигу гомеостаза, что отражается в показателях общеклинических тестов. При РМЖ показатели формулы крови, которые характеризуют изменение гомеостаза и являются маркерами системной воспалительной реакции, могут иметь прогностическое значение [3].

Фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor, *TNF*) – это провоспалительный цитокин, секретируется преимущественно моноцитами и макрофагами (системно и локально в пораженных тканях), также лимфоцитами, NK-клетками, нейтрофилами, клетками эндотелия, нейроглией. *TNF* имеет два рецептора, активация которых приводит либо к гибели клетки, либо её активации и пролиферации. В низких концентрациях *TNF* выполняет гомеостатические функции, такие как защита от внутриклеточных патогенов, тогда как в высоких концентрациях *TNF* способствует избыточному воспалению и повреждению органов [4].

Известно, что на уровень продукции *TNF* способны влиять функциональные одно-нуклеотидные замены в регуляторной области гена, а полиморфизм *-308(G/A)TNF* (rs1800629) в экспериментах *in vitro* увеличивает продукцию цитокина [5]. Ген *TNF* расположен в области генов *HLA* III класса (6p21.3) и минорный аллель *-308A* может входить в стабильный наследуемый гаплотип *AH8.1*, ассоциированный с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям [6]. Ранее нами было показано, что при РМЖ носительство аллеля *-308A* вне гаплотипа *AH8.1* ассоциировано с существенным снижением общей выживаемости больных [7]. Определение особенностей течения заболевания для этой прогности-

чески неблагоприятной группы больных РМЖ поможет в поиске специфических терапевтических мишеней.

Цель исследования – оценка особенностей системной воспалительной реакции у носителей *TNF*-ассоциированных генотипов на фоне проведения курса АДЛТ при РМЖ.

Материал и методы

Выборка представлена 147 больными РМЖ без удаленных метастазов после хирургического лечения, проходившими курс АДЛТ (РОД 2 Гр до СОД 50 Гр) в ФМБЦ имени А. И. Бурназяна ФМБА России в 2021–2022 гг. (от 33 до 87 лет; средний возраст 58,0). Клинико-морфологические характеристики и данные общего клинического анализа крови получали из историй болезни. До начала исследования от каждого из участников получено информированное добровольное согласие, в соответствии с этическими стандартами нашего центра и национального комитета по исследовательской этике.

Образцы венозной крови для исследования получали в начале и в конце курса АДЛТ (на 1-й и на 5-й неделе). Из лейкоцитов венозной крови выделяли геномную ДНК набором QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Нидерланды). Методом аллель-специфической ПЦР определяли аллели *-308(G/A)TNF* и маркерные аллели гаплотипа *AH8.1* (*HLA-A*01*, *HLA-B*08* и *HLA-DRB1*03*), как ранее [7]. Плазма крови до проведения ИФА хранилась при -20°C . Концентрации *sTNF* определяли набором альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ по протоколу производителя (ЗАО «БЕКТОР-БЕСТ», Россия).

Группы сравнения выделяли на основе результатов генетического анализа. Средние значения представляли как Mean [95 % CI]. При статистической обработке данных использовали критерий согласия Пирсона χ^2 , парный/непарный *t*-критерий Стьюдента, ANOVA с поправкой на множественные сравнения по Тьюки, корреляционный и линейный регрессионный анализ. Для всех критериев различия считали достоверными при достижении $p<0,05$.

Результаты

В полученной выборке 33 из 147 больных РМЖ (22,5 %) являлись носителями аллеля *-308A* (2 из них – в виде гомозиготы) и распределение генотипов *-308(G/A)TNF* соответствовало распределению Харди–Вайнберга. На основе полученных данных о полиморфизме

-308(G/A)TNF и маркерных аллелей гаплотипа ANH8.1 были выделены три TNF-ассоциированные группы сравнения: (1) 114 носителей дикого типа -308GG гена TNF независимо от гаплотипа ANH8.1 (77,6 %); (2) 23 носителя -308A(ANH8.1pos) имели хотя бы один маркерный аллель гаплотипа ANH8.1 (15,6 %) (3) 10 носителей -308A(ANH8.1neg) не имели ни одного маркерного аллеля ANH8.1 (6,8 %).

Клинико-морфологические характеристики больных РМЖ в группах сравнения не имели статистически значимых отличий относительно возраста, стадии заболевания, гистологического типа, степени злокачественности, молекулярного подтипа опухоли и числа пациентов, получавших полихимиотерапию (ПХТ) до проведения курса АДЛТ (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики больных РМЖ
Clinical and morphological characteristics of breast cancer patients

Клинико-морфологические характеристики	-308GG	-308A (ANH8.1pos)	-308A (ANH8.1neg)	ВСЕГО
Возраст	n=114	n=23	n=10	n=147
Mean [95 % CI]	57,3 [55,3; 59,3]	60,5 [56,4; 64,6]	60,5 [52,6; 68,4]	58,0 [56,3; 59,8]
Стадия РМЖ	n=114	n=23	n=10	n=147
0	3 (2,6 %)	1 (4,3 %)	1 (10,0 %)	5 (3,4 %)
I	39 (34,2 %)	6 (26,1 %)	3 (30,0 %)	48 (32,7 %)
II	51 (44,7 %)	10 (43,5 %)	3 (30,0 %)	64 (43,5 %)
III	21 (18,4 %)	6 (26,1 %)	3 (30,0 %)	30 (20,4 %)
Гистологический тип	n=114	n=23	n=10	n=147
Неспецифический	94 (82,5 %)	16 (69,6 %)	8 (80,0 %)	118 (80,3 %)
Дольковый	15 (13,2 %)	5 (21,7 %)	2 (20,0 %)	22 (15,0 %)
Другие	5 (4,4 %)	2 (8,7 %)	0 (0,0 %)	7 (4,8 %)
Степень злокачественности	n=105	n=21	n=9	n=135
G1	14 (13,3 %)	2 (9,5 %)	0 (0,0 %)	16 (11,9 %)
G2	61 (58,1 %)	14 (66,7 %)	8 (88,9 %)	83 (61,5 %)
G3	30 (28,6 %)	5 (23,8 %)	1 (11,1 %)	36 (26,7 %)
Молекулярный подтип	n=109	n=23	n=10	n=142
Lum A	30 (27,5 %)	7 (30,4 %)	2 (20,0 %)	39 (27,5 %)
Lum B	61 (56,0 %)	12 (52,2 %)	6 (60,0 %)	79 (55,6 %)
HER2	5 (4,6 %)	3 (13,0 %)	1 (10,0 %)	9 (6,3 %)
TN	13 (11,9 %)	1 (4,3 %)	1 (10,0 %)	15 (10,6 %)
Проведенное лечение	n=114	n=23	n=10	n=147
ПХТ	74 (64,9 %)	13 (56,5 %)	5 (50,0 %)	92 (62,6 %)
Не проводилось	40 (35,1 %)	10 (43,5 %)	5 (50,0 %)	55 (37,4 %)

Для определения особенностей системной реакции на АДЛТ в выделенных генетических группах была проанализирована динамика абсолютных показателей формулы крови и концентраций sTNF (рис. 1). Для всех генетических групп сравнения было отмечено стати-

стически значимое снижение количества лимфоцитов, для носителей генотипа -308GG статистически значимым было также снижение лейкоцитов и тромбоцитов, для носителей -308A(ANH8.1pos) – снижение тромбоцитов. Вместе с тем, все средние показатели оставались в пределах референсных значений, за исключением абсолютных показателей лимфоцитарной фракции для группы -308A(ANH8.1pos) в конце курса АДЛТ (рис. 1 а-в). Для нейтрофилов, моноцитов, базофилов и эозинофилов средние показатели во всех группах находились также в пределах референсных значений, но без статистически значимой динамики (рис. 1г-ж). Для 102 больных РМЖ (71 носитель генотипа -308GG, 21 носитель -308A(ANH8.1pos) и 10 носителей -308A(ANH8.1neg)) в плазме крови были определены концентрации sTNF. Средние значения концентраций sTNF в группе носителей -308A(ANH8.1neg) были достоверно выше в начале и в конце АДЛТ (13,6 [1,3; 25,9] пкг/мл и 17,8 [-0,1; 35,6] пкг/мл соответственно), по сравнению с носителями генотипа -308GG (4,9 [3,0; 6,7] пкг/мл в начале АДЛТ и 2,9 [1,8; 4,1] пкг/мл в конце АДЛТ) и -308A(ANH8.1pos) (6,7 [1,8; 11,6] пкг/мл в начале АДЛТ и 1,9 [0,49; 3,39] пкг/мл в конце АДЛТ) (рис. 1з).

В трех генетических группах сравнения до и после проведения курса АДЛТ были построены тепловые карты значений коэффициента корреляции Спирмена (рис. 2). Нужно отметить, что все статистически значимые корреляционные связи оказались положительными. В целом, для носителей генотипов -308GG и -308A(ANH8.1pos) корреляционные связи были довольно слабыми и относительно стабильными – незначительно изменялись после курса АДЛТ (рис. 2а и 2б), тогда как для носителей -308A(ANH8.1neg) – довольно сильными и с выраженной динамикой при проведении АДЛТ (рис. 2в).

При анализе корреляционных связей sTNF статистически значимая слабая корреляция была выявлена для носителей генотипа -308GG между sTNF и базофилами ($r_s=0,28$; $p=0,020$), моноцитами ($r_s=0,30$; $p=0,014$) – в начале АДЛТ, и лейкоцитами ($r_s=0,25$; $p=0,036$), эозинофилами ($r_s=0,27$; $p=0,022$) – в конце АДЛТ (рис. 2а). Линейный характер корреляции sTNF с базофилами был подтвержден в начале АДЛТ ($r_p=0,27$; $p=0,027$) (рис. 2г) и с эозинофилами в конце АДЛТ ($r_p=0,34$; $p=0,0034$) (рис. 2д). В группе -308A(ANH8.1neg) статистически значимые положительные сильные корреляционные связи были выявлены только после АДЛТ между sTNF и лейкоцитами ($r_s=0,71$; $p=0,027$), тромбоцитами ($r_s=0,67$; $p=0,04$), нейтрофилами ($r_s=0,70$; $p=0,027$) (рис. 2в) с подтвержденной линейностью связи sTNF с лейкоцитами ($r_p=0,63$; $p=0,049$; 40 % объясненной вариабельности) и тромбоцитами ($r_p=0,67$; $p=0,034$; 45 % объясненной вариабельности) (рис. 2е и 2ж).

Обсуждение

TNF играет существенную роль на всех этапах канцерогенеза, при прогрессировании и метастазировании РМЖ. Эксперименты *in vitro* и результаты немногочисленных доклинических и клинических испытаний, систематизированные Cruceriu et al [8], говорят о том, что при различных подходах к лечению РМЖ TNF может быть как мишенью, так и лекарственным средством, и потенциал TNF в терапии РМЖ представляет большой интерес.

Полиморфизм -308(G/A) TNF широко изучается как маркер предрасположенности к заболеванию раком молочной железы и в гораздо меньшей степени как маркер прогноза РМЖ. Ранее было показано, что группа носи-

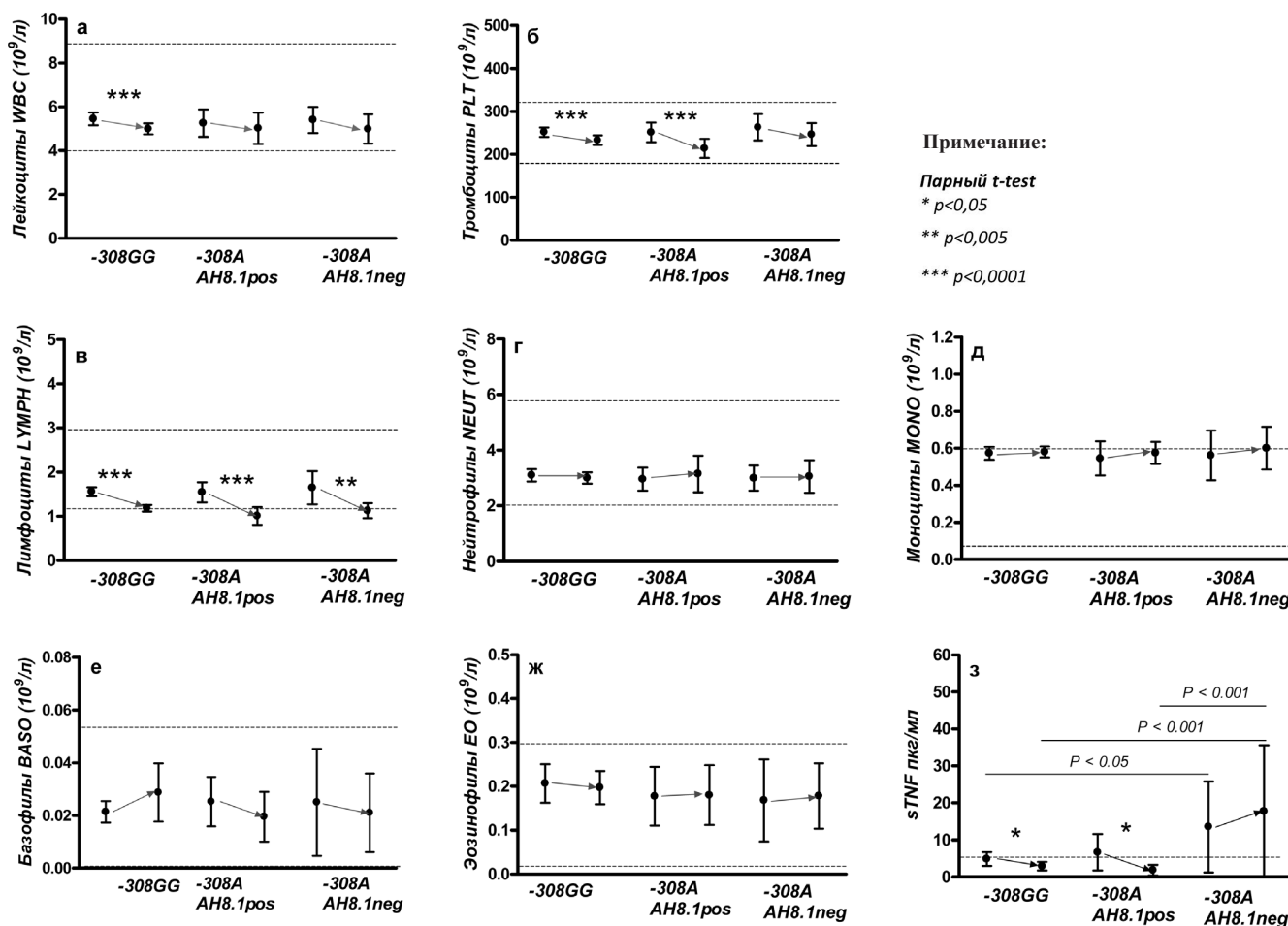


Рис. 1. Абсолютные показатели формулы крови и концентраций *sTNF* в начале и в конце курса АДЛТ
 Fig. 1. Absolute values of blood count and *sTNF* concentration at the beginning and at the end of the ART course

телей аллеля *-308A* гетерогенна, и прогноз РМЖ зависит от геномного окружения, а именно от наследуемого гаплотипа генов *HLA*, в котором находится этот аллель [7]. Наше исследование подтвердило полученные ранее данные [9], что группа больных РМЖ – носителей прогностически неблагоприятного генотипа *-308A(AH8.1neg)* отличается высоким уровнем *sTNF* от носителей как распространенного генотипа *-308GG*, так и от носителей аллеля *-308A* при наличии хотя бы одного дополнительного аллеля гаплотипа *AH8.1* (группа *-308A(AH8.1pos)*). Примечательно, что в то время как другие группы реагируют на АДЛТ статистически значимым снижением уровня цитокина, для носителей *-308A(AH8.1neg)* уровень *sTNF* повышался, хотя и статистически не достоверно. В нашем исследовании АДЛТ угнетающе действовала на уровень *TNF* у более чем 90 % больных РМЖ, тогда как у носителей *-308A(AH8.1neg)* уровень *TNF* после радиотерапии был почти на порядок выше (рис. 1з). Подобное исследование проводилось впервые, в публикациях представлены лишь данные об отсутствии статистически значимых отличий между абсолютными значениями уровня *sTNF* до и после стандартного курса радиотерапии в общей группе больных РМЖ (без учета генотипических различий) [10].

Известно, что АДЛТ оказывает угнетающее действие на лимфоциты [11], абсолютное число которых в нашем исследовании также достоверно снижалось во всех генетических группах, однако снижение ниже референсных значений было отмечено только для носителей

-308A(AH8.1pos) (рис. 1в). Известно, что при инфекции вирусом иммунодефицита человека аллель *-308A* гена *TNF* ассоциирован с усиленным апоптозом лимфоцитов [12]. С другой стороны, аутоиммунные реакции усиливают иммунологический надзор за счет повышения общего иммунного тонуса, способствуют уничтожению циркулирующих опухолевых клеток и, вероятно, могут давать преимущества в общей выживаемости, что объясняет благоприятное влияние аутоиммунного гаплотипа *AH8.1* на общую выживаемость больных РМЖ [7].

Основными продуцентами *TNF* считаются моноциты и тканевые макрофаги [13]. Мы не обнаружили достоверных изменений абсолютных показателей для моноцитов периферической крови при проведении АДЛТ. Слабая положительная корреляция между количеством моноцитов и концентрацией *sTNF* была отмечена для носителей генотипа *-308GG*, но не для других генетических групп, и только до проведения АДЛТ (рис. 2а). Это еще раз подчеркивает отличие минорных групп носителей полиморфного аллеля *-308A* от основной группы носителей дикого типа *-308GG*.

По данным литературы, АДЛТ снижает абсолютное количество тромбоцитов [14], что соответствует нашим результатам для носителей генотипов *-308GG* и *-308A(AH8.1pos)*. Наиболее интересно, что для прогностически неблагоприятной группы носителей генотипа *-308A(AH8.1neg)* при проведении АДЛТ достоверно не изменялись абсолютные показатели тромбоцитов, при этом обнаруживалась весьма высокая положительная ли-

а

		после проведения АДЛТ							
		WBC	PLT	BASO	EO	MONO	LYMPH	NEUT	sTNF
до проведения АДЛТ	WBC	1,00 ***	0,47 ***	0,20 *	0,42 ***	0,41 ***	0,52 ***	0,90 ***	0,25 *
	PLT	0,42 ***	1,00 ***	0,06 ns	0,30 **	0,07 ns	0,29 **	0,47 ***	0,16 ns
	BASO	0,32 ***	0,15 ns	1,00 ***	0,10 ns	0,28 **	0,31 ***	0,04 ns	0,15 ns
	EO	0,20 *	0,10 ns	0,23 *	1,00 ***	0,24 *	0,29 **	0,26 **	0,27 *
	MONO	0,57 ***	0,20 *	0,34 ***	0,10 ns	1,00 ***	0,16 ns	0,29 **	0,14 ns
	LYMPH	0,56 ***	0,26 **	0,21 *	0,11 ns	0,35 ***	1,00 ***	0,19 *	0,16 ns
	NEUT	0,91 ***	0,38 ***	0,22 *	0,07 ns	0,45 ***	0,26 **	1,00 ***	0,21 ns
	sTNF	0,19 ns	0,09 ns	0,28 *	0,13 ns	0,30 *	0,19 ns	0,11 ns	1,00 ***

Примечание:

Гху	менее 0,3	от 0,3 до 0,5	от 0,5 до 0,7	от 0,7 до 0,9	более 0,9
Теснота (сила)	слабая	умеренная	заметная	высокая	весьма высокая

* $p < 0,05$
** $p < 0,005$
*** $p < 0,0001$

б

		после проведения АДЛТ							
		WBC	PLT	BASO	EO	MONO	LYMPH	NEUT	sTNF
до проведения АДЛТ	WBC	1,00 ***	0,25 ns	0,29 ns	0,23 ns	0,43 *	0,41 ns	0,93 ***	0,00 ns
	PLT	0,02 ns	1,00 ***	0,66 ***	0,01 ns	0,00 ns	0,29 ns	0,22 ns	0,17 ns
	BASO	0,40 ns	0,47 *	1,00 ***	0,11 ns	0,19 ns	0,21 ns	0,28 ns	0,04 ns
	EO	0,42 *	0,15 ns	0,35 ns	1,00 ***	0,34 ns	0,51 *	0,07 ns	-0,25 ns
	MONO	0,69 ***	-0,19 ns	0,24 ns	0,48 *	1,00 ***	0,48 *	0,33 ns	0,15 ns
	LYMPH	0,72 ***	-0,02 ns	0,24 ns	0,44 *	0,43 *	1,00 ***	0,13 ns	0,35 ns
	NEUT	0,81 ***	0,06 ns	0,30 ns	0,18 ns	0,55 **	0,27 ns	1,00 ***	-0,06 ns
	sTNF	0,16 ns	-0,10 ns	0,38 ns	-0,01 ns	0,23 ns	0,22 ns	0,07 ns	1,00 ***

в

		после проведения АДЛТ							
		WBC	PLT	BASO	EO	MONO	LYMPH	NEUT	sTNF
до проведения АДЛТ	WBC	1,00 ***	0,44 ns	0,03 ns	0,74 *	0,52 ns	0,03 ns	0,96 ***	0,71 *
	PLT	0,69 *	1,00 ***	-0,06 ns	0,59 ns	0,47 ns	0,50 ns	0,33 ns	0,67 *
	BASO	0,17 ns	0,35 ns	1,00 ***	0,17 ns	0,34 ns	-0,56 ns	0,05 ns	-0,03 ns
	EO	0,35 ns	0,83 **	0,73 *	1,00 ***	0,74 *	0,36 ns	0,57 ns	0,54 ns
	MONO	0,21 ns	0,19 ns	0,31 ns	0,19 ns	1,00 ***	0,21 ns	0,34 ns	0,29 ns
	LYMPH	0,49 ns	0,46 ns	-0,53 ns	0,00 ns	-0,22 ns	1,00 ***	-0,14 ns	-0,02 ns
	NEUT	0,44 ns	-0,05 ns	0,22 ns	-0,09 ns	-0,31 ns	-0,23 ns	1,00 ***	0,70 *
	sTNF	0,30 ns	0,07 ns	0,17 ns	0,13 ns	-0,22 ns	0,17 ns	0,26 ns	1,00 ***

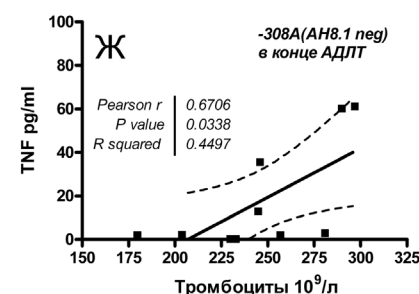
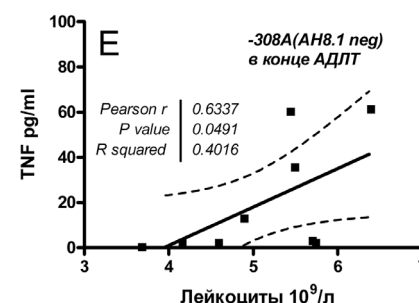
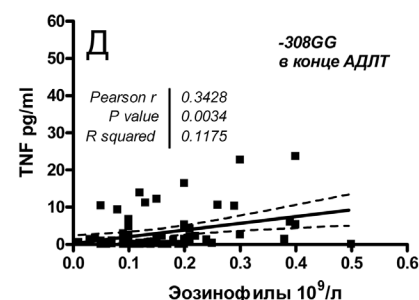
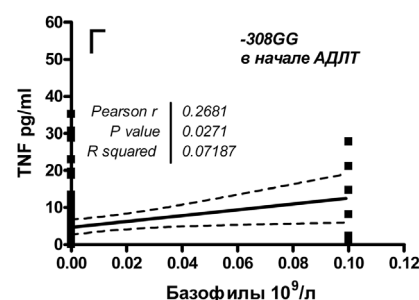


Рис. 2. Анализ корреляционных связей между показателями периферической крови в *TNF*-ассоциированных генетических группах до и после проведения курса АДЛТ (а–в, коэффициент корреляции Спирмена r_s) и подтверждение линейного характера связи (г–ж, коэффициент корреляции Пирсона r_p)

Fig. 2. Analysis of correlations between peripheral blood indicators in *TNF*-associated genetic groups at the beginning and at the end of ART course (a–в, Spearman correlation coefficient r_s) and confirmation of the linear character of the relationship (г–ж, Pearson correlation coefficient r_p)

нейная корреляция с *sTNF* после АДЛТ (рис. 1б, рис. 2в и рис. 2ж). Также высокая корреляция с *sTNF* после АДЛТ отмечается для нейтрофилов и лейкоцитов (вероятно за счет фракции нейтрофилов).

Тромбоциты, в дополнение к гемостазу и тромбозу, играют важную роль при воспалении, заживлении ран, опухолевом росте и метастазировании. Опухоль-активированные тромбоциты способны агрегироваться вокруг циркулирующих опухолевых клеток, защищая их от атак иммунной системы [15]. При некоторых патологиях было показано, что высокие уровни *sTNF* в плазме крови могут вызывать активацию тромбоцитов и служить фактором риска тромбофилии [16]. При таком аутоиммунном заболевании как анкилозирующий спондилит, анти-*TNF*-терапия снижала количество тромбоцитов [17]. С другой стороны, на модели РМЖ *in vivo* было показано, что нановезикулы активированных тромбоцитов значительно повышают уровни нейтрофилов, лимфоцитов и цитокинов, в том числе *TNF*, в опухолевых тканях [18]. Можно предположить, что в ходе АДЛТ в прогностически неблагоприятной группе носителей -308A(*AH8.Ineg*), отличительной особенностью которой является высокий уровень *sTNF*, активируются тромбоциты, которые, взаимодействуя с нейтрофилами «спасают» циркулирующие опухолевые клетки, способствуя метастазированию и прогрессии заболевания. Нейтрофилы составляют большую часть лейкоцитов периферической крови и являются передовым отрядом врожденного иммунитета. Не так давно была обнаружена способность нейтрофилов образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (*NETs*)

– экстрацеллюлярные сети ДНК и белков. Было показано, что при хроническом воспалении передача ауто- и паракринных сигналов *TNF* индуцирует образование *NETs* [19]. В онкологии *NETs* связаны с опухоль-ассоциированным тромбозом, образованием про-метастатических ниш и метастазированием и рассматриваются как новая мишень в терапии злокачественных новообразований [20].

Таким образом, исходя из полученных результатов исследования и опираясь на данные научной литературы, для больных РМЖ носителей генотипа -308A(*AH8.Ineg*) в качестве индивидуализированной терапии можно рассматривать применение анти-*TNF* и анти-тромботических препаратов.

Заключение

Выявленные особенности системного ответа на АДЛТ у носителей прогностически неблагоприятного генотипа -308A(*AH8.Ineg*) – высокая концентрация *sTNF* и положительная корреляция с содержанием лейкоцитов (вероятно, за счет нейтрофилов) и тромбоцитов – могут рассматриваться как мишени индивидуализированной терапии.

Соблюдение прав больных и правил биоэтики

До начала исследования от каждого из участников получено информированное добровольное согласие в соответствии с этическими стандартами этического комитета ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Brandmaier A., Formenti S.C. The Impact of Radiation Therapy on Innate and Adaptive Tumor Immunity. *Semin Radiat Oncol.* 2020;30;2:139-144. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.12.005>.
- Jatoi I., Benson J.R., Kunkler I. Hypothesis: Can the Abscopal Effect Explain the Impact of Adjuvant Radiotherapy on Breast Cancer Mortality? *NPJ Breast Cancer.* 2018;4:8. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0061-y>.
- Cho U., Park H.S., Im S.Y., Yoo C.Y., Jung J.H., Suh Y.J., et al. Prognostic Value of Systemic Inflammatory Markers and Development of a Nomogram in Breast Cancer. *PLoS ONE.* 2018;13;7:e0200936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200936>.
- Holbrook J., Lara-Reyna S., Jarosz-Griffiths H., McDermott M.F. Tumour Necrosis Factor Signalling in Health and Disease *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev:111. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17023.1>.
- Karimi M., Goldie L.C., Cruickshank M.N., Moses E.K., Abraham L.J. A Critical Assessment of the Factors Affecting Reporter Gene Assays for Promoter SNP Function: a Reassessment of -308 TNF Polymorphism Function Using a Novel Integrated Reporter System. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009;17;11:1454-62. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.80>.
- Aly T.A., Eller E., Ide A., Gowan K., Babu S.R., Erlich H.A., Rewers M.J., Eisenbarth G.S., Fain P.R. Multi-SNP Analysis of MHC Region: Remarkable Conservation of HLA-A1-B8-DR3 Haplotype. *Diabetes.* 2006;55;5:1265-1269. <https://doi.org/10.2337/db05-1276>.
- Malivanova T.F., Alferova E.V., Ostashkin A.S., et al. The Overall Survival of Breast Cancer Patients Depends on a Combination of Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Gene and HLA Haplotypes. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2020;35:38-46. <https://doi.org/10.3103/S0891416820010061>.
- Cruceriu D., Baldasici O., Balacescu O., Berindan-Neagoe I. The Dual Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) in Breast Cancer: Molecular Insights and Therapeutic Approaches. *Review Cell Oncol (Dordr).* 2020;43;1:1-18. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1>.
- Маливанова Т.Ф., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Никитина В.А., Сучкова Ю.Б., Осташкин А.С., Усупжанова Д.Ю., Добровольская Е.И., Брунчук В.А., Расторгуева А.А., Ломоносова Е.Е., Любаева Е.С., Кретова Е.Ю., Степанянц Н.Г., Сухова М.Ю., Самойлов А.С. Аутоиммунный гаплотип AH8.1 нормализует уровень фактора некроза опухоли в сыворотках крови больных раком молочной железы // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2023. Т.41, № 1. С. 38-45. [Malivanova T.F., Astrelina T.A., Kobzeva I.V., Nikitina V.A., Suchkova Yu.B., Ostashkin A.S., Usupzhanova D.Yu., Brunchukov V.A., Dobrovolskaya E.I., Rastorgueva A.A., Lomonosova E.E., Lubaeva E.S., Kretova E.Yu., Stepanyants N.G., Sukhova M.Yu., Samoylov A.S. Autoimmune Haplotype AH8.1 Normalizes the Level of Tumor Necrosis Factor in the Blood Sera of Breast Cancer Patients. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya* = Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2023;41;1:38-45 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/molgen.20234101138>].
- Bower J.E., Ganz P.A., Irwin M.R., Cole S.W., et al. Acute and Chronic Effects of Adjuvant Therapy on Inflammatory Markers in Breast Cancer Patients. *JNCI Cancer Spectr.* 2022;6;4:pkac052. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkac052>.
- Chen F., Jin J.-Y., Hui T.S.K., Jing H., Zhang H., Nong Y., Han Y., Wang W., Ma L., Yi F., Chen Q., Zhang Y., Fu P., Yang L., Xu Z., Kong F.-M.S. Radiation Induced Lymphopenia Is Associated with the Effective Dose to the Circulating Immune Cells in Breast Cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:768956. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.768956>.
- Singh S., Sharma A., Arora S.K. High Producer Haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A Polymorphisms in the Promoter Region of TNF- α Gene Associate with Enhanced Apoptosis of Lymphocytes in HIV-1 Subtype C Infected Individuals from North India. *PLoS ONE.* 2014;9;5:e98020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098020>.
- Shirmohammadi E., Ebrahimi S.S., Farshchi A., Salimi M. The Efficacy of Etanercept as Anti-Breast Cancer Treatment Is Attenuated by Residing Macrophages. *BMC Cancer.* 2020;20;1:836. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07228-y>.

14. Lewin N.L., Luetragoon T., Shamoun L., Oliva D., et al. The Influence of Adjuvant Radiotherapy and Single Nucleotide Polymorphisms on Circulating Immune Response Cell Numbers and Phenotypes of Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2019;39;9:4957-4963. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13684>.
15. Kaur S., Singh A., Kaur J., Verma N., et al. Upregulation of Cytokine Signalling in Platelets Increases Risk of Thrombophilia in Severe COVID-19 Patients. *Blood Cells Mol. Dis.* 2022;94:102653. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2022.102653>.
16. Wang L., Wang X., Guo E., Mao X., Miao S. Emerging Roles of Platelets in Cancer Biology and Their Potential as Therapeutic Targets. *Front. Oncol.* 2022;12:939089. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.939089>.
17. Qian H., Chen R., Wang B., Yuan X., Chen S., Liu Y., Shi G. Associations of Platelet Count with Inflammation and Response to Anti TNF- α Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Front. Pharmacol.* 2020;11:559593. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.559593>.
18. Shang Y., Sun J., Wu X., Wang Q. Activated Platelet Membrane Nanovesicles Recruit Neutrophils to Exert the Antitumor Efficiency. *Front. Chem.* 2022;10:955995. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.955995>.
19. Neuenfeldt F., Schumacher J.C., Grieshaber-Bouyer R., Habicht J., et al. Inflammation Induces Pro-NETotic Neutrophils Via TNFR2 Signaling. *Cell Rep.* 2022;39;3:110710. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110710>.
20. Snoderly H.T., Boone B.A., Bennewitz M.F. Neutrophil Extracellular Traps in Breast Cancer and Beyond: Current Perspectives on NET Stimuli, Thrombosis and Metastasis, and Clinical Utility for Diagnosis and Treatment. *Breast Cancer Res.* 2019;21;1:145. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1237-6>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2035 года».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The study was carried out with the financial support of the Federal Target Program “Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016-2020 and for the period up to 2035”.

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

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

А.А. Завьялов, А.Н. Солодова, А.И. Тырышкин, Е.В. Кряквина

БРАХИТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Контактное лицо: А.Н. Солодова, e-mail: a.solodova1@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Провести поиск и обобщение данных литературы для оценки актуальности и перспектив развития брахитерапии в лечении рака шейки матки.

Материал и методы: Поиск научных источников осуществлялся в PubMed / Medline по следующим ключевым словам: «cervical cancer», «radiotherapy», «brachytherapy». Временной горизонт охватывал 2016–2023 гг. С помощью временного фильтра были отобраны наиболее актуальные и инновационные исследовательские работы, посвященные вопросам брахитерапии рака шейки матки.

Результаты: Современная радиология предоставляет специалистам широкий спектр методов, одним из которых является брахитерапия (БТ). Брахитерапия – перспективное направление в терапии ЗНО шейки матки, однако её использование во многом ограничено и продолжает постепенно прогрессивно снижаться по всему миру. Причины, связанные с этим, различны: сложная техническая составляющая данной методики, значительные требования к подготовке специалистов БТ, существенная стоимость лечения и другие.

Однако необходимо отметить, что большинство современных данных демонстрируют высокую эффективность БТ в комплексной терапии ЗНО шейки матки. Поэтому продолжают исследования, ставящие своей целью увеличить вовлеченность БТ в стратегию лечения ЗНО шейки матки.

Так, многие авторы подчёркивают, что показатели первичной полной ремиссии и 5-летней канцер-специфической выживаемости были значительно выше у пациентов, получавших БТ, чем у тех, кто лечился методами дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) вместо БТ (92,5 % против 73,3 % и 68,5 % против 35,4 % соответственно).

Интересны также современные технические разработки в области БТ, например, применение методов 3D-печати. Новые аппликаторы позволяют повысить конформность проводимой БТ. Представленная методология также дает возможность более качественной подготовки специалистов в области БТ.

Важным аспектом распространения БТ и радиологического лечения в целом, а вместе с этим и динамики основных показателей выживаемости всё ещё остаётся социоэкономический фактор. Так, существуют прямые корреляции между совокупным доходом страны и степенью распространения в ней БТ. Некоторые страны почти полностью лишены возможности применения методов БТ в онкологии.

В целом, брахитерапия активно развивается, открывая новые горизонты в лечении злокачественных новообразований рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, брахитерапия, обзор литературы

Для цитирования: Завьялов А.А., Солодова А.Н., Тырышкин А.И., Кряквина Е.В. Брахитерапия злокачественных новообразований шейки матки: современное состояние проблемы (Обзор литературы) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 99–105. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-99-105

A.A. Zavyalov, A.N. Solodova, A.I. Tyryshkin, E.V. Kryakvina

Brachytherapy of Malignant Neoplasms of the Cervix Uteri: Current Status of the Problem (Literature Review)

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

Contact person: A.N. Solodova, e-mail: a.solodova1@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To conduct a search and generalization of literature data to assess the relevance and prospects for the development of brachytherapy in the treatment of cervical cancer.

Material and methods: Scientific sources were searched in PubMed / Medline for the following key words: «cervical cancer», «radiotherapy», «brachytherapy». The time horizon covered 2016–2023. Using a time filter, the most relevant and innovative research papers on cervical cancer brachytherapy were selected.

Results: Modern radiology provides specialists with a wide range of methods, one of which is brachytherapy (BT). Brachytherapy is a promising direction in the treatment of cervical cancer, however, its use is largely limited and continues to gradually progressively decline around the world. The reasons associated with this are different: the complex technical component of this technique, the high requirements for the training of BT specialists, the high cost of treatment, and others. However, it should be noted that most of the current data demonstrate the high efficacy of BT in the complex therapy of

cervical cancer. Therefore, research is ongoing to increase the involvement of BT in the treatment strategy for cervical cancer. Thus, many authors emphasize that the rates of primary complete remission and 5-year cancer-specific survival were significantly higher in patients treated with BT than in those who were treated with EBRT instead of BT (92.5 % versus 73.3 % and 68.5 % versus 35.4 % respectively).

Modern technical developments in the field of BT are also interesting, for example, the use of 3D printing methods. New applicators make it possible to increase the conformity of the conducted BT. The presented methodology also provides an opportunity for better training of specialists in the field of BT.

An important aspect of the spread of BT and radiological treatment in general, and along with it the dynamics of the main indicators of survival, is still the socioeconomic factor. Thus, there are direct correlations between the total income of a country and the degree of prevalence of BT in it. Some countries are almost completely deprived of the possibility of using BT methods in health care.

In general, brachytherapy is actively developing, opening up new horizons in the treatment of malignant neoplasms of cervical cancer.

Keywords: malignant tumors, cervical cancer, radiotherapy, brachytherapy, literature review

For citation: Zavyalov AA, Solodova AN, Tyryshkin AI, Kryakvina EV. Brachytherapy of Malignant Neoplasms of the Cervix Uteri: Current Status of the Problem (Literature Review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):99–105. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-99-105

Введение

Рак шейки матки является серьёзной проблемой мирового здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, при оценке распространенности злокачественных новообразований (ЗНО), во всем мире рак шейки матки занимает четвертое ранговое место среди женщин. В 2020 г. в мире зафиксировано 604 тыс. новых случаев заболевания [1].

Важно отметить, что примерно 90 % от произошедших в 2020 г. (342 тыс. случаев) смертей от рака шейки матки было зарегистрировано в странах с низким и средним уровнем дохода. Данный факт в первую очередь связывают с высоким распространением ВПЧ-инфекции: подавляющее большинство (более 95 %) случаев рака шейки матки вызваны вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2].

В странах с высоким уровнем дохода имеются программы, в рамках которых осуществляются вакцинация против ВПЧ среди девочек, регулярный скрининг и назначение необходимого лечения при выявлении предопухолевой патологии [3].

Однако разница в статистических показателях между регионами мира не может быть объяснена только качеством государственных программ по контролю распространения ВПЧ-инфекции. В Глобальной стратегии по ускорению элиминации рака шейки матки, как проблемы общественного здравоохранения, принятой Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2020 г., рекомендуется применять комплексный подход к профилактике рака шейки матки и борьбе с ним [4].

Важное место занимает третичная профилактика, а именно применение различных методов противоопухолевой терапии, в т. ч. методов лучевого воздействия. неотъемлемым компонентом современного лечения рака шейки матки является брахитерапия (БТ).

Брахитерапия доставляет интегрированные бустерные дозы лучевой терапии непосредственно на опухоль, эффективно воздействуя на нее и щадя окружающие нормальные органы и ткани [5].

В данном обзоре мы рассматриваем важность БТ в лечении местнораспространенного рака шейки матки. Акцент сделан на выборе аппликаторов и их размещении, методике визуализации, а также особенностях планирования брахитерапии под управлением по изображениям (image-guided brachytherapy (IGBT)).

Также представлены некоторые социально-экономические факторы, влияющие на эффективность проводимой БТ и ограничивающие её применение.

Место брахитерапии в лечении рака шейки матки

Использование БТ в терапии рака шейки матки имеет длительную историю. В своём систематическом обзоре Mayadev JS, Ke G et al оценивают возможности и опыт её применения [6]. Для местнораспространённого рака шейки матки стандартом лечения являются ДЛТ в сочетании с химиотерапией на основе препаратов платины и БТ. Однако авторы подчёркивают, что хотя БТ и играет очень важную роль в лечении местнораспространённого рака шейки матки, её использование за последние десятилетия ощутимо сократилось. При этом ученые отмечают отсутствие современных проспективных рандомизированных клинических исследований, где бы сравнивалась эффективность бустерной ДЛТ и БТ в лечении местно-распространённого рака шейки матки [7].

В некоторых странах с высоким уровнем доходов было выявлено недостаточное использование стандартной лучевой терапии, в т. ч. БТ, при местнораспространенном раке шейки матки. В Австралии, Японии и Франции около 50 % пациентов с местнораспространенным раком шейки матки не получали лечения в соответствии с рекомендациями, а примерно 20–25 % не получали БТ [8]. Во всех исследованиях несоблюдение режима лечения, вероятно, было связано с недостаточным хорошим общим состоянием здоровья пациентов. Например, в Японии наиболее частой причиной отказа от БТ были названы сопутствующие заболевания [9]. В клинические исследования часто не включают пациентов с сопутствующими заболеваниями высокого риска или плохим функциональным статусом, хотя эти признаки часто встречаются в клинической практике (например, у пожилых пациентов) и могут способствовать изменению режима лечения.

Кроме того, наиболее вероятно, что основной причиной недостаточного использования БТ является развитие методов ДЛТ, таких как лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT) и стереотаксическая лучевая терапия (SBRT). Эти современные высококонформные методы могут доставить интегрированную дозу непосредственно к цели. Тем не менее, как подчёркивают авторы, IMRT не может полностью заменить БТ.

Причины снижения использования БТ в странах с достаточным доступом к брахитерапии многофакторны. Общее время процедуры и трудозатраты, необходимые для проведения современной брахитерапии, значительно превышают таковые по сравнению с дистанционной лучевой терапией [10].

Тем не менее, в исследовании Karlsson J et al утверждается, что показатели первичной полной ремиссии и 5-летней канцер-специфической выживаемости были значительно выше у пациентов, получавших БТ, чем у тех, кто лечился ДЛТ вместо БТ (92,5 % против 73,3 % и 68,5 % против 35,4 % соответственно) [11].

Ещё в 1991 г. был опубликован отчёт Lanciano R.M. et al о продолжительном наблюдении за пациентками с плоскоклеточным раком шейки матки. Исследование продемонстрировало, что применение внутриместного облучения было единственным фактором, связанным с лечением и ассоциированным с улучшением локального контроля в малом тазу. Показатели общей выживаемости также улучшились. Более современные исследования также подтверждают эти данные [12].

Так, в анализе Han K. et al подчёркивается важная мысль о том, что включение брахитерапии в процесс лечения рака шейки матки ассоциировано с более высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости. Однако авторы также отмечают, что, несмотря на это, практика применения БТ в комплексном лечении рака шейки матки в США постепенно снижается [13].

В другом ретроспективном исследовании авторы изучили тенденции в использовании БТ и методов ДЛТ у 7654 пациентов с раком шейки матки стадии IIB-IVA. Большинству пациентов проводилась брахитерапия (90,3 %), но частота ее использования уменьшалась с течением времени с 96,7 % до 86,1 %, тогда как использование IMRT и SBRT увеличилось с 3,3 % до 13,9 % за тот же период. Связанные с более редким использованием БТ факторы: пожилой возраст, наличие IVA стадии заболевания, меньший размер первичной опухоли. Авторы показали, что увеличение использования IMRT или SBRT не способствовало увеличению показателей общей выживаемости (отношение рисков 1,86; 95 % ДИ 1,35–2,55; $p < 0,01$) по сравнению с БТ [14].

Таким образом, исследователи приходят к однозначному выводу о том, что БТ является обязательным компонентом комплексного лечения рака шейки матки.

Выбор аппликатора в брахитерапии: история и современные разработки

Выбор подходящего аппликатора в БТ является залогом проведения успешного лечения. В настоящее время существуют три основных метода БТ при раке шейки матки: внутриместная, интерстициальная и внутриместная/интерстициальная комбинация. Для соответствующей методики БТ используются разные аппликаторы.

Основным инструментом БТ является аппликатор Флетчера. Его конструкция представляет собой изогнутую металлическую трубку (метрастат) и боковые капсулы (овоиды), что обеспечивает отличное распределение дозы облучения в эндометрии и шейке матки. Главным преимуществом аппликаторов для внутриместной БТ является простота в использовании, однако недостатком аппликатора Флетчера была неопределенность дозиметрии из-за наличия в овоидах экранирующего материала.

В аппликаторах для внутритканевой БТ используют интерстициальные иглы, которые могут быть введены непосредственно в опухоль, что имеет большое преимущество при местных объёмных опухолях, при значительном вовлечении параметрия и/или поражениях малого таза, нижних отделов влагалища или при невозможности введения трубки в шейку матки.

Классические типы аппликаторов для интерстициальной БТ включают аппликатор Сайеда–Неблетта и

универсальный перинеальный интерстициальный аппликатор Мартинеса [15]. Недостатками данных аппликаторов являются возможные неточности при размещении игл, а также серьезные побочные эффекты из-за необходимости использования слишком большого количества игл. Кроме того, иглы вводят один раз на весь процесс лечения, поэтому пациентки вынуждены находиться в стационаре с установленными аппликаторами в течение 2–4 дн.

В литературе сообщается о некоторых связанных с имплантацией побочных эффектах при использовании комбинированных внутриместных/внутритканевых аппликаторов. Наиболее опасным острым осложнением является значительное кровотечение. В когорте из 69 пациенток с местнораспространенным раком шейки матки и большой остаточной опухолью в ходе БТ с инфльтрацией параметрия \pm стенки таза, которым были введены тандемные/кольцевые и титановые иглы Вена II, острые кровотечения возникали с относительно высокой частотой [16]. При удалении аппликатора активное кровотечение наблюдалось у 19 пациенток (27,5 %). Эти события были классифицированы как артериальные у шести пациенток и наблюдались в основном при кольце большого диаметра (30 или 34 мм), венозные – у 12 пациенток и артериальное кровотечение из-за разрыва миомы возникло у одной пациентки.

В другой когорте из 61 пациентки, включая все стадии местнораспространенного рака шейки матки, которые лечились с помощью гибридного аппликатора (Venezia), значительное кровотечение также возникало после удаления аппликатора, но только в четырех из 241 применений [17]. Такой низкий показатель может быть связан с более легким введением/удалением конструкции с разъемным кольцом аппликатора Venezia по сравнению со стандартным кольцом.

Тем не менее, в обеих работах [16, 17] артериальное или венозное кровотечение консервативно контролировалось бригадой радиационной онкологии с непрерывной компрессией в течение не менее 6–10 мин. Больная с разрывом миомы была оперирована и в последующем выписана. Независимо от типа применения, внутриместные/внутритканевые имплантаты с визуальным наведением позволяют охватывать опухоли, которые в прошлом считались неизлечимыми.

Более современные тенденции и разработки аппликаторов для БТ описаны в масштабном обзоре по истории и эволюции аппликаторов [18]. Авторы делают акцент на новых технологиях, которые уже сейчас позволяют нивелировать недостатки существующих методов и демонстрируют многообещающие результаты для будущих разработок. Одной из новых разработок в данной сфере является внедрение аппликаторов семейства Tulip, изготовленных по технологии 3D-печати.

Аппликаторы, напечатанные на 3D-принтере, наиболее актуальны для пациенток с раком шейки матки, чья анатомия выходит за рамки доступных в настоящее время коммерческих аппликаторов. Использование технологий 3D-печати в производстве аппликаторов позволяет учитывать индивидуальные анатомические особенности пациентки и, соответственно, более точно воздействовать на опухолевые массы, минимизируя повреждение критических органов [19].

Авторы исследования подчеркивают, что технологии 3D-печати позволяют не только модифицировать существующие аппликаторы для более индивидуального подхода в процессе БТ, но и влиять на проведение более качественной подготовки специалистов в этой области. Кроме того, изготовление индивидуальных «макетов»

матки из прозрачных материалов позволяет врачу проверить эффективность введения аппликаторов заранее, без необходимости доступа к сложным и весьма дорогостоящим технологиям визуализации [20].

Другим направлением в модификации аппликаторов для БТ являются технологии модуляции направления и интенсивности. Аппликатор для БТ с модуляцией направления представляет собой стержень из вольфрамового сплава диаметром 5,4 мм с 6 периферийными каналами (разделенными равноудаленными углами 60 °С), завернутый в биобезопасную термопластическую оболочку толщиной 0,3 мм (рис. 1). По длине центрального тандема источник проходит через эти шесть симметричных каналов. Тонкие пластиковые трубки, вставленные в каждую канавку, соединены с каждой транспортной трубкой для перемещения источника. Динамические одноканальные экраны с узкой шириной луча приводят к анизотропному распределению по сравнению с обычными аппликаторами, которые обеспечивают изотропное распределение дозы. По сравнению с традиционным «одноканальным» тандемом он эквивалентен шести каналам, а это означает, что распределение дозы можно модулировать по нескольким направлениям для достижения высокой конформности [21].

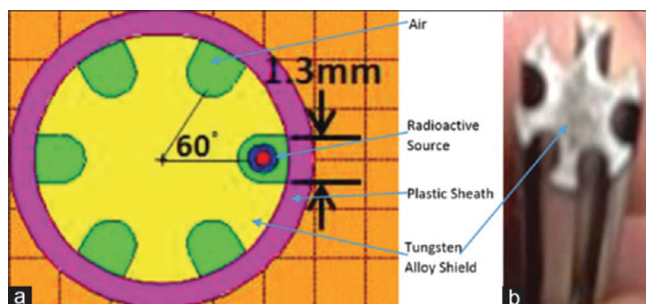


Рис. 1. Брахитерапия с модуляцией направления. (а) Аксиальный вид аппликатора для брахитерапии с модуляцией направления (б) Фактическое изображение аппликатора для брахитерапии с модуляцией направления без пластиковой оболочки

Fig. 1. Brachytherapy with direction modulation. (a) Axial view of the direction-modulating brachytherapy applicator (b) Actual image of the direction-modulating brachytherapy applicator without the plastic sheath

Планирование брахитерапии: целевые объемы, органы риска

Планирование брахитерапии – наиболее важный компонент, обеспечивающий успешность процедуры, включает в себя клинические и физические элементы.

За всю историю применения БТ использовались различные методы и схемы дозирования/фракционирования, и до недавнего времени не было убедительных доказательств предпочтения одного подхода другому. Тем не менее, в настоящее время имеются большие объемы клинических исследований, посвященных оценке взаимосвязи доза–эффект с конечных точками исследования (общая и безрецидивная выживаемость).

Kari Tanderup et al. указывают, что в отчете ICRU89 и рекомендациях GEC ESTRO представлена адаптивная концепция целевого объема БТ, основанная на оценке риске рецидива и ответе первичной опухоли на лечение [22].

При планировании БТ должны учитываться объемы для мишени: резидуальный (остаточный) объем опухоли шейки матки GTV-Tres, адаптивный клинический объем опухоли высокого риска CTV-THR (включает всю шейку матки и остаточную опухолевую инфильтрацию), а также клинический объем промежуточного риска CTV-TIR.

Начальный объем CTV-THR включает всю шейку матки и GTV-Tinit. Начальный целевой объем низкого риска (начальный CTV-TLR) также определяется при постановке диагноза и включает в себя матку, параметрий, верхнюю треть влагалища, а также паравагинальную и парацервикальную ткани по направлению к мочевому пузырю и прямой кишке.

Адаптивные целевые объемы определяются во время БТ и учитывают GTV-Tinit, а также ответ на лечение. Адаптивный подход основан на том, что микроочаги опухолевой ткани можно контролировать с помощью внешнего облучения 45–50 Гр, в то время как БТ направлена на контроль: (1) объемов, содержащих остаточную макроскопическую опухоль или предполагаемую патологическую ткань во время БТ и (2) объемов с потенциальным остаточным макроскопическим заболеванием в области, где GTV-Tinit присутствовал при постановке диагноза. Адаптивные целевые объемы, определенные во время БТ, включают: (1) остаточный общий объем опухоли (GTV-Tres), (2) адаптивный клинический целевой объем высокого риска (CTV-THR), содержащий GTV-Tres, весь объем опухоли и соседние остаточные патологические ткани, если они присутствуют, и (3) адаптивный клинический целевой объем промежуточного риска (CTV-TIR), который представляет GTV-Tinit, наложенный на топографию во время БТ.

При выявлении на момент проведения БТ остаточной опухолевой инфильтрации в параметрии, а также распространения опухоли за пределы шейки матки, например во влагалище, тело матки или прилегающий орган, эти мишени включаются в CTV-THR.

Суммарные дозы облучения при брахитерапии эквивалентны 40–45 Гр, подводимым в режиме классического фракционирования дозы (EQD2). Таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего ДЛТ и брахитерапию, составляют 85–90 Гр (EQD90) на CTV-THR (при суммарных дозах 45 Гр от ДЛТ), 60 Гр (D98) на CTV-TIR, 90 Гр (D98) на GTV-Tres с учетом стандартных ограничений (опубликованных для 2D- и 3D-планирования) на прямую кишку, мочевой пузырь, сигмовидную кишку.

Umesh Mahantshetty et al указывают, что комитеты GEC-ESTRO, IBS и ABS определили и обсудили потребность в рекомендациях по контурированию на основе КТ, как доступного метода визуализации при постановке диагноза и при планировании БТ [23]. Золотым стандартом оконтуривания мишеней остаются клиническое обследование, а также первичная МРТ при постановке диагноза (MRDG) и при БТ (MRBT) с установленным аппликатором. В этой статье основной задачей для авторов было определить рекомендации для оконтуривания мишеней на основе КТ с минимальными требованиями, заключающимися в наличии КТ-изображения во время БТ с установленным аппликатором (при отсутствии возможности провести топометрическую МРТ). Это должно быть адаптировано к золотому стандарту МРТ-подхода и основано на нем. Задача состояла в том, чтобы разработать проект рекомендаций с адаптациями, учитывающими сильные и слабые стороны различных клинических и визуализационных подходов, на основе обширного клинического экспертного опыта и имеющихся научных данных.

Оконтуривание органов риска

Неопределенности, типичные для конкретных подходов, необходимо было выделить и учесть в рекомендациях. Общая цель состояла в том, чтобы обеспечить

клинически безопасную процедуру контурной пластики на основе КТ, чтобы избежать недоразумений в условиях ограниченных ресурсов визуализации.

Изменения, согласованные на основе обсуждений, были включены в окончательные рекомендации. Затем окончательный проект был рассмотрен и одобрен комитетами вовлеченных обществ (Gyn GEC-ESTRO, IBS, ABS).

В отчете ICRU 89 рекомендуется контурировать OAR (Organs at Risk) на 3D-изображениях с помощью аппликатора БТ in situ. Это должно включать оконтуривание наружной стенки мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки и кишечника. Другие анатомические структуры, изучаемые в настоящее время и представляющие интерес для оценки поражений мочевого пузыря – это треугольник мочевого пузыря и уретры, которые могут играть важную роль в лечении, так как их неправильное ограничение при контурировании OAR приводят к неотложным позывам к мочеиспусканию и недержание мочи. Мочеточники могут быть идентифицированы на 3D-изображениях, хотя пока не имеется достаточного опыта их проспективного оконтуривания и оценки дозы. Также для контроля функции желудочно-кишечного тракта важно рассмотреть анальный канал и мышцы тазового дна, которые могут быть важны при императивных позывах к дефекации и недержании мочи.

Как естественное развитие, предписание дозы постепенно сместилось от классической точки А к объемам, описанным выше (рис. 2). Индивидуальные планы были созданы для того, чтобы адаптировать 100 % назначенной дозы к объему оставшейся опухоли во время БТ, а не использовать стандартные планы, независимо от размера опухоли. Одним из очень важных параметров гистограммы доза–объем является доза, доставленная в % объема клинической мишени высокого риска, который представляет большую часть мишени. Средняя доза (D50) отражает высокую дозу, доставленную в центральную часть объема клинической мишени высокого риска, которая, предположительно, также необходима для местного контроля. Что касается сообщения параметров гистограммы доза–объем для органов, подверженных риску, для оценки осложнений, было показано, что области с высокими дозами имеют важное значение. Дозу в «горячих»

точках стенок органов (для мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки и кишечника) лучше всего описывать, указывая дозу в виде небольшого абсолютного объема, например, 0,1 см³ (D0,1 см³) и 2 см³ (D2 см³). Кроме того, по данным Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям, доза в точке мочевого пузыря и ректовагинальная доза коррелируют с долгосрочной токсичностью для мочевого пузыря и влагалища; следовательно, их также следует учитывать. Ректовагинальная контрольная точка расположена на уровне пересечения между тандемной и исходной позициями в овоидах или кольце и на 5 мм дорсальнее задней стенки влагалища на оси, перпендикулярной оси тела. Было показано, что доза в ректовагинальной точке коррелирует с вероятностью развития вагинального стеноза [24]. Также индивидуальное планирование помогает снизить риск возникновения ранних лучевых реакций, которые наиболее часто выявляются при проведении БТ: эпителииты слизистой влагалища, циститы, ректиты, энтероколиты [25].

Социальноэкономические факторы, связанные с использованием брахитерапии

Хотя многие страны с низким и средним уровнем дохода работают над улучшением доступа к лечению рака шейки матки, наиболее эффективные методы лечения могут быть недоступны. Поэтому несколько организаций разработали рекомендации по лечению рака шейки матки, ориентированные на регионы с разным уровнем доступности лечения; однако рекомендации часто основаны на консенсусе экспертов, а не на убедительных клинических данных. До тех пор, пока адекватные ресурсы для лучевой терапии не станут доступными, пациенты с местнораспространенным раком шейки матки, получающие лечение в соответствии с этими рекомендациями с ограниченными ресурсами, будут по-прежнему иметь худшие прогнозы по сравнению с пациентами, получающими идеальный режим сочетанной химиолучевой терапии.

Стратегии борьбы с раком шейки матки в странах с низким и средним доходом должны включать рассмотрение вопроса о проведении лучевой терапии в условиях ограниченных ресурсов с учетом конкретных условий. Suneja G. et al показали, что стандарты

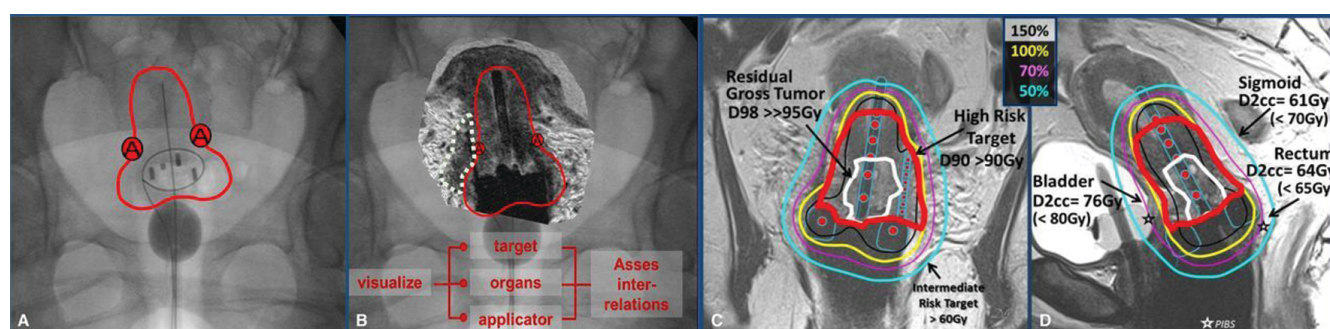


Рис. 2. Вехи в развитии брахитерапии при местнораспространенном раке шейки матки от рентгеновской (двумерной) до адаптивной брахитерапии под контролем МРТ. (А) Двухмерная брахитерапия с использованием рентгенографии. (В) МРТ пациентки с локальным распространенным раком шейки матки с аппликатором in situ, наложенным на рентгеновский снимок той же пациентки и стандартный двухмерный план, предписанный точке А. (С) МРТ больной с местнораспространенным раком шейки матки, у которой визуализируется внутрисполостной/внутриканальной тандемно-кольцевой аппликатор. (D) Сагиттальная проекция T₂-взвешенной МРТ той же пациентки, что и на (С), изображающая минимальную дозу облучения

Fig. 2. Milestones in the development of brachytherapy for locally advanced cervical cancer from X-ray (two-dimensional) to MRI-guided adaptive brachytherapy. (A) Two-dimensional brachytherapy using radiography. (B) MRI of a patient with locally advanced cervical cancer with an in situ applicator superimposed on an x-ray of the same patient and a standard two-dimensional plan prescribed at point A. (C) MRI of a patient with locally advanced cervical cancer in which the intracavitary/interstitial tandem - ring applicator. (D) Sagittal view of a T₂-weighted MRI of the same patient as in (C), showing the minimum radiation dose

лечения рака шейки матки необходимо адаптировать к уникальным обстоятельствам отдельных стран, чтобы добиться максимальной эффективности [26]. Suneja et al адаптировали рекомендации Американского общества брахитерапии для проведения БТ в условиях минимальных ресурсов. Серьезной проблемой является отсутствие доступа к передовым технологиям визуализации. Так обстоит дело в Руанде, где большинство пациентов с раком шейки матки стадии от IB до III не могут пройти стадирование КТ из-за небольшого количества сканеров, затрат и длительного времени лечения. Документ включает обширные рекомендации о том, как подходить к таким аспектам, как объем лечения, планирование и размещение аппликатора без визуализации, например, с использованием костных ориентиров, прописывание точек интереса и использование фиксированных конфигураций аппликатора с библиотекой планов или рентгеноконтрастных аппликаторов [26].

Согласно стратифицированным руководствам по клинической практике Американского общества клинической онкологии от 2016 г., районы с БТ, но без ДЛТ, должны быть классифицированы как эквивалентные «базовому» уровню лучевой терапии, определяемому как недоступное лучевое лечение [27]. Износ аппаратов, финансовые ограничения и инфраструктурные мощности – все это важные факторы такого сценария, и они нередки в странах с низким и средним доходом. Одна только брахитерапия с химиотерапией низкими дозами платины с последующей радикальной гистерэктомией остается лишь слабой рекомендацией при заболеваниях IB2 и IIA2.

Ряд исследований способствовал разработке текущих руководств по лучевой терапии рака шейки матки, в основном рассматривая сравнения такие как: хирургия и лучевая терапия, ДЛТ и ДЛТ с БТ, LDR и HDR БТ, а также лечение с химиотерапией или без нее, наряду с дальнейшим уточнением дозирования. Оценка ДЛТ по сравнению с одной только БТ была гораздо менее заметной в исследовании. Тем не менее, эти исторические исследования подтвердили эффективность одной только

БТ при раке шейки матки, поддерживая ее применение в условиях ограниченных ресурсов.

Заключение

Современная радиология представляет специалистам широкий спектр методов, одним из которых является брахитерапия (БТ). Брахитерапия является перспективным направлением в терапии ЗНО шейки матки, однако, её использование во многом ограничено и продолжает постепенно прогрессивно снижаться по всему миру. Причины, связанные с этим, различны: сложная техническая составляющая данной методики, значительные требования к подготовке специалистов БТ, существенная стоимость лечения и другие. Однако необходимо отметить, что большинство современных данных демонстрируют высокую эффективность БТ в комплексной терапии ЗНО шейки матки. Поэтому продолжают исследования, ставящие своей целью увеличить вовлеченность БТ в стратегию лечения ЗНО шейки матки. Так, многие авторы подчёркивают, что показатели первичной полной ремиссии и 5-летней канцер-специфической выживаемости были значительно выше у пациентов, получавших БТ, чем у тех, кто лечился ДЛТ вместо БТ (92,5 % против 73,3 % и 68,5 % против 35,4 % соответственно). Интересны также современные технические разработки в области БТ, например, применение методов 3D-печати. Новые аппликаторы позволяют повысить конформность проводимой БТ. Представленная методология также дает возможность более качественной подготовки специалистов в области БТ. Важным аспектом распространения БТ и радиологического лечения в целом, а вместе с этим и динамики основных показателей выживаемости всё ещё остаётся социально-экономический фактор. Так, существуют прямые корреляции между совокупным доходом страны и степенью распространения в ней БТ. Некоторые страны почти полностью лишены возможности применения методов БТ в здравоохранении.

В целом, брахитерапия активно развивается, открывая новые горизонты в лечении злокачественных новообразований рака шейки матки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Chrysostomou A.C., Stylianou D.C., Constantinidou A., Kostrikis L.G. Cervical Cancer Screening Programs in Europe: The Transition Towards HPV Vaccination and Population-Based HPV Testing. *Viruses*. 2018;10;12:729. doi: 10.3390/v10120729.
3. Lei, et al. (2020) HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1340–1348. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338.
4. Cervical Cancer: an NCD we Can Overcome. Speech by WHO Director-General, 18 May 2018. Geneva: World Health Organization. 2018. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/cervical-cancer-an-ncd-we-can-overcome>. (Accessed 2.10.2020).
5. Tanderup K., Eifel P.J., Yashar C.M., Pötter R., Grigsby P.W. Curative Radiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer: Brachytherapy Is NOT Optional. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014;88;3:537–539. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.011.
6. Mayadev J.S., Ke G., Mahantshetty U., Pereira M.D., Tarnawski R., Toita T. Global Challenges of Radiotherapy for the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2022;32;3:436–445. doi: 10.1136/ijgc-2021-003001.
7. Chargari C., Peignaux K., Escande A., Renard S., Lafond C., Petit A., Lam Cham Kee D., Durdux C., Haie-Méder C. Radiotherapy of Cervical Cancer. *Cancer Radiother.* 2022;26;1-2:298–308. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.009.
8. Chiew K.L., Chong S., Duggan K.J., Kaadan N., Vinod S.K. Assessing Guideline Adherence and Patient Outcomes in Cervical Cancer. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2017;13;5:e373–e380. doi: 10.1111/ajco.12605.
9. Watanabe T., Mikami M., Katabuchi H., Kato S., Kaneuchi M., Takahashi M., Nakai H., Nagase S., Niikura H., Mandai M., Hirashima Y., Yanai H., Yamagami W., Kamitani S., Higashi T. Quality Indicators for Cervical Cancer Care in Japan. *J. Gynecol. Oncol.* 2018;29;6:e83. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e83.
10. Bauer-Nilsen K., Hill C., Trifiletti D.M., Libby B., Lash D.H., Lain M., Christodoulou D., Hodge C., Showalter T.N. Evaluation of Delivery Costs for External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Using Time-Driven Activity-Based Costing. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018;100;1:88–94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.004.
11. Karlsson J., Dreifaldt A.C., Mordhorst L.B., Sorbe B. Differences in Outcome for Cervical Cancer Patients Treated with or Without Brachytherapy. *Brachytherapy*. 2017;16;1:133–140. doi: 10.1016/j.brachy.2016.09.011.

12. Lanciano R.M., Won M., Coia L.R., Hanks G.E. Pretreatment and Treatment Factors Associated with Improved Outcome in Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: a Final Report of the 1973 and 1978 Patterns of Care Studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991;20;4:667-676. doi: 10.1016/0360-3016(91)90007-q.
13. Han K., Milosevic M., Fyles A., Pintilie M., Viswanathan A.N. Trends in the Utilization of Brachytherapy in Cervical Cancer in the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013;87;1:111-119. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033.
14. Liu Z., Zhao Y., Li Y., Sun J., Lin X., Wang T., Guo J. Imaging-Guided Brachytherapy for Locally Advanced Cervical Cancer: the Main Process and Common Techniques. *Am. J. Cancer Res.* 2020;10;12:4165-4177.
15. Martinez A., Cox R.S., Edmundson G.K. A Multiple-Site Perineal Applicator (MUPIT) for Treatment Of Prostatic, Anorectal, and Gynecologic Malignancies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984;10;2:297-305. doi: 10.1016/0360-3016(84)90016-6.
16. Mahantshetty U., Sturdza A., Naga Ch.P., et al. Vienna-II Ring Applicator for Distal Parametrial/Pelvic Wall Disease in Cervical Cancer Brachytherapy: an Experience from Two Institutions: Clinical Feasibility and Outcome. *Radiother Oncol.* 2019;141:123-129. doi:10.1016/j.radonc.2019.08.004. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31495516> PubMed-Google Scholar.
17. Keller A., Rodríguez-López J.L., Patel A.K., et al. Early Outcomes after Definitive Chemoradiation Therapy with Vienna/Venezia Hybrid High-Dose Rate Brachytherapy Applicators for Cervical Cancer: A Single-Institution Experience. *Brachytherapy.* 2021;20:104-111. doi:10.1016/j.brachy.2020.08.006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32952053>.
18. Mourya A., Aggarwal L.M., Choudhary S. Evolution of Brachytherapy Applicators for the Treatment of Cervical Cancer. *J. Med. Phys.* 2021;46;4:231-243. doi: 10.4103/jmp.jmp_62_21.
19. Laan R.C., Nout R.A., Dankelman J., van de Berg N.J. MRI-Driven Design Of Customised 3D Printed Gynaecological Brachytherapy Applicators with Curved Needle Channels. *3D Print. Med.* 2019;5;1:8. doi: 10.1186/s41205-019-0047-x.
20. Campelo S., Subashi E., Meltsner S.G., Chang Z., Chino J., Craciunescu O. Multimaterial Three-Dimensional Printing in Brachytherapy: Prototyping Teaching Tools for Interstitial and Intracavitary Procedures in Cervical Cancers. *Brachytherapy.* 2020;19;6:767-776. doi: 10.1016/j.brachy.2020.07.013.
21. Han D.Y., Safigholi H., Soliman A., Ravi A., Leung E., Scanderbeg D.J., Liu Z., Owringi A., Song W.Y. Direction Modulated Brachytherapy for Treatment of Cervical Cancer. II: Comparative Planning Study with Intracavitary and Intracavitary-Interstitial Techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;96;2:440-448. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.015.
22. Tanderup K., Nesvacil N., Kirchheiner K., Serban M., Spampinato S., Jensen N.B.K., Schmid M., Smet S., Westerveld H., Ecker S., Mahantshetty U., Swamidass J., Chopra S., Nout R., Tan L.T., Fokdal L., Sturdza A., Jürgenliemk-Schulz I., de Leeuw A., Lindegaard J.C., Kirisits C., Pötter R. Evidence-Based Dose Planning Aims and Dose Prescription in Image-Guided Brachytherapy Combined with Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2020;30;4:311-327. doi: 10.1016/j.semradonc.2020.05.008.
23. Mahantshetty U., Poetter R., Beriwal S., Grover S., Lavanya G., Rai B., Petric P., Tanderup K., Carvalho H., Hegazy N., Mohamed S., Ohno T., Amornwichee N. IBS-GEC ESTRO-ABS Recommendations for CT Based Contouring in Image Guided Adaptive Brachytherapy for Cervical Cancer. *Radiother Oncol.* 2021;160:273-284. doi: 10.1016/j.radonc.2021.05.010.
24. Villafranca E., Navarrete P., Sola A., Muruzabal J.C., Aguirre S., Ostiz S., Sanchez C., Guarch R., Lainez N., Barrado M. Image-Guided Brachytherapy in Cervical Cancer: Experience in the Complejo Hospitalario de Navarra. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2018;23;6:510-516. doi: 10.1016/j.rpor.2018.09.006.
25. Солодова А.Н., Завьялов А.А., Сухова М.Ю. Ранние лучевые реакции при проведении адъювантной брахитерапии рака шейки и тела матки // Сборник статей в научно-практической конференции «Научный авангард» и межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2023. С. 252-256. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50413119&pff=1>. (Дата обращения 08.06.2023 г.). [Solodova A.N., Zavyalov A.A., Sukhova M.Yu. Early Radiation Reactions During Adjuvant Brachytherapy for Cervical and Uterine Cancer. Collection of Articles from the Scientific-Practical Conference "Scientific Avant-Garde" and the Interuniversity Olympiad of Residents and Graduate Students. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2023. P. 252-256. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50413119&pff=1>. (In Russ.)].
26. Suneja G., Brown D., Chang A., Erickson B., Fidarova E., Grover S., Mahantshetty U., Nag S., Narayan K., Bvochora-Nsingo M., Viegas C., Viswanathan A.N., Lin M.Y., Gaffney D. American Brachytherapy Society: Brachytherapy Treatment Recommendations for Locally Advanced Cervix Cancer for Low-Income and Middle-Income Countries. *Brachytherapy.* 2017;16;1:85-94. doi: 10.1016/j.brachy.2016.10.007.
27. Chuang L.T., Temin S., Camacho R., Feldman S., Gultekin M., Gupta V., Horton S., Jacob G., Kidd E.A., Lishimpi K., Nakisige C., Nam J.-H., Sheung N.Y., Small W., Thomas G., Berek J.S. Management and Care of Women with Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *J. Glob. Oncol.* 2016;2:1-30.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.07.2023. **Принята к публикации:** 27.08.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.07.2023. **Accepted for publication:** 27.08.2023.

Н.В. Денисова^{1,2}, А.В. Нестерова^{1,2}, С.М. Минин³, Ж.Ж. Анашбаев³, С.Э. Красильников³, В.Ю. Усов³

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНЫХ СРЕДСТВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ФАНТОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ ОФЭКТ/КТ С ^{99m}Tc-ГМПАО

¹ Национальный исследовательский Новосибирский государственный университет, Новосибирск

² Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН, Новосибирск

³ НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск

Контактное лицо: Наталья Васильевна Денисова, e-mail: nvdenisova2011@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: Разработка программного комплекса «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ГМПАО (Теоксимом)» и его практическое применение для изучения условий достижения наилучшего качества изображений при клинических исследованиях пациентов.

Материал и методы: Исследования были выполнены с использованием клинических данных и метода имитационного компьютерного моделирования. Клинические данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-гексаметилпропиламинооксимом (^{99m}Tc-Теоксимом, пр-ва ООО «ДИА-МЕД») пациента с перенесённым ишемическим инсультом коры правой лобной доли были получены на двухдетекторном сканере GE Discovery NM/CT 670 DR (США) с использованием высокоразрешающих низкоэнергетических коллиматоров (LEHR). Измеренные данные были обработаны с помощью специализированного программного обеспечения Q.Brain и Q.Volumetrix MI на рабочей станции Xeleris 4.0 DR (GE Healthcare, США) для получения реконструированных аксиальных томографических срезов. Для проведения имитационного компьютерного моделирования процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ разработан программный комплекс, который включает математический фантом Хоффмана с возможностью моделирования клинических случаев гипоперфузии разной локализации и размера («виртуальный пациент»), моделирование сбора «сырых» проекционных данных и программу реконструкции изображений на основе алгоритма OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization). Важным преимуществом метода математического моделирования является возможность оценки качества реконструированного изображения с помощью расчёта среднеквадратичной погрешности при сравнении с заданным фантомом. В численных экспериментах исследовалась зависимость погрешности реконструкции от параметров алгоритма OSEM (от количества подгрупп – subsets, и от числа итераций) с целью определения условий достижения наилучшего качества изображений. Был разработан и протестирован статистический критерий останова.

Результаты: Разработан и протестирован программный комплекс, который позволяет исследовать ошибки алгоритма реконструкции, что представляет большую трудность при использовании клинических методов исследования. Предложен критерий останова итераций при применении алгоритма реконструкции OSEM – минимизации функционала отклонения функции хи-квадрат от целевого значения, при этом пиксели детектора с ненулевыми значениями объединены в блоки по схеме 2×2.

Наблюдается достоверная хорошая корреляция между предложенным критерием останова и минимумом среднеквадратичной погрешности реконструкции изображения. Это позволяет ввести этот критерий в клиническую практику применения вычислительных средств реконструкции срезов ОФЭКТ для получения наилучшего изображения.

Результаты имитационного моделирования продемонстрировали возможность сокращения времени накопления «сырых» данных, в течение которого пациент должен оставаться неподвижным, как минимум, в два раза.

Заключение: Разработанный в данной работе метод компьютерного имитационного моделирования является практически полезной технологией, которая способствует оптимизации использования ОФЭКТ для достижения наилучших возможных результатов визуализации головного мозга у пациентов.

Ключевые слова: перфузия головного мозга, ОФЭКТ/КТ, компьютерное моделирование, фантом Хоффмана, итерационный алгоритм реконструкции

Для цитирования: Денисова Н.В., Нестерова А.В., Минин С.М., Анашбаев Ж.Ж., Красильников С.Э., Усов В.Ю. Разработка программных средств математического имитационного моделирования на основе клинических данных и фантомных исследований для оценки перфузии головного мозга и повышения качества изображений при ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ГМПАО // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 106–117. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-106-117

N.V. Denisova^{1,2}, A.V. Nesterova^{1,2}, S.M. Minin³, Zh.Zh. Anashbayev³, S.E. Krasilnikov³, W.Yu. Ussov³

Development of Software Tools Based on Clinical Data and Phantom Studies for Mathematical Simulation Modeling to Assess Brain Perfusion and Improve Image Quality During SPECT/CT with ^{99m}Tc-GMPO

¹ National Research Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

² S.A. Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics, Novosibirsk, Russia

³ Akademian E.N. Meshalkin NMRC, Novosibirsk, Russia

Contact person: Natalia Vasilyevna Denisova, e-mail: nvdenisova2011@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: To develop a software package Virtual examination of brain perfusion by the method of SPECT/CT with ^{99m}Tc-HMPAO (Teoxime) and its practical application to study the conditions for achieving the best image quality in clinical studies of patients.

Material and methods: The studies were performed using clinical data and the method of computer simulation. Clinical data of single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc-Teoxime, produced by DIAMED LLC) of a patient with an ischemic stroke of the right frontal cortex were obtained on a two-detector gamma-camera NM/CT 670 DR GE Discovery (USA) using high-resolution low-energy collimators (LEHR). The measured data were processed using specialized software Q.Brain and Q.Volumetrix MI on a Xeleris 4.0 DR workstation from GE Healthcare (USA) to obtain reconstructed axial tomographic slices. To carry out simulation computer simulation of the procedure of examination of perfusion of GM by the method of SPECT/CT has developed a software package that includes a mathematical Hoffman phantom with the ability to simulate clinical cases of hypoperfusion of different localization and size (Virtual Patient), modeling the collection of "raw" projection data and an image reconstruction program based on the OSEM algorithm (Ordered Subset Expectation Maximization). An important advantage of the mathematical modeling method is the ability to assess the quality of the reconstructed image by calculating the root-mean-square error when compared with a given phantom. In numerical experiments, the dependence of the reconstruction error on the parameters of the OSEM algorithm (on the number of subgroups – subsets, and on the number of iterations) was investigated in order to determine the conditions for achieving the best image quality. A statistical stop criterion was developed and tested.

Results: For the first time, a software package was developed and tested that allows us to investigate errors in the reconstruction algorithm, which is a great difficulty when using clinical research methods. A criterion for stopping iterations is proposed when using the OSEM reconstruction algorithm – minimizing the functional deviation of the chi-square function from the target value, while the detector pixels with non-zero values are combined into blocks according to the 2×2 scheme.

There is a reliable good correlation between the proposed stop criterion and the minimum of the root-mean-square error of image reconstruction. This makes it possible to introduce this criterion into the clinical practice of using computational tools for reconstructing sections of the SPECT to obtain the best image.

The simulation results demonstrated the possibility of reducing the time of data recording, during which the patient must remain motionless, at least twice.

Conclusion: The method of computer simulation developed in this work is a practically useful technology that helps optimize the use of SPECT to achieve the best possible results of brain imaging in patients.

Keywords: brain perfusion, SPECT/CT, computer modeling, Hoffman's phantom, iterative reconstruction algorithm

For citation: Denisova NV, Nesterova AV, Minin SM, Anashbayev ZhZh, Krasilnikov SE, Ussov WYu. Development of Software Tools Based on Clinical Data and Phantom Studies for Mathematical Simulation Modeling to Assess Brain Perfusion and Improve Image Quality During SPECT/CT with ^{99m}Tc-GMPO. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):106–117. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-106-117

Введение

Тенденция к увеличению продолжительности жизни населения приводит к росту частоты заболеваний головного мозга (ГМ). Наиболее распространенными методами диагностики заболеваний ГМ являются анатомо-томографические методы: рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В последнее десятилетие активно развиваются функциональные методы диагностики: однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Методы ПЭТ и ОФЭКТ используются для диагностики инсультов, хронических cerebrovasкулярных заболеваний, деменций, а также опухолевых поражений ГМ. Доступность ПЭТ в России остается ограниченной, на текущий момент стои-

мость обследования ГМ методом ПЭТ/КТ с контрастированием оценивается в среднем в 90 тыс. руб., стоимость обследования методом ОФЭКТ/КТ в среднем составляет около 30 тыс. руб. Эти две причины приводят к неуклонному росту применения метода ОФЭКТ/КТ в первичной диагностике и ведении пациентов с различными заболеваниями и патологическими состояниями ГМ.

Важнейшей функциональной характеристикой состояния ГМ является оценка церебральной гемодинамики (и в частности тканевого церебрального кровотока – перфузии). При исследовании перфузии ГМ применяются радиофармацевтические препараты (РФП), проникающие через гематоэнцефалический барьер. В клинической практике наиболее широко используются препараты, меченные ^{99m}Tc: гексаметилпропиленами-

ноксим (ГМПАО) и этилцистеиновый димер (ЭЦД) с периодом полувыведения 6 часов. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга представляет собой визуализацию накопления РФП в различных областях головного мозга за счет мозгового кровотока. Поскольку мозговой кровоток тесно связан с активностью нейронов, предполагается, что распределение накопления РФП отражает уровни активности нейронов и количество межнейронных связей в различных областях мозга. Это обуславливает применимость перфузионной ОФЭКТ для дифференциальной диагностики ишемических и нейродегенеративных поражений мозга. Метод ОФЭКТ/КТ особенно эффективно применяется при ведении пациентов с окклюзирующими заболеваниями брахиоцефальных артерий для диагностики до и после хирургического вмешательства.

При исследовании перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ патологические поражения наблюдаются как локализованные или распространенные дефекты с уменьшенным или увеличенным накоплением РФП по сравнению с нормальным значением. Оценка региональной церебральной гемодинамики зависит от многих факторов, влияющих на качество ОФЭКТ-изображений. Протоколы SNMMI и EANM (2009 г.) [1, 2] обследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ дают технические рекомендации по проведению процедуры записи «сырых» данных, однако не содержат рекомендаций относительно параметров алгоритма реконструкции OSEM (число итераций, количество подгрупп). Разработка современного руководства по проведению исследований перфузии головного мозга находится в стадии формирования, поэтому многие медицинские центры в этих исследованиях опираются на опубликованные данные и свой клинический опыт.

Чтобы определить оптимальные параметры протокола ОФЭКТ/КТ обследования перфузии ГМ, необходимо провести испытания при разных условиях и оценить точность полученных ОФЭКТ-изображений. Оценку точности можно получить, сравнивая реконструированные изображения с заданным эталоном. Такие исследования можно выполнить с физическим фантомом Хоффмана. Однако исследования с использованием вещественных фантомов имеют ограничения из-за лучевой нагрузки на исследователей при выполнении большого количества испытаний, высокой стоимости РФП и антропоморфных фантомов. В настоящее время в области ядерной медицины активно развивается альтернативный подход на основе метода математического моделирования, который в англоязычной литературе называется Virtual clinical trials [3].

Поэтому целью данной работы мы поставили разработку программного комплекса «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -теоксимом» и его практическое применение для достижения наилучших возможных результатов при обследовании пациентов.

Материал и методы

В работе использовались цифровые томографические данные, полученные методами клинических исследований *in vivo* и имитационного компьютерного моделирования *in silico*.

Клинические исследования перфузии головного мозга

Для сравнения фантомных и клинических данных реконструкции ОФЭКТ/КТ головного мозга была использована запись исследования пациента, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения в

бассейне средней мозговой артерии справа. Пациенту с перенесенным ишемическим инсультом коры правой передневисочной и боковой лобной областей головного мозга внутривенно ввели 1000 МБк ^{99m}Tc -теоксима (ГМПАО – гексаметилпропиламиноноксима, ООО «ДИАМЕД») в положении лежа на спине, состоянии функционального покоя, в темной и тихой комнате. Сканирование было проведено в режиме ОФЭКТ/КТ на двухдетекторном сканере GE Discovery NM/CT 670 DR (США) через 40 мин после инъекции РФП. Проводилась запись 120 проекций (по 25 с) в матрицу 128×128 , углом между проекциями в 3° , использовались низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения (LEHR). На рис. 1 в качестве примера представлены две из 120 измеренных проекций для данного клинического случая – левая боковая и задняя. Как можно видеть из этих данных, среднее число счета импульс/пиксел в области интереса составляло примерно 17. Аналогичные исследования были проведены также и у других 11 пациентов, однако для оценки межиндивидуального сходства результатов фантомного и клинического исследования, был избран именно представленный здесь случай.

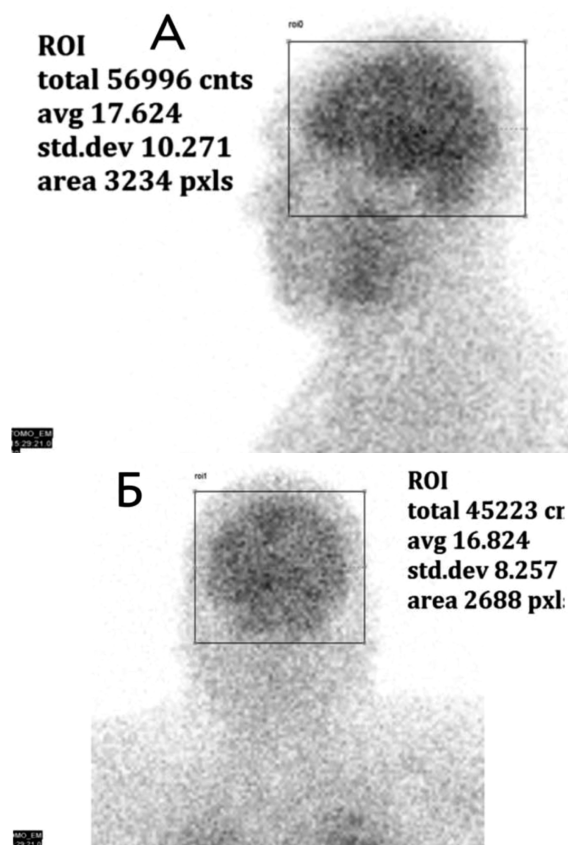


Рис. 1. «Сырые» измеренные данные проекций ОФЭКТ в области интереса, ограниченной прямоугольной рамкой. Представлены левая боковая (А – вверху) и задняя проекции (Б – внизу)

Fig. 1. Raw measured data of the SPECT projections in the area of interest bounded by a rectangular frame. The left side (A – on top) and rear projections (B – below) are presented

Количественный анализ захвата РФП в коре головного мозга проводился с использованием программного обеспечения Q.Brain, анатомическая локализация зон гипоперфузии РФП проверялась средствами программного пакета Q.Volumetrix MI на рабочей станции Xeleris 4.0 DR фирмы GE Healthcare (США). Реконструкция изображений во всех программах проводилась с использо-

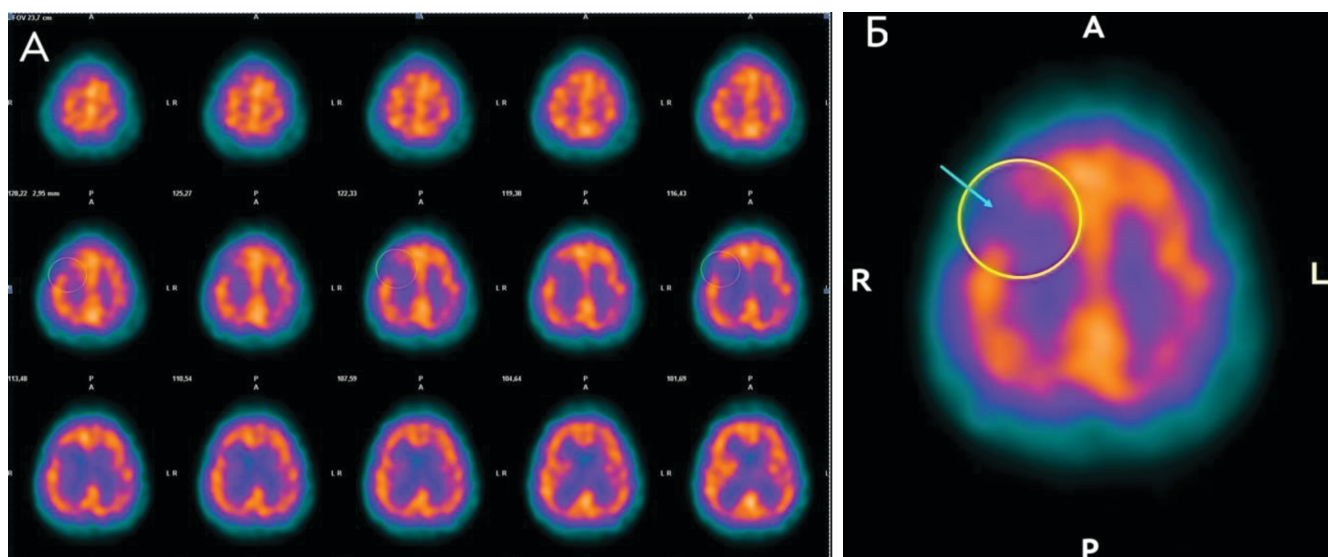


Рис. 2. А – Аксиальные срезы изображения пациента с ишемическим инсультом в коре правой лобной доли головного мозга. Желтым кругом указан патологический участок гипофиксации ^{99m}Tc -теоксима. Б – срез ОФЭКТ с ^{99m}Tc -теоксимом с наилучшей визуализацией дефекта перфузии в ишемизированном участке. Желтым кругом указан тот же, что и на А, участок гипоперфузии

Fig. 2. A – Axial sections of a patient with ischemic stroke in the cortex of the right frontal lobe of the brain. The yellow circle indicates the pathological site of hypofixation of ^{99m}Tc -Theoxime. B – section of the SPECT with ^{99m}Tc -Theoxime of the best visualization of the perfusion defect in the ischemic area. Yellow circle indicates the same as on A region of hypoperfusion

ванием стандартного итерационного алгоритма Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM). На рис. 2 А, Б представлены аксиальные срезы ОФЭКТ-изображений пациента с ишемическим инсультом в коре правой лобной доли головного мозга, которые были использованы для имитационного вычислительного моделирования, как представлено ниже. Желтым кругом указан патологический участок гипофиксации ^{99m}Tc -теоксима, в частности на срезе наилучшей визуализации дефекта перфузии в ишемизированном участке (рис. 2Б).

Метод имитационного компьютерного моделирования

Программный комплекс «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -теоксимом»

Для проведения имитационных исследований, приближенных к клинической практике, разработан исследовательский программный комплекс «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ», в котором имитируются все последовательные этапы обследования пациентов от задания распределения введенного РФП до оценки перфузии ГМ. Программный комплекс состоит из следующих отдельных блоков:

1. Программа «Виртуальный пациент» задает распределение РФП в головном мозге.
2. Программа «Проекционные данные» рассчитывает «сырые» проекционные данные.
3. Программа «Реконструкция изображений» осуществляет реконструкцию распределения РФП в головном мозге.
4. Программа «Критерий останова итерационного процесса» определяет номер прерывания итерационного процесса на основе статистического критерия.
5. Программа «Оценка качества реконструированных изображений» осуществляет оценку среднеквадратичной погрешности реконструкции с помощью сравнения с заданным распределением РФП в фантоме.
6. «Оценка перфузии головного мозга» осуществляет оценку перфузии с помощью статистических критериев, описанных в литературе и выбираемых исследователем для каждого конкретного случая.

Программа «Виртуальный пациент»

Программа «Виртуальный пациент» описывает распределение радиофармпрепарата ^{99m}Tc -теоксима в головном мозге виртуального пациента. Исследования были выполнены с использованием математического фантома Хоффмана (Hoffman). Выполнено имитационное моделирование процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -теоксимом, приближенное к использованному клиническому случаю. Трехмерный вещественный фантом Хоффмана был разработан для имитации мозгового кровотока и распределения РФП в отделах головного мозга при ОФЭКТ-обследованиях [4]. Его математический аналог, представляющий собой трехмерную матрицу пикселей, содержащих определенные значения, соответствующие локальной «аккумуляции» активности поглощенного радиофармпрепарата, в нашем случае – ^{99m}Tc -теоксима, был использован в данной работе для имитационных компьютерных экспериментов. Внешний вид фантома Хоффмана представлен на рис. 3. Фантом имитирует только собственно ткань головного мозга без учета минимальной аккумуляции ^{99m}Tc -теоксима в мягких тканях и губчатом веществе костей черепа.



Рис. 3. Виртуальный вид математического фантома Хоффмана, используемый для имитационного моделирования и описания распределения кровотока в головном мозге человека

Fig. 3. A type of mathematical Hoffman phantom used to simulate and describe the distribution of blood flow in the human brain

На рис. 4 представлены поперечные сечения математической модели Хоффмана при нормальном распределении кровотока, т.е. симметричной аккумуляции радиофармпрепарата. В программе «Виртуальный пациент» фантом Хоффмана задается в нормированном пространстве в декартовой системе координат $\{x, y, z\}$ в области $\{-1 \leq x \leq 1; -1 \leq y \leq 1; -0,5 \leq z \leq 0,5\}$, которая разбивается в соответствующих осях на $100 \times 100 \times 50$ вокселей.

Таблица 1

Основные параметры клинического сканирования пациента и виртуального ОФЭКТ/КТ сканирования
Main parameters of clinical patient scanning and virtual SPECT/CT scan

Параметры исследования		
Наименования	Клинические данные	Компьютерное вычислительное моделирование
Количество проекций	120	120
Шаговый угол между проекциями, °	3	3
Радиус орбиты, мм	150	150
Число отсчётов на проекцию, тыс.	~ 50	~ 50
Общее число зарегистрированных импульсов, млн	—	6
Алгоритм реконструкции	OSEM	OSEM
Количество подгрупп - subsets	10	10
Количество итераций	5	5

Фантом Хоффмана моделирует перфузию ГМ здорового пациента. Для исследования различных клинических случаев в фантом добавляются поражения разного размера и разной локализации. В численных экспериментах, имитирующих вышеописанный клинический случай, в фантом была введена область с пониженной перфузией, как показано на рис. 5.

Программа «Виртуальный томограф».

Программа «Виртуальный томограф» моделирует прохождение гамма-квантов через биологические ткани, через систему коллиматор–детектор и рассчитывает проекционные данные, регистрируемые гамма-камерой. В табл. 1 представлены параметры клинического сканирования в сравнении с параметрами «виртуального томографа», а также характеристики используемого алгоритма реконструкции. Для учета ослабления гамма-излучения в тканях ГМ в клинических обследованиях используются данные КТ той же биологической области, с помощью которых генерируется индивидуальная карта ослабления. В данной работе использовалась однородная по всем мягким тканям карта ослабления для фантома Хоффмана, с линейным коэффициентом ослабления для гамма-излучения с энергией 140 кэВ равным 0,15 (1/см).

В соответствии с руководствами SNMMI [1] и EANM [2] по проведению исследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ, общее число зарегистрированных импульсов должно быть больше 5 млн. В данной работе моделировался суммарный набор 6 млн импульсов. Рассчитывалось прохождение гамма-

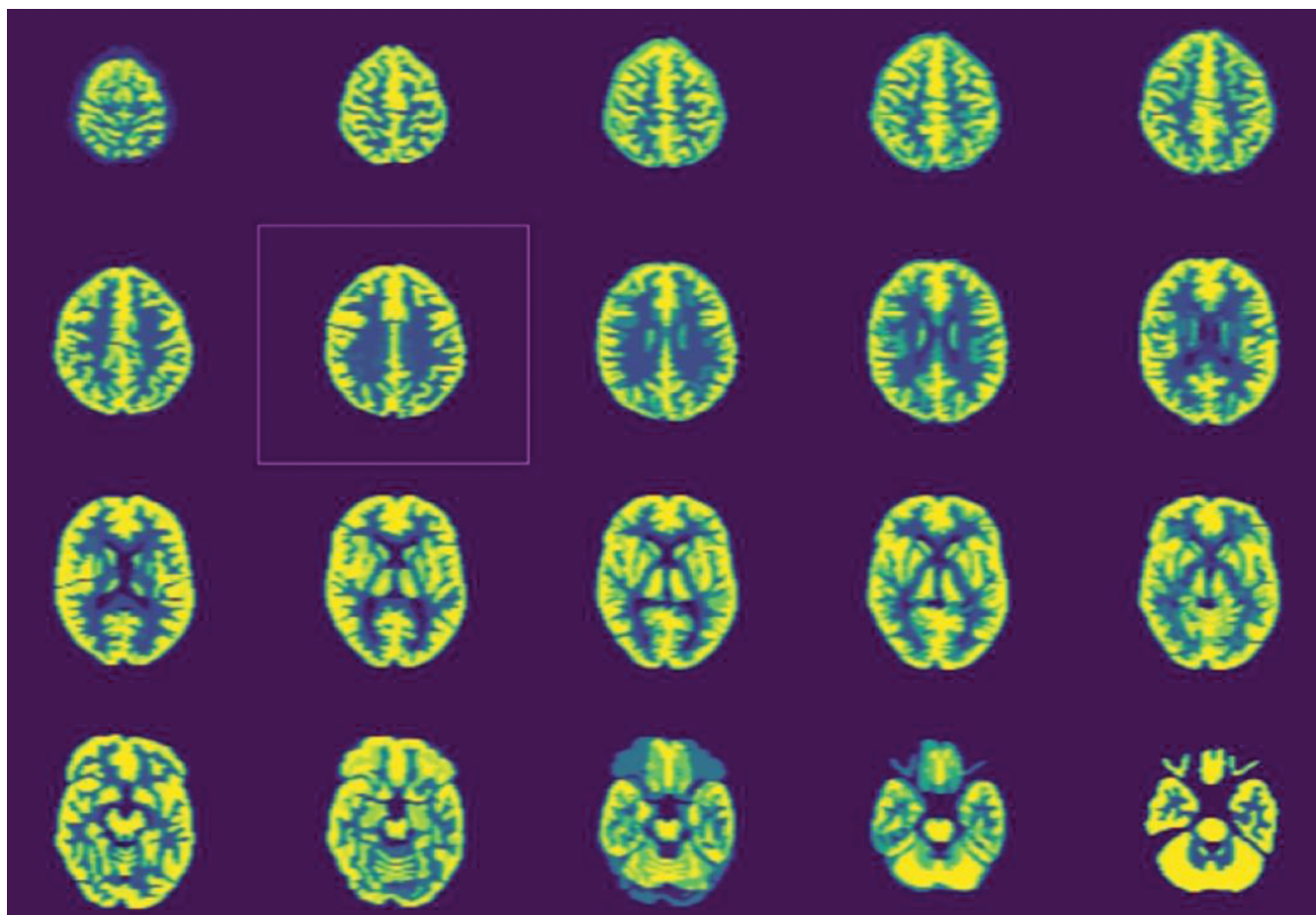


Рис. 4. Поперечные сечения математической модели Хоффмана. Рамкой выделено сечение, которое используется в данной работе для визуального сравнения с результатами реконструкции
Fig. 4. Cross sections of the Hoffman mathematical model. The frame highlights the cross-section, which is used in this work for visual comparison with the reconstruction results

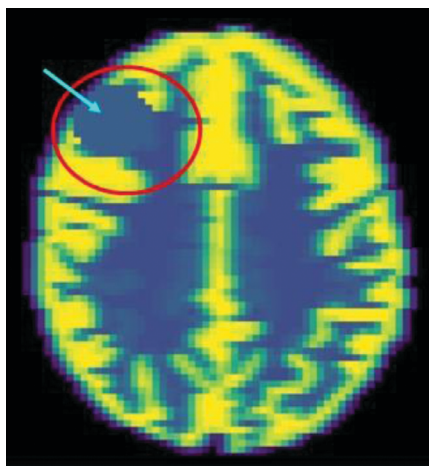


Рис. 5. Математическая модель Хоффмана с областью гипоперфузии (указана стрелкой)

Fig. 5. Hoffman mathematical model with hypoperfusion area (indicated by arrow)

квантов через низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения – Low Energy High Resolution (LEHR). Расчет проекционных данных осуществляется с использованием метода статистического моделирования с учетом пуассоновского распределения данных. На рис. 6А представлены проекционные данные, рассчитанные для боковой проекции модели Хоффмана. Рис. 6Б демонстрирует количественно статистику фотонов вдоль линии, указанной стрелкой на рис. 6А.

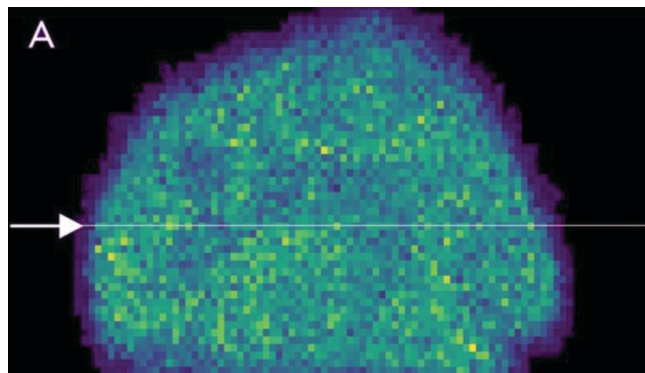
Как видно из рис. 6, среднее число импульсов на пиксел в области интереса составляет примерно 17, что соответствует клиническим данным на рис. 1.

Программа «Реконструкция изображений»

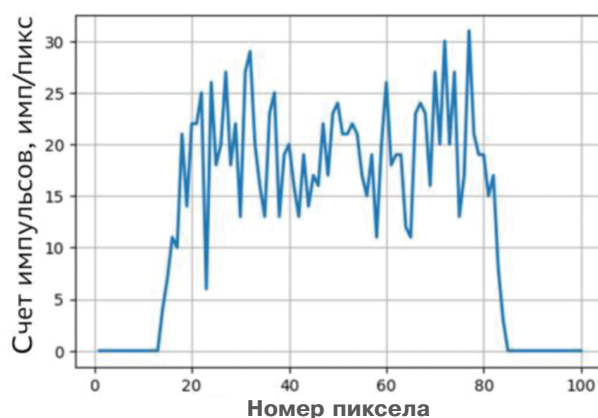
Задача реконструкции изображений решается в дискретной постановке. Фантом Хоффмана представляет собой 3D матрицу, в которой в каждом вокселе j задана накопленная активность f_j . Прямая задача, моделирующая процедуру сбора данных, представляется в виде матричного уравнения:

$$\sum_j a_{ij} f_j = g_i, \quad (1)$$

где g_i – число зарегистрированных импульсов в i -ом пикселе детектора, a_{ij} – системная матрица, которая описывает вероятность того, что фотон, испущенный в j -ом вокселе карты накопления, будет зарегистрирован в i -ом пикселе детектора.



А



Б

Рис. 6. А – проекционные данные, рассчитанные для боковой проекции модели Хоффмана, Б – гистограмма распределения числа зарегистрированных импульсов вдоль линии элементов изображения, указанной стрелкой на рис. 6А

Fig. 6. А – projection data calculated for the side view of the Hoffman model, Б – histogram of the distribution of the number of registered pulses along the line of image elements indicated by the arrow in Fig. 6А

Решение обратной задачи реконструкции изображений на современных коммерческих ОФЭКТ/КТ-системах осуществляется с помощью алгоритма максимизации ожидания по упорядоченным подмножествам, в англоязычной литературе – Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM). OSEM является ускоренной версией алгоритма на основе метода максимального правдоподобия (MLEM) [5]. Алгоритм OSEM записывается в виде следующего итерационного соотношения:

$$\tilde{f}_j^{n+1} = \frac{\tilde{f}_j^n \sum_i g_i a_{ij}}{\sum_i a_{ij} \sum_k a_{ik} \tilde{f}_k^n}, \quad (2)$$

где \tilde{f}_j^{n+1} и \tilde{f}_j^n – значения накопления активности (в единицах импульс/воксел) в j -ом вокселе на $(n+1)$ -ом и n -ом шагах итерационного процесса. На первом шаге распределение \tilde{f}_j^0 берется однородным.

Программное обеспечение собственной разработки использовалась в данной работе для расчета системной матрицы, которая позволяет учитывать физические эффекты, связанные с прохождением гамма-излучения через биологические ткани и через систему коллиматор-детектор. От точности расчета системной матрицы зависит качество реконструированных изображений. Элементы системной матрицы a_{ij} представляются тогда в виде:

$$a_{ij} = P_{jk}^{att} \times P_{ki}^{col-det}, \quad (3)$$

где P_{jk}^{att} описывает эффект ослабления потока гамма-квантов за счет рассеяния в биологических тканях, $P_{ki}^{col-det}$ описывает эффект прохождения через коллиматор и кристалл детектора.

Программа «Оценка качества реконструированных изображений»

В численных экспериментах оценка качества реконструированного изображения осуществлялась путем его сравнения с фантомом. Количественная оценка определялась с помощью расчета среднеквадратичной погрешности реконструкции по следующей формуле:

$$err^n = \sqrt{\frac{\sum_j (\tilde{f}_j^n - f_j^{ex})^2}{\sum_j (f_j^{ex})^2}}, \quad (4)$$

где \tilde{f}_j^n – решение, которое получается на n -ом шаге итерационного процесса, f_j^{ex} – точное решение (фантом).

Программа «Критерий останова итерационного процесса».

С математической точки зрения, алгоритм OSEM не является регуляризованным, поэтому его поведение в итерационном процессе характеризуется неустойчивостью. На первых итерациях неточность реконструкции уменьшается, достигает минимума, а затем начинает быстро возрастать. Возрастание погрешности связано с зашумлением изображения. От зашумления пытаются избавиться, вводя различные процедуры сглаживания, но сглаживание изображения чревато потерей тонкой структуры – важных мелких диагностических деталей изображения. Можно осуществить итерационную регуляризацию решения, остановив итерационный процесс с помощью заданного критерия останова. Для решения этой проблемы предложено использовать статистический критерий Пирсона хи-квадрат в качестве правила останова итерационного процесса [8]:

$$\chi^2(\tilde{f}^n) = \frac{\sum_{i=1}^K (g_i - \sum_j a_{ij} \tilde{f}_j^n)^2}{\sum_j a_{ij} \tilde{f}_j^n}, \quad (5)$$

где K – общее число пикселей с ненулевыми значениями g . При статистическом подходе определение номера итерации останова обычно осуществляется как вычисление $\tilde{f}^n = (\tilde{f}_1^n, \tilde{f}_2^n, \dots, \tilde{f}_j^n)$, при котором отклонение функции хи-квадрат $\chi^2(\tilde{f}^n)$ от целевого значения K должно стремиться к нулю. Обычно задают величину промежутка $[K-2\sqrt{K}, K+2\sqrt{K}]$, поскольку это соответствует 95 % доверительного интервала критерия согласия.

В программе «Критерий останова итерационного процесса» рассчитывался функционал F отклонения функции хи-квадрат от целевого значения K :

$$F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K \quad (6)$$

Статистический критерий останова был ранее предложен в работе [6], однако не нашел широкого применения из-за ошибок, накапливаемых в областях с низкой статистикой регистрируемых гамма-квантов. Чтобы преодолеть эти ошибки, мы ранее предложили [7, 8], и в данной работе предложили применять модифицированный критерий останова, в котором пиксели детектора с ненулевыми значениями объединены в блоки по схеме 2×2 . В формулах (5) и (6) K – это число блоков пикселей 2×2 .

Программа «Оценка перфузии ГМ»

Оценка нарушений перфузии ГМ в первую очередь основана на визуально наблюдаемой асимметрии между полушариями. Количественная оценка регионального мозгового кровотока (РМК) с помощью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -теоксимом в рутинной клинической практике не применяется ввиду ее сложности. Основное внимание уделяется полуколичественной оценке относительно распределения мозгового кровотока на основе отношения накопленной активности в выделенной области интереса к активности в эталонной области. Областью интереса обычно является выделенный объем, включающий визуально наблюдаемый дефект перфузии, а в

качестве эталонной области используется аналогичный объем в контралатеральном полушарии. Рассчитывается среднее значение импульс/воксел в каждом из этих двух выделенных объемов.

Результаты

Имитационные компьютерные испытания

Были выполнены компьютерные имитационные испытания с использованием разработанного программного комплекса «Виртуальное обследование перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ». В численных экспериментах исследовались параметры алгоритма реконструкции, нацеленные на получение наилучших результатов. Также исследовалась проблема возможного сокращения длительности процедуры записи данных.

Имитационный компьютерный эксперимент № 1

Выполнено имитационное моделирование процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -теоксимом, приближенное к вышеописанному клиническому случаю. В качестве виртуального пациента использовался фантом Хоффмана с локальной зоной сниженного накопления РФП в правой височной области. Изображение выделенного сечения фантома с зоной гипоперфузии показано на рис. 4.

Результаты имитационного компьютерного эксперимента № 1 представлены на рис. 7–9. На рис. 7 представлено сравнение фантома Хоффмана в выделенном сечении с добавленной областью гипоперфузии и соответствующего реконструированного изображения. При клинических исследованиях пациента реконструкция выполнялась алгоритмом OSEM в режиме: 10 подгрупп и 5 итераций. Аналогичные параметры алгоритма реконструкции задавались в имитационном компьютерном эксперименте.

Численный эксперимент позволяет рассчитывать среднеквадратичную погрешность реконструкции (4) на каждом итерационном шаге. Рационально полагать, что номера итераций с самыми низкими значениями погрешности соответствуют получению наилучших изображений. На рис. 8 представлена зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации в численном эксперименте № 1. Эта зависимость демонстрирует типичное поведение итерационного алгоритма OSEM: на первых итерациях погрешность снижается – изображение как бы проявляется, затем в течение одной или нескольких итераций погрешность соответствует самым низким значениям, а далее погрешность начинает быстро расти – изображение зашумляется.

В клинических исследованиях пациентов невозможно рассчитать погрешность реконструкции, чтобы остановить итерационный процесс на итерациях с ее самыми низкими значениями. Заметим, что разница в 2–3 % при расчете погрешности визуально не видна, поэтому остановка итерационного процесса в промежутке от 2-ой до 6-ой итерации дает изображения, которые визуально мало различаются.

Вопрос об остановке итерационного процесса на «правильной» итерации является нерешенной ранее проблемой алгоритма OSEM. В рамках развития программного комплекса «Виртуальный ОФЭКТ» нами был предложен модифицированный критерий останова, представленный детально выше в параграфе «Программа «Критерий останова итерационного процесса»». В численном эксперименте было выполнено исследование поведения модифицированного критерия (6) в ите-

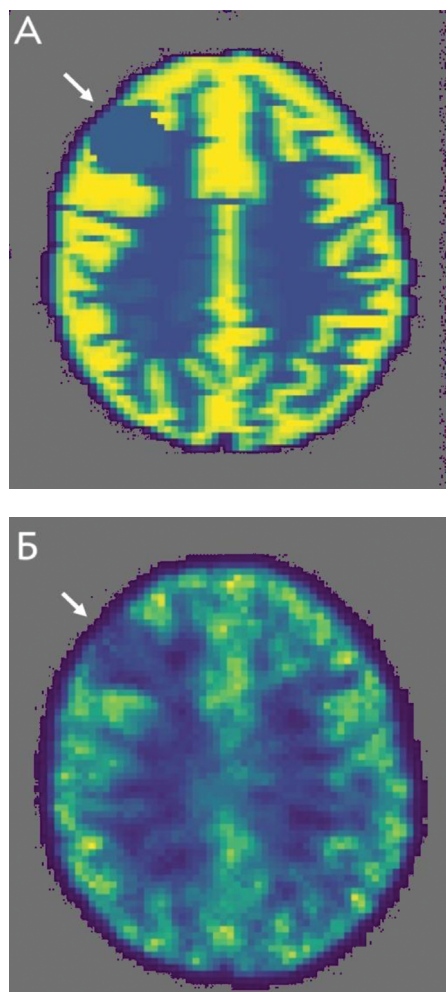


Рис. 7. Сечение фантома Хоффмана (А) и его реконструкция (Б), полученная с использованием алгоритма OSEM после 5-ой итерации. Область гипоперфузии указана стрелками

Fig. 7. Section of the Hoffman phantom (A) and its reconstruction (B) obtained using the OSEM algorithm after the 5th iteration. The hypoperfusion area is indicated by arrows

рационном процессе. Результаты расчета представлены на рис. 9.

Как было указано выше, критерием остановки считается попадание функционала $F = \chi^2(\hat{f}^n) - K$ в доверительный интервал вблизи нуля. Из рис. 9 видно, что это условие выполняется между второй и третьей итерациями, и это достаточно хорошо согласуется с минимальными значениями среднеквадратичной ошибки, представленными на рис. 8. Результаты эксперимента № 1 показывают в таком случае, что клинический протокол обследования перфузии головного мозга с использованием итерационного алгоритма OSEM (10 подгрупп, 5 итераций) обеспечивает получение решения задачи реконструкции поперечных томографических срезов перфузионной ОФЭКТ в области с самыми низкими значениями ошибки реконструкции.

Имитационный компьютерный эксперимент № 2

В этом эксперименте выполнены исследования и количественная оценка реконструированных изображений в зависимости от количества подгрупп и числа итераций в алгоритме OSEM. Выполнено имитационное моделирование процедуры обследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -теоксимом с накоплением данных



Рис. 8. Результаты эксперимента № 1. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 10 подгрупп

Fig. 8. Results of experiment No. 1. The dependence of the root-mean-square error of reconstruction on the iteration number. The OSEM algorithm was used, 10 subgroups

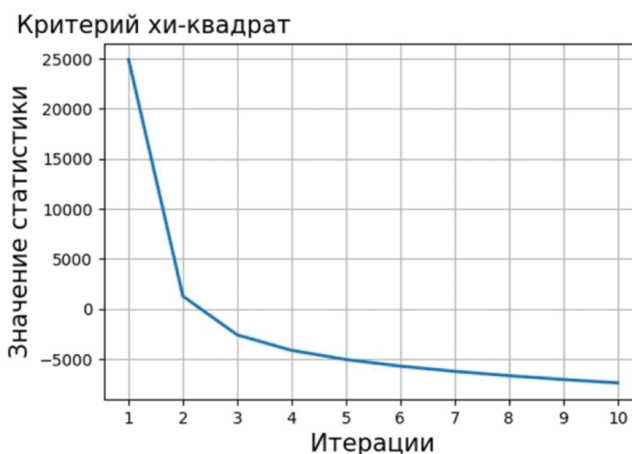


Рис. 9. Результаты вычислительного эксперимента №1. Зависимость значения функционала $F = \chi^2(\hat{f}^n) - K$ от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 10 подгрупп.

Fig. 9. Results of computational experiment No. 1. The dependence of the functional value $F = \chi^2(\hat{f}^n) - K$ on the iteration number. The OSEM algorithm was used, 10 subgroups.

со 120 проекций. Исследовалось поведение алгоритма реконструкции OSEM в зависимости от количества подгрупп. Число подгрупп (subsets) – это количество упорядоченных подмножеств на множестве планарных проекций сканирования ОФЭКТ, по которым осуществляется реконструкция алгоритмом OSEM. В этих исследованиях были рассчитаны следующие варианты: 5, 10 и 20 подгрупп. Расчеты были выполнены для 10 последовательных итераций. Полученные реконструированные изображения в выделенном сечении представлены на рис. 10.

Были рассчитаны среднеквадратичные погрешности реконструированных изображений, сечения которых показаны на рис. 10. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации представлена на рис. 11.

Как видно из этого рисунка, минимальная среднеквадратичная погрешность практически одинаковая во всех трех вариантах. Достижение ее минимального значения (наилучшего решения) осуществляется тем быстрее, чем больше подгрупп используется в алгоритме. Однако увеличение числа подгрупп делает решение неустойчи-

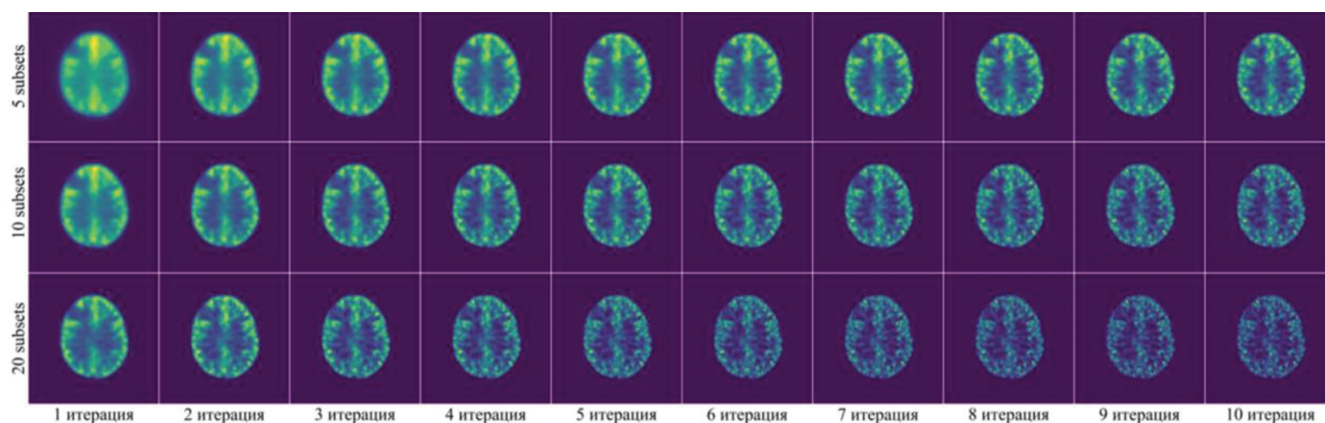


Рис. 10. Эксперимент № 2. Изображения, полученные в имитационном компьютерном моделировании процедуры ОФЭКТ/КТ с использованием 120 проекций. Реконструкция изображений выполнена алгоритмом OSEM с количеством подгрупп 5 (верхний ряд), 10 (средний ряд) и 20 (нижний ряд)

Fig. 10. Experiment No. 2. Images obtained in simulation computer simulation of the SPECT procedure/CT using 120 projections. Image reconstruction was performed by the OSEM algorithm with 5 (upper row), 10 (middle row) and 20 (lower row) subgroups

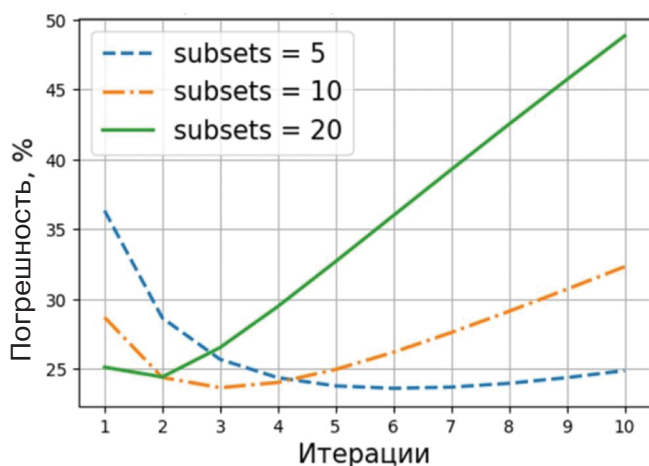


Рис. 11. Результаты эксперимента №2. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 5, 10 и 20 подгрупп

Fig. 11. Experiment No. 2. The dependence of the root-mean-square error of reconstruction on the iteration number. The OSEM algorithm, 5, 10 and 20 subgroups were used

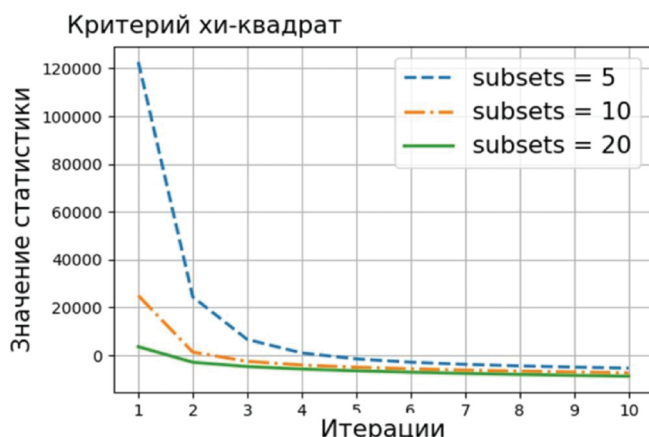


Рис. 12. Результаты эксперимента № 2. Зависимость значения функционала $F = \chi^2(\hat{f}^n) - K$ от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 5, 10 и 20 подгрупп.

Fig. 12. Experiment No. 2. The dependence of the functional value $F = \chi^2(\hat{f}^n) - K$ on the iteration number. The OSEM algorithm, 5, 10 and 20 subgroups were used

вым. Например, как видно из рис. 11, если количество подгрупп равно 20, решение достигает минимальной ошибки на второй итерации, а затем ошибка очень быстро возрастает. При количестве подгрупп, равном 5, среднеквадратичная погрешность остается минимальной в интервале от 4-ой до 10-й итерации, т.е. на любой из этих итераций можно остановить алгоритм.

В численном эксперименте было выполнено исследование поведения модифицированного критерия останова хи-квадрат в итерационном процессе. Результаты расчета представлены на рис. 12.

Как видно из сравнения рис. 11 и 12, наблюдается взаимосвязь между среднеквадратичной погрешностью и критерием останова. Это также хорошо видно из табл. 2.

Таблица 2

Взаимосвязь критериев останова по минимальному значению среднеквадратичной погрешности реконструкции и по критерию хи-квадрат при накоплении 120 планарных проекций

The relationship of the stop criteria by the minimum value of the root-mean-square error of reconstruction and by the chi-square criterion with acquisition of 120 planar projections

Номер итерации останова алгоритма OSEM (при записи 120 проекций)		
Количество подгрупп	Итерации с минимальными значениями среднеквадратичной погрешности реконструкции	Итерации останова по критерию хи-квадрат
5	4–10	5
10	2–4	2 или 3
20	1 или 2	1 или 2

Имитационный компьютерный эксперимент № 3

Было выполнено имитационное моделирование процедуры исследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ/КТ с использованием 60 проекций вместо 120, с теми же временными параметрами, что очевидно приводит к снижению времени сбора исходных данных. Исследовалось поведение алгоритма реконструкции в зависимости от количества подгрупп и числа итераций. В этих исследованиях были рассчитаны следующие варианты: 5, 10 и 20 подгрупп. Расчеты были выполнены для 10 последовательных итераций. Полученные изображения представлены на рис. 13.

Как видно из рис. 13, область гипоперфузии хорошо визуализируется уже при использовании проекционных

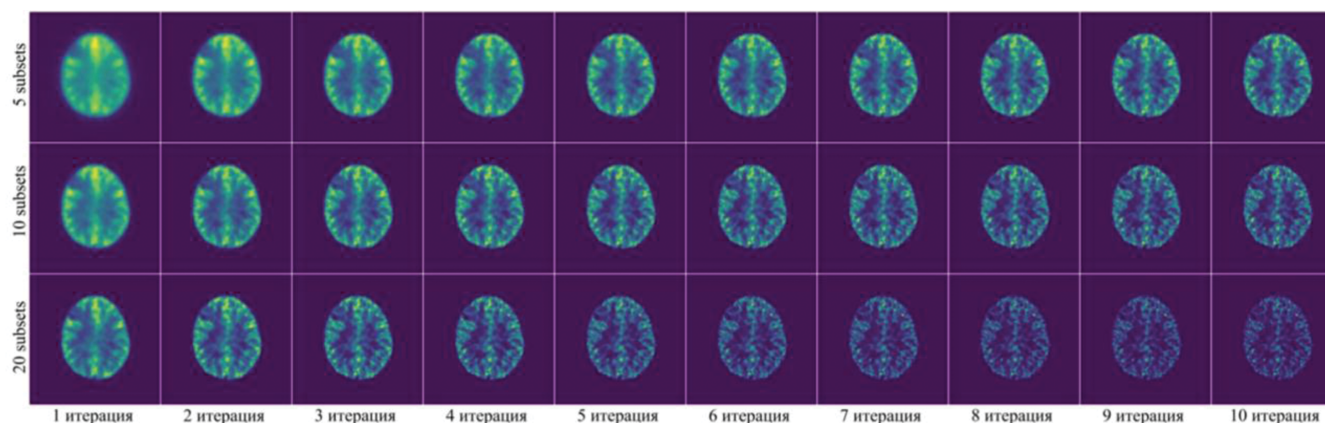


Рис. 13. Изображения, полученные в имитационном компьютерном моделировании процедуры ОФЭКТ/КТ с использованием 60 проекций. Реконструкция изображений выполнена алгоритмом OSEM с количеством subsets 5 (верхний ряд), 10 (средний ряд) и 20 (нижний ряд)

Fig. 13. Experiment No. 3. Images obtained in simulation computer simulation of the SPECT procedure/CT using 60 projections. Image reconstruction was performed by the OSEM algorithm with 5 (top row), 10 (middle row) and 20 (bottom row) subgroups

планарных данных с 60 проекций вместо 120. Были рассчитаны среднеквадратичные погрешности реконструированных изображений, выделенные сечения которых показаны на рис. 13. Поведение погрешности в итерационном процессе представлено на рис. 14.

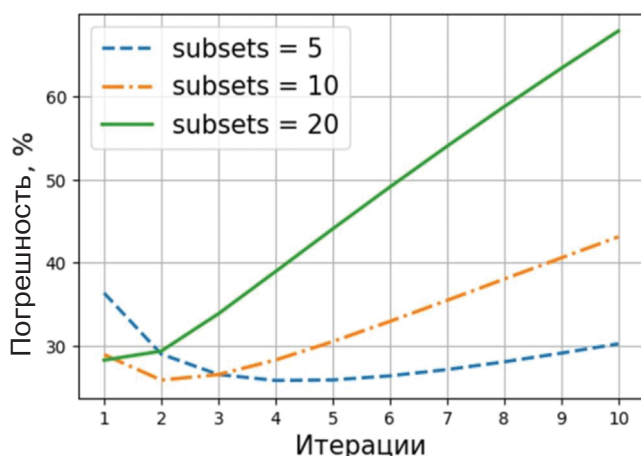


Рис. 14. Результаты эксперимента №3. Зависимость среднеквадратичной погрешности реконструкции от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM 5, 10 и 20 подгрупп

Fig. 14. Results of experiment No.3. The dependence of the root-mean-square error of reconstruction on the iteration number. The OSEM algorithm of 5, 10 and 20 subgroups was used

Сравнивая рис. 11 и 14, видно, что при уменьшении числа проекции со 120 до 60 минимальная погрешность увеличилась с 24 до 26 %. Визуально, 2 % – это совершенно не заметная для глаза разница. При этом поведение алгоритма реконструкции в итерационном процессе характеризуется возросшей неустойчивостью. При реконструкции алгоритмом с количеством подгрупп 20 ошибка возрастает, начиная уже с первой итерации.

Как видно из сравнения рис. 13, 14 и 15, а также из данных в табл. 3, имеется взаимосвязь между среднеквадратичной погрешностью и критерием останова.

Обсуждение

Разработан программный комплекс для имитационного математического моделирования процедуры исследования перфузии ГМ методом ОФЭКТ с ^{99m}Tc -теоксимом. Программный комплекс верифицирован

Критерий хи-квадрат

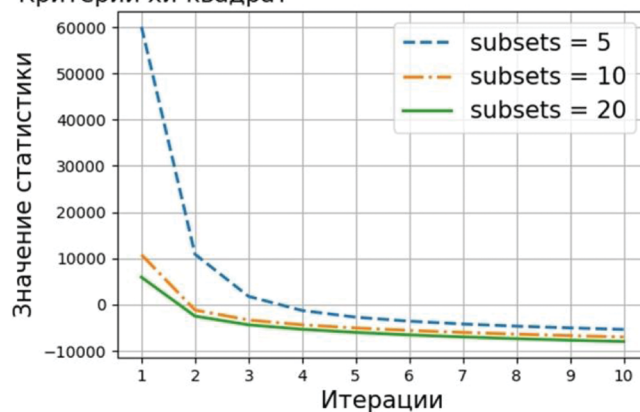


Рис. 15. Результаты эксперимента №3. Зависимость значения функционала $F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K$ от номера итерации. Использовался алгоритм OSEM, 5, 10 и 20 подгрупп

Fig. 15. Results of experiment No.3. The dependence of the functional value $F = \chi^2(\tilde{f}^n) - K$ on the iteration number. The OSEM algorithm, 5, 10 and 20 subgroups were used

Таблица 3

Взаимосвязь критериев останова по минимальному значению среднеквадратичной погрешности реконструкции и по критерию хи-квадрат при регистрации 60 планарных проекций

The relationship of the stop criteria by the minimum value of the root-mean-square error of reconstruction and by the chi-square criterion with acquisition of 60 planar prpjections

Номер итерации останова алгоритма OSEM (60 проекций)		
Количество подгрупп	Итерации с минимальными значениями среднеквадратичной погрешности реконструкции	Итерации останова по критерию хи-квадрат
5	3–7	3,4
10	1–4	2
20	1	1 или 2

путем сравнения средних значений зарегистрированных фотонов на клинических и рассчитанных «сырых» данных, которые показали хорошее совпадение. Также хорошее согласие получено между клиническими и рассчитанными параметрами алгоритма реконструкции для получения наилучшего изображения (эксперимент № 1). При клинических исследованиях использовалось 5 итераций для получения решения. В имитационном мо-

делировании минимальная погрешность реконструкции 23,7 % была получена на 3-ей итерации, на 5-ой итерации погрешность составляла 25 %, т.е. разница составляет менее 2 %. Такие изображения визуально практически не отличаются. Таким образом, численные эксперименты продемонстрировали, что параметры алгоритма реконструкции OSEM при клинических исследованиях пациента (10 подгрупп, 5 итераций) были выбраны оптимально для получения наилучшего изображения.

Имитационное моделирование (эксперимент № 2) показало, что поведение алгоритма реконструкции в итерационном процессе неустойчиво: вначале погрешность реконструкции уменьшается, достигает минимума, а затем начинает возрастать, а изображение – зашумляться. То, насколько быстро возрастает погрешность и насколько широк интервал итераций с низкой ошибкой решения, зависит от количества подгрупп. Чем больше количество подгрупп, тем больше неустойчивость алгоритма, поэтому необходимо остановить итерационный процесс на тех итерациях, где погрешность реконструкции близка к минимальной. В руководствах Европейской и Американской ассоциаций ядерной медицины по выполнению исследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ не указаны оптимальное число подгрупп, а также номер итерации останова алгоритма OSEM при исследовании перфузии ГМ. Раннее прерывание процесса может привести к недостаточно точной реконструкции, а позднее – к увеличению шума на изображении и появлению краевых артефактов.

Для решения этой проблемы в литературе было предложено использовать статистический критерий Пирсона хи-квадрат. Однако в практических приложениях этот критерий был недостаточно точным из-за ошибок, связанных с областями решения с низкой статистикой квантов. Для уточнения критерия в данной работе предложен модифицированный критерий, который продемонстрировал удовлетворительное согласие с расчетом среднестатистической погрешности реконструкции.

Важной проблемой является длительность процедуры накопления данных, во время которой пациент должен лежать неподвижно. В современных руководствах говорится о 25–30 мин. Снижение времени получения «сырых» данных является актуальной задачей, особенно для возрастных пациентов. Снижение времени может осуществляться за счет уменьшения числа проекций сбора данных, а также за счет уменьшения времени регистрации данных на каждой проекции. Результаты имитационного моделирования (эксперимент № 3) продемонстрировали возможность сокращения времени записи данных (в течение которого пациент должен оставаться неподвижным), по крайней мере, в два раза.

Нельзя здесь не отметить, что решение задачи получения оптимальной реконструкции томографических ОФЭКТ/КТ изображений является традиционной для отечественной школы математической томографии [8–11], на основе как аналитических, так и статистических подходов. Широкое распространение математических алгоритмов реконструкции на основе вероятностных

методов максимизации математического ожидания потребовало решить эту задачу новыми средствами, что и было осуществлено, первоначально для случая реконструкции ОФЭКТ/КТ изображений сердца [8], а затем и головного мозга в настоящем исследовании.

Необходимость достижения оптимальных параметров изображения при реконструкции ОФЭКТ/КТ важна не только для повышения визуального разрешения для его последующей диагностической оценки врачом-радиологом, но и для точного определения стандартизированного показателя накопления РПП (СПН, в англоязычной нотации SUV – standardizes uptake value), поскольку именно точная оценка СПН лежит в основе расчетов тканевого кровотока, плотности различных рецепторов и ряда других [11–13]. Использование представленных здесь методов расчетов и оценок для достижения наилучшего качества ОФЭКТ-изображений представляется полезным и может быть реализовано в ближайшее время.

Поэтому задача оптимизации регистрации и реконструкции данных ОФЭКТ/КТ требует не только применения относительно простых методов оценки протоколов сбора с помощью фантомной и комплексной многокомпонентной оптимизации, решаемой только средствами математического моделирования. Именно на развитие такого подхода направлена наша настоящая публикация. Отметим здесь, что использованные нами подходы для оптимизации изображений ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc -теоксимом могут быть использованы и для других – экстрацеребральных – диагностических применений этого РПП [14].

Отдельные компоненты – программы представленного здесь пакета, могут быть использованы для рутинного анализа качества изображений ОФЭКТ/КТ. В настоящее время ведется их оформление и регистрация в качестве пакета прикладных программ.

Сейчас пока трудно прогнозировать, займет ли контроль и моделирование процесса реконструкции срезов ОФЭКТ/КТ как головного мозга, так и других органов локализаций, место одной из неперменных компонент пакетов обработки радионуклидной томографической информации, или будет использоваться в качестве «внешнего» периодически используемого контрольного программного средства. Однако в любом случае – совершенствование объективных методов контроля изображений, реконструируемых средствами алгоритмов максимизации статистического ожидания, является общеметодическим подходом, важным для развития клинических методов реконструкции томографических изображений в целом.

Заключение

Разработанный в представленном исследовании программный комплекс для компьютерного имитационного моделирования процедуры исследования перфузии головного мозга методом ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -теоксимом является полезной технологией, которая помогает оптимизировать ОФЭКТ-визуализацию для достижения наилучших возможных результатов для пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Juni J.E., Waxman A.D., Devous M.D., Tikofsky R.S., Ichise M., Van Heertum R.L., Carretta R.F., Chen C.C. Society for Nuclear Medicine Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals 3.0 // J. Nucl. Med. Technol. 2009. V.37, No. 3. P. 191-195.
2. Kapucu O.L., Nobili F., Varrone A., Booij J., Vander Borgh T., Nägren K., Darcourt J., Tatsch K., Van Laere K.J. EANM Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using ^{99m}Tc -Labelled Radiopharmaceuticals, Version 2 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. V.36, No. 12. P. 2093-2102. doi: 10.1007/s00259-009-1266-y.
3. Abadi E., Segars W.P., Tsui B.M.W., Kinahan P.E., Bottenus N., Frangi A.F., Maidment A., Lo J., Samei E. Virtual Clinical Trials in Medical Imaging: a Review // J. Med. Imaging.

- (Bellingham). 2020. V.7, No. 4. P. 042805. doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805.
4. Hoffman 3D Brain Phantom Model BR/3D/P, DATA SPEC-TRUM Corporation, USA.
 5. Shepp L.A., Vardi Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography // IEEE Trans. Med. Imaging. 1982. V.1, No. 2. P. 113–122. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558.
 6. Veklerov E., Llacer J. Stopping Rule for the MLE Algorithm Based on Statistical Hypothesis Testing // IEEE Trans. Med. Imaging. 1987. V.6, No. 4. P. 313–319. doi: 10.1109/TMI.1987.4307849.
 7. Нестерова А.В., Денисова Н.В. “Подводные камни” на пути количественной оценки тяжести онкологических поражений в диагностической ядерной медицине // Журнал технической физики. 2022. Т.92, № 7. С. 1018–1021. DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21.
 8. Денисова Н.В., Терехов И.Н. Компьютерное моделирование процедуры ОФЭКТ/КТ в кардиологии // Медицинская физика. 2016. № 3. С. 87–100.
 9. Доля О.П., Клепов А.Н., Кураченко Ю.А., Матусевич Е.С. Моделирование методом Монте-Карло функции чувствительности коллиматора гамма-камеры к гамма-излучению остеотропного радиофармпрепарата // Медицинская физика. 2008. № 2. С. 63–75.
 10. Костылев В.А., Калашников С.Д., Фишман Л.Я. Эмиссионная гамма-топография. М.: Энергоатомиздат, 1988. 327 С.
 11. Костылев В.А. О развитии и внедрении медицинских ядерно-физических технологий в России // Медицинская физика. 2007. № 2. С. 5–17.
 12. Наркевич Б.Я., Крылов А.С., Рыжков А.Д., Гелиашвили Т.М. Дозиметрическое сопровождение радионуклидной терапии // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023. Т.6, № 2. С. 66–84. DOI 10.37174/2587-7593-2023-6-2-66-84.
 13. Lee W.W., K-SPECT Group. Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019;53;3:172–181. doi: 10.1007/s13139-019-00588-9.
 14. Képes Z., Mikó M., Kukuts K., Esze R., Barna S., Somodi S., Káplár M., Varga J., Garai I. Imaging with [^{99m}Tc]HMPAO - a Novel Perspective: Investigation of [^{99m}Tc]HMPAO Leg Muscle Uptake in Metabolic Diseases. Acta Radiol. 2023;64;1:187–194. doi: 10.1177/02841851211063601.

REFERENCES

1. Juni J.E., Waxman A.D., Devous M.D., Tikofsky R.S., Ichise M., Van Heertum R.L., Carretta R.F., Chen C.C. Society for Nuclear Medicine Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using ^{99m}Tc Radiopharmaceuticals 3.0. J. Nucl. Med. Technol. 2009;37;3:191–195.
2. Kapucu O.L., Nobili F., Varrone A., Booi J., Vander Borgh T., Nägren K., Darcourt J., Tatsch K., Van Laere K.J. EANM Procedure Guideline for Brain Perfusion SPECT Using ^{99m}Tc-Labelled Radiopharmaceuticals, Version 2. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009;36;12:2093–2102. doi: 10.1007/s00259-009-1266-y.
3. Abadi E., Segars W.P., Tsui B.M.W., Kinahan P.E., Bottenus N., Frangi A.F., Maidment A., Lo J., Samei E. Virtual Clinical Trials in Medical Imaging: a Review. J. Med. Imaging. (Bellingham). 2020;7;4:042805. doi: 10.1117/1.JMI.7.4.042805.
4. Hoffman 3D Brain Phantom Model BR/3D/P, DATA SPEC-TRUM Corporation, USA.
5. Shepp L.A., Vardi Y. Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography. IEEE Trans. Med. Imaging. 1982;1;2:113–122. doi: 10.1109/TMI.1982.4307558.
6. Veklerov E., Llacer J. Stopping Rule for the MLE Algorithm Based on Statistical Hypothesis Testing. IEEE Trans Med Imaging. 1987;6;4:313–319. doi: 10.1109/TMI.1987.4307849.
7. Nesterova A.V., Denisova N.V. Pitfalls on the Way to Quantify the Severity of Oncological Lesions in Diagnostic Nuclear Medicine. Zhurnal Tekhnicheskoy Fiziki = Journal of Applied Physics. 2022;92;7:1018–1021. DOI: 10.21883/JTF.2022.07.52659.331-21 (In Russ.).
8. Denisova N.V., Terekhov I.N. Computer Simulation of Patient Examination Procedure by the Cardiac SPECT/CT Method. Meditsinskaya Fizika = Medical Physics. 2016;3:87–100 (In Russ.).
9. Dolya O.P., Klepov A.N., Kurachenko Yu.A., Matushevich E.S. Monte Carlo Simulation of the Sensitivity Function of a Gamma Camera Collimator to Gamma Radiation of an Osteotropic Radiopharmaceutical. Meditsinskaya Fizika = Medical Physics. 2008;2:63–75 (In Russ.).
10. Kostylev V.A., Kalashnikov S.D., Fishman L.Ya. Emission Gamma Topography. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1988. 327 p. (In Russ.).
11. Kostylev V.A. On the Development and Implementation of Medical Nuclear Physics Technologies in Russia. Meditsinskaya Fizika = Medical Physics. 2007;2:5–17 (In Russ.).
12. Narkevich B.Ya., Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Geliashvili T.M. Dosimetric Support of Radionuclide Therapy. Onkologicheskii Zhurnal: Luchevaya Diagnostika, Luchevaya Terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6;1:66–84. DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-66-84 (In Russ.).
13. Lee W.W., K-SPECT Group. Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2019;53;3:172–181. doi: 10.1007/s13139-019-00588-9.
14. Képes Z., Mikó M., Kukuts K., Esze R., Barna S., Somodi S., Káplár M., Varga J., Garai I. Imaging with [^{99m}Tc]HMPAO - a Novel Perspective: Investigation of [^{99m}Tc]HMPAO Leg Muscle Uptake in Metabolic Diseases. Acta Radiol. 2023;64;1:187–194. doi: 10.1177/028418512110636019.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Денисова Н.В. – разработка концепции и планирование научной работы, составление черновика рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Нестерова А.В. – математическое моделирование и представление его результатов, участие в написании и редактировании рукописи; Минин С.М. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Анашбаев Ж.Ж. – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в написании и редактировании рукописи; Красильников С.Э. – анализ научной работы, критический пересмотр и редакция с внесением ценного интеллектуального содержания; Усов В.Ю. – анализ первичных данных ОФЭКТ и результатов математического моделирования, графическое представление результатов, обсуждение, участие в написании и редактировании рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Denisova N.V. – development of the concept and planning of scientific work, drafting of the manuscript, final approval of the published version of the manuscript; Nesterova AV – mathematical modeling and presentation of its results, participation in the writing and editing of the manuscript; Minin S.M. – analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content; Anashbayev Zh Zh – analysis of scientific work, critical revision with the input of valuable intellectual content, participation in the writing and editing of the manuscript; Krasilnikov S.E. – analysis of scientific work, critical revision and revision with the introduction of valuable intellectual content; Usov WYu – analysis of primary SPECT data and results of mathematical modeling, graphical representation of results, discussion, participation in writing and editing the manuscript, final approval of the published version of the manuscript.

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.

О.А. Кочетков¹, Е.Ю. Тарасова², С.М. Шинкарев¹, Е.А. Румянцев²

СЛИЧЕНИЕ ДОЗИМЕТРИЧЕСКИХ СИСТЕМ ФОТОННОГО И НЕЙТРОННОГО ИЗЛУЧЕНИЙ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ОРГАНИЗАЦИЯХ ГОСКОРПОРАЦИИ «РОСАТОМ» ДЛЯ КОНТРОЛЯ В СИТУАЦИИ ПЛАНИРУЕМОГО ОБЛУЧЕНИЯ

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

² Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики Госкорпорации «Росатом», Саров

Контактное лицо: Сергей Михайлович Шинкарев, e-mail: sshinkarev@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: На примере рассмотрения и обсуждения результатов сличительных испытаний дозиметрических систем гамма- и нейтронного излучений, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом», оценить текущее состояние достоверности мониторинга планируемого облучения персонала с использованием рассмотренных дозиметрических систем в полях смешанного гамма-нейтронного излучения и сформулировать рекомендации по корректирующим действиям для обеспечения единого подхода к проведению индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) внешнего облучения.

Результаты: Все средства измерений индивидуального эквивалента дозы фотонного и нейтронного излучений, представленные в сличительных испытаниях, соответствуют современным требованиям к системам ИДК. Все средства измерения подтвердили свои измерительные возможности, показали удовлетворительное качество результатов измерений и отсутствие систематического сдвига в результатах измерений. Анализ результатов измерения индивидуального эквивалента дозы (ИЭД) нейтронного излучения показал, что в представленных средствах измерения ИЭД выявлены проблемы, влияющие на качество получаемых результатов. Источниками проблем могут быть следующие факторы:

- отсутствие знаний о реальных характеристиках полей излучения (спектральные характеристики, направленность излучения и т.п.) на рабочих местах;
- недостаточное исследование возможностей используемого метода регистрации нейтронного излучения в реальных условиях (технические и метрологические характеристики и особенности используемых индивидуальных дозиметров);
- неучет взвешивающих коэффициентов для нейтронов различных энергий при проведении поверки средств измерений и при измерении в реальных условиях.

Выводы: Необходимо организовать и провести исследования метрологических характеристик используемого средства измерений для условий, характерных для конкретного радиационного объекта. После проведения этих экспериментальных исследований рекомендуется провести апробацию методики с анализом соответствия показателей точности требованиям соответствующих методических указаний.

Для решения проблемы отсутствия знаний о реальных характеристиках полей излучения службам радиационной безопасности организаций рекомендуется организовать и провести исследования, направленные на изучение указанных характеристик радиометрическими и спектрометрическими методами, экспериментальное моделирование процесса облучения персонала с использованием антропоморфных фантомов и определение поправочных коэффициентов для используемых индивидуальных дозиметров.

Ключевые слова: смешанное гамма-нейтронное излучение, дозиметры, индивидуальный дозиметрический контроль, сличительные испытания

Для цитирования: Кочетков О.А., Тарасова Е.Ю., Шинкарев С.М., Румянцев Е.А. Сличение дозиметрических систем фотонного и нейтронного излучений, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом» для контроля в ситуации планируемого облучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 118–124. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-118-124

О.А. Kochetkov¹, E.Yu. Tarasova², S.M. Shinkarev¹, E.A. Rumyantsev²

Comparison of Photon and Neutron Radiation Dosimetric Systems Used in Organizations of Rosatom State Corporation for Control in A Planned Exposure Situation

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

² The Federal Unitary State Enterprise – “Russian federal nuclear center – VNIIEF”, Sarov, Russia

Contact person: S.M. Shinkarev, e-mail: sshinkarev@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Using the example of reviewing and discussing the results of comparison tests of dosimetric systems of gamma and neutron radiation used in organizations of the State Corporation “Rosatom”, to assess the current state of reliability of monitoring the planned exposure of workers in fields of mixed gamma-neutron radiation using the considered dosimetric systems in order to produce recommendations for corrective actions to ensure a unified approach to conduct individual dosimetric control of external exposure.

Results: All measuring instruments for individual dose equivalent of photon and neutron radiation, presented in comparison tests, comply with up-to-date requirements for individual dosimetric control systems. All measuring instruments confirmed their measuring capabilities, showed satisfactory quality of measurement results and the absence of a systematic bias in the measurement results. Analysis of the results of measuring the individual dose equivalent of neutron radiation showed that problems affecting the quality of the results obtained were identified in the considered instruments of measuring personal dose equivalent. The following factors might be the sources of problems:

- lack of knowledge about the real characteristics of radiation fields (spectral characteristics, radiation direction, etc.) at workplaces;
- insufficient research of the method used for measuring neutron radiation under real conditions (technical and metrological characteristics and features of the individual dosimeters used);
- failure to take into account the weighing coefficients for neutrons of various energies when measuring instruments are calibrated and when real measurements are conducted.

Conclusion: It is necessary to organize and conduct investigations of the metrological characteristics of the measuring instrument that are used under conditions typical for a specific radiation object. After finishing these experimental studies, it is recommended to test the methodology with an analysis of the compliance of the accuracy indicators with the requirements of the relevant guidelines. In order to solve the problem of a lack of knowledge about the real characteristics of radiation fields, radiation safety services of organizations are recommended to organize and conduct research aimed at studying such characteristics using radiometric and spectrometric methods, experimental modeling of the process of personnel exposure using anthropomorphic phantoms and determining correction factors for the individual dosimeters used.

Keywords: *mixed gamma-neutron radiation, dosimeters, individual dosimetric control, comparison tests*

For citation: Kochetkov OA, Tarasova EYu, Shinkarev SM, Rumyantsev EA. Comparison of Photon and Neutron Radiation Dosimetric Systems Used in Organizations of Rosatom State Corporation for Control in A Planned Exposure Situation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):118–124. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-118-124

Введение

Одной из основных задач служб радиационной безопасности Госкорпорации «Росатом» является обеспечение контроля дозы внешнего и внутреннего облучения персонала на рабочих местах. В статье рассматриваются вопросы, относящиеся к контролю индивидуальной дозы внешнего облучения.

В 2016–2017 гг. были организованы и проведены сличительные испытания систем индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) фотонного и нейтронного излучений, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом» для мониторинга уровня облучения персонала в ситуации планируемого облучения. Эти сличения направлены на проверку достоверности измерения индивидуального эквивалента дозы (ИЭД) фотонного и нейтронного излучений. Сличения проводились с использованием фантомно-дозиметрического комплекса, в полях фотонного, нейтронного и смешанного гамма-нейтронного излучений. В сличительных испытаниях систем принимали участие специалисты ВНИИЭФ Госкорпорации «Росатом» и ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Цель настоящей статьи – на примере рассмотрения и обсуждения результатов сличительных испытаний дозиметрических систем гамма- и нейтронного излучений, используемых в организациях Госкорпорации «Росатом», оценить текущее состояние достоверности мониторинга планируемого облучения персонала в полях смешанного гамма-нейтронного излучения с использованием рассмотренных дозиметрических систем и сформулировать рекомендации по корректирующим действиям для обеспечения единого подхода к проведению ИДК внешнего облучения. Следует подчеркнуть, что организация и проведение как сличительных испытаний средств измерений, так и межлабораторных сличительных испытаний – весьма актуальны для контроля определения эффективной дозы фотонного и нейтронного излучений в рамках комплекса мероприятий, направленных на обеспечение действенного ИДК персонала в полях смешанного гамма-нейтронного излучения. Такие сличения являются наиболее рациональным инструментом, позволяющим оценить достоверность результатов измерений ИЭД фотонного и нейтронного излучений, получаемых в каждой организации, и дающим наглядное представление о реальной точности применяемых в организациях методов (методик) ИДК.

Методические подходы к проведению сличительных испытаний

Исследования проводились в соответствии с утвержденной программой сличительных испытаний в полях

фотонного, нейтронного и смешанного гамма-нейтронного излучений с использованием фантомно-дозиметрического комплекса (ФДК) [1]. ФДК предназначен для:

- проведения исследований на облучательных и моделирующих установках дозиметрических систем новых типов, предназначенных для контроля профессионального облучения, в ситуациях планируемого и аварийного облучения;
- подтверждения заявленных дозиметрических характеристик интегральных детекторов, используемых в качестве индивидуальных;
- проведения практической проверки адекватности стандартизованных методов измерений, используемых для целей индивидуальной и аварийной дозиметрии;
- проведения межлабораторных исследований в области обеспечения дозиметрического контроля персонала;
- проведения исследований уровней облучения персонала на рабочих местах.

В работе использовался антропоморфный гетерогенный фантом взрослого человека (рис. 1) [2].



Рис. 1. Внешний вид антропоморфного гетерогенного фантома взрослого человека (Модель Ref.701)

Fig. 1. Appearance of an anthropomorphic heterogeneous phantom of an adult (Model Ref.701)

Для оценки нормируемых дозиметрических величин необходимо учитывать радиочувствительность различных органов и/или тканей, а также биологическую эффективность вида излучения. Рекомендуются МКРЗ нормируемые величины для пределов дозы не являются точечными и не подходят для калибровки приборов при измерении индивидуальной дозы и мониторинга. Для этой цели МКРЗ определила еще один класс величин – операционные дозиметрические величины, которые являются точечными и определяются через измерение физических характеристик поля ионизирующего излучения. В качестве операционных величин для внешнего облучения в докладе 19 МКРЗ [3] были рекомендованы термины «поглощенная доза» и «эквивалент дозы». Операционные величины являются измеряемыми. Это означает, что используемое средство измерений – в том числе индивидуальный дозиметр, должен пройти процедуру калибровки в эталонном (опорном) поле излучения.

Калибровка состоит в установлении соотношений между показаниями индивидуального дозиметра и соответствующим условно истинным значением измеряемой величины для всего диапазона энергий фотонного или нейтронного излучения. Стандартные условия калибровки приведены в методике поверки средства измерения, утверждаемой при испытаниях с целью утверждения типа. Эти условия включают эталонное излучение, определенный диапазон внешних условий и определенную ориентацию детектора прибора к излучению. В качестве эталонного излучения для дозиметров фотонного излучения используется поле излучения ^{137}Cs , а в качестве эталонного поля для дозиметров нейтронного излучения используется поле излучения $^{239}\text{Pu-Be}(\alpha, n)$ – источника. Калибровка индивидуальных дозиметров осуществляется в единицах операционной величины – индивидуального эквивалента дозы.

В данных сличительных испытаниях в качестве принятых опорных (эталонных) значений эквивалента дозы принимались расчетные величины индивидуального эквивалента дозы, полученные на следующих аттестованных установках – ВНИИЭФ:

- установка поверочная дозиметрическая гамма-излучения типа УПГД-2М-Д зав. № 01 с источником γ -излучения ^{137}Cs , обеспечивает облучение объектов с основной относительной погрешностью $\pm 1,6\%$ при доверительной вероятности 0,95;
- установка УКПН-1М, зав. № 43 с $^{239}\text{Pu-Be}$ источником нейтронного излучения со средней энергией 5,14 МэВ (источник нейтронов ИБН-24 № 052; активность источника $1,2 \times 10^{11}$ Бк), обеспечивает облучение объектов флюенсом нейтронов с погрешностью не более $\pm 9,0\%$ при доверительной вероятности 0,95;
- комплекс моделирующих опорных полей нейтронов исследовательской ядерной установки (ИЯУ) БР-1М, обеспечивает облучение объектов флюенсом нейтронов с погрешностью не более 5,0 % при доверительной вероятности 0,95.

Метрологические характеристики поверочных дозиметрических установок подтверждены действующими свидетельствами о поверке, а метрологические и спектральные характеристики опорных полей нейтронов приведены в [4].

Для оценки результатов измерений ИЭД были приняты подходы, изложенные в «Положении об организации и проведении межлабораторных сличительных (сравнительных) испытаний в организациях Государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» [5], рекомендациях по международной

стандартизации РМГ 103–2010 «Проверка квалификации испытательных (измерительных) лабораторий, осуществляющих испытания веществ, материалов, и объектов окружающей среды (по составу и физико-химическим свойствам) посредством межлабораторных сравнительных испытаний» [6] и правилах по межгосударственной стандартизации ПМГ-96–2009 «Результаты и характеристики качества измерений. Формы представления» [7]. Были выбраны следующие критерии оценки результатов измерений:

- оценка метрологических характеристик результатов измерений;
- оценка измерительных возможностей методов измерений;
- оценка качества результатов измерений;
- оценка наличия систематического сдвига.

Сличительные испытания

Сличительные испытания средств измерений индивидуального эквивалента дозы фотонного излучения

Сличение средств измерений (СИ) индивидуального эквивалента дозы фотонного излучения (далее – система ИДК) проводилось в поле гамма-нейтронного излучения, сформированного источником фотонного излучения аттестованной поверочной дозиметрической установки гамма-излучения типа УПГД-2М-Д с источником γ -излучения ^{137}Cs и источником нейтронного излучения на основе $\text{Pu-}\alpha\text{-Be}$. Устанавливались три эталонных уровня фотонного облучения дозами 5, 15 и 30 мЗв соответственно. При этом доза нейтронного излучения была одна и та же, равная 5 мЗв. Каждая система ИДК фотонного излучения на каждом эталонном уровне облучения была представлена двумя дозиметрами. Еще по два дозиметра каждой дозиметрической системы не подвергались облучению и использовались в качестве фоновых для оценки вклада в дозу естественного радиационного фона за период времени, отсчитываемый от момента подготовки дозиметров к облучению до момента измерений.

В сличении приняли участие следующие СИ индивидуального эквивалента дозы фотонного излучения, входящие в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений:

- АКИДК-301 (с дозиметрами ДВГН-01 на основе фторида лития);
- АКИДК-201 (с дозиметрами ДТЛ-01 на основе фторида лития);
- ДВГ-02ТМ (с дозиметрами ДПГ-03 на основе оксида алюминия);
- HARSHAW-6600 Plus (с дозиметрами типа 8814 на основе фторида лития).

Физико-технические характеристики дозиметрических систем для измерения ИЭД фотонного излучения, установленные в соответствующих описаниях на средства измерений, приведены в табл. 1. Все дозиметры фотонного излучения, представленные к сличению, удовлетворяли следующим требованиям: носимая кассета с детекторами с эквивалентной толщиной материала корпуса 1 г/см² биологической ткани; измеряемая величина – индивидуальный эквивалент дозы фотонного излучения.

Графический анализ результатов измерений ИЭД фотонного излучения системами ИДК АКИДК-301 (с дозиметрами ДВГН-01), АКИДК-201 (с дозиметрами ДТЛ-01) и ДВГ-02ТМ (с дозиметрами ДПГ-03), для трех уровней эталонной дозы фотонного излучения

Таблица 1

Физико-технические характеристики дозиметрических систем для измерения ИЭД фотонного излучения
Physical and technical characteristics of dosimetric systems for measuring the personal dose equivalent for photon

Характеристика	АКИДК-301 (с дозиметрами ДВГН-01)	АКИДК-201 (с дозиметрами ДТЛ-01)	ДВГ-02ТМ (с дозиметрами ДПГ-03)	HARSHAW-6600 Plus (с дозиметрами типа 8814)
Энергетический диапазон, МэВ	0,015–10,0	0,015–10,0	0,08–6,0	0,03–6
Диапазон измерения индивидуального эквивалента дозы фотонного излучения, мЗв	0,05– 1×10^4	0,05– 1×10^4	0,02–500	0,1– 1×10^3
Основная погрешность измерения индивидуального эквивалента дозы фотонного излучения, %	± 15	± 15	± 15	± 15
Относительная погрешность измерения за счет энергетической зависимости чувствительности дозиметров, %	± 15	± 30	± 30	–
Относительная погрешность измерения за счет анизотропии чувствительности дозиметров, %	± 15	± 15	± 15	–

(5, 15 и 30 мЗв) и постоянном уровне нейтронного излучения равном 5 мЗв, приведен на рис. 2–4.

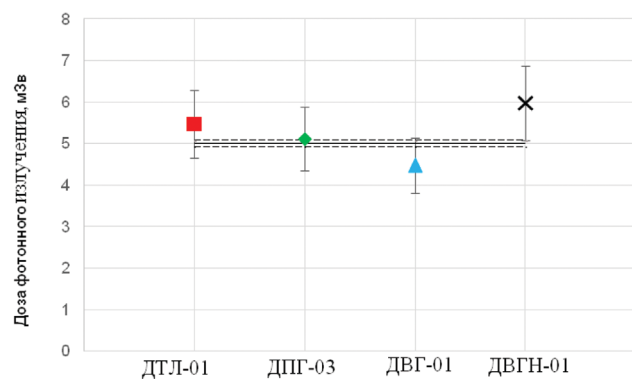


Рис. 2. Результаты измерения ИЭД фотонного излучения (эталонная доза 5 мЗв)

Fig. 2. Results of measurement of the personal dose equivalent for photons (reference dose 5 mSv)

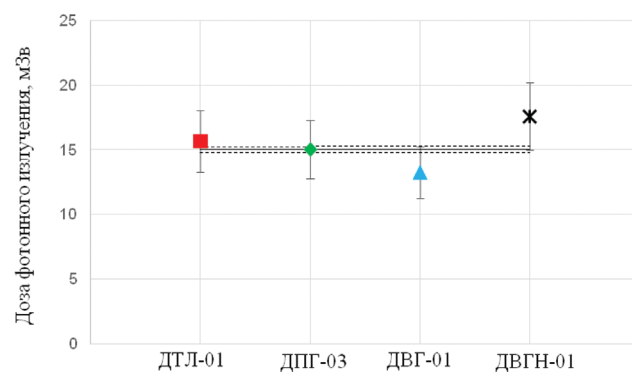


Рис. 3. Результаты измерения ИЭД фотонного излучения (эталонная доза 15 мЗв)

Fig. 3. Results of measurement of the personal dose equivalent for photons (reference dose 15 mSv)

Графический анализ результатов измерения ИЭД фотонного излучения дозиметрической системой HARSHAW-6600 Plus (с дозиметрами типа 8814), облученных тремя уровнями эталонной дозы фотонного излучения (5, 20 и 50 мЗв), на той же дозиметрической установке гамма-излучения УПГД-2М-Д с источником γ -излучения ^{137}Cs при постоянном уровне

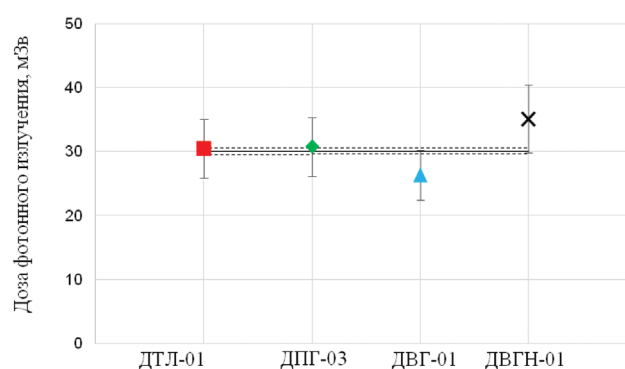


Рис. 4. Результаты измерения ИЭД фотонного излучения (эталонная доза 30 мЗв)

Fig. 4. Results of measurement of the personal dose equivalent for photons (reference dose 30 mSv)

нейтронного излучения, равном 5 мЗв, приведен на рис. 5. На рис. 2–5 показаны заявленные значения основной погрешности измерения ИЭД фотонного излучения для 95 %-го доверительного интервала оценки результата измерения.

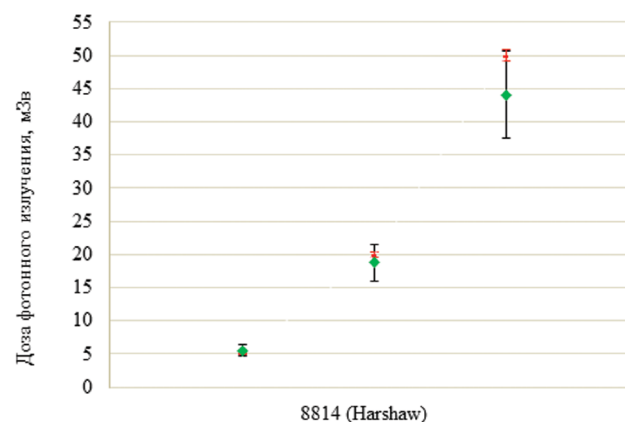


Рис. 5. Результаты измерения ИЭД фотонного излучения дозиметрической системой HARSHAW-6600 Plus с дозиметрами типа 8814 (эталонная доза 5, 20, 50 мЗв)

Fig. 5. Results of measurement of the personal dose equivalent for photons using the HARSHAW-6600 Plus dosimetric system with type 8814 dosimeters (reference dose 5, 20, 50 mSv)

Таблица 2

Физико-технические характеристики дозиметрических систем для измерения ИЭД нейтронного излучения
Physical and technical characteristics of dosimetric systems for measuring the personal dose equivalent for neutron

Характеристика	ДВГН-М	EPD N2	ДВС-02Д	Кордон-2
Энергетический диапазон, МэВ	$4 \times 10^{-7} - 10$	$2,5 \times 10^{-8} - 15$	$2,5 \times 10^{-8} - 20$	$4 \times 10^{-7} - 15$
Диапазон измерения индивидуальной эквивалентной дозы нейтронного излучения, мЗв	$0,1 - 1 \times 10^2$	$1 \times 10^{-3} - 1,6 \times 10^4$	$0,02 - 1,5 \times 10^7$	$0,02 - 7 \times 10^3$
Основная погрешность измерения ИЭД нейтронного излучения, %	± 25	± 35	от ± 20	+250/-90 при ИЭД – 0,05 мЗв; ± 60 при ИЭД – 0,5 мЗв; ± 30 при ИЭД более 5 мЗв
Относительная погрешность измерения за счет энергетической зависимости чувствительности, %	± 40	–	-50, +80	± 30
Относительная погрешность измерения за счет анизотропии чувствительности, %	± 15	± 30 в диапазоне энергий от 20 кэВ до 6 МэВ	± 30	± 15

Сличительные испытания средств измерений индивидуального эквивалента дозы нейтронного излучения

Сличение средств измерений индивидуального эквивалента дозы нейтронного излучения проводилось на двух установках с различающимися спектрами нейтронного излучения. На установке УКПН-1М с $^{239}\text{Pu}-\alpha\text{-Be}$ источником нейтронного излучения со средней энергией 5,14 МэВ (источник нейтронов ИБН-24 с активностью $1,2 \times 10^{11}$ Бк) обеспечивалось облучение объектов флюенсом нейтронов с погрешностью не более $\pm 9,0\%$ при доверительной вероятности 0,95. Облучение проводилось при двух эталонных уровнях ИЭД нейтронного облучения 4,5 и 10 мЗв. При этом соотношение доз нейтронного к фотонному излучению составляло 10:1 в поле смешанного гамма-нейтронного излучения.

На комплексе моделирующих опорных полей нейтронов реактора БР-1М (рис. 6) проводилось одно облучение со средним полным флюенсом облучения $6,34 \times 10^7$ н/см² с основной относительной погрешностью определения флюенса нейтронов $\pm 5\%$, что соответствует уровню ИЭД нейтронного облучения 11,6 мЗв для энергии 0,5 МэВ в передне-задней геометрии облучения.

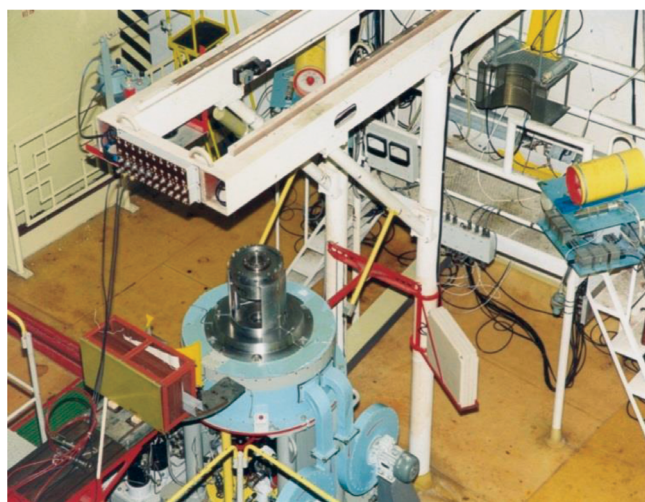


Рис. 6. Моделирующая установка на базе ИЯУ БР-1М

Fig. 6. Simulation installation based on the BR-1M nuclear research facility

В сличении участвовали следующие средства измерения ИЭД дозы нейтронного облучения:

- ДВГН-М (термолюминесцентный детектор на основе фторида лития);

- Кордон-2 (на основе трекового детектора);
- EPD N2 (на основе полупроводникового детектора);
- ДВС-02Д (на основе полупроводникового детектора).

Физико-технические характеристики дозиметрических систем для измерения нейтронного излучения, установленные в соответствующих описаниях на средства измерения, приведены в табл. 2. Все дозиметры ИЭД нейтронного облучения, представленные к сличению, удовлетворяли следующим требованиям: носимая кассета с детекторами с эквивалентной толщиной материала корпуса 1 г/см² биологической ткани; измеряемая величина – индивидуальный эквивалент дозы нейтронного излучения; диапазон измерения (0,1–1000) мЗв; энергетический диапазон до 5,0 МэВ.

Графический анализ результатов измерения ИЭД нейтронного облучения, выполненных с использованием дозиметров ДВГН-М, Кордон-2, EPD N2 и ДВС-02Д, с эталонной дозой для двух уровней ИЭД (4,5 и 10 мЗв) приведен на рис. 7. Облучение при этих двух эталонных дозах проводилось на установке УКПН-1М с $^{239}\text{Pu}-\alpha\text{-Be}$ источником нейтронного излучения со средней энергией 5,14 МэВ.

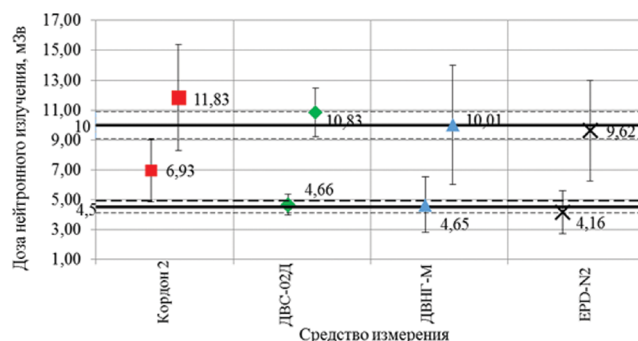


Рис. 7. Результаты измерения ИЭД нейтронного излучения при облучении нейтронами с энергией 5,14 МэВ (эталонная доза 4,5 и 10 мЗв)

Fig. 7. Results of measurement of the personal dose equivalent for neutron with an energy of 5.14 MeV (reference dose 4.5 and 10 mSv)

Третье облучение для упомянутых выше систем ИДК нейтронного излучения проводилось при эталонном ИЭД 11,6 мЗв на комплексе моделирующих опорных полей нейтронов реактора БР-1М со средней энергией нейтронного излучения 0,5 МэВ (рис. 8). При подготовке к облучению на комплексе моделирующих опорных полей нейтронов, для части дозиметров ДВНГ-М дополнительно к стандартным условиям калибровки ($^{239}\text{Pu}-\alpha\text{-Be}$ источник

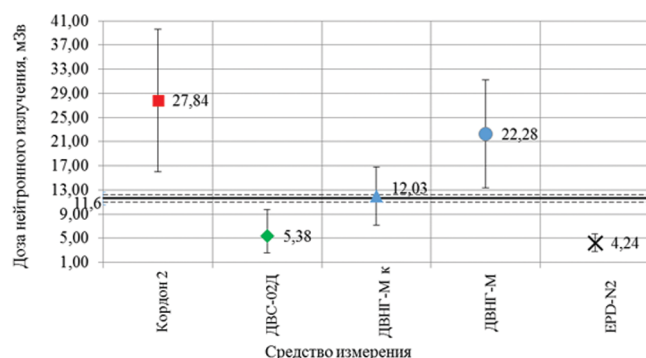


Рис. 8. Результаты измерения ИЭД нейтронного излучения при облучении нейтронами с энергией 0,5 МэВ (эталонная доза 11,6 мЗв)
Fig. 8. Results of measurement of the personal dose equivalent for neutron with an energy of 0.5 MeV (reference dose 11.6 mSv)

эталонного нейтронного излучения в виде коллимированного равномерного пучка нейтронов, падающего на детектор средства измерения перпендикулярно его плоскости), была проведена калибровка в опорном поле нейтронного излучения спектра деления. На рис. 8 дозиметры с дополнительной калибровкой обозначены как ДВНГ-М_к.

Аналогично фотонному излучению, на рис. 7–8 показаны заявленные значения основной погрешности измерения ИЭД нейтронного излучения для 95 % доверительного интервала оценки результата измерения.

Обсуждение

В соответствии с требованиями [7], методики радиационного контроля должны содержать составляющие неопределенности (бюджет неопределенностей) измерений. Неопределенность измерения – это параметр, связанный с результатом измерения, который характеризует дисперсию значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны измеряемой величине. Неопределенность оценки значений эффективной дозы по показаниям индивидуального дозиметра имеет несколько составляющих: предел основной и дополнительных погрешностей измерения индивидуального эквивалента дозы, погрешность определения поправочных коэффициентов, погрешность перехода от индивидуального эквивалента дозы к эффективной дозе, погрешности, обусловленные влиянием сопутствующего излучения и др.

Анализ итогов сличительных испытаний средств измерений ИЭД фотонного излучения (рис. 2–5) показал, что все представленные СИ показали удовлетворительные результаты измерений ИЭД фотонного излучения, а именно: все средства измерений подтвердили свои измерительные возможности¹, показали удовлетворительное качество результатов измерений и отсутствие систематического сдвига в результатах измерений.

По итогам анализа результатов измерения ИЭД нейтронного излучения показано, что такие средства измерений, как Кордон-2, ДВНГ-М и EPD-N2 (методы регистрации – трековый, полупроводниковый альбедный и термолюминесцентный альбедный), не подтвердили свои измерительные возможности. Также исследования показали (на примере СИ ДВНГ-М_к), что предварительная калибровка индивидуальных дозиметров в поле нейтронного излучения с более мягким спектром (средняя энергия ~ 1 МэВ вместо 5,12 МэВ) позволяет получать более достоверную дозиметрическую информацию.

¹ Измерительными возможностями метода измерения ИЭД будем считать способность испытуемого средства измерений выдавать целевую информацию (результат измерения) с требуемой точностью.

Анализ результатов измерения ИЭД нейтронного излучения показывает, что в используемых средствах измерений выявлены проблемы, влияющие на качество получаемых результатов. Источниками проблем могут быть следующие факторы:

- отсутствие знаний о реальных характеристиках полей излучения (спектральные характеристики, направленность излучения и т.п.) на рабочих местах;
- недостаточное исследование возможностей используемого метода регистрации нейтронного излучения в реальных условиях применения СИ.

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой является совершенствование приборного и методического обеспечения ИДК персонала в реальных условиях работ с источниками нейтронного излучения, прежде всего, для объективной оценки эффективной дозы профессионального облучения.

Заключение

Проведенные сличительные испытания средств измерения индивидуального эквивалента дозы фотонного и нейтронного излучения в смешанных полях гамма-нейтронного излучения, используемых для контроля существующего облучения персонала, позволяют констатировать следующие выводы:

1. Все средства измерений индивидуального эквивалента дозы фотонного и нейтронного излучений, представленные в сличительных испытаниях, соответствуют современным требованиям к системам ИДК (носимая кассета с детекторами с эквивалентной толщиной материала корпуса 1 г/см² биологической ткани; измеряемая величина – индивидуальный эквивалент дозы).
2. Все средства измерения подтвердили свои измерительные возможности, показали удовлетворительное качество результатов измерений и отсутствие систематического сдвига в результатах измерений.
3. Анализ результатов измерения индивидуального эквивалента дозы нейтронного излучения показал, что в представленных средствах измерения ИЭД выявлены проблемы, влияющие на качество получаемых результатов. Источниками проблем могут быть следующие факторы:
 - отсутствие знаний о реальных характеристиках полей излучения (спектральные характеристики, направленность излучения и т.п.) на рабочих местах;
 - недостаточное исследование измерительных возможностей используемого метода регистрации нейтронного излучения в реальных условиях применения СИ (технические и метрологические характеристики и особенности используемых индивидуальных дозиметров);
 - неучет взвешивающих коэффициентов для нейтронов различных энергий при проведении поверки средств измерений и при измерении в реальных условиях.

По итогам анализа полученных результатов сличения систем ИДК фотонного и нейтронного излучения можно сформулировать следующие рекомендации по совершенствованию дозиметрического контроля персонала в полях гамма-нейтронного излучения, направленные на решение выявленных проблем.

Необходимо организовать и провести исследования метрологических характеристик используемого средства измерений для условий, характерных для конкретного радиационного объекта. После проведения экспериментальных исследований метрологических характеристик

выбранного средства измерений и разработки методики измерений в соответствии с требованиями [8], рекомендуется провести апробацию методики с анализом соответствия показателей точности требованиям методических указаний МУ 2.6.5.026-2016 [9], МУ 2.6.5.028-2016 [10] и МУ 2.6.5.052-2017 [11].

Для решения проблемы отсутствия знаний о реальных характеристиках полей излучения службам радиа-

ционной безопасности организаций рекомендуется организовать и провести исследования, направленные на изучение указанных характеристик радиометрическими и спектрометрическими методами, экспериментальное моделирование процесса облучения персонала с использованием антропоморфных фантомов и определение поправочных коэффициентов для используемых индивидуальных дозиметров.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Фантомно-дозиметрический комплекс: Руководство по эксплуатации. Саров, 2015.
2. Набор дозиметрических фантомов АТОМ. Ref.701 – 706. Паспорт. НПП “Доза”.
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 19. Radiation Quantities and Units, 1971
4. Севастьянов В.Д., Кошелев А.С., Маслов Г.Н. Характеристики полей нейтронов: Справочник. НПО ВНИИФТРИ. 2007. 653 с.
5. Положение об организации и проведении межлабораторных сличительных (сравнительных) испытаний в организациях Государственной корпорации по атомной энергии “Росатом”.
6. РМГ 103-2010. Проверка квалификации испытательных (измерительных) лабораторий, осуществляющих испытан
7. ния веществ, материалов, и объектов окружающей среды (по составу и физико-химическим свойствам) посредством межлабораторных сравнительных испытаний.
7. ПМГ-96-2009. Результаты и характеристики качества измерений. Формы представления.
8. МИ 2453-2015. Методики радиационного контроля. Общие требования.
9. МУ 2.6.5.026-2016. Дозиметрический контроль внешнего профессионального облучения. Общие требования.
10. МУ 2.6.5.028-2016 “Определение индивидуальных эффективных и эквивалентных доз и организация контроля профессионального облучения в контролируемых условиях обращения с источниками излучения. Общие требования.
11. МУ 2.6.5.052-2017. Дозиметрия. Определение индивидуальной эффективной дозы нейтронного излучения.

REFERENCES

1. Phantom Dosimetry Complex: Operation Manual. Sarov Publ., 2015.
2. Set of Dosimetric Phantoms ATOM. Ref.701 - 706. Passport. NPP “Dose”.
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 19. Radiation Quantities and Units, 1971.
4. Sevastyanov V.D., Koshelev A.S., Maslov G.N. Characteristics of Neutron Fields: Handbook. NPO VNIIFTRI, 2007. 653 p.
5. Regulations on the Organization and Conduct of Interlaboratory Comparison Tests in Organizations of the State Atomic Energy Corporation Rosatom.
6. RMG 103-2010. Verification of the Qualifications of Testing (Measuring) Laboratories that Carry Out Testing of Substances, Materials, and Environmental Objects (in Terms of Composition and Physical and Chemical Properties) Through Interlaboratory Comparative Tests.
7. PMG-96-2009. Results and Quality Characteristics of Measurements. Forms of Presentation.
8. MI 2453-2015. Radiation Monitoring Techniques. General Requirements.
9. MU 2.6.5.026-2016. Dosimetric Monitoring of External Occupational Exposure. General Requirements.
10. MU 2.6.5.028-2016. Determination of Individual Effective and Equivalent Doses and Organization of Occupational Exposure Control under Controlled Conditions for Handling Radiation Sources. General Requirements.
11. MU 2.6.5.052-2017. Dosimetry. Determination of the Individual Effective Dose of Neutron Radiation.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.



ХОХРЯКОВ ВАЛЕНТИН ФЕДОРОВИЧ

22 июня 1928 — 20 ноября 2023

20 ноября 2023 года перестало биться сердце талантливого учёного, нашего коллеги Валентина Федоровича Хохрякова.

Трудовая биография В.Ф. Хохрякова началась в 1951 году на одном из заводов ПО "Маяк" после окончания Ленинградского университета. С 1957 года В. Ф. Хохряков трудился в филиале института биофизики (ныне ЮУрИБФ), где в полной мере раскрылся его талант исследователя и руководителя. При его непосредственном и активном участии была создана уникальная лаборатория метаболизма и дозиметрии радиоактивных нуклидов. Под руководством Валентина Федоровича были выполнены фундаментальные и прикладные исследования, которые в кратчайшие сроки позволили создать систему дозиметрического контроля альфа-излучающих нуклидов при поступлении в организм, диагностирования профессиональных радиационных заболеваний и ограничения облучения работников предприятий и населения. Широкое международное признание получила разработанная В. Ф. Хохряковым собственная модель ретроспективного расчёта поглощенных доз излучения альфа-излучателей в органах и тканях, основанная на оригинальной системе оценки растворимости аэрозолей трансурановых нуклидов.

Под руководством В. Ф. Хохрякова была создана оригинальная отечественная научная школа изучения метаболизма и дозиметрии инкорпорированных радионуклидов, проведены работы по ретроспективной оценке доз нуклидов при различных путях поступления в организм. Валентин Федорович проводил большую работу по подготовке молодых научных кадров в институте. Под руководством Валентина Федоровича подготовлено пять кандидатских диссертаций. Работы учеников В. Ф. Хохрякова получили широкую известность как среди российских ученых и практических специалистов в области радиационной безопасности, так и за рубежом. Методики изучения метаболизма трансурановых нуклидов, разработанные под руководством В. Ф. Хохрякова, прошли проверку временем и служат фундаментом основополагающих отраслевых методических рекомендаций по радиационной защите.

Более 1000 оригинальных научных работ школы В. Ф. Хохрякова получили широкое признание отечественных и зарубежных коллег, интерес научного сообщества к ним подтверждён одним из самых высоких показателей цитирования.

За свою трудовую деятельность В. Ф. Хохряков отмечен рядом государственных и ведомственных наград, в том числе Орденом Почета, медалью Ордена "За заслуги перед Отечеством" II степени, медалями "За доблестный труд", "В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина", "Ветеран труда". Он был удостоен Государственной премии СССР, званий «Отличник здравоохранения», «Ветеран атомной энергетики и промышленности».

Светлая память о Валентине Федоровиче Хохрякове будет жить в наших сердцах.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
В ON-LINE КАТАЛОГЕ
«ПРЕССА РОССИИ»
АГЕНТСТВА «КНИГА-СЕРВИС»
71450



«ЗА ВКЛАД В НАУКУ»

КОЛЛЕКТИВ ГНЦ ФМБЦ ИМ.А.И. БУРНАЗЯНА УДОСТОЕН БЛАГОДАРНОСТИ ЗА РАЗРАБОТКУ И ВНЕДРЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

20 ноября 2023 года в Российской академии наук состоялась II научно-техническая конференция «Государственные научные центры Российской Федерации – основа национальной безопасности и технологического развития страны».

Мероприятие было организовано Ассоциацией государственных научных центров «НАУКА» по случаю 30-летия со дня официального учреждения статуса государственного научного центра Российской Федерации.

В конференции приняли участие представители Государственной Думы, Совета Федерации, федеральных органов исполнительной власти, государственных корпораций, Российской академии наук, ГНЦ РФ.

Все участники мероприятия в своих выступлениях единодушно отметили большую роль государственных научных центров РФ в развитии российской экономики, обеспечении технологической независимости нашей страны, а также в реализации важнейших инновационных проектов, совершенствовании системы подготовки профессиональных научных и инженерных кадров и популяризации науки.



Открыл конференцию президент Ассоциации государственных научных центров «НАУКА», академик РАН Евгений Каблов. Он подчеркнул, что в условиях беспрецедентного санкционного давления и технологической блокады, а также военных вызовов и угроз, весь научный потенциал необходимо направить на обеспечение национальной безопасности, суверенитета и территориальной целостности страны. Повышенное внимание должно быть обращено и на подготовку высококвалифицированных научных и инженерных кадров.

В рамках мероприятия состоялась торжественная церемония награждения ведомственными наградами. В 1994 году ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (тогда Института биофизики) одному из первых в стране был присвоен высокий статус государственного научного центра. За весомый вклад в разработку и внедрение инновационных технологий генеральный директор Центра Александр Самойлов получил медаль и благодарность Ассоциации «Наука».

