МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)
FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY (THE FMBA OF RUSSIA)

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost

2018 Том 63 № 4

Периодический научный журнал. Издается с 1956 года
Periodical scientific journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований.
The journal is included in the list of VAK (Higher Attestation Commission) of the leading peer-reviewed scientific journals recommended for publication of the results of thesis works

Журнал вошел в международную библиографическую базу данных Scopus и в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе Web of Science
The journal entered the bibliographic database Scopus and the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the Web of Science platform

Москва
Moscow

МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)
Периодичность издания: шесть выпусков в год
ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)
Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

Главный редактор В.В. УЙБА – д.м.н., проф.

Редакционная коллегия:
Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; Р.В. Арутюнян – д.ф-м.н., проф.;
А.В. Бойко – д.м.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.;
В.Ф. Демин – д.т.н., к.ф-м.н., доцент; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.;
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков – PhD, проф., США; Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф-м.н., проф., научный и выпускающий редактор;
К. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов; А.С. Самойлов – д.м.н., зам. главного редактора; М.К. Сневе – PhD, Норвегия;
С.И. Ткачев – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.; П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США;
Н.К. Шандала – д.м.н.; А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

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

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор А.С. Лунев

Адрес редакции журнала:
123098, Москва, ул. Живописная, 46
Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru
Сайт журнала: http://www.medradiol.ru
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814
Подписано в печать 01.08.2018. Формат 60 × 88/8
Печать офсетная. 11,0 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, 46

MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956
Up to 30 December 1993 was published under the title «Medical Radiology»
Frequency of publication: six issues per year
ISSN 1024-6177 (Print)
ISSN 2618-9615 (Online)
The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia FMBA of Russia

Editor in Chief Vladimir Uiba – Dr. Sc. Med., Prof.

Editorial Board:
G. M. Avetisov – Dr. Sc. Biol., Prof.; R. V. Arutyunyan – Dr. Sc. Phys.-Math., Prof.; A. V. Boiko – Dr. Sc. Med., Prof.;
A. P. Biryukov – Dr. Sc. Med., Prof.;
A. Yu. Bushmanov – Dr. Sc. Med., Prof.; A. A. Wainson – Dr. Sc. Biol., Prof.; V. F. Demin – Dr. Sc. Tech., Cand. Sc. Phys.-Math., Assistant Prof.; I. P. Korenkov – Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Prof.; A. N. Koterov – Dr. Sc. Biol.;
M. Markov – Prof., USA; B. Ya. Narkevich – Dr. Sc. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor;
K. N. Nurlybaev – PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov – Dr. Sc. Med., Deputy Chief Editor; M. K. Sneve – Norway;
S. I. Tkachev – Dr. Sc. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sc. Med., Prof.; P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA;
N. K. Shandala – Dr. Sc. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sc. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sc. Tech.

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

All articles in the journal are printed free of charge

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko
Technical Editor: A. S. Lunev

Address of Editorial Board:
46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@yandex.ru
The journal website: http: //www.medradiol.ru
The annual subscription index Agency "Rospechat" – 71814
Signed to print 01.08.2018. Format 60 × 88/8
Offset printing. 11,0 conv.printed sheet. 1000 copies. Order #
Printed by SRC-FMBC
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 4 – 2018

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ

5 **Защита сперматогенеза β-каротином при радиационных воздействиях. Сообщение 1: Однократное острое внешнее γ-облучение. Краткосрочное назначение каротиноида**
И.К. Беляев, А.С. Самойлов

РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

15 **Оценка риска заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк»**
Т.В. Азизова, Е.В. Брагин, Н. Хамада, М.В. Банникова

22 **Воздействие факторов чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков**
И.Б. Ушаков, В.П. Федоров

33 **Транскрипционная активность генов TP53 и MDM2 в отдаленный период у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию**
В.С. Никифоров, А.В. Аклеев

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

40 **Дифференциальная рентгенодиагностика липомастии, гинекомастии и рака молочной железы у мужчин**
Н.С. Воротынцева, И.П. Мошуров, М.С. Ганзя

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

50 **Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ сторожевых лимфатических узлов в планировании оперативного вмешательства при раке молочной железы**
А.Д. Рыжков, М.Е. Билик, А.С. Крылов, К.В. Афанасьева, М.О. Гончаров, С.В. Ширяев, А.В. Петровский, Р.П. Литвинов, Н.Д. Хакуринова

58 **Остеотропный диагностический радиофармацевтический лекарственный препарат на основе золедроновой кислоты «Резоскан, ^{99m}Tc». Предварительные результаты сравнительных клинических исследований**
А.В. Тултаев, В.Н. Корсунский, А.А. Лабушкина, М.В. Забелин

НЕИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ

63 **Electromagnetic Fields in Biosphere: Benefit and Hazard**
M.S. Markov

Электромагнитные поля в биосфере: преимущества и опасность
М. Марков (США)

ХРОНИКА

76 **Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», г. Гомель, Республика Белоруссия, 26–27 апреля 2018 г.**
А.В. Рожко, А.П. Бирюков

78 **Курсы подготовки инструкторов для обучения лиц, ответственных за радиационную защиту медицинских и промышленных установок в рамках регионального проекта МАГАТЭ TN-RER9142-1801516**
А.С. Крылов

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

81 **Клинический случай: компьютерная томография с 3D реконструкцией в планировании двухэтапной резекции печени ALPPS по поводу альвеококкоза**
А.Н. Башков, Ю.Д. Удалов, Ж.В. Шейх, С.Э. Восканян, А.П. Дунаев, Е.В. Найденов, О.О. Григорьева, Д.А. Шикунов

ЮБИЛЕЙ

87 **К 80-летию Б.Я. Наркевича**

CONTENTS No. 4 – 2018

RADIATION BIOLOGY	*5*	**Protection of Spermatogenesis with β-Carotene in Radiation Exposure. Message 1: Single Acute External γ-Irradiation. Short-Term Application of Carothynoid** *I.K. Belyaev, A.S. Samoylov*
RADIATION MEDICINE	*15*	**Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association** *T.V. Azizova, E.V. Bragin, N. Hamada, M.V. Bannikova*
	22	**Impact of Chernobyl Accident Factors on Psychoneurological Status of Liquidators – Helicopter-pilots** *I.B. Ushakov, V.P. Fyodorov*
	33	**Transcriptional Activity of TP53 and MDM2 in Chronically Exposed People at Later Time Points** *V.S. Nikiforov, A.V. Akleyev*
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	*40*	**Differential Radiodiagnosis of Pseudogynecomastia, Gynecomastia and Breast Cancer in Men** *N.S. Vorotyntseva, I.P. Moshurov, M.S. Ganzya*
NUCLEAR MEDICINE	*50*	**Scintigraphy and SPECT/CT of Sentinel Lymph Nodes for Planning of Operative Intervention in Breast Cancer** *A.D. Ryzhkov, M.E. Bilik, A.S. Krylov, K.V. Afanaseva, M.O. Goncharov, S.V. Shiryaev, A.V. Petrovsky, R.P. Litvinov, N.D. Khakurinova*
	58	**Diagnostic Bone-Seeking Radiopharmaceutical Agent on the Basis of Zoledronic Acid «Rezoscan, ^{99m}Tc» Preliminary Results of Comparative Clinic Studies** *A.V. Tultaev, V.N. Korsunskiy, A.A. Labushkina, M.V. Zabelin*
NON-IONIZING RADIATION	*63*	**Electromagnetic Fields in Biosphere: Benefit and Hazard** *M.S. Markov*
CHRONICLE	*76*	**International Scientific and Practical Conference «Modern Problems of Radiation Medicine: From Science to Practice», Republic of Belarus, Gomel, April 26–27, 2018** *A.V. Rozhko, A.P. Biryukov*
	78	**IAEA Project TN-RER9142-1801516. Train the Trainers Course for Radiation Protection Officers of Medical and Industrial Facilities** *A.S. Krylov*
MEDICAL PRACTICE ISSUE	*81*	**Computed Tomography with 3D Reconstructions in Planning Two Stage Hepatectomy ALPPS for Alveococcosis of the Liver (Case Report)** *A.N. Bashkov, Yu.D. Udalov, Z.V. Sheykh, S.E. Voskanyan, A.P. Dunaev, E.V. Naydenov, O.O. Grigor'eva, D.A. Shikunov*
JUBILEE	*87*	**On the 80th Anniversary of B.Ya. Narkevich**

DOI: 10.12737/article_5b83ae4ad13770.01262087

И.К. Беляев, А.С. Самойлов

ЗАЩИТА СПЕРМАТОГЕНЕЗА β-КАРОТИНОМ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ. СООБЩЕНИЕ 1: ОДНОКРАТНОЕ ОСТРОЕ ВНЕШНЕЕ γ-ОБЛУЧЕНИЕ. КРАТКОСРОЧНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ КАРОТИНОИДА

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: 9424159@bk.ru

И.К. Беляев – зав. лаб., к.б.н., с.н.с.; А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., проф. РАН

Реферат

Цель: Экспериментальная оценка эффективности коррекции β-каротином (БК) радиационно-индуцированных однократным острым γ-облучением нарушений сперматогенеза самцов (♂) мышей линии F_1 CBAxC$_{97}$Bl и нелинейных крыс при краткосрочном назначении каротиноида.

Материал и методы: Однократное внешнее γ-облучение ♂ осуществлено на установке ИГУР (^{137}Cs, мощность дозы 0,029 Гр/с). Суспензия β-каротина вводилась ♂ перорально за 19 и 4 ч до, через 4 и 24 ч после облучения. О поражении и эффективности защиты сперматогенеза облученных ♂ судили по состоянию их репродуктивной функции.

Результаты: Установлены эффекты коррекции краткосрочного назначения β-каротина радиационно-индуцированных однократным острым внешним γ-облучением в дозах 3 и 5 Гр нарушений сперматогенеза мышей и крыс на стадиях зрелых спермиев, сперматид и сперматогониев.

β-каротин у ♂ мышей позволил снизить общую эмбриональную смертность через 8–14 и 77–84 сут после облучения в дозе 3 Гр с 46 до 36 и с 41 до 28 %, доимплантационную – через 8–14 и 15–21 сут – с 24 до 13 и с 31 до 22 %, постимплантационную – через 0–7 и 77–84 сут – с 24 до 15 и с 25 до 7 % соответственно.

У ♂ крыс через 0–7 сут после облучения в дозе 5 Гр снизилась общая, до-, пост- и индуцированная постимплантационная эмбриональная смертность с 62 до 41, с 34 до 17, с 41 до 30 и с 38 до 26 %, через 13–20 сут – доимплантационная смертность – с 27 до 11 %.

На стадии сперматозоидов после облучения в дозе 3 Гр увеличилась эффективность скрещивания с 70 до 100 %, плодовитость – на 23–31 %; снизилась общая и доимплантационная смертность с 49 до 39 % и с 41 до 27 % соответственно.

На стадии сперматид была предотвращена стерилизация и нормализовалась эффективность скрещивания, снизилась пост- и индуцированная постимплантационная смертность с 25 до 20 и с 17 до 12 % соответственно. Лечебно-профилактических эффектов β-каротина на стадии сперматоцит не выявлено.

На стадии сперматогониев каротиноид позволил увеличить общее количество и число живых эмбрионов у беременных самок (♀) с 36 до 55 и с 20 до 50 %, а также снизить общую и доимплантационную смертность с 81 до 56 и с 69 до 42 % соответственно.

Заключение: Изложенные факты свидетельствуют о перспективности использования краткосрочного назначения β-каротина с целью коррекции радиационных поражений гонад в группах риска воздействия ионизирующего облучения и включения β-каротина в схему медикаментозной профилактики острых лучевых поражений сперматогенеза.

Ключевые слова: *внешнее острое γ-облучение, сперматогенез, β-каротин, краткосрочное назначение, мыши, крысы*

Поступила: 20.12.2017. Принята к публикации: 14.06.2018

Введение

Радиационное загрязнение среды оказывает негативное влияние на состояние репродуктивной функции человека, домашних и диких млекопитающих животных, вызывая различные формы нарушения сперматогенеза [1]. Высокая чувствительность гонад к воздействию ионизирующих излучений и важность вклада их поражений в комплекс радиационных синдромов у человека обуславливает актуальность профилактики радиационных нарушений (поражений) репродуктивной функции организма. Для защиты гонад от поражающего действия ионизирующего облучения экспериментально апробированы известные радиопротекторы (меркамин, цистамин, мексамин, индралин), применяемые для защиты организма в условиях острого общего облучения от внешних источников [2–6]. Ограничения использования радиопротекторов в качестве радиозащитных средств при поражении гонад обусловлены эмбриотоксическими эффектами [7].

В настоящее время в арсенале медицины отсутствуют эффективные средства профилактики радиационных поражений репродуктивной системы.

Для β-каротина (БК) при однократном остром внешнем облучении установлены радиопротекторые (по отношению к целостному организму) свойства [8–17]. Однако это неоднозначно соответствует защите и репродуктивной системы. Так, «…облучение мышей в дозе 9–10 Гр через 5 мин после введения 2,2,5-тетра-метилазолидона в дозе 500 мг/г увеличило выживаемость до 80–90 %, но у облученных самок в условиях химической защиты обнаружена необратимая стерильность» [18].

Предположение о перспективности коррекции радиационных поражений репродуктивной системы БК основывалось на несомненном участии каротиноидов в процессах размножения. На это обстоятельство указывают их высокие концентрации в репродуктивных органах грибов, водорослей, высших растений и животных [19]. Обширная литература свидетельствует о том, что БК оказывает специфическое влияние на воспроизводительный цикл сельскохозяйственных животных, в котором он не может быть заменён витамином А. Уровень внутриклеточных протекторов и антиоксидантов относят к одному из факторов, определяющих радиорезистентность клеток к облучению [20]. БК (3,7,12,16-тетраметил-1,18-бис-2,6,6-триметилциклогексен-1-ил-октадека-

ноен-1,3,5,7,9,11,13,15,17) относится к классу тетратерпенов, углеродный скелет которых построен из четырех C_5-изопреновых фрагментов [21, 22], являясь биологическим антиоксидантом, который особенно эффективен при низких парциальных значения давления кислорода, физиологически присущих тканям живого организма. Показано, что БК является эффективным тушителем синглетного кислорода и может поглощать свободные радикалы до того, как они прореагируют с нуклеиновыми кислотами. Предполагается, что защитное действие БК опосредуется через изменения стабильности мембран путем увеличения радиорезистентности к поражению перекисями и одновременного возрастания содержания токоферола в мембранах клетки. Формы витамина А, являясь метаболитами БК, могут защищать репродуктивную систему через индукцию клеточной дифференцировки [23].

По материалам экспериментальных исследований синтетического БК получена приоритетная справка Государственного комитета по делам изобретений и открытий СССР № 511704/3694 «Средство профилактики радиационного поражения гонад» [24] и аргументирована перспективность дальнейших исследований эффективности коррекции БК радиационных поражений репродуктивной системы [25]. Выраженные эффекты защиты гонад ♂ БК выявлены при инкорпорации ^{90}Sr. Введение БК в рацион ♂ крыс позволило практически в течение всего репродуктивного периода купировать стерилизующий эффект инкорпорированного излучателя, в 6–10 раз предотвратить снижение эффективности скрещивания и плодовитости ♂ и фактически исключить индуцированную постимплантационную смертность их потомства [26].

У ♂ линии Вистар установлены гонадо- и генопротекторные свойства препарата «Каротин микробиологический (провитамин А) в масле» при хроническом воздействии дихромата калия $K_2Cr_20_7$ [27]. Пероральное (три раза в неделю по 2,8 мг) введение животным микробиологического БК нормализовало сперматогенез и снизило эмбриональные потери. Препарат получен экстракцией из биомассы мукорового гриба *Blakeslae trispora* на химико-фармацевтическом объединении «Уралсинтез» (г. Екатеринбург) и кроме каротина содержит токоферол, ненасыщенные жирные кислоты, 17 аминокислот, витамины группы В и другие биологически активные соединения [28].

Применение БК для защиты сперматогенеза при однократном остром внешнем радиационном поражении ранее не было описано.

Материал и методы

Исследования по изучению модификации БК последствий радиационных воздействий выполнены на 40 самцах (♂) и 384 самках (♀) мышей линии $F_1CBAxC_{97}Bl$, достигших половой зрелости и на 126 ♂и 408 ♀нелинейных крыс с массой тела 171–271 (по 5–8 ♂ и 15–24 ♀ в экспериментальной группе). Животные содержались на стандартном виварном рационе [29]. Однократное внешнее γ-облучение ♂ осуществлено на установке ИГУР (^{137}Cs, мощность дозы 0,029 Гр/с). БК синтезирован в лаборатории химии и технологии полиеновых соединений НПО «Витамины» [30]. Микробиологический БК получен методом микробиологического синтеза из культуры гриба *Blakeslea trispora* [31].

Исследованы ресуспендированные в растительном масле пасты с 10 и 30 %-ным содержанием БК при добавлении 5 % пальмитиновой кислоты, 0,056 % бутилокситолуола (БОТ) – (2,6-ди-третбутил-4-метилфенол) и 0,028 % бутилоксианизола (БОА) – (4,4′-тиобис-6-третбутил-3-метилфенил) из расчета соответственно 5,6 и 2,8 мг на 1 г каротиноида. Суспензия пасты вводилась ♂ перорально (по 0,1, 1 или 10 мг БК) за 19 и 4 ч до, через 4 и 24 ч после облучения в дозах 1,5,3 или 5 Гр.

О поражении и эффективности защиты сперматогенеза облученных ♂ судили по состоянию их репродуктивной функции, оцениваемой путем помещения в отдельные клетки одного ♂ и трех ♀ сроком на 7 сут. Оценка радиозащитной эффективности БК на разных стадиях сперматогенеза осуществлена в соответствии с литературными данными о цикле сперматогенного эпителия у крыс [32] и мышей [33]. Сроки подсадки интактных ♀ к облученным ♂ и соответствующие им стадии сперматогенеза крыс и (мышей): 0–7 (1–7), 13–20 (8–21), 28–35 (22–35) и 41–48 (36–42) сут, что соответствует оплодотворению сперматазоидами, облучёнными на стадии зрелых спермиев, сперматид, сперматоцит и сперматогониев соответственно.

Эвтаназия ♀ осуществлялась методом эфирной наркотизации через 10–11 сут после их удаления от ♂, т.е. на 18–11 сут беременности. У беременных ♀ подсчитывали количество желтых тел беременности в яичниках, число живых и погибших эмбрионов, количество мест имплантации. Далее рассчитывали:

- индекс плодовитости (фертильности) ♂ (эффективность скрещивания) = число покрытых (беременных) ♀/число спариваемых ♀, %;
- общую эмбриональную смертность = (В – А)/В×100 %;
- предимплантационную эмбриональную смертность = [В – (А+Б)]/В × 100 % от В;
- постимплантационную эмбриональную смертность = Б/(А+Б) × 100 %,

где: А – число живых, Б – число мертвых эмбрионов, А+Б – число мест имплантации, В – число желтых тел беременности. Среднее число жёлтых тел варьировало от 14 до 18 при отсутствии статистически значимых различий между сравниваемыми экспериментальными группами.

Рассчитывали общее среднее число эмбрионов, количество живых и погибших эмбрионов на спариваемых ♂, ♀ и на беременную ♀. Индуцированная постимплантационная смертность как процент доминантных летальных мутаций (ДЛМ) рассчитана согласно формуле, приведенной в публикациях [34, 35]:

$$ДЛМ = [(ПГ_{опыт} – ПГ_{контроль}) / 100 – ПГ_{контроль}] \times 100\ \%,$$

где: ПГ – постимплантационная гибель, т.е. % эмбрионов, прекративших развитие после имплантации. Контроль – интактные животные. Достоверность на-

Таблица 1

Эмбриональная смертность потомства ♂ мышей при облучении в дозе 3 Гр (средняя арифметическая ± среднеквадратическая погрешность средней)

Эмбриональная смертность	Экспериментальная группа	Срок обследования после облучения, сут					
		0–7	8–14	15–21	22–29	36–43	77–84
Общая	Биоконтроль	18±4	–	–	–	–	23±2
	3 Гр	33±4	46±3	55±3	61±6	71±13	41±7
	3 Гр + БК	29±3	36±3[а)]	53±4	60±6	73±5	28±3[б)]
Доимплантационная	Биоконтроль	14±4	–	–	–	–	20±3
	3 Гр	11±3	24±3	31±4	42±6	65±14	23±3
	3 Гр + 0,1 мг БК	15±3	13±2[в)]	22±3[г)]	42±8	65±6	20±3
Постимплантационная	Биоконтроль	4±1	–	–	–	–	3±1
	3 Гр	24±5	30±3	37±4	34±10	24±17	25±9
	3 Гр + БК	15±3[д)]	24±3	38±4	23±6	21±8	7±1[е)]

Примечание: Различия с контролем достоверны [а), б)] – при $p = 0{,}04$ и 0,02 (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни); [в), г)] – при $p = 0{,}01$ и 0,05 (критерии Стьюдента и Вилкоксона–Манна–Уитни); [д), е)] – при $p = 0{,}05$ и 0,02 (критерии Стьюдента и Вилкоксона–Манна–Уитни). Достоверность различий между группами 3 Гр и 3 Гр+БК по совокупности показателей эмбриональной смертности $p = 0{,}05$ (критерий знаков Z)

блюдаемых различий оценена с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона–Манна–Уитни, Х Вандер-Вардена, теста Шеллинга–Вольфейля, критерия знаков Z [36, 37].

Результаты и обсуждение

При оценке возможности коррекции БК радиационно-индуцированных нарушений сперматогенеза мышей выявлены статистически значимые радиозащитные эффекты БК. Суспензия каротиноида вводилась ♂ мышей перорально зондом по 0,1 мг БК: за 19 и 4 ч до, через 4 и 24 ч после облучения. Облучение ♂ мышей в дозе 1,5 Гр по сравнению с интактными животными статистически значимо не повлияло на общую, до- и постимплантационную гибель их потомства, оцененную при спаривании через 77–84 сут после радиационного воздействия.

Облучение ♂ мышей в дозе 3 Гр (табл. 1) обусловило увеличение общей эмбриональной смертности их потомства при оплодотворении интактных ♀ сперматозоидами, облученными на стадии зрелых спермиев (спаривание через 0–7 сут после облучения) с 18 до 33 %, облученными на стадии сперматогониев (спаривание через 77–84 сут после облучения) с 23 до 41 %. БК достоверно ($p = 0{,}04$ и 0,02) снижал общую эмбриональную смертность потомства облучённых ♂ при спаривании через 8–14 и 77–84 сут после радиационного воздействия с 46 до 36 и с 41 до 28 % соответственно (табл. 1). Достоверно ($p = 0{,}01$ и 0,05) снижалась БК доимплантационная эмбриональная смертность потомства облучённых ♂ при их спаривании с интактными ♀ через 8–14 (поздние сперматиды) и 15–21 сут (ранние сперматиды) после радиационного воздействия с 24 до 13 и с 31 до 22 % соответственно. Уменьшалась ($p = 0{,}05$ и 0,02) и постимплантационная эмбриональная смертность потомства облучённых ♂ при спаривании через 0–7 и 77–84 сут после радиационного воздействия в дозе 3 Гр с 24 до 15 и с 25 до 7 % соответственно.

Через 0–7 сут после облучения нелинейных крыс ♂ в дозе 5 Гр (рис. 1 и табл. 2) снижения эффективности скрещивания по отношению к возрастному биологическому контролю и стерилизации ♂ не выявлено. Число эмбрионов на спариваемого облученного ♂, спаренную и беременную ♀ снизилось на 9–15 %, живых – на ~40 %. БК позволил увеличивать плодовитость облучённых ♂ на 6–20 %. Количество погибших эмбрионов при облучении ♂ возросло в 4–5,5 раза. БК снизил этот показатель с 400–550 до 300–500 % от биоконтроля. Различия совокупности эмбриональных показателей плодовитости между облучёнными и защищёнными БК животными достоверны при $p = 0{,}02$ (критерий знаков Z). Общая, до- и постимплантационная эмбриональная смертность потомства облучённых ♂ увеличилась с 27 до 62, с 22 до 34 и с 5 до 41 % соответственно. Индуцированная постимплантационная смертность потомства составила 38 %. БК позволил снизить общую, до-, пост- и индуцированную постимплантационную смертность на 11–21 %.

При спаривании облученных ♂ с интактными ♀ через 13–20 сут после радиационного воздействия в дозе 5 Гр (рис. 2, табл. 2) установлена 33 %-стерилизация ♂ в группе плацебо. Эффективность скрещивания ♂ в облучённом контроле и группе плацебо, по сравнению с интактными животными снизилась до 81 и 69 %. БК позволил увеличить эффективность скрещивания до 87–106 %. Число эмбрионов на спариваемого облученного ♂, спаренную и беременную ♀ снизилось до 62–92 %, живых – до 41–64 %. БК увеличивал плодовитость облучённых ♂ на 7–45 %. Количество погибших эмбрионов при облучении ♂ возросло в 3–4 раза, БК не повлиял на этот показатель. Достоверность различий совокупности эмбриональных показателей плодовитости между облучёнными и защищёнными БК животными достигает $p = 0{,}01$ (критерий знаков Z). Общая, до-, постимплантационная эмбриональная смертность потомства облучённых ♂ увеличилась с 24 до 49 и 42, с 16 до 27 и 18, с 10 до 30 и 34 % соответственно, а индуцированная постимплантационная смертность потомства – 22 и 29 %. БК снизил общую, до-, пост- и индуцированную постимплантационную смертность на 11–21 %.

При спаривании облученных ♂ с интактными ♀ через 28–35 сут после облучения в дозе 5 Гр выяв-

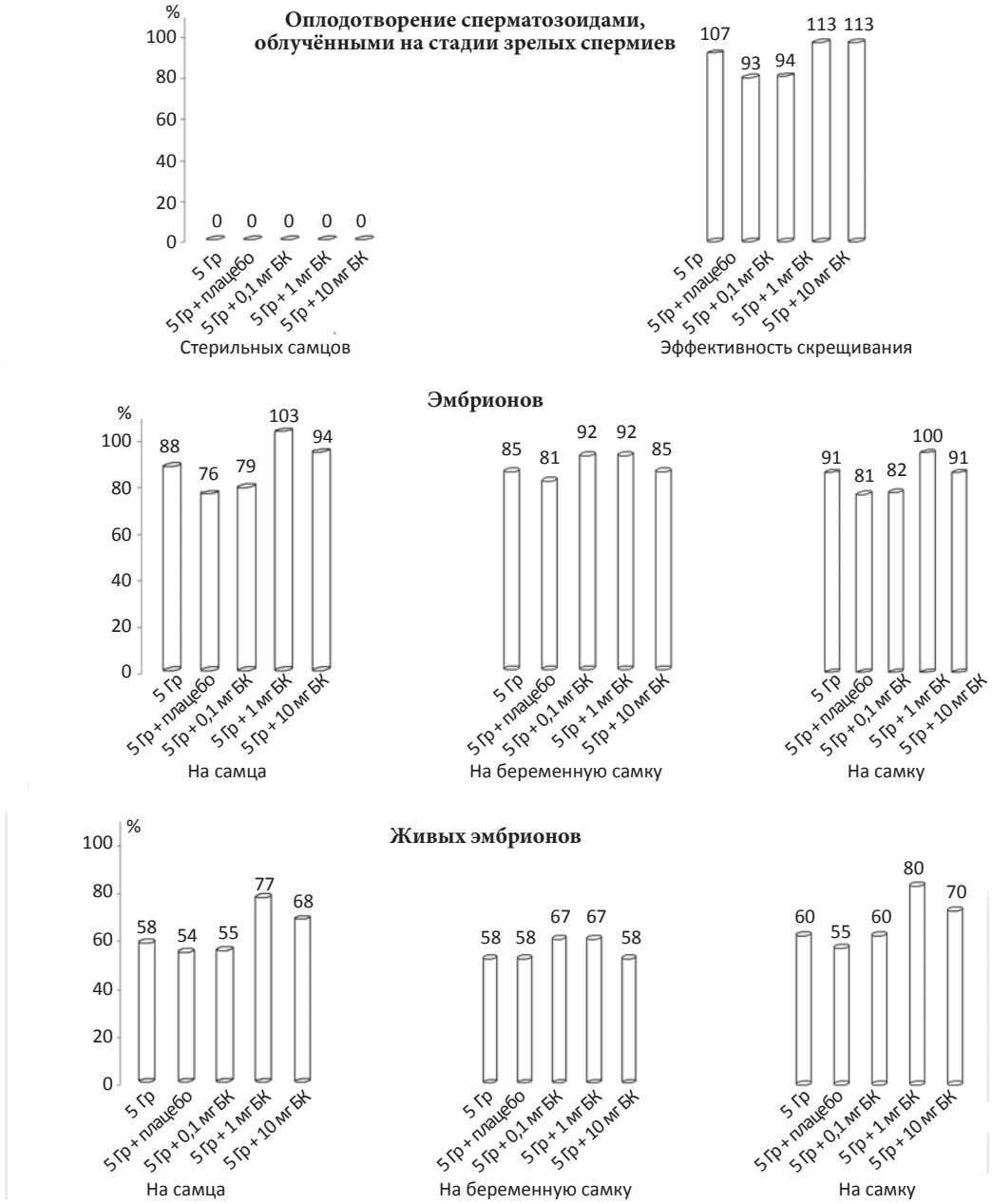


Рис. 1. Плодовитость нелинейных крыс ♂ при облучении в дозе 5 Гр (спермии). По оси ординат – % от биоконтроля. Достоверность различий совокупности показателей между облучёнными и защищёнными БК животными $p = 0,02$ (критерий знаков Z)

лена 17 и 20 %-стерилизация ♂ в группах плацебо и 5 Гр+1 мг БК. Эффективность скрещивания ♂ в группе плацебо по сравнению с интактными животными снизилась до 71 %. БК позволил увеличить эффективность скрещивания до 87–106 %. Число эмбрионов на спариваемого облученного ♂, спаренную и беременную ♀ снизилось до 90–92 %, живых – до 36–37 %. В группе плацебо – до 64–91 и 22–31 % соответственно. БК не увеличил плодовитость облучённых ♂. Количество погибших эмбрионов при облучении ♂ возросло в 7 раз, причем БК не повлиял на этот показатель. Общая, до-, постиимплантационная эмбриональная смертность потомства облучённых ♂ увеличились с 28 до 73 и 78, с 19 до 28 и 34, с 8 до 61 и 73 % соответственно (табл. 2). Индуцированная постимплантационная смертность потомства составила 57 и 71 %. БК не повлиял на общую, до-, пост- и индуцированную постимплантационную смертность. Более того, для дозы 10 мг БК доимплантационная смертность потомства возросла с 28 до 46 %.

100 %-ная стерилизация ♂ через 41–48 сут после облучения в дозе 5 Гр не позволила оценить эффективность скрещивания, плодовитость и эмбриональную смертность их потомства. При назначении БК в количестве 0,1 или 10 мг тенденция снижения стерилизующего действия облучения составила 17 %, повышения эффективности скрещивания – 6 %.

Через 0–7 сут после облучения нелинейных крыс ♂ в дозе 3 Гр (рис. 3, табл. 3) эффективность их скрещивания по отношении к биоконтролю снизилась со 100 до 70 %. БК в количестве 10 мг позволил восстановить её до 100 %. Плодовитость облученных ♂, оцененная

Таблица 2

Эмбриональная смертность потомства ♂ крыс при облучении в дозе 5 Гр (средняя арифметическая ± среднеквадратическая погрешность средней)

Оплодотворение сперматозоидами, облучёнными на стадии	Эмбриональная смертность	Биоконтроль	5 Гр	5 Гр + плацебо	5 Гр + БК, мг		
					0,1	1	10
Зрелых спермиев	Общая	27±4	62±4*	59±5*	55±3	41±5[a]	57±3
	Доимплантационная	22±4	34±6*	36±6*	26±4	17±4[a]	36±5
	Постимлантационная	5±2	41±6*	32±7*	38±6	30±4	32±4
	Индуцированная постимплантационная	–	38±7	29±7	34±6	26±4	28±4
Сперматид	Общая	24±5	49±7	42±8	47±6	41±4 (44±5)	43±5
	Доимплантационная	16±2	27±6*	16±5	24±7	11±5[a] (14±4)[a]	22±4
	Постимплантационная	10±3	30±5*	34±9	28±6	33±5 (33±6)	26±4
	Индуцированная постимплантационная	–	22±5	29±10	21±6	26±6 (26±6)	18±5
Сперматоцит	Общая	28±6	73±5*	78±5*	81±4	68±5 (77±6)	80±4
	Доимплантационная	19±6	28±7	34±10	36±7	25±4 (33±9)	46±7
	Постимплантационная	8±2	61±6*	73±6	58±7	62±6 (66±7)	62±7
	Индуцированная постимплантационная	–	57±6	71±6	54±8	58±8 (63±8)	58±8
Сперматогоний	Общая	30±7	–	–	100	– (71)	91
	Доимплантационная	20±7	–	–	90	– (59)	19
	Постимплантационная	14±4	–	–	100	– (29)	50
	Индуцированная постимплантационная	–	–	–	100	– (**17**)	42

Примечание: *– различия с биоконтролем и [a] – с облучённым контролем достоверны. В скобках – микробиологический БК

по общему числу эмбрионов на облученного ♂, спаренную и беременную ♀ по сравнению с биоконтролем, снизилась со 100 до 53–69, живых – до 45–67 % соответственно. БК увеличил её на 23–31 %.

Количество погибших эмбрионов при облучении ♂ возросло на 20–60 %. Облучение ♂ увеличило общую, до- и постимплантационную эмбриональную смертность их потомства 26 до 49, с 22 до 41 и с 5 до 13 % соответственно. БК снизил общую эмбриональную смертность с 49 до 39 %, доимплантационную гибель – с 41 до 27 %.

При спаривании облученных ♂ с интактными ♀ через 13–20 сут после радиационного воздействия в дозе 3 Гр (рис. 3, табл. 3) установлена 20 %-ная стерилизация ♂. Эффективность скрещивания снизилась со 100 до 82 %. БК предотвратил стерилизацию и нормализовал эффективность скрещивания облученных ♂. Их плодовитость, оцененная по общему числу эмбрионов на облученного ♂, спаренную и беременную ♀ по сравнению с биоконтролем снизилась со 100 до 80–92, живых – до 67–73 %. БК увеличил её на 5–10 %. Количество погибших эмбрионов при облучении ♂ возросло в 2,3–2,8 раза. БК снизил этот показатель с 230–280 до 220–230 % от биоконтроля. Общая и постиимплантационная эмбриональная смертность потомства ♂, облучённых в дозе 3 Гр, по сравнению с биоконтролем возросла соответственно, с 24 до 41 и с 10 до 25 %. БК снизил пост- и индуцированную постимплантационную гибель с 25 до 20 % и с 17 до 12 %. Достоверность различий совокупности показателей эмбриональной смертности между облучёнными и защищёнными БК животными составила $p = 0{,}01$ (критерий знаков Z).

При спаривании облучённых ♂ с интактными ♀ через 28–35 сут после облучения в дозе 3 Гр (табл. 3) снижения эффективности скрещивания и плодовитости ♂, оценённой по общему числу эмбрионов на спариваемых ♂, ♀ и на беременную ♀ не наблюдалось. Число живых эмбрионов – снижалось со 100 до 63–70 %. Количество погибших – возрастало в 4,6–5 раз. Облучение ♂ увеличило общую, до- и постимплантационную эмбриональную смертность с 28 до 58, с 19 до 23 и с 8 до 39 % соответственно. Индуцированная постимплантационная смертность составила 34 % (табл. 3). Лечебно-профилактических эффектов БК при оплодотворении интактных ♀ сперматозоидами, облучёнными на стадии сперматоцит, не выявлено.

При оценке состояния репродуктивной функции ♂ нелинейных крыс, облучённых в дозе 3 Гр, через 41–48 сут (табл. 3) количество стерильных ♂ достигло 40 %. Эффективность скрещивания ♂ по сравнению с биоконтролем уменьшилась со 100 до 35 %. Плодовитость ♂, оценённая по общему числу эмбрионов и по количеству живых эмбрионов на спариваемых ♂, ♀ и беременную ♀, снизилась со 100 до 11–36 % и до 7–20 %. БК позволил увеличить общее количество и число живых эмбрионов у беременных самок с 36 до 55 и с 20 до 50 %. Общая эмбриональная смертность

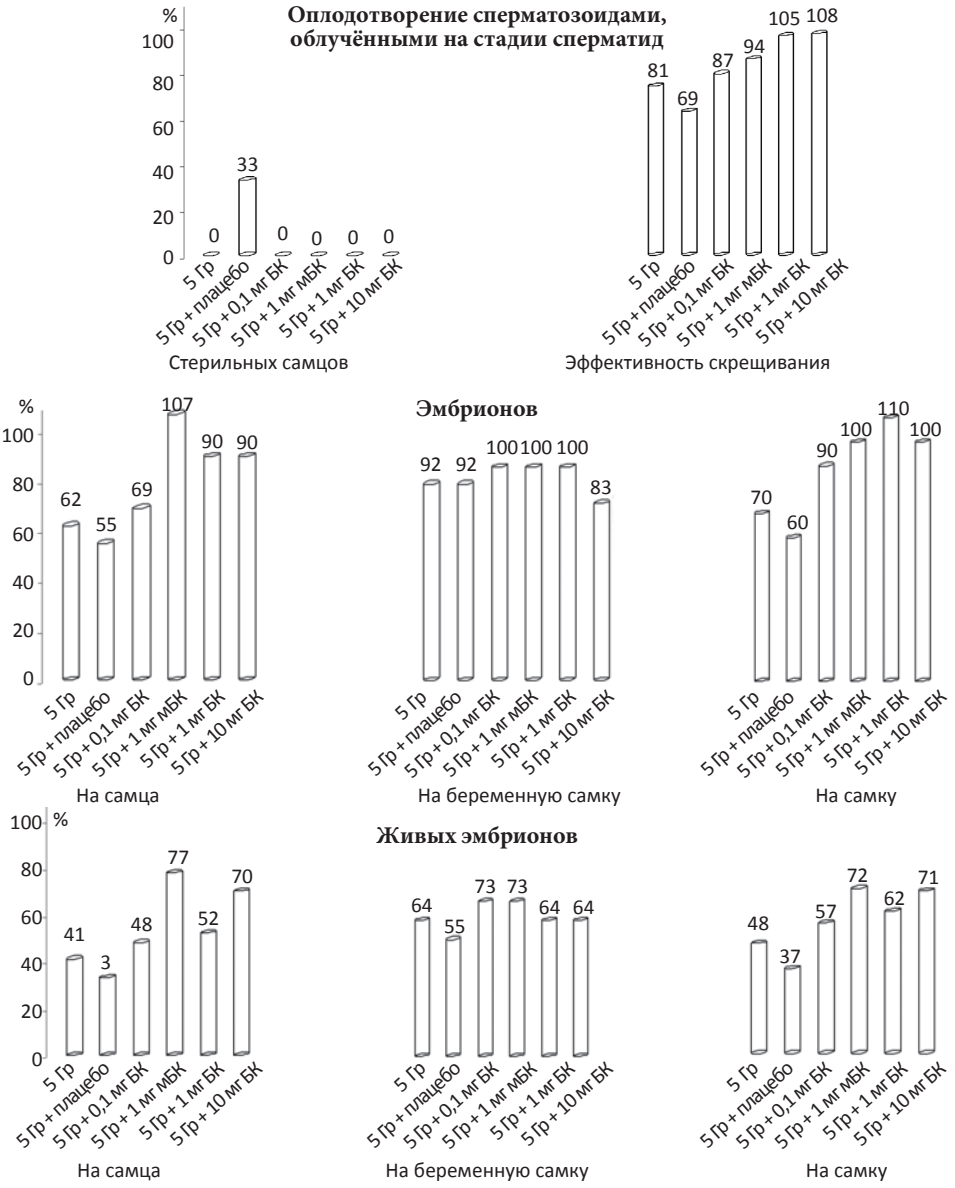


Рис. 2. Плодовитость нелинейных крыс ♂ при облучении в дозе 5 Гр (сперматиды). По оси ординат – % от биоконтроля. Достоверность различий совокупности показателей между облучёнными и защищёнными БК животными $p = 0{,}01$ (критерий знаков Z)

Таблица 3

Эмбриональная смертность потомства ♂ крыс при облучении в дозе 3 Гр (средняя арифметическая ± среднеквадратическая погрешность средней)

Оплодотворение сперматозоидами, облучёнными на стадии	Эмбриональная смертность	Биоконтроль	3 Гр	3 Гр + 10 мг БК
Зрелых спермиев	Общая	26±4	49±9*	39±7
	Доимплантационная	22±4	41±9*	27±6
	Постимплантационная	5±2	13±5	17±5
	Индуцированная постимплатационная	–	8±6	13±5
Сперматид	Общая	24±5	41±3*	39±5
	Доимплантационная	16±2	16±4	19±4
	Постимплантационная	10±3	25±4	20±3
	Индуцированная постимплатационная	–	17±4	12±4
Сперматоцит	Общая	28±6	58±5*	53±6
	Доимплантационная	19±6	23±4	21±8
	Постимплантационная	8±2	39±7*	40±6
	Индуцированная постимплатационная	–	34±7	35±6
Сперматогоний	Общая	30±7	81±6*	56±27
	Доимплантационная	20±7	69±12*	42±34
	Постимплантационная	14±4	23±12	26±25
	Индуцированная постимплатационная	–	10±14	14±29

Примечание: * – различия с биоконтролем достоверны

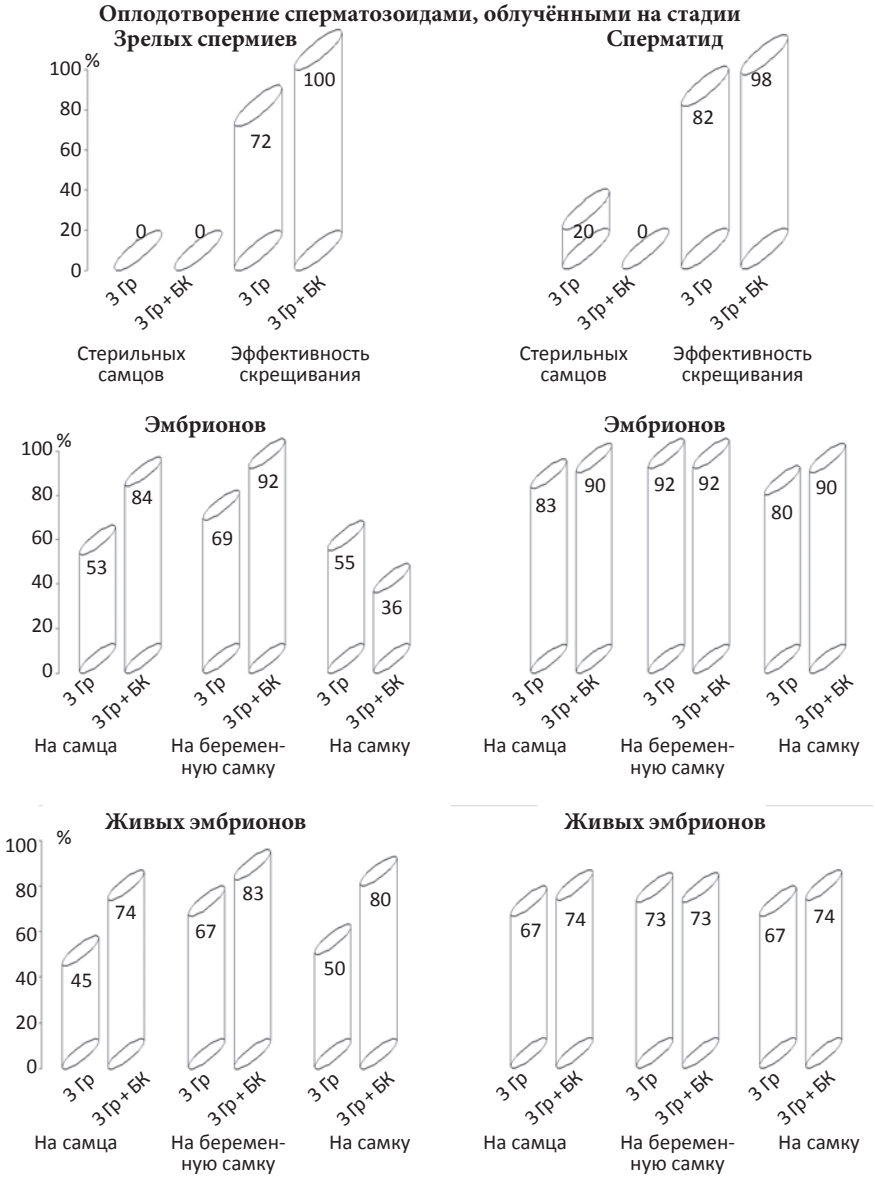


Рис. 3. Плодовитость нелинейных крыс ♂ при назначении БК (по 10 мг) и облучении в дозе 3 Гр. По оси ординат – % от биоконтроля. Достоверность различий совокупности эмбриональных показателей плодовитости между облучёнными и защищенными БК животными $p = 0{,}01$ (критерия знаком Z)

потомства облученных ♂ возросла с 30 до 81, до- и постимплантационная гибель – с 20 до 69 %, и с 14 до 23 %. Индуцированная постимплантационная смертность составила 10 %. БК позволил снизить общую и доимплантационную смертность с 81 до 56 % и с 69 до 42 % соответственно.

Заключение

Изложенные факты свидетельствуют о перспективности использования краткосрочного назначения β-каротина с целью коррекции радиационных поражений гонад в группах риска воздействия ионизирующего облучения и включения β-каротина в схему медикаментозной профилактики острых лучевых поражений сперматогенеза.

Автор выражает искреннюю признательность Л.А. Ильину за конструктивные консультации при подготовке настоящей публикации и благодарит А.В. Зарайского, А.К. Кабанову и Т.А. Ильину за участие в проведении экспериментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Писаренко С.С. Состояние мужской репродуктивной функции человека и млекопитающих в зоне радиоактивного загрязнения: По материалам Калужской области. Дисс. докт. биол. наук. 2003. 250 с.
2. Мамина В.П., Трегубенко И.П. Влияние гамма-облучения и меркамина на сперматозоиды мышей // Радиобиология. 1973. Т. 13. № 4. С. 630–633.
3. Померанцева М.Д., Вилкина Г.А. Влияние цистамина на выход доминантных летальных мутаций и реципрокных транслокаций в половых клетках мышей, подвергшихся гамма-облучению в разных дозах // Генетика. 1974. Т. 10. № 7. С. 55–61.
4. Лепехин Н.П. Противолучевая эффективность мексамина и газовой гипоксии на разных стадиях сперматогенеза у крыс Вистар // Всесоюз. конф. «Актуальные вопросы радиационной гигиены». Обнинск, 15–16 окт. 1987. – М. 1987. С. 68–69.

5. Померанцева М.Д., Рамайя Л.К., Васин М.В., Антипов В.В. Влияние индралина на генетические нарушения, индуцированные радиацией у мышей // Генетика. 2003. Т. 39. № 9. С. 1293–1296.
6. Померанцева, М.Д., Рамайя, Л.К., Васин, М.В., Антипов В.В. Радиозащитный эффект индралина от генетических нарушений у мышей // В сб.: «Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты». – СПб. 2004. С. 255–256.
7. Палыга Г.Ф., Ладога Т.С., Лепехин Н.П., Шахдинаров Л.В. Противолучевая защита зародышевых клеток и плодов крыс Вистар при низких дозах радиационного воздействия // Всесоюз. конф. «Актуальные вопросы радиационной гигиены». Обнинск. 15–16 окт. 1987. – М. 1987. С. 86–87.
8. Seifter E., Rettura G, Padawer J. et al. Mobibility and mortality reduction by supplemental vitamin A or beta-carotene in CBA mice given total-body gamma-radiation // J. Natl. Cancer Inst. 1984. Vol. 73. № 5. P. 1167–1177.
9. Виленчик М.М., Гигошвили, Т.И., Кузин А.М. и соавт. Радиозащитное действие природных каротинсодержащих препаратов: исследование каротинила на белых крысах // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 4. С. 542–544.
10. Беляев И.К., Жорова Е.С., Журавлев В.Ф. и соавт. Радиозащитные и противоопухолевые эффекты отечественных субстанций бета-каротина // Тезисы докладов IV всесоюз. конф. «Химия, фармакология и механизмы действия противолучевых средств». 23–25 окт. 1990. – М. 1990. С. 8–10.
11. Казарян Р.В., Кудинова С.П., Беляев И.К. и соавт. Перспективы создания продуктов питания с радиопротекторными свойствами // Мат-лы науч. конф. с междунар. участием «Питание: здоровье и болезнь». 20–22 нояб. 1990. – М. 1990. С. 82.
12. Лемберг В.К., Рогачева С.А., Лузанов В.М. и соавт. Влияние обогащения рациона мышей СВА синтетическим β-каротином на их выживаемость при γ-облучении // Радиобиология. 1990. Т. 30. № 6. С. 843–844.
13. Беляев И.К., Журавлев В.Ф., Степанов С.В., Зарайский А.В. Радиозащитная эффективность каротинила при внешнем и внутреннем остром облучении // Радиобиология. 1992. Т. 32. № 1. С. 121–125.
14. Беляев И.К., Казарян Р.В., Зарайский А.В. Перспективы использования обогащенных бета-каротином пищевых продуктов в профилактике и терапии лучевых поражений // Вопросы питания. 1992. № 2. С. 58–61.
15. Беляев И.К., Зарайский А.В., Лемберг В.К., Вакулова Л.А. Модификация синтетическим β-каротином резистентности организма к острым ионизирующим воздействиям // Вопросы мед. химии. 1992. Т. 38. № 6. С. 39–42.
16. Калистратова В.С., Беляев И.К., Нисимов П.Г. Профилактика отдаленных последствий, вызванных инкорпорированными радионуклидами, при помощи витаминов, их синтетических производных и провитаминов // Второй междунар. симп. «Питание и здоровье: Биологически активные добавки к пище». Сб. тезисов. 25–27 апр. 1996. – М. 1996. С. 57–59.
17. Калистратова В.С., Беляев И.К., Жорова Е.С. и соавт. Профилактика радиационного и химического канцерогенеза при помощи витамина А и его предшественника бета-каротина (экспериментальные и клинические исследования) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 3. С. 65–78.
18. Пучков С.М., Корытный В.С. Лучевое поражение и его модификация // Материалы 2-й школы-семинара по радиобиологии. Пермь. 1981. – М.: Наука. 1983. С. 83–86.
19. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов. – М.: Мир. 1986.
20. Жестяников В.Д. Актуальные вопросы радиобиологии // Инф. бюлл. научн. совета АН СССР по проблемам радиобиологии. 1986. № 2. С. 5–8.
21. Сергеев А.В. Создание лечебно-профилактических средств на основе каротиноидов // Вопр. мед. химии. 1992. Т. 38. № 6. С. 4–5.
22. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. Учебное пособие. – М.: МЕДпресс-информ. 2007. 624 с.
23. Поздняков В.Д. Современные представления о роли витамина А в развитии сперматогенных клеток у млекопитающих // Успехи современной биологии. 1985. Т. 100. № 2. С. 287–301.
24. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. и соавт. Средство профилактики радиационного поражения гонад. Государственный комитет по делам изобретений и открытий СССР. Приоритетная справка № 511704/3694 от 25.04.1988 и 4443955/14 от 20.06.88. 10 с.
25. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. Перспективы профилактики бета-каротином радиационных поражений гонад // I Всесоюз. радиобиол. Съезд. Москва. 21–27 авг. 1989. – Пущино. 1989. С. 689–690.
26. Беляев И.К., Зарайский А.В., Вакулова Л.А. и соавт. Профилактика β-каротином радиационных поражений ^{90}Sr гонад. Проблемы нормирования ионизирующих излучений в условиях воздействия модифицирующих факторов // Сб. науч. трудов под ред. Л.А. Булдакова и В.С. Калистратовой. – М. 1991. С. 151–159.
27. Мамина В.П., Жигальский О.А. Влияние бета-каротина на состояние сперматогенного эпителия и выход доминантных летальных мутаций при экспериментальном воздействии шестивалентного хрома // Гигиена и санитария. 2016. № 7. С. 682–685.
28. Муравьева И.А., Ковальская Г.И. Физико-химические свойства и биологически активные вещества препарата «Каротин микробиологический в масле» // Фармация. 1988. № 3. С. 32–35.
29. Лоскутова З.Ф. Виварий. – М. 1980. 94 с.
30. Вакулова Л.А., Жидкова Т.А., Самохвалов Г.И., Христофоров В.Л. Способ получения бета-каротина. 1995. Патент РФ № 2032667.
31. Казарян Р.В. Исследование процесса и разработка технологии рафинации масляных растворов каротина с целью улучшения их качества. Автореф. дисс. канд. техн. наук. – Краснодар. 1978. 29 с.
32. Рузен-Ранге Э. Сперматогенез у животных. – М., Мир. 1980.
33. Фазилов У.Т. Сравнительное изучение генетической радиочувствительности половых клеток самцов мыши в пре- и постнатальном периодах. Дисс. канд. биол. наук. – М. 1985. 138 с.
34. Кудрицкая О.Ю., Баллонов М.И. Динамика выхода ДЛМ у мышей под действием трития // Радиобиология. 1980. Т. 20. С. 881–885.
35. Ионизирующие излучения: источники и биологические эффекты. Национальный комитет ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН). Докл. за 1982 год Генеральной Ассамблее (с приложением). В 2 т. Т. 2. – ООН, Нью-Йорк. 1982. С. 90–91.
36. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Математические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1981. 176 с.
37. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: Изд-во Моск. ун-та. 1982. 178 с.

Для цитирования: Беляев И.К., Самойлов А.С. Защита сперматогенеза β-каротином при радиационных воздействиях. Сообщение 1: Однократное острое внешнее γ-облучение. Краткосрочное назначение каротиноида // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 5–14.

DOI: 10.12737/article_5b83ae4ad13770.01262087

DOI: 10.12737/article_5b83ae4ad13770.01262087

Protection of Spermatogenesis with β-Carotene in Radiation Exposure. Message 1: Single Acute External γ-Irradiation. Short-Term Application of Carothynoid

I.K. Belyaev, A.S. Samoylov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: 9424159@bk.ru

I.K. Belyaev – Head of Lab., PhD Biol., Senior Researcher; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS

Abstract

Purpose: Experimental evaluation of β-carotene correction of radiation induced by single acute γ-irradiation of spermatogenesis disorders in male (♂) F_1 CBAxC97Bl mice and non-linear rats with short-term carotenoid prescription.

Material and methods: Single external gamma irradiation ♂ was performed at the IGUR facility (^{137}Cs, dose rate 0.029 Gy/s). The β-carotene suspension was administered ♂ orally 19 and 4 hours before, 4 and 24 hours after irradiation. The damage and effectiveness of protection of spermatogenesis of irradiated ♂ were judged by the state of their reproductive function.

Results: The effects of correction of the short-term prescription of β-carotene radiation-induced by a single acute external gamma irradiation at doses of 3 and 5 Gy of spermatogenesis disorders in mice and rats at stages of mature spermatozoa, spermatids and spermatogonium have been established.

β-carotene in ♂ mice reduced total embryonic mortality in 8–14 and 77–84 days after irradiation at a dose of 3 Gy from 46 to 36 and from 41 to 28 %, preimplantation – after 8–14 and 15–21 days – from 24 up to 13 and from 31 to 22 %, postimplantation – after 0–7 and 77–84 days – from 24 to 15 and from 25 to 7 %. In ♂ rats 0–7 days after irradiation at a dose of 5 Gy β-carotene reduced total, pre-, post- and induced postimplantation embryonic mortality from 62 to 41, from 34 to 17, from 41 to 30 and from 38 to 26 %, respectively. After 13–20 days – preimplantation mortality from 27 to 11 %. At the stage of spermatozoa after irradiation at a dose of 3 Gy increased the breeding efficiency from 70 to 100 %, fecundity – by 23–31 %; reduced total and preimplantation mortality from 49 to 39 % and from 41 to 27 %, respectively. At the stage of spermatids –sterilization was prevented and the efficiency of breeding was normalized, reduced post- and induced postimplantation mortality from 25 to 20 and from 17 to 12 %, respectively. The therapeutic and prophylactic effects of β-carotene at the spermatocyte stage are not revealed. In the spermatogonium stage, the carotenoid increased the total number and number of live embryos in pregnant female (♀) from 36 to 55 and from 20 to 50 %, reduced total and pre-implantation mortality from 81 to 56 and from 69 to 42 %, respectively.

Conclusions: The prospects of β-carotene use for correction of gonadal radiation injuries in the risk groups of exposure to ionizing radiation and the inclusion of β-carotene in the scheme of drug prevention of acute radiation injuries of spermatogenesis are shown.

Key words: *external acute γ-irradiation, spermatogenesis, β-carotene, short-term prescription, mice, rats*

REFERENCES

1. Pisarenko SS. State of male reproductive function of humans and mammals in the zone of radioactive contamination: Based on the materials of the Kaluga region. Diss. Doct. Biol. Sci.; 2003. 250 p. Russian.
2. Mamina VP, Tregubenko IP. Effect of gamma irradiation and mercamine on spermatozoa of mice. Radiobiology. 1973;13(4):630-3. Russian.
3. Pomerantseva MD, Wilkina GA. The effect of cystamine on the yield of dominant lethal mutations and reciprocal translocations in the reproductive cells of mice exposed to gamma irradiation in different doses. Genetics. 1974;10(7):55-61. Russian.
4. Lepekhin NP. Anti-radiation effectiveness of mexamine and gas hypoxia at different stages of spermatogenesis in Wistar rats. Conf. «Topical Issues of Radiation Hygiene»; 1987 Oct 15-16; Obninsk. Moscow; 1987. p. 68-9. Russian.
5. Pomerantseva MD, Ramaia LK, Vasin MV, Antipov VV. The effect of indralin on genetic disorders induced by radiation in mice. Genetics. 2003;39(9):1293-6. Russian.
6. Pomerantseva MD, Ramaia LK, Vasin MV, Antipov VV. The radioprotective effect of indralin against genetic disorders in mice. Medico-biological Problems of Anti-Radiation and Anti-Chemical Protection. St. Petersburg; 2004. p. 255-6. Russian.
7. Palyga GF, Ladoga TS, Lepekhin NP, Shakhdinarov LV. Anti-ray protection of embryonic cells and fetus of Wistar rats at low doses of radiation exposure. Conf. Topical Issues of Radiation Hygiene; 1987 Oct 15-16; Obninsk. Moscow; 1987. p. 86-7. Russian.
8. Seifter E, Rettura G, Padawer J, et al. Mobibility and training reduction by supplemental vitamin A or beta-carotene in CBA mice given total-body gamma-radiation. J Natl Cancer Inst. 1984;73(5):1167-77.
9. Vilenchik MM, Gigoshvili TI, Kuzin AM, et al. The radioprotective action of natural carotene-containing preparations: a study of carotinilum on white rats. Radiobiology. 1988;28(4):542-4. Russian.
10. Belyaev IK, Zhorova ES, Zhuravlev VF, et al. Radioprotective and antitumor effects of domestic beta-carotene substances. Abstracts IV All-Union Conference Chemistry, Pharmacology and Mechanisms of Action of Non-Radiopaedics; 1990 Oct 23-25; Moscow; 1990. p. 8-10. Russian.
11. Kazaryan RV, Kudinova SP, Belyaev IK, et al. Prospects for creating food products with radioprotective properties. Proceedings of a scientific conference with international participation. Nutrition: Health and Disease; 1990 Nov 20-22; Moscow; 1990. p. 82. Russian.
12. Lemberg VK, Rogacheva SA, Luzanov VM, et al. The effect of enriching the diet of CBA mice with synthetic β-carotene on their survival in γ-irradiation. Radiobiology. 1990;30(6):843-4. Russian.
13. Belyaev IK, Zhuravlev VF, Stepanov SV, Zaraisky AV. Radioprotective effectiveness of carotinil with external and internal acute irradiation. Radiobiology. 1992;32(1):121-5. Russian.
14. Belyaev IK, Kazaryan RV, Zaraisky AV. Prospects for the use of beta-carotene-enriched foods in the prevention and therapy of radiation injuries. Nutrition issues. 1992;(2):58-61. Russian.
15. Belyaev IK, Zaraisky AV, Lemberg VK, Vakulova LA. Modification of the resistance of the organism to acute ionizing effects by synthetic β-carotene. Questions of medical chemistry. 1992;38(6):39-42. Russian.
16. Kalistratova VS, Belyaev IK, Nisimov PG. Prevention of long-term consequences caused by incorporated radionuclides, with the help of vitamins, their synthetic derivatives and provitamins. Second International Symposium Food and health: Biologically Active Food Additives. Moscow. 1996 Apr 25-27; 1996. p. 57-9. Russian.
17. Kalistratova VS, Belyaev IK, Zhorova ES, et al. Prophylaxis of radiation and chemical carcinogenesis with the help of vitamin A and its precursor beta-carotene (Expert and clinical research). Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60(3):65-78. Russian.

18. Puchkov SM, Korytny VS. Radiation damage and its modification. Materials of the 2nd School-Seminar on Radiobiology. Perm. 1981. Moscow: Mir; 1983. p. 83-6. Russian.
19. Britton G. Biochemistry of Natural Pigments. Moscow; 1986. Russian.
20. Zhestyanikov VD. Actual questions of radiobiology. Inf. bull. scientific council of the USSR Academy of Sciences on the Problems of Radiobiology. 1986;(2):5-8. Russian.
21. Sergeev AV. Creation of therapeutic and prophylactic agents based on carotenoids. Quest Med Chemistry. 1992;38(6):4-5. Russian.
22. Belikov VG. Pharmaceutical chemistry. Moscow: MEDpressinform; 2007. 624 p. Russian.
23. Pozdnyakov VD. Modern ideas about the role of vitamin A in the development of spermatogenic cells in mammals. Advances in Modern Biology. 1985;100(2):287-301. Russian.
24. Belyaev IK, Zaraisky AV, Vakulova LA, et al. A means of preventing radiation damage to gonads. State Committee for Inventions and Discoveries of the USSR. Priority reference No. 511704/3694 of 1988 Apr 25 and No. 4443955/14 of 1988 June 20; 1988. 10 p. Russian.
25. Belyaev IK, Zaraisky AV, Vakulova LA. Prospects of beta-carotene prevention of radiation damage to gonads. I All-Union Radiobiological Congress; 1989 Aug 21-27; Moscow. Pushchino; 1989. p. 689-90. Russian.
26. Belyaev IK, Zaraisky AV, Vakulova LA, et al. Prevention of β-carotene radiation damage ^{90}Sr gonad. Problems of rationing of ionizing radiation under the influence of modifying factors. Moscow; 1991. p. 151-9. Russian.
27. Mamina VP, Zhigalsky OA. Influence of beta-carotene on the state of spermatogenic epithelium and the yield of dominant lethal mutations under the experimental action of hexavalent chromium. Hygiene and Sanitation. 2016;(7):682-5. Russian.
28. Muravieva IA, Kovalskaya GI. Physicochemical properties and biologically active substances of the preparation "Carotene microbiological in oil". Pharmacy. 1988;(3):32-5. Russian.
29. Loskutova ZF. Vivarium. Moscow; 1980. 94 p. Russian.
30. Vakulova LA, Zhidkova TA, Samokhvalov GI, Khristoforov VL. Method for obtaining beta-carotene. Russian Federation patent RF 2032667. 1995. Russian.
31. Kazaryan RV. Research of the process and development of technology for refining oil solutions of carotene with the aim of improving their quality. Author's abstract. PhD Tech. Krasnodar; 1978. 29 p. Russian.
32. Ruzen-Range E. Spermatogenesis in animals. Moscow: Mir; 1980. Russian.
33. Fazilov UT. Comparative study of genetic radiosensitivity of germ cells of male mice in pre- and postnatal periods. PhD Biol. Moscow; 1985. 138 p.
34. Kudritskaya OYu. Dynamics of DLM yield in mice under the influence of tritium. Radiobiology. 1980;(20):881-5. Russian.
35. Ionizing radiation: sources and biological effects. UNSCEAR. Dokl. 1982. Vol. 2. UN, New York; 1982. p. 90-91. Russian.
36. Maleta YuS, Tarasov VV. Mathematical methods of statistical analysis in biology and medicine. Moscow; 1981. 176 p. Russian.
37. Maleta YuS, Tarasov VV. Nonparametric methods of statistical analysis in biology and medicine. Moscow; 1982. 178 p. Russian.

For citation: Belyaev IK, Samoylov AS. Protection of Spermatogenesis with β-Carotene in Radiation Exposure. Message 1: Single Acute External γ-Irradiation. Short-Term Application of Carothynoid. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):5-14. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83ae4ad13770.01262087

DOI: 10.12737/article_5b83b0430902e8.35861647

Т.В. Азизова[1], Е.В. Брагин[1], Н. Хамада[2], М.В. Банникова[1]

ОЦЕНКА РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СТАРЧЕСКОЙ КАТАРАКТОЙ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ПО «МАЯК»

1. Южно-Уральский институт биофизики, Россия, Челябинская область, Озерск. E-mail: clinic@subi.su
2. Научно-исследовательская лаборатория ядерных технологий, Центральный исследовательский институт электроэнергетической промышленности, Япония, Токио

Т.В. Азизова – зам. директора по науке, зав. клиническим отделом, к.м.н., член МКРЗ, член НКДАР ООН;
Е.В. Брагин – м.н.с.; Н. Хамада – н.с., доктор философии, член МКРЗ; М.В. Банникова – м.н.с.

Реферат

Цель: Оценить риск заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности, подвергшихся профессиональному облучению, с учетом нерадиационных факторов.

Материал и методы: Заболеваемость старческой катарактой (далее, катаракта) изучена в когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один их основных заводов (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в период 1948–1982 гг. (22377 чел.). Все работники изучаемой когорты подвергались профессиональному пролонгированному внешнему гамма- и/или нейтронному облучению. В исследовании использованы данные по поглощенным дозам внешнего и нейтронного облучения из дозиметрической системы работников ПО «Маяк» 2008 г. Относительный риск (ОР) и избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Гр) рассчитаны на основе критерия максимального правдоподобия с помощью модуля AMFIT программного обеспечения EPICURE.

Результаты: В изучаемой когорте работников верифицировано 4159 случаев катаракты в течение 482217 человеко-лет наблюдения. Наибольшее число случаев катаракты впервые установлено в возрастной группе 61–70 лет как у мужчин, так и у женщин; средний возраст на момент установления диагноза составил 63,1 ± 0,15 лет и 64,8 ± 0,19 лет соответственно. ОР заболеваемости катарактой был статистически значимым во всех дозовых категориях по сравнению с референс-категорией (доза 0–0,25 Гр), увеличивался с возрастанием дозы внешнего гамма-облучения и был наиболее высоким в группе работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозе более 2,0 Гр (1,61 при 95 % ДИ: 1,41–1,83). Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения; ИОР/Гр = 0,28 (95 % ДИ: 0,20, 0,37). Оценка риска незначительно варьировала при включении дополнительных поправок на различные нерадиационные факторы (статус курения и употребления алкоголя, индекс курения, артериальная гипертензия, индекс массы тела, наличие установленного диагноза «миопия высокой степени»). Введение поправки на дозу нейтронного облучения приводило к существенному увеличению ИОР/Гр внешнего гамма-облучения для заболеваемости катарактой (0,31 при 95 % ДИ: 0,22, 0,40). Не обнаружено модификации ИОР/Гр внешнего облучения для заболеваемости катарактой от пола и достигнутого возраста работников.

Выводы: Риск заболеваемости старческой катарактой в когорте работников, подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, статистически значимо зависел от дозы внешнего облучения.

Ключевые слова: *риск, заболеваемость, старческая катаракта, внешнее облучение, персонал ПО «Маяк», пролонгированное облучение*

Поступила: 28.04.2017. Принята к печати: 14.06.2018

Введение

Известно, что ионизирующее излучение оказывает влияние на развитие помутнения в хрусталике глаза, постепенно приводя к развитию катаракты [1–5]. До недавнего времени катаракта рассматривалась как тканевой радиационно-индуцированный эффект, для которого существует дозовый порог, зависящий от мощности облучения (острое, фракционированное, хроническое) [3]. Дозовые пороги развития катаракты периодически пересматривали на основании доступных научных знаний [4]. Последний пересмотр был в 2011 г., когда МКРЗ в Публикации 118 по тканевым реакциям снизила дозовый порог для развития катаракты с 5,0 Гр для острого облучения и > 8,0 Гр для фракционированного и пролонгированного облучения до 0,5 Гр независимо от мощности дозы облучения [5]. В тоже время в Публикации 118 МКРЗ [5] подчеркнуто, что оценки риска и дозовые пороги развития катаракты при хроническом облучении имеют существенную неопределенность. Поэтому исследования риска заболеваемости катарактой с целью уточнения зависимости доза–эффект, и особенно при пролонгированном облучении, являются актуальными и очень важными для обеспечения радиационной безопасности [4, 6].

Цель настоящего исследования – оценка риска заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, с учетом нерадиационных факторов.

Материал и методы

Настоящее исследование является ретроспективным когортным исследованием. Изучаемая когорта – работники производственного объединения (ПО) «Маяк» – идентифицирована на основе подробных профессиональных маршрутов дозиметрической системы работников «ДСРМ-2008». В изучаемую когорту включены все работники, впервые нанятые на один из основных заводов (реакторы, радиохимический, плутониевый) в период 1948–1982 гг. (22377 работников; 25,4 % – женщины), независимо от пола, возраста, национальной принадлежности, продолжительности работы и др. характеристик.

Период наблюдения за когортой начинался от даты найма на один из основных заводов и продолжался до первого из следующих событий: даты установления заболевания; даты смерти; 31 декабря 2008 г. для живых работников, проживающих в г. Озерске (рези-

денты); даты «последней медицинской информации» для резидентов с неизвестным жизненным статусом и для работников, выехавших из г. Озерска на другое постоянное место жительство (мигранты). Основные характеристики изучаемой когорты работников представлены в табл. 1–6.

Более половины (55 %) работников изучаемой когорты были впервые наняты на ПО «Маяк» в первое десятилетие его деятельности. Средний возраст на момент найма (± стандартная погрешность) у мужчин составил 24 ± 0,06 лет, у женщин – 27 ± 0,11 лет; средний возраст на конец периода наблюдения у мужчин был 46 ± 0,14 лет, у женщин – 52 ± 0,24 лет, а средняя продолжительность работы на основных заводах – 15 ± 0,11 лет и 14 ± 0,16 лет соответственно.

Жизненный статус к концу периода наблюдения был известен для 95 % членов когорты, из которых 53,5 % умерли, а 46,5 % – живы.

Все случаи катаракты закодированы в соответствие с Международной классификацией болезней 9 пересмотра (МКБ-9) [7].

Таблица 1

Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от возраста на момент найма на ПО «Маяк»

Возраст на момент найма, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
<20	5215	32,9	714	13,8	5929	28,2
20–24	5595	35,2	1840	35,5	7435	35,3
25–29	2464	15,5	1013	19,6	3477	16,5
30–34	1030	6,5	571	11,0	1601	7,6
35–39	752	4,7	555	10,7	1307	6,2
Старше 40	827	5,2	484	9,4	1311	6,2
Всего	15883	100	5177	100	21060	100

Таблица 2

Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от возраста на момент установления диагноза катаракты

Возраст на момент установления диагноза, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
<40	11	0,5	11	0,7	22	0,5
41–50	172	6,7	53	3,3	225	5,4
51–60	608	23,7	292	18,3	900	21,6
61–70	1338	52,2	869	54,4	2207	53,1
Старше 70	434	16,9	371	23,3	805	19,4
Всего	2563	100	1596	100	4159	100

Таблица 3

Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от возраста на конец периода наблюдения

Возраст на конец периода наблюдения, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
<40	6492	40,9	1548	29,9	8040	38,2
41–50	2043	12,9	436	8,4	2479	11,8
51–60	3301	20,8	979	18,9	4280	20,3
61–70	3134	19,7	1488	28,8	4622	21,9
Старше 70	913	5,7	726	14,0	1639	7,8
Всего	15883	100	5177	100	21060	100

Таблица 4

Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от продолжительности работы на ПО «Маяк»

Продолжительность работы, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
<1	1082	6,8	283	5,5	1365	6,5
1–10	7836	49,3	2613	50,5	10449	49,6
Более 10	6965	43,9	2281	44,0	9246	43,9
Всего	15883	100	5177	100	21060	100

Таблица 5

Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

Доза внешнего гамма-облучения на организм, Гр	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
<0,25	8291	52,2	3077	59,5	11368	54,0
0,25–0,5	2551	16,0	637	12,3	3188	15,1
0,5–1,0	2140	13,5	633	12,2	2773	13,2
>1,0	2901	18,3	830	16,0	3731	17,7
Всего	15883	100	5177	100	21060	100

Таблица 6

Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от суммарной дозы нейтронного облучения

Доза нейтронного облучения, Гр	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
<0,001	2054	61,4	408	71,7	2462	62,9
0,001–0,005	1106	33,1	126	22,1	1232	31,5
>0,005	185	5,5	35	6,2	220	5,6
Всего	3345	100	569	100	3914	100

На основе медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [8] в изучаемой когорте работников были идентифицированы все зарегистрированные случаи катаракты (код МКБ-9: 366.0–366.9) независимо от причины ее возникновения – 5222 случая (табл. 7).

Старческая катаракта (код МКБ-9: 366.1) составила 94,4 % от всех случаев катаракты.

В настоящем исследовании был проведен дополнительный контроль качества (верификация) всех случаев старческой катаракты (4930 случаев). Источниками медицинской информации для верификации являлись архивные и текущие медицинские карты, а также истории болезни. Основными диагностическими критериями для верификации случаев катаракты являлись: жалобы (снижение остроты зрения, диплопия, мелькание «мушек» перед глазами), наличие различных по форме и локализации помутнений в хрусталике, регистрируемых при осмотре глаз с помощью различных методик (осмотр в проходящем свете и при боковом освещении, осмотр в свете щелевой лампы). Принимались во внимание показатели внутриглазного давления, наличие хронической патологии органа зрения, предшествующие заболеванию травмы и хирургические вмешательства. Следует отметить, что осмотр врача-офтальмолога и обследование глаза были ежегодными и обязательными во время ежегодных медицинских осмотров работников ПО «Маяк».

В итоге, в изучаемой когорте работников было подтверждено 4159 (84,4 %) случаев старческой катаракты (далее по тексту «катаракта»), которые включены в настоящее исследование.

В исследовании использованы данные по поглощенным дозам внешнего гамма- и нейтронного излучения дозиметрической системы работников «Маяка»-2008 г. (ДСРМ-2008) [9]. В «ДСРМ-2008» доступны поглощенные дозы для 18 органов, но, к сожалению, отсутствует доза на хрусталик глаза, поэтому в настоящем исследовании были использованы значения индивидуальной поглощенной дозы внешнего излучения в головном мозге. Средняя суммарная поглощенная доза внешнего гамма-излучения у мужчин составила 0,540 ± 0,061 Гр, у женщин – 0,46 ± 0,01 Гр, а средняя суммарная поглощенная доза нейтронного излучения в головном мозге – 2,00 ± 0,01 и 2,00 ± 0,02 мГр соответственно.

В настоящем исследовании медицинское облучение не учитывалось, т.к. дозы медицинского облучения в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» были существенно ниже (на несколько порядков), чем дозы профессионального облучения.

Статистический анализ включал оценку относительного риска (ОР) для категорий из одной или нескольких переменных с поправкой на другие переменные. ОР рассчитывался по методу максимального правдоподобия с помощью модуля AMFIT программы EPICURE [10]. 95 %-доверительные интервалы для оценок относительного риска и *p*-значения для проверки статистической значимости были получены по критерию максимального правдоподобия, с использованием модуля AMFIT.

Был проведен категориальный анализ и анализ зависимости доза–эффект с помощью метода пуассоновской регрессии, с использованием модуля AMFIT программы EPICURE. Избыточный относительный риск на единицу дозы (ИОР/Гр), описывался с помощью линейного тренда от дозы внешнего облучения с поправкой (с помощью стратификации) на нерадиационные факторы (пол, достигнутый возраст (<20, 20–25, …, 80–85, >85 лет), возраст на момент найма на ПО «Маяк» (<20, 20–30, 30–40, >40 лет), период рождения (<1910, 1910–1920, 1920–1930, 1930–1940, 1940–1950, >1950 год)). Кроме того, проведено изучение влияния на полученные оценки риска дополнительных нерадиационных факторов, таких как артериальная гипертензия (без гипертензии, с гипертензией, неизвестно); индекс массы тела (ИМТ; <нормы, норма, >нормы, неизвестно); наличие сопутствующих заболеваний «глаукома» или «миопия высокой степени» до даты установления диагноза «катаракта»; статус курения и употребления алкоголя; индекс курения (<10, 10–20,

Таблица 7

Структура заболеваемости катарактой (код 366 МКБ-9) в зависимости от пола работников

Заболевание	Код МКБ-9	Мужчины		Женщины		Оба пола	
Детская, юношеская и пресенильная катаракта	366.0	60	1,9	23	1,1	83	1,6
Старческая катаракта	366.1	2986	93,3	1944	96,2	4930	94,4
Травматическая катаракта	366.2	87	2,7	12	0,6	99	1,9
Вторичная катаракта при глазных болезнях	366.3	40	1,2	29	1,4	69	1,3
Катаракта, сочетающаяся с другими болезнями	366.4	9	0,3	7	0,3	16	0,3
Последующая катаракта	366.5	2	0,1	2	0,1	4	0,1
Другая уточненная катаракта	366.8	5	0,1	3	0,2	8	0,2
Катаракта неуточненная	366.9	12	0,4	1	0,1	13	0,2
Всего		3201	100	2021	100	5222	100

>20 пачка×лет) вместо статуса курения; доза нейтронного облучения. Также изучена модификация радиогенного риска заболеваемости катарактой в зависимости от пола и достигнутого возраста работников (с оценкой гетерогенности и лог-линейного тренда). Все критерии статистической значимости являлись двусторонними. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Сведения об отношении работников к курению учитывались за весь период наблюдения и оценивались с помощью качественного и количественного показателей. Качественный показатель принимал значения: неизвестно; никогда не курил; когда-либо курил. Никогда не курившим считали работника, если на протяжении нескольких опросов во время ежегодных обязательных медицинских обследований он/она говорил, что никогда не курил.

Сведения об отношении работников к употреблению алкоголя учитывались также за весь период наблюдения и оценивались только с помощью качественного показателя, который принимал значения: неизвестно; когда-либо употреблявший; никогда не употреблявший. Никогда не пьющим считали работника, если на протяжении нескольких опросов во время ежегодных обязательных медицинских обследований он/она говорил, что никогда не пил.

В настоящем исследовании принимались во внимание только те случаи глаукомы и миопии высокой степени (далее миопия), которые были зарегистрированы до установления диагноза «катаракта». Высокую степень миопии устанавливали в тех случаях, когда степень рефракции составляла 6 и более диоптрий.

Результаты и обсуждение

К концу наблюдения в изучаемой когорте работников ПО «Маяк» было верифицировано 4159 случаев старческой катаракты (далее, катаракта) в течение 482217 человеко-лет наблюдения. Распределение случаев катаракты в зависимости от пола и достигнутого возраста работников представлено в табл. 8.

Следует отметить, что наибольшее число случаев катаракты впервые установлено в возрастной группе 61–70 лет, наименьшее – в возрастной группе до 40 лет, как у мужчин, так и у женщин. Средний возраст на момент установления диагноза «старческая катаракта» у мужчин составил 63,10 ± 0,15 лет, у женщин – 64,80 ± 0,19 лет.

Таблица 8

Распределение случаев старческой катаракты в зависимости от пола и достигнутого возраста

Достигнутый возраст, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Число	%	Число	%	Число	%
< 40	11	0,5	11	0,7	22	0,5
41–50	172	6,7	53	3,3	225	5,4
51–60	608	23,7	292	18,3	900	21,6
61–70	1338	52,2	869	54,4	2207	53,1
> 70	434	16,9	371	23,3	805	19,4
Всего	2563	100	1596	100	4159	100

Распределение случаев катаракты в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения представлено в рис. 1 и 2.

Результаты категориального анализа ОР заболеваемости катарактой в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения представлены в табл. 9.

ОР заболеваемости катарактой был статистически значимым во всех дозовых категориях по сравнению с референс-категорией (доза 0–0,25 Гр). Оценка риска заболеваемости катарактой увеличивалась с увеличением дозы внешнего гамма-облучения, и наиболее высоким ОР заболеваемости катарактой был в группе работников, подвергшихся внешнему гамма-облучению в дозе более 2,0 Гр (1,61; 95 % ДИ: 1,41–1,83).

С использованием линейной модели, был проведен анализ зависимости риска заболеваемости катарактой от дозы внешнего гамма-облучения, результаты которого представлены в табл. 10.

Обнаружена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения; ИОР/Гр составил 0,28 (95 % ДИ: 0,20–0,37), табл. 7 и рис. 3.

Включение в стратификацию дополнительных поправок на статус курения и употребления алкоголя практически не оказывало влияния на полученный результат. ИОР/Гр внешнего облучения для заболеваемости катарактой незначительно снижался при введении поправок на артериальную гипертензию, индекс массы тела и индекс курения, в то время как при введении дополнительных поправок на наличие установленных диагнозов «глаукома» и «миопия высокой степени» оценка риска практически не изменялась. Введение поправки на дозу нейтронного облучения приводило

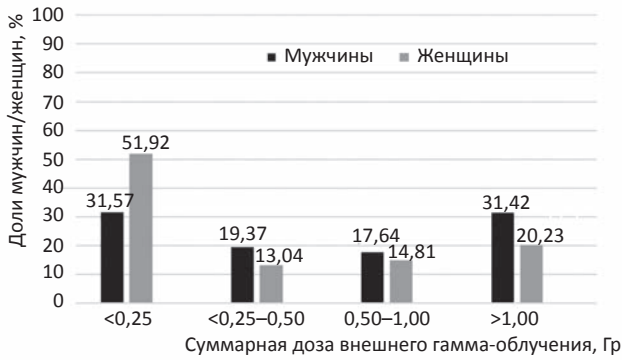


Рис. 1. Распределение случаев старческой катаракты в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения

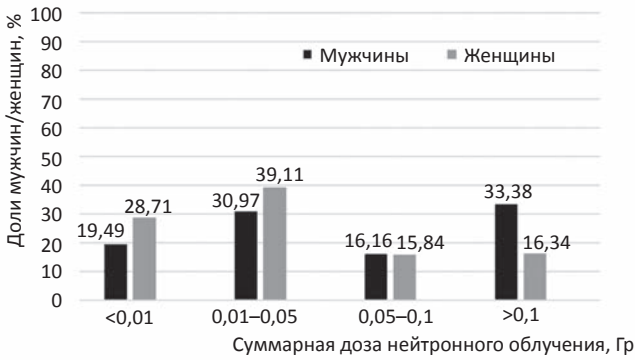


Рис. 2. Распределение случаев старческой катаракты в зависимости от дозы нейтронного облучения

Таблица 9

Относительный риск (ОР) заболеваемости старческой катарактой в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

Диапазон суммарной дозы внешнего гамма-облучения, Гр	Средняя суммарная доза внешнего гамма-облучения, Гр	Человеко-годы наблюдения	Случаи катаракты	ОР (95 % ДИ)
(0–0,25)	0,08	255036,0	1631	1
[0,25–0,50)	0,36	69097,1	702	1,23 (1,11–1,35)
[0,50–0,75)	0,62	35678,2	365	1,13 (1,00–1,28)
[0,75–1,00)	0,87	25915,0	321	1,38 (1,21–1,57)
[1,00–1,25)	1,12	18191,8	224	1,43 (1,23–1,66)
[1,25–1,50)	1,37	15147,2	217	1,57 (1,34–1,83)
[1,50–2,00)	1,73	20066,3	296	1,59 (1,39–1,83)
≥2,00	2,67	25498,0	387	1,61 (1,41–1,83)

Таблица 10

Результаты анализа избыточного относительного риска заболеваемости старческой катарактой в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения

Вид анализа	Оценка ИОР/Гр (95 % ДИ)
Основной анализ, лаг-период 0 лет	0,28 (0,20–0,37)
Основной анализ с поправкой на статус курения и алкоголя (лаг-период 0 лет)	0,29 (0,20–0,38)
Добавление в стратификацию дополнительных факторов (лаг-период 0 лет)	
Артериальная гипертензия	0,26 (0,18–0,35)
Индекс массы тела	0,24 (0,17–0,33)
Глаукома	0,29 (0,21–0,38)
Миопия	0,28 (0,21–0,37)
Индекс курения	0,26 (0,18–0,35)
Суммарная поглощенная доза нейтронного излучения в головном мозге	0,31 (0,22–0,40)
Анализ в зависимости от пола работников (лаг-период 0 лет)	
Мужчины	0,23 (0,15–0,34)
Женщины	0,40 (0,24–0,59)
Тест на гетерогенность между мужчинами и женщинами	$p = 0,09$
Анализ в зависимости от достигнутого возраста работников (лаг-период 0 лет)	
<40 лет	0,5 (n/a – 7,98)
40–49 лет	0,54 (0,16–1,24)
50–59 лет	0,22 (0,08–0,42)
60–69 лет	0,26 (0,16–0,38)
>70 лет	0,35 (0,17–0,59)
Тест на гетерогенность между группами работников различного достигнутого возраста	$p > 0,50$
Тест на лог-линейный тренд ИОР/Гр по достигнутому возрасту	$p > 0,50$

Примечание: n/a – граница доверительного интервала не определена

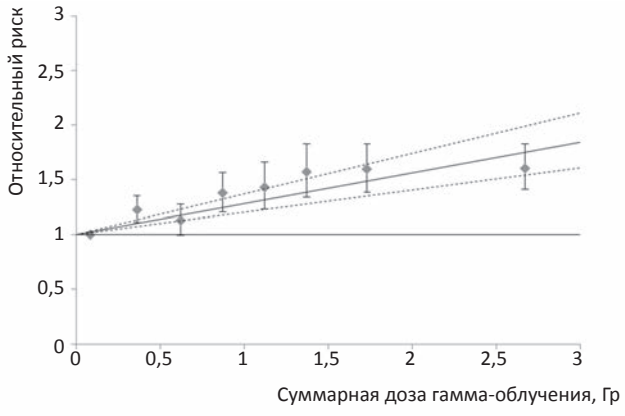


Рис. 3. Риск заболеваемости старческой катарактой в зависимости от суммарной дозы внешнего гамма-облучения

к увеличению оценки риска заболеваемости катарактой (ИОР/Гр = 0,31; 95 % ДИ: 0,22–0,40). Статистически значимый ИОР/Гр внешнего облучения для заболеваемости катарактой был обнаружен как у мужчин, так и у женщин изучаемой когорты работников; однако статистически значимых различий между ними не обнаружено ($p = 0,09$). ИОР/Гр внешнего облучения для заболеваемости катарактой был статистически значимым во всех возрастных группах, за исключением работников моложе 40 лет, но различия между возрастными группами были статистически незначимыми ($p > 0,5$). Риск заболеваемости катарактой снижался с увеличением возраста, но этот тренд был статистически незначимым ($p > 0,5$).

Ранее было показано, что заболеваемость старческой катарактой в когорте работников ПО «Маяк», подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, статистически значимо зависела от некоторых нерадиационных факторов: достигнутый возраст, наличие сопутствующей глазной патологии (глаукома и миопия) [11, 12]. В настоящем исследовании выявлен повышенный статистически значимый ОР заболеваемости катарактой во всех дозовых категориях по сравнению с референс-категорией (доза 0–0,25 Гр). Причем риск заболеваемости катарактой статистически значимо увеличивался с увеличением дозы внешнего гамма-облучения, и избыточный относительный риск на единицу дозы составил 1,28 при 95 % ДИ: 1,20, 1,37 (линейная модель).

Оценки ИОР/Гр внешнего облучения, полученные в результате настоящего исследования, хорошо согласуются с результатами исследований когорты лиц, выживших после атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, в первую очередь, с результатами исследования катаракты в целом, без разделения на типы. Так, ИОР/Зв в японской когорте AHS составил 1,3 (95 % ДИ 1,1, 1,5) для оперированной катаракты [13, 14] и 1,06 (95 % ДИ 1,01, 1,11) для заболеваемости катарактой всех типов [15]. В тоже время оценка риска заболеваемости катарактой, полученная в настоящем исследовании, была существенно ниже оценки риска, установленной в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ИОР/Зв = 1,6 (95 % ДИ 1,2, 2,3) [16] и риска оперированной катаракты среди рентгенологов США (ИОР/Зв = 2,5 (95 % ДИ <1,0, 7,4) [17].

В обзоре [18] были подробно представлены, систематизированы и критически оценены все исследования по изучению заболеваемости катарактой при

различных сценариях облучения. Авторы сделали вывод о том, что в настоящее время накоплено недостаточно данных для того, чтобы дать однозначный ответ относительно риска заболеваемости катарактой и его зависимости от дозы облучения. Проведенные к настоящему времени исследования по изучению заболеваемости катарактой существенно отличаются друг от друга дизайном, численностью изучаемых групп или когорт, методами установления диагноза катаракты, методами статистического анализа и др. Во многих исследованиях отсутствовала точная дата установления диагноза и не учитывались основные нерадиационные факторы, способствующие развитию катаракты.

Как показало настоящее исследование, ИОР на единицу дозы варьирует при включении в модель некоторых мешающих факторов (индекс курения, индекс массы тела, артериальная гипертензия). Кроме того, введение поправки на дозу нейтронного облучения приводило к существенному увеличению оценки риска.

Настоящее исследование риска заболеваемости катарактой в когорте работников ПО «Маяк» имеет ряд преимуществ перед другими исследованиями, а именно: большая численность когорты, длительный интервал времени наблюдения (60 лет) и достаточная статистическая мощность исследования. Следует особо подчеркнуть, что осмотр врача-офтальмолога и обследование органа зрения были обязательными мероприятиями во время ежегодных медицинских обследований всех работников изучаемой когорты, что позволило получить полные и качественные данные для анализа. Кроме того, для 93 % работников изучаемой когорты собрана подробная информация о нерадиационных мешающих факторах, в том числе об их количественных характеристиках.

Несмотря на то, что в последние годы число исследований риска заболеваемости катарактой растет, остаются нерешенными проблемы оценки риска заболеваемости катарактой различных типов, особенно у работников, подвергающихся профессиональному хроническому облучению с малой мощностью дозы. Поэтому на следующем этапе исследования мы планируем оценить зависимость доза–эффект для различных типов катаракты с учетом нерадиационных факторов, используя различные модели риска.

Выводы

В когорте работников ПО «Маяк», впервые нанятых на один из основных заводов (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) в период 1948–1982 гг., и подвергшихся профессиональному пролонгированному облучению, выявлена статистически значимая линейная зависимость заболеваемости старческой катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения. ИОР/Гр внешнего гамма-облучения для заболеваемости старческой катарактой составил 0,28 (95 % ДИ: 0,20–0,37) с учетом пола, достигнутого возраста, возраста на момент найма на предприятие, и периода рождения. Оценка риска незначительно варьировала при включении дополнительных поправок на различные нерадиационные факторы (статус курения и употребление алкоголя, индекс курения, артериальная гипертензия, индекс массы тела, наличие установленного диагноза «миопия высокой степени»). Напротив, введение поправки на дозу нейтронного облучения значительно увеличивало риск на единицу дозы внешнего гамма-облучения для заболеваемости катарактой (ИОР/Гр = 0,31 при 95 % ДИ: 0,22, 0,40).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Otake M., Schull W.J. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors Radiation cataract // J. Radiat. Res. 1991. Vol. 32. Suppl. P. 283–293.
2. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. – М.: Медицина. 1971. 384 с.
3. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26 // Ann. ICRP. 1977. Vol. 1. № 3.
4. Hamada N., Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects // J. Radiat. Res. 2014. Vol. 55. № 4. P. 629–640.
5. Statement on tissue reactions/early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118 // Ann. ICRP. 2012. Vol. 41. № 1/2.
6. Hamada N., Fujimichi Y., Iwasaki T. et al. Emerging issues in radiogenic cataracts and cardiovascular disease // J. Radiat. Res. 2014. Vol. 55. № 5. P. 831–846.
7. ICD-9 Guidelines for Coding Diseases, Injuries and Causes of Death/Revision 1975. – Geneva, Switzerland: WHO. 1980.
8. Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С. и соавт. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 5. С. 26–35.
9. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine // Health Phys. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366–378.
10. Preston D., Lubin J., Pierce D. et al. EPICURE Users Guide. – Seattle, WA: Hirosoft. 1993.
11. Брагин Е.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Заболеваемость катарактой в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению // Офтальмология. 2016. Т. 13. № 2. С. 115–121.
12. Брагин Е.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Риск заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности // Вестник офтальмологии. 2017. Т. 133. № 2. С. 57–63.
13. Neriishi K., Nakashima E., Akahoshi M. et al. Radiation dose and cataract surgery incidence in atomic bomb survivors, 1986–2005 // Radiology. 2012. Vol. 265. № 1. P. 167–174.
14. Neriishi K., Nakashima E., Minamoto A. et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors, radiation dose response and threshold // Radiat. Res. 2007. Vol. 168. № 4. P. 404–408.
15. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002, a threshold analysis // Health Phys. 2006. Vol. 90. № 2. P. 154–160.
16. Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M. et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers, implications regarding permissible eye exposures // Radiat. Res. 2007. Vol. 167. № 2. P. 233–243.
17. Chodick G., Bekiroglu N., Hauptmann M. et al. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists // Amer. J. Epidemiol. 2008. Vol. 168. № 6. P. 620–631.
18. Guidance on Radiation Dose Limits for the Lens of the Eye. NCRP Commentary No. 26. National Council on Radiation Protection and Measurements. – Bethesda, MD: NCRP. 2016.

Для цитирования: Азизова Т.В., Брагин Е.В., Хамада Н., Банникова М.В. Оценка риска заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 15–21.

DOI: 10.12737/article_5b83b0430902e8.35861647

DOI: 10.12737/article_5b83b0430902e8.35861647

Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association

T.V. Azizova[1], E.V. Bragin[1], N. Hamada[2], M.V. Bannikova[1]

1. Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia. E-mail: clinic@subi.su
2. Radiation Safety Research Center, Nuclear Technology Research Laboratory, Central Research Institute of Electric Power Industry, Tokyo, Japan

T.V. Azizova – Deputy Director, Head of Clinical Dep., PhD Med., ICRP Member, UNSCEAR Member;
E.V. Bragin – Junior Researcher; N. Hamada – Researcher, PhD, ICRP Member; M.V. Bannikova – Junior Researcher

Abstract

Purpose: To estimate incidence risk for senile cataracts in a cohort of workers employed at nuclear production facility, that were occupationally exposed to radiation taking into account non-radiation risk factors.

Material and methods: Senile cataract incidence (cataracts) is studied in the cohort of Mayak PA workers first employed at one of the main facilities (reactors, radiochemical or plutonium production plants) during 1948–1982 (22,377 individuals). All members of the study cohort were occupationally exposed to gamma-rays or neutrons over a prolonged period. Absorbed doses from external and/or neutron exposure used in the study were provided by MWDS-2008. Relative risk (RR) and excess relative risk per unit dose (ERR/Gy) were estimated based on maximum likelihood using AMFIT module of EPICURE software.

Results: 4159 cataract diagnoses were verified in the study cohort of workers during 482217 person-years of follow-up. The majority of cataracts were diagnosed in cohort members included in the age group 61–70 years old in both males and females. The mean age at cataract diagnosis was 63.1 ± 0.2 years in males and 64.8 ± 0.2 years in females, respectively. RR of cataract incidence was statistically significant in all dose categories when compared to a reference category (0–0.25 Gy) and increased with increasing dose from external gamma-rays and was the highest in workers exposed to external gamma-rays at doses exceeding 2.0 Gy (1.61 95 % CI: 1,41–1,83). Significant linear association of cataracts with dose from external gamma-rays was observed with ERR/Gy = 0.28 (95 % CI: 0.20, 0.37). The risk estimate varied slightly with inclusion of additional adjustments for different non-radiation factors (smoking status and alcohol consumption, smoking index, hypertension, body mass index, severe myopia diagnosed). After adjusting for dose from neutrons ERR/Gy of external gamma-rays for cataracts increased considerably (0.31; 95 % CI: 0.22, 0.40). Significant ERR/Gy of external gamma-rays for senile cataract was revealed in both male and female workers of the study cohort, however the variations between the sexes were insignificant ($p = 0.09$). ERR/Gy of external gamma-rays for senile cataract was significant in all age groups except for workers under 40 years, but the differences among the age groups were insignificant ($p > 0.5$).

Conclusion: Risk of senile cataract incidence in the cohort of Mayak PA workers, occupationally exposed to radiation over prolonged periods, was significantly associated with dose from external gamma-rays.

Key words: *risk, incidence, senile cataracts, external radiation, staff of Mayak PA, prolonged exposure*

REFERENCES

1. Otake M, Schull WJ. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors Radiation cataract. J Radiat Res. 1991;32 Suppl:283-93.
2. Gus'kova AK, Baisogolov GD. Radiation disease of human. Moscow: Medicina; 1971. 384 p. Russian.
3. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26. Ann ICRP. 1977;1(3).
4. Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. J Radiat Res; 2014;55(4):629–40.
5. Statement on tissue reactions/Early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. ICRP Publication 118. Ann ICRP. 2012;(41):1-2.
6. Hamada N, Fujimichi Y, Iwasaki T, et al. Emerging issues in radiogenic cataracts and cardiovascular disease. J Radiat Res. 2014;55(5):831-46.
7. ICD-9 guidelines for coding diseases, injuries and causes of death/revision 1975. Geneva, Switzerland: WHO; 1980.
8. Azizova TV, Tepljakov II, Grigor'eva ES, et al. "Clinic" Medical Dosimetric Database for Mayak PA Personnel and Its Families. Med. Radiology and Radiation Safety. 2009;54(5):26-35. Russian.
9. Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, et al. Mayak Worker Dosimetry System 2008 (MWDS-2008): Assessment of internal alpha-dose from measurement results of plutonium activity in urine. Health Phys. 2013;104(4):366-78.
10. Preston D, Lubin J, Pierce D, et al. EPICURE Users Guide. Seattle, WA: Hirosoft; 1993.
11. Bragin EV, Azizova TV, Bannikova MV. Cataract incidence in the cohort of occupationally exposed workers. Oftal'mologia. 2016;13(2):115-21. Russian.
12. Bragin EV, Azizova TV, Bannikova MV. Risk of senile cataract among nuclear industry workers. Ophthalmology. 2017;33(2):57–63. Russian.
13. Neriishi K, Nakashima E, Akahoshi M, et al. Radiation dose and cataract surgery incidence in atomic bomb survivors, 1986–2005. Radiology. 2012;265(1):167-74.
14. Neriishi K, Nakashima E, Minamoto A, et al. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors, radiation dose response and threshold. Radiat Res. 2007;168(4):404-8.
15. Nakashima E, Neriishi K, Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002, a threshold analysis. Health Phys. 2006;90(2):154-60.
16. Worgul BV, Kundiyev YI, Sergiyenko NM, et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers, implications regarding permissible eye exposures. Radiat Res. 2007;167(2):233-43.
17. Chodick G, Bekiroglu N, Hauptmann M, et al. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. Amer J Epidemiol. 2008;168(6):620-31.
18. Guidance on Radiation Dose Limits for the Lens of the Eye. NCRP Commentary No. 26. National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda, MD: NCRP; 2016.

For citation: Azizova TV, Bragin EV, Hamada N, Bannikova MV. Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):15-21. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83b0430902e8.35861647

DOI: 10.12737/article_5b83b2c325ab83.22603621

И.Б. Ушаков, В.П. Федоров

ВОЗДЕЙСТВИЕ ФАКТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ НА ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЛИКВИДАТОРОВ-ВЕРТОЛЕТЧИКОВ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: fedor.vp@mail.ru

И.Б. Ушаков – г.н.с., д.м.н., академик РАН, профессор; В.П. Федоров – д.м.н., профессор

Реферат

Изучены данные о состоянии здоровья (с акцентом на психоневрологический статус) членов экипажей военной вертолетной авиации до и после выполнения работ по ликвидации последствий чернобыльской катастрофы в 1986 г. и получивших дозы облучения 226±6 мГр. Изучались итоги социологического опроса ликвидаторов с целью изучения качества их жизни спустя 10 лет после аварии. Полученные данные сопоставляли с результатами радиобиологического эксперимента на животных, облученных в дозах, сопоставимых с полученными ликвидаторами. По результатам исследования сделано заключение, что при оценке психоневрологического статуса ликвидаторов радиационной аварии надо учитывать исходное состояние их здоровья и весь комплекс неблагоприятных факторов чернобыльской радиационной аварии, а не только дозу внешнего облучения. Для предупреждения и профилактики психоневрологических нарушений у ликвидаторов необходимо: проводить профессиональный отбор из числа добровольцев, знающих основы радиобиологии; формировать специализированную медико-психологическую службу; создавать соответствующие социально-гигиенические условия, пропорциональные риску, которому подвергаются ликвидаторы и их семьи; снижать уровни профессионально обусловленных вредных и опасных факторов летной работы, а также проводить профилактику (и это, видимо, главное) инкорпорации в организм долгоживущих радионуклидов.

Ключевые слова: *чернобыльская авария, радиация, ликвидаторы, вертолетчики, заболеваемость, психоневрологический статус, психосоциальный статус*

Поступила: 03.11.2017. Принята к публикации: 14.06.2018

Введение

Оценка и прогноз ближайших и отдаленных медико-биологических последствий облучения человека является одной из важных задач при планировании и организации аварийно-спасательных, лечебно-профилактических, защитных и реабилитационных мероприятий при ликвидации последствий аварий, применения ядерного оружия, а также при обслуживании источников ионизирующих излучений и утилизации продуктов их отходов [1–4]. Наиболее изученными в данном аспекте являются последствия аварии на Чернобыльской АЭС, проявившиеся в серьезных нарушениях психоневрологического статуса ликвидаторов и занимающие значительное место в структуре их заболеваемости [5–8]. По данным А.М. Никифорова и соавт., из 4804 обследованных ликвидаторов у 84,3 % имелись отклонения в нервно-психической сфере и признаки психической дезадаптации [9].

Психические и неврологические нарушения у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, занимают значительное место в структуре их заболеваемости, превышая данные контрольной группы более чем в 5 раз [10]. Н.Б. Холодова сообщает, что среди ликвидаторов, прошедших экспертный совет, 42 % заболеваний составили психоневрологические нарушения [11]. При уточнении анамнестических данных установлено, что у 70 % ликвидаторов основное заболевание впервые было выявлено после работ по ликвидации аварии. За 17 лет среднее число диагнозов на 1 ликвидатора увеличилось с 1,4 до 7,2 [12]. Однако единого мнения о патогенезе заболеваний нервной системы у исследователей нет, и не всегда возможно отличить истинную патологию от проявлений радиофобии, психоэмоционального стресса и ложных рентных установок [5, 11, 12].

Цель работы – комплексный анализ состояния здоровья (с акцентом на психоневрологический статус) членов экипажей военной вертолетной авиации до и после выполнения работ по ликвидации последствий чернобыльской катастрофы и установление наиболее значимых факторов, определяющих их здоровье и профессиональное долголетие.

Материал и методы

На базе данных Центрального научно-исследовательского авиационного госпиталя и Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины МО РФ изучено состояние здоровья вертолетчиков, выполнявших поставленные задачи по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986–1987 гг. и получивших дозы облучения 226±6 мГр. Средний возраст ликвидаторов 33,6±6,0 лет. Изучались соответствующие медицинские документы (экспертные решения врачебно-летной комиссии, результаты диспансерного наблюдения) с 1986 по 2000 гг., т.е. до того срока, когда практически все вертолетчики-ликвидаторы были дисквалифицированы по состоянию здоровья или демобилизованы по выслуге лет. Преимуществом исследования являлось наличие индивидуальных дозиметрических данных и полной первичной медицинской документации на базе хорошо поставленной в авиации системе динамического медицинского наблюдения. Комплексная оценка состояния нервной системы включала оценку исходных показателей здоровья до аварии и на протяжении 15 лет после нее. При оценке психоневрологического статуса учитывали состояние и других органов и систем (сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта, состояние крови и т.д.) по итогам диспансеризации и заключениям экспертной врачебно-летной комиссии.

Все имеющиеся в настоящее время эпидемиологические данные несут в себе целый ряд неопределенностей в отношении как оценок дозовых нагрузок, так и исходного состояния здоровья [4, 13]. Кроме того, большие трудности представляет выбор контрольных групп или групп сравнения для определения фоновых значений показателей здоровья [4, 13, 14]. Согласно международным рекомендациям, контрольная группа должна отличаться от изучаемой только отсутствием радиационного фактора [4, 14].

В этом плане исследованная нами когорта вертолетчиков-ликвидаторов приближается к идеальной, т.к. известно состояние их здоровья на момент аварии и в последующие периоды, все ликвидаторы одной специальности, одной возрастной группы, выполняющие одну задачу, получили сравнимые дозы облучения и проживали в сходных социальных условиях. На данном контингенте можно также проанализировать как профессиональное долголетие, так и причины, вызывающие дисквалификацию летного состава. Контролем сравнения служил летный состав армейской авиации, не участвующий в ликвидации радиационной аварии и находившийся за пределами радиационно-загрязненной местности. На втором этапе исследования изучались итоги социологического опроса ликвидаторов спустя 10–12 лет после аварии с целью изучения качества их жизни. Из многочисленных вопросов анкеты в данной работе рассмотрены следующие разделы: семейные отношения ликвидаторов; сфера профессиональной деятельности и материальные условия; самооценка состояния здоровья; социальная защита ликвидаторов.

Результаты и обсуждение

В устранении последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС приняли участие более 1 тыс. членов экипажей военной вертолетной авиации. Основной контингент летного состава принимал участие в аварийно-спасательных работах в первые 2 мес после аварии. Дозы внешнего относительного равномерного гамма- и бета-облучения обследованных ликвидаторов-вертолетчиков колебались от 0,05 до 0,5 Гр, длительность пребывания в зоне с повышенным уровнем загрязнения продуктами ядерного деления – до 10 сут. Условия деятельности и характеристики облучения летчиков в чернобыльских событиях представлены в работах [4, 15, 16].

Средняя доза внешнего облучения вертолетчиков, взятых для наблюдения, составила 226±6 мГр. Случаев острой или хронической лучевой болезни ни в одном случае не выявлено. Вместе с тем, у ряда ликвидаторов при выполнении поставленных задач отмечались повышенная эмоциональная лабильность, раздражительность, быстрая утомляемость, головные боли, головокружение, внутреннее напряжение, нарушение сна, кошмарные сновидения, замкнутость, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, снижение либидо, тревога и в ряде случаев депрессия (табл. 1).

Все эти пограничные психические нарушения были нестойкими, преходящими, но у некоторых ликвидаторов принимали навязчивый характер. Длительный медико-психологический мониторинг дал основание убедиться в необходимости усиления социальной составляющей медицины труда в части защиты и обеспечения не только благополучия ликвидаторов, но и их мотивации к столь опасному и ответственному труду. Не менее важная задача состоит и в разработке прогноза угрозы как здоровью, так и успеху выполнения задания в очаге в зависимости от сниженных резервов организма, обеспечивающих устойчивость к конкретным стресс-факторам биологической и социальной природы. В интересах накопления фактов для решения подобных проблем и, исходя из тех возможностей, которыми мы располагали, в качестве первых критериев избрали данные заболеваемости вертолетчиков-ликвидаторов до и после аварии.

Анализ динамики заболеваний у летчиков ликвидаторов показал, что в начальные сроки наблюдения почти 20 % вертолетчиков имели различные хронические заболевания. В основном это болезни опорно-двигательного аппарата – до 50 %, болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – до 14 %, колиты – 8 %, прямой кишки – 4 %, болезни верхних дыхательных путей – 11 %, мочекаменная болезнь – 3 %, гипертоническая болезнь – 2 %, болезни уха – 2 % и пр. Через 5 лет после аварии в контрольной группе нозология заболеваемости существенно не изменилась, а среди ликвидаторов выросла заболеваемость, в основе которой лежат психогенно-травмирующие факторы. Так, заболевания сердечно-сосудистой системы составили 34 %, нервной системы – 32 %, желудка и двенадцатиперстной кишки – 18 %, болезни опорно-двигательного аппарата – 19 % и пр. Через 10 лет в контрольной

Таблица 1

Сравнительная выраженность некоторых показателей нервно-психического статуса вертолетчиков-ликвидаторов

Показатель	Период наблюдения			
Нарушения ночного сна	До аварии	Во время аварии	Сразу после аварии	Через 5 лет после аварии
Беспокойство	15	19	23	33
Тревожность	37	52	53	50
Усталость	37	51	50	48
Вялость	34	56	48	58
Боли, неприятные ощущения	22	38	32	46
Общая слабость	11	16	19	26
Опасение последствий облучения	12	25	20	26

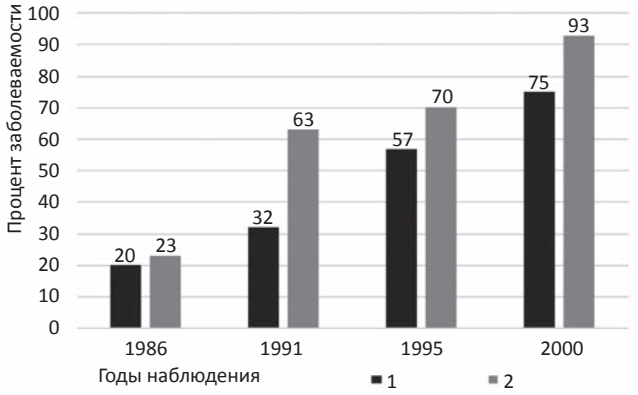


Рис. 1. Характеристика общего здоровья ликвидаторов за 15 лет после аварии. По горизонтали – годы наблюдения; по вертикали – процент летчиков, имеющих диагноз заболевания. 1 – контрольная группа; 2 – группа ликвидаторов

группе до 60 % личного состава имели различные хронические заболевания, а среди ликвидаторов – около 70 %. В контрольной группе заболеваемость нарастала за счет болезней опорно-двигательного аппарата – 29 %, сердечно-сосудистой системы – 26 %, нервной системы – 14 %, желудка и двенадцатиперстной кишки – 11 %, мочекаменной болезни – 4 % и пр. В группе ликвидаторов заболеваемость практически не изменилась и, как в ранние сроки, преобладали болезни сердечно-сосудистой и нервной систем.

Сравнение динамики количества ликвидаторов с парциальной недостаточностью здоровья в анализируемых группах показало, что основной прирост заболеваемости у облученного контингента приходится на 1986–1991 гг. (первые 5 пострадиационных лет), в то время как у необлученных пик отмечен в 1990–1993 гг. Видимо, это объясняется тем, что большинство из ликвидаторов с 1986 по 1991 г. проходило стационарное обследование, что, безусловно, способствовало более ранней выявляемости заболеваний, в то время как основная часть летчиков контрольной группы была охвачена расширенным освидетельствованием только при достижении 35-летнего возраста, т.е. в 1990–1993 гг. [4, 7, 8]. И, тем не менее, очевидным является факт превалирования заболеваемости вертолетчиков-ликвидаторов над таковой у летчиков контрольной группы на протяжении всех 15 лет наблюдения (рис. 1).

При этом увеличение количества летчиков с различными диагнозами особенно выражено в первые 5 лет после выполнения аварийно-восстановительных работ. Через 15 лет после аварии основная масса летного состава завершила профессиональную деятельность. При этом среди ликвидаторов почти 90 % имели различные заболевания с преобладанием болезней сердечно-сосудистой – 52 % и нервной системы – 39 %, опорно-двигательного аппарата – 27 %, органов желудочно-кишечного тракта – 21 %, дыхательной системы – 29 %, органов чувств – 7 % и пр.

Как видно из процентного соотношения нозологических форм, часть ликвидаторов имела по два и более заболевания, способных влиять на профессиональную деятельность. Так, по два диагноза имели 38 % увольняющихся в запас и три диагноза – 11 %. Среди контрольной группы вертолетчиков преобладали болезни сердечно-сосудистой системы – до 30 %, опорно-двигательного аппарата (в основном болезни позвоночника) – 29 %, болезни желудочно-кишечного тракта – 17 %, дыхательной системы – 30 % и пр. При этом увольняющийся личный состав с диагнозами (около 70 %) двух заболеваний имел 17 % и три – 4 % (рис. 2). Полученные данные позволяют утверждать, что лица, получившие дозу облучения 226±6 мГр, в процессе дальнейшей обычной трудовой деятельности заболевают с большей вероятностью. В частности, по отношению к доаварийным значениям в среднем у облученных вертолетчиков до 4 раз возросла частота выявления хронической патологии. Конечно, причины подобного явления могут быть и не связанными с облучением. Так, и в контрольной группе за 15 лет процент летчиков, у которых установили диагноз заболевания, вырос с 20 до 57 %. И все же можно предположить, что уровень психофизиологических резервов по отношению к привычным профессионально обусловленным вредностям (вибрация, шум, загазованность и т.д.) у облученных летчиков оказался сниженным. Следует предполагать, что в дальнейшем динамика изменений профессионального здоровья и социально-психологического статуса этих вертолетчиков также будет негативной. Таким образом, можно говорить о влиянии радиационного фактора на состояние здоровья ликвидаторов, в связи с чем требуется дальнейшее постоянное наблюдение за этой когортой авиаспециалистов, более детальный анализ заболеваемости по видам авиации, установление значимости нерадиационных факторов в картине отдаленных нарушений.

Опыт врачебно-летной экспертизы летного состава позволил установить, что социальные факторы как причины внутреннего мотива к дисквалификации имеют гораздо более выраженный характер, чем соматические. Известно, что вертолетчики характеризуются относительно ранним профессиональным старением. Так, в 1986 г. были списаны с одновременным увольнением из рядов вооруженных сил преимущественно лица старшего возраста, имеющие определенные социальные гарантии, достаточное для тех лет пенсионное обеспечение и некоторые так называемые «привилегии», связанные с участием в боевых действиях в Афганистане. В 1991 г. наблюдалось снижение среднего возраста до 35,9 лет. Дисквалифицированы молодые люди с отрицательной мотивацией на продление летной работы, преимущественно обусловленной реорганизационными мероприятиями в ВВС, а также относительно благоприятными условиями пенсионного обеспечения. Таким образом, сокращение профессионального долголетия связано не только с регулярным обследованием, и, как следствие, с выявлением хронических заболеваний, но также и со сложностью условий труда и трудностями индивидуальной адаптации чернобыльцев к особенностям работы по мере развития возрастных изменений, изменений в состоянии здоровья, психики и социального положения.

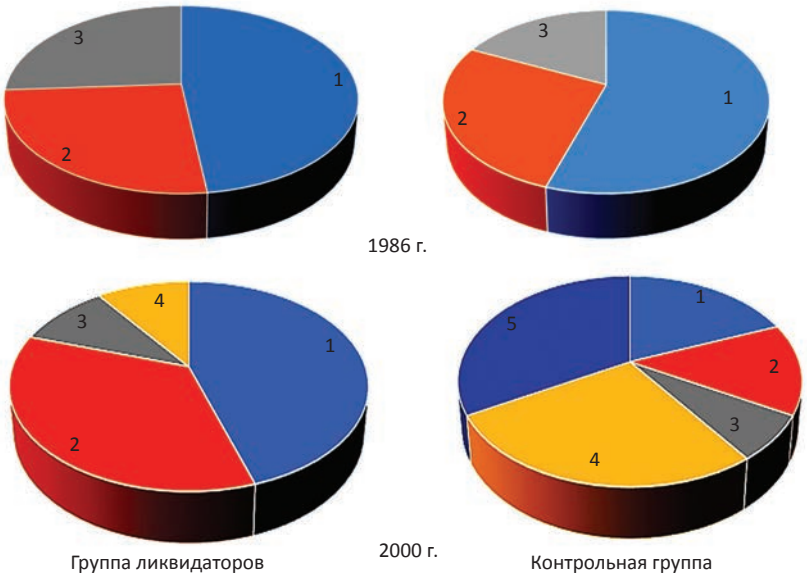


Рис. 2. Структура заболеваемости как дисквалифицирующий фактор вертолетчиков 1986 и 2000 гг. наблюдения.
1– болезни сердечно-сосудистой системы;
2 – болезни нервной системы;
3 – болезни желудочно-кишечного тракта;
4 – болезни опорно-двигательного аппарата;
5 – прочие болезни

В группе контроля с 1987 по 1991 гг. возраст дисквалификации, а, значит, и продолжительность летной работы увеличивается до 37 лет, что также связано со списанием в 1991 г. лиц старших возрастных групп. С 1991 г. летное долголетие у чернобыльцев возрастает, так как определилась четкая направленность на летную работу в условиях сложной и нестабильной обстановки в стране при имеющихся, хотя и незначительных средствах и методах социальной защиты. В 1999 г. средний возраст дисквалификации чернобыльцев составил 39,6 лет. Этот показатель выше, чем в контроле, что, по-видимому, связано с естественным процессом старения популяции при отсутствии фактора «перемешивания», характерного для остального летного состава [17, 18].

С клинической и этиологической точек зрения представляет интерес характеристика собственно нозологии заболеваний как дисквалифицирующего фактора. Структура и распространенность заболеваемости среди населения и ликвидаторов достаточно подробно представлена в работах [4, 18–20]. Характер полученных нами данных подтверждает как наличие четкой разницы между ликвидаторами и контрольной группой, так и отсутствие односложной связи между изучаемыми причинами и следствиями. В частности, и в группе ликвидаторов, и в контрольной группе все обозначенные нозологические единицы выступают дисквалифицирующим признаком, различия заключаются лишь в их процентном распределении (рис. 2).

Для контрольной группы за 15 лет наблюдения больший вес в заболеваемости имеют болезни опорно-двигательного аппарата. Для группы ликвидаторов характерно формирование хронических заболеваний, патогенетическим механизмом которых выступают психогенно-травмирующие факторы. Следует иметь в виду, что приведенные сведения по заболеваемости и дисквалификации отражают ситуацию, наблюдавшуюся в 1986–2000 гг. и характеризуемую как наиболее социально неблагоприятную для жизни и труда военнослужащих, что, несомненно, оказало влияние на психоневрологический статус ликвидаторов. Достаточно сказать, что в 1999 г. 35 % вертолетчиков-ликвидаторов с диагнозами подверглись дисквалификации в связи с изменениями в нервно-психической сфере (в контрольной группе 14 %). Кроме того, нервно-психическая составляющая присутствовала при всех соматических заболеваниях и даже у клинически здоровых лиц. Большую роль у вертолетчиков-ликвидаторов как причина дисквалификации играют сердечно-сосудистые заболевания (45 %) причем в течение 15 лет их составляющая практически не менялась. Так, в 1986 г. в связи с дисквалификацией по заболеванию 48 % составили сердечно-сосудистые болезни, а в 1991 г. – 55 %. В контрольной группе в 1986 г. в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями дисквалифицировано 55 %, в 1991 г. – 24 %, а в 1999 г. – всего 19 % от всех заболеваний, приводящих к дисквалификации (рис. 2). По заболеваниям желудочно-кишечного тракта у ликвидаторов в 1986 г. было 26 % дисквалификаций, а в контроле –18 %. К концу наблюдения дисквалификация по болезням ЖКТ снизилась до 10 %, а в контроле – до 7 %. В 1999 г. в группе ликвидаторов с диагнозами дисквалифицированы по заболеваниям опорно-двигательного аппарата – 10 % (в основном, это болезни позвоночника). В контрольной группе заболевания опорно-двигательного аппарата давали наибольший процент дисквалификаций: в 1991 г. – 24 %, а 1999 г. – 27 % (рис. 2).

Деятельность летного состава, связанная с участием в ликвидации аварии на ЧАЭС, проходила в условиях высокой эмоциональной напряженности и радиационного воздействия, с которыми люди ранее не встречались. Помимо внешнего бета- и гамма-облучения летчики подверглись внутреннему лучевому воздействию альфа-, бета- и гамма-излучающих радионуклидов, инкорпорированных в результате ингаляционного и перорального их поступления в организм в период выполнения задания. «Работы проводились в туче радиоактивной пыли, поднимаемой работающим винтом, разъедающей ничем не защи-

щенные лицо, глаза, руки, забивающей нос и рот. Нужно было твердо стоять на ногах, так как поток воздуха от винта вертолета был чрезвычайно сильным и сбивал с ног, а радиоактивная пыль толстым облаком оседала на одежду, проникала под нее и разъедала голое тело. После подлета двух-трех вертолетов над загрузочной площадкой поднималось сплошное облако пыли высотой не менее 30 метров, но вертолеты подлетали постоянно, продолжая приносить на своих корпусах все новые и новые порции радиоактивной пыли. И глотать эту пыль нужно было изо дня в день по 16 часов в сутки, с 29 апреля по 6 мая. Кроме того, не хватало чистой одежды, и рядовым солдатам приходилось носить грязную радиоактивную одежду по несколько дней» [16].

В ранний период ликвидационных работ не исключено также влияние такого стрессового фактора, как боязнь переоблучения. Все это определило последующие изменения психической сферы летчиков, как в ближайшем, так и в более отдаленном периоде. Во время выполнения полетов в опасную зону у 31,9 % летчиков отмечались выраженная напряженность и волнение, у 36,4 % – металлический привкус во рту и неприятный запах, у 9 % – повышение температуры тела при полете над реактором, 15 % ликвидаторов испытывали боли и неприятные ощущения в различных частях тела. Некоторые (4,5 %) наблюдали изменения в восприятии времени (его замедление). О силе воздействия аварийной радиационной обстановки на психическое состояние летчиков, в том числе на их мотивационную сферу, свидетельствуют ответы на вопрос: «есть ли желание принимать участие в подобных операциях в будущем?» Только 23 % опрощенных ответили утвердительно без колебаний – «есть». Большинство (68 %) считали, что «нет».

При беседах с летчиками отклонений в состоянии здоровья никто не отмечал. Тем не менее, в группе обследованных у 39,5 % наблюдалось повышение реактивной тревожности выше 45 единиц (это число у опрошенных в 1,5 раза превышало норму), нарастание эмоциональной реактивности, снижение уровня эмоциональной устойчивости (по 16-ФЛО), имелась лабильность вегетативных функций (увеличение тремора, колебания артериального давления). Необходимо отметить, что указанные сдвиги в психическом статусе снижают эффективность и надежность профессиональной деятельности, влияют на безопасность полетов и служат серьезной предпосылкой для развития психосоматических заболеваний у летного состава.

При незначительных дозах облучения дифференцировать отклонения, обусловленные неспецифическим влиянием экстремальной ситуации и специфическим действием радиации, весьма затруднительно, скорее можно говорить о сочетанном воздействии на организм этих факторов. Причем связь величины полученной дозы с изменениями нервно-эмоционального состояния носит однонаправленный характер. Отмечалась положительная корреляция между величиной дозы облучения и уровнем реактивной тревожности (r = 0,22), эмоциональной устойчивостью (r = 0,27) и реактивностью (r = 0,46).

В ближайшем периоде после работы в очаге радиационной аварии у летного состава отмечались явления невротизации. С течением времени происходили изменения в оценке ситуации радиационного воздействия, однако характер этих изменений, их направленность и исход зависели от личностного, возрастного и психофизиологического факторов. Спустя год после аварии 60 % летчиков считали, что участие в событиях позволило им поверить в себя, в свои силы и способности; 50 % считали, что они приобрели профессионально важные качества, 30 % считали приобретенный опыт ценным, 15 % летчиков после участия в событиях приобрели новый, общественно более значимый взгляд на жизнь. У 90,5 % летчиков участие в ликвидации аварии не снизило мотивации к летной работе. Практически все обследуемые считали себя готовыми к работе в подобных условиях. В то же время каждый третий отмечал, что за прошедший год его самочувствие ухудшилось, что выразилось в повышенной утомляемости (у 62,5 %) и снижении потенции (у 37,5 %). По данным, полученным на таком же контингенте, не участвовавшем в событиях на АЭС, подобные нарушения имели значительно меньшее распространение.

Известно, что опыт летной работы влияет на устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов аварийной ситуации. Обследовали ликвидаторов в возрасте 24,9 лет, получивших дозу облучения в среднем 56 мГр, и в возрасте 30,2 лет, получивших дозу облучения в среднем 178 мГр сразу после прибытия из «зоны» и через год после аварии. Как по реактивной, так и по личностной тревожности молодые летчики 1-й группы имели более высокие показатели, чем их старшие коллеги. Через год у пилотов 2-й группы отмечалось повышение уровня реактивной тревожности. То же самое и по абсолютным значениям, и по динамике в течение года можно сказать на основании данных по тесту Люшера, определяющем выраженность внутренних конфликтов и проблем. У молодых летчиков он был более выражен, чем у опытных. Уровень эмоциональной реактивности в обеих группах в течение года возрастает, что говорит о снижении эмоциональной устойчивости. Причем в группе опытных пилотов спустя год доля нормативных значений повышается.

Как видно из представленного материала, в обеих группах имелись признаки невротизации, степень выраженности которой в разные периоды различна. Опытные летчики, несмотря на дозу, в 3 раза превышающую уровень облучения их молодых коллег, оказывались более психически устойчивыми в период непосредственного воздействия стресса. Однако в дальнейшем они в большей степени подвержены последствиям психо-травмирующего действия стресс-факторов аварийной обстановки, что, по-видимому, напрямую связано с более высоким уровнем полученного ими радиационного воздействия в период ликвидационных работ. Так, из 10 летчиков, списанных с летной работы в 1987 г. (из числа участников чернобыльских событий), 7 имели либо основной, либо сопутствующий диагноз нервно-психического или психосоматического заболевания (эмоционально-ве-

гетативная неустойчивость, затяжное невротическое состояние, астеновегетативный синдром, нейроциркуляторная дистония и др.).

Развитие нарушений психического состояния у летного состава напрямую связано с пребыванием в экстремальной ситуации. С одной стороны, это неопределенность информации о полученной дозе и неосведомленность об особенностях воздействия радиации на организм. С другой стороны (и это, видимо, главное), сама радиация является мощным стрессовым фактором, способным вызвать психические и соматические расстройства в облученном организме. Разграничить действие небольших доз радиации на организм и психический статус от воздействия других факторов экстремальной ситуации весьма трудно. Однако можно предположить, что подобное воздействие в том и другом случае приводит к снижению общей резистентности организма. О нарушениях в психоэмоциональной сфере свидетельствовали также нарушения ночного сна (у 33 % обследуемых) в виде неудовлетворительного сна, неприятных сновидений и отсутствия чувства отдыха после сна. Наиболее выраженными из симптомов негативного состояния в отдаленный период являются специфические реакции на стресс в виде тревоги (у 48 % опрошенных), вялости (у 46 %), желания все бросить (у 51 %), усталости (у 58 %), опасения последствий облучения (у 67 %). Безусловно, через 5 лет после аварии на ЧАЭС при анализе жалоб на раздражительность, общую слабость необходимо, вносить поправочный коэффициент, отражающий уровень мотиваций индивидуума на продолжение летной работы и учета процесса естественного (биологического) старения. Снижение мотиваций к продлению профессиональной деятельности установлено только у 9 % вертолетчиков-ликвидаторов.

Помимо указанных выше факторов психологического стресса, связанных с аварией, признаком закрепления состояния тревожности явился комплекс соматических заболеваний, установленный у вертолетчиков после событий на ЧАЭС, возрастающий более интенсивно, чем время, прошедшее после облучения. Сравнение оценок между ликвидаторами авиационного и неавиационного профиля не выявило существенных различий, за исключением отношения к авиакатастрофе, что, очевидно, связано с осознанием вертолетчиками опасности летного труда. Таким образом, ликвидаторы отличаются повышенными оценками субъективно воспринимаемой рискованности жизненных обстоятельств. Выявленные у летного состава ранние сдвиги в психическом статусе указывают на необходимость разработки мер, направленных на повышение устойчивости человека к воздействию стрессовых факторов и коррекцию функционального состояния в процессе выполнения поставленных задач.

Риск утраты здоровья связан не только с объективными, но и субъективными критериями качества жизни. Это особенно актуально для контингента вертолетчиков, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и подвергшихся действию комплекса факторов радиационной и нерадиационной природы. При этом объективистская модель определяет качество жизни как результат комбинации изучаемых показателей, не зависящих от индивидуума. Эта модель качества жизни вертолетчиков обусловлена чернобыльской аварией и ее последствиями, высоким риском выполнения поставленных задач и т.д. Психологическая модель качества жизни основывается на том, что истинное значение отражено в субъективных ощущениях индивидов. Сюда включаются оценки негативных и позитивных эффектов, счастья, удовлетворенности различными сферами жизнедеятельности (здоровьем, доходом, образованием и т.д.).

Через 10 лет после аварии был проведен социологический опрос вертолетчиков-ликвидаторов аварии на ЧАЭС с целью оценки некоторых показателей их образа жизни, а также отношения к льготам и компенсациям, существующим в рамках имеющегося закона. Выборочная совокупность составила 254 респондента, продолжавших выполнять задачи по ликвидации последствий аварии. Средний возраст – 37 лет, диапазон доз облучения до 250 мГр. Полученные результаты анализировались по исследуемой группе или сравнивались с таковыми при опросе контингента участвующих в работах на ЧАЭС как военнообязанных. В данной статье приведены ответы лишь на некоторые разделы анкеты.

Большинство опрошенных (80 %) состоят в браке. На следующий год после аварии на ЧАЭС отмечен факт снижения рождаемости детей, что объясняется негативным отношением респондентов к облучению и опасением его последствий. У ликвидаторов неавиационного профиля в 1987 г. наблюдался всплеск разводов, в наибольшей степени связанных с заболеваниями, вызванными воздействием радиации. У вертолетчиков число разводов в постчернобыльский период не менялось по сравнению с доаварийным. К 1990 г. наблюдался рост рождаемости детей, что связано с улучшающимися социально-гигиеническими условиями жизни, наличием определенных льгот и более объективным восприятием ликвидаторами последствий радиационной аварии.

Большинство из вертолетчиков относят работу к одной из наиболее важных сфер жизненных интересов, как способу самовыражения и самореализации. В то же время 19 % респондентов были не удовлетворены работой из-за низкого заработка. При этом большинство (78 %) утверждает, что в решении этой проблемы большое значение имеют парламент, правительство, областные и городские власти. В сравнении с другими группами ликвидаторов и населения эти цифры значительно выше, т.е., с одной стороны, присутствуют осознание определяющей роли себя в решении насущных проблем, с другой – пострадавшие вертолетчики, вовлеченные в круговорот политических событий, были вправе рассчитывать на более существенную помощь от государственных структур.

В ходе исследований выявлено, что 71 % опрошенных отмечает за последние 2–3 года ухудшение своего здоровья. Сравнивая состояние собственного здоровья со здоровьем своих сверстников, 35 % респондентов

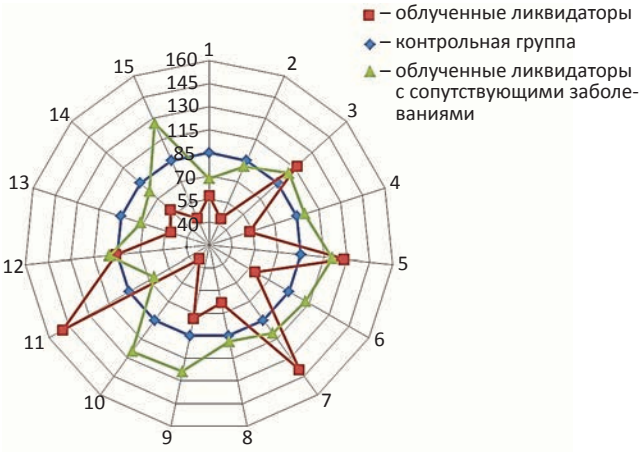


Рис. 3. Значения иммунологических показателей облученных ликвидаторов с сопутствующими заболеваниями по сравнению с показателями ликвидаторов без диагнозов и контрольных лиц. По часовой стрелке № показателя в % к контролю. 1 – Lim %, 2 – Lim абс., 3 – E-РОК %, 4 – E-РОК абс., 5 – Ак %, 6 – Ак абс., 7 – TTr %, 8 – TTr абс., 9 – TTs %, 10 – TTs абс., 11 – Tr/Ts абс., 12 – Ауто-РОК %, 13 – Ауто-РОК абс., 14 – М-РОК %, 15 – М-РОК абс.

утверждают, что их здоровье хуже. В постчернобыльский период наблюдалось возрастание хронических заболеваний у ликвидаторов, установлены отклонения по ряду показателей иммуногематологического статуса. Причем в большей степени это выражено у лиц, имеющих заболевания еще до радиационной аварии (рис. 3). Можно предположить, что на состояние здоровья ликвидаторов действительно оказала влияние чернобыльская катастрофа.

Кроме радиационного, на здоровье вертолетчиков-ликвидаторов влияли и другие факторы. Так, 93 % опрошенных употребляли спиртные напитки и за последние 2–3 года стали делать это чаще. 55 % ликвидаторов курят и для большинства из них ежедневная доза составляет практически пачку в день. Более трети действующих офицеров не занимается спортом. С большими проблемами ликвидаторы сталкиваются и в социальном плане [21, 22]. Это касается ежегодного отпуска в удобное время (91 %); получения беспроцентной ссуды на строительство (95 %), права внеочередного получения земельных участков, и только 38 % лиц получают ежегодно путевку в санаторий. Причем 66 % опрошенных считают, что предусмотренные законодательством льготы и компенсации не оказывают ощутимой социальной поддержки им и их семьям, а 88 % ликвидаторов жестко ориентированы на пожизненные льготы и компенсации со стороны государства и общества. Практически все считают, что со стороны общества к ним преобладает негативное отношение (раздражение, ведомственное равнодушие, бюрократизм). Однозначно можно сказать, что закон о социальной защите граждан, подвергшихся воздействию чернобыльской катастрофы, носит компенсационный характер и не учитывает уровень и характер реального ущерба, который понесли вертолетчики-ликвидаторы, выполнявшие наиболее ответственные задачи в первые дни после катастрофы [4, 17].

Исходя из краткого анализа эмпирического материала, представленного выше, можно сделать обоснованный вывод, что вертолетчиков-ликвидаторов отличает наличие целого ряда социальных проблем, являющихся следствием их причастности к чернобыльской аварии. Сферы, в которой вертолетчики ощущают себя особенно социально незащищенными, являются наиболее важными составляющими качества жизни. А именно – это материальная сфера, жилищные условия, уровень психологической комфортности в окружающей социальной среде. Противоречие заключается в том, что, с одной стороны, вертолетчикам-ликвидаторам в каждой из перечисленных сфер предоставлены льготы, с другой стороны, наблюдается неудовлетворенность всеми сферами жизнедеятельности. К тому же следует отметить, что уже на день анкетирования часть ликвидаторов имела «двойные» и даже «тройные» льготы с учетом их участия в боевых действиях в Афганистане и Чечне. Пожалуй, можно с уверенностью сказать, что специфика летчиков вертолетной авиации состоит в том, что их, как наиболее профессионально подготовленных к действиям в экстремальных ситуациях, постоянно «вырывают» из привычной жизни, привычного социального окружения и помещают в иную среду, навязав (часто против воли и желания) жесткую систему правил жизнедеятельности в опасной для здоровья и жизни среде. Естественно, что ликвидаторы рассчитывали, что навязанный государством риск, в том числе и радиационный, должен быть компенсирован, прежде всего, материально, в виде страхования, причем не только в случаях смертельного исхода или телесных повреждений, но и при изменениях в состоянии здоровья, даже если они не привели к ограничению годности в летной работе. Пока же имелось явное несоответствие декларируемых льгот потребностям ликвидаторов.

Использование принципа сравнительности рисков показало, что психологически вертолетчики гиперболизованно воспринимают радиацию в диапазоне малых доз. К примеру, 89 % опрошенных считают, что радиация опаснее, чем курение. И, в то же время, при принятии в качестве основы того факта, что поездка на личном автотранспорте сопряжена с бóльшим риском гибели, нежели облучение в дозе 25 Р, 78 % респондентов предпочли продолжать пользоваться автомобилем. Видно, что ликвидаторы односторонне оценивают значение радиационного фактора в жизни, совершенно пренебрегая опасностью других естественных и искусственных источников риска. Более высокий уровень невротизации (низкий по абсолютной величине) у вертолетчиков-ликвидаторов в сравнении с контрольной группой и обследованными после прибытия из зоны боевых действий косвенно свидетельствует об эмоциональной возбудимости, провоцирующей различные негативные переживания (тревожность, раздражительность). Подтверждением этого явились отмеченные в динамике высокий уровень личностной тревожности (по шкале Спилбергера) и низкий показатель субъективной оценки качества ночного сна.

Иная структура изменений изучаемых показателей была получена при обследовании летчиков, участвующих в военных конфликтах [4, 17]. Практически, данные этой группы сопоставимы с контрольными, что, на первый взгляд, является не характерным для постстрессовых состояний после работы в экстремальных условиях боевой деятельности. По-видимому, отдаленные последствия стрессового воздействия инкорпорированных радионуклидов у летчиков (участников ЛПА на ЧАЭС) сопряжены с более сильными нарушениями эмоционально-личностных характеристик, нежели последствия стресса у летчиков, принимавших участие в боевых операциях [17, 22]. На основании полученных данных можно заключить, что многофакторное стрессовое воздействие аварии на Чернобыльской АЭС и ряд негативных социально-бытовых причин приводят к развитию неблагоприятных состояний, проявляющихся высокой личностной тревожностью, повышенным уровнем эмоционального реагирования, нарушением ночного сна. Не исключено, что в такой ситуации часто возникают семейные неурядицы, проявляется предрасположенность к вредным привычкам и пристрастиям. Это было нами подтверждено при анализе наркологического статуса методом анкетирования: 36 % обследуемых относятся к так называемой группе риска.

Исследования качества жизни и социально-психологического самочувствия ликвидаторов, проводимые на протяжении ряда лет, показывают, что ликвидаторов и их семьи, помимо психологических, отличает целый ряд социальных проблем, являющихся следствием их причастности к чернобыльской катастрофе. Проблемы эти относятся к сфере семьи, демографического поведения, к сфере занятости и материального положения. Значительная часть ликвидаторов не уверена в прочности своего брака, в частности, вследствие ухудшения состояния здоровья, а также потому, что часть ликвидаторов вносит меньший вклад в семейный бюджет, чем остальные члены семьи. Многим участникам ЛПА на ЧАЭС пришлось сменить работу, но и с новой работой не справляется порядка 30 % ликвидаторов. Возрастает количество ликвидаторов, которые стали чаще употреблять алкоголь. Таким образом, даже поверхностный анализ качества жизни ликвидаторов показал, что оно далеко от психологического комфорта в окружающей среде. Практически все опрошенные вертолетчики-ликвидаторы в анкетах отметили, что их реальная заслуга перед государством не находит должного отклика не только в материальном, но даже в моральном плане. Естественно, это вносит свой негативный вклад в состояние психоневрологического статуса ликвидаторов.

Проведенные нами ранее [17, 18, 23–25] экспериментальные нейроморфологические исследования на животных, подвергшихся внешнему радиационному воздействию в дозах и возрасте, сопоставимых с полученными ликвидаторами, показали, что нервная система обладает высокой морфофункциональной чувствительностью к ионизирующему излучению в малых дозах (до 1 Гр), но, в целом, и достаточной устойчивостью нейронной и нейроглиальной популяции, белка, нуклеиновых кислот, ферментативных систем и микроциркуляторного русла к таким дозам внешнего облучения. Выявленные изменения неспецифичны, протекают волнообразно, не имеют линейной дозовой или временно́й зависимости с прогнозом восстановления до показателей возрастной нормы. При всех режимах облучения и сроках пострадиационного периода преобладали изменения, отражающие варианты функциональной активности нейронов.

При математическом моделировании подтверждено, что изменения нейроморфологических показателей имеют нелинейный характер с довольно слабой корреляционной связью между эффектом и такими факторами как доза облучения (x), время после воздействия (y), а также совместное влияние дозы и времени (xy). При этом совместное влияние дозы и времени пострадиационного периода (xy) часто нивелировало изменения, и большинство нейроморфологических эффектов не имело существенных различий в начальных и конечных значениях дозо-временны́х параметров, а эффекты отличались в большей степени при их средних значениях.

Модель динамики показателей состояния нервных клеток в зависимости от дозы облучения и времени пострадиационного периода представляли уравнением регрессии:

$$ЗП = a_0 + a_1x + a_2y + a_3xy + a_4x^2 + a_5y^2 + a_6x^3 + a_7y^3,$$

где ЗП – зависимый показатель, x – доза облучения; y – время, после облучения; xy, x^2, y^2, x^3, y^3 – взаимные влияния параметров x, y и нелинейное влияние каждого из этих параметров.

При построении регрессионных моделей учитывались только параметры для коэффициентов с уравнением значимости 95 % ($p < 0,05$). В результате получено семейство уравнений регрессии, которые свидетельствуют о нелинейном стохастическом характере церебральных эффектов при всех изученных дозах и режимах облучения. Визуальная оценка уравнений регрессии показана на примере динамики деструктивных нейронов (ДН) при различных режимах (однократно, фракционированно, различные мощности дозы) облучения в суммарных дозах от 100 до 1000 мГр (рис. 4). Видно, что время мало влияет на изменение количества ДН в исследуемом диапазоне параметров. При облучении количество погибших нейронов незначительно возрастает, с увеличением дозы облучения значимо снижается, в конце изученного диапазона доз облучения возрастает и практически соответствует контролю. Уравнение регрессии выглядит следующим образом:

$$ДН = 0,5388 + 1,6997x – 10,5959x^2 + 9,0057x^3 + 0,1395y^2.$$

При коэффициенте детерминации $R^2 = 0,52$ связь между факторами слабая – коэффициент корреляции $r = 0,27$.

При фракционированном облучении уравнение регрессии, отражающее динамику ДН в коре мозжечка в пострадиационном периоде, имеет вид:

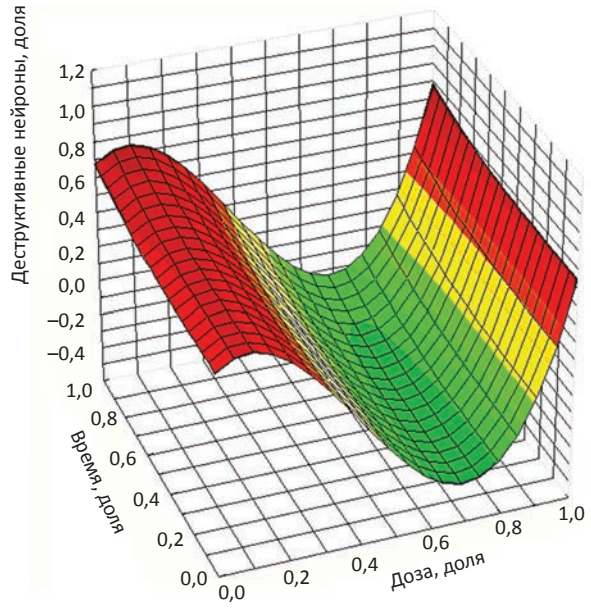


Рис. 4. График зависимости количества деструктивных нейронов коры теменной доли от дозы однократного облучения и времени пострадиационного периода

ДН = 0,32449 + 0,59583x + 1,56735y – 0,51116x^2 – 1,43781y^2 (r = 0,75; R^2 = 0,86).

Из графика (рис. 5) видно, что наибольшее влияние на динамику количества ДН оказывает время (x) пострадиационного периода. Коэффициенты регрессии при аргументе «доза облучения» (y) составляют лишь третью часть от коэффициентов при аргументе «время», что говорит о слабом влиянии дозы облучения на динамику гибели нейронов. Полученная функция имеет максимум в средних значениях диапазонов дозы облучения и времени пострадиационного периода.

По данным корреляционной матрицы двух факторов (мощность дозы облучения, время после облучения) с параметром ДН установлена прямая связь параметра ДН с двумя факторами, с увеличением которых показатель будет увеличиваться.

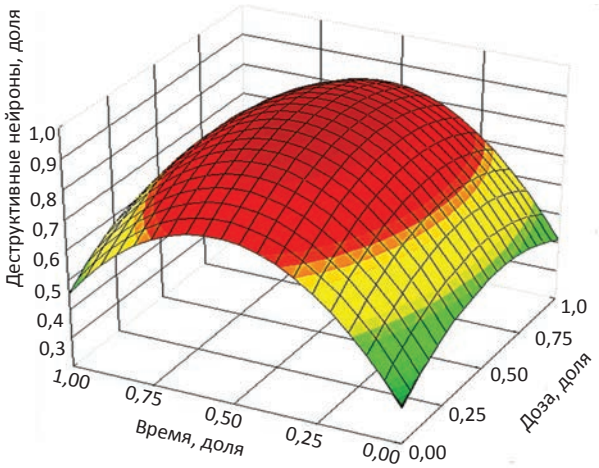


Рис. 5. График зависимости количества деструктивных нейронов коры мозжечка от дозы фракционированного облучения и времени пострадиационного периода

Уравнение регрессии, описывающее динамику воздействия изучаемых факторов на изменение количества ДН, выглядит следующим образом:

ДН = 0,44997 + 2,00853z – 0,29767y – 0,20082zy – 1,56549z^2 + 0,60603y^2.

Наибольший вклад в увеличение количества ДН вносит мощность дозы облучения. Коэффициенты при факторе времени (y) составляют минус 0,2 и 0,6, в то время как при факторе мощности дозы (z) они гораздо выше (2,0 и минус 1,6), т.е. время по сравнению с мощностью дозы облучения меньше влияет на изменение количества деструктивных клеток. Уровень значимости модели составляет менее $1 \cdot 10^{-19}$ при коэффициенте детерминации R^2 = 0,86.

Визуальная оценка зависимости количества ДН от мощности дозы облучения и времени пострадиационного периода представлена на трехмерном графике (рис. 6). Видно, что в конце изученного диапазона мощностей доз облучения максимальное значение параметра ДН начинает снижаться.

Вместе с тем, характер морфологических изменений, возникающих в головном мозге, показывает, что ионизирующее излучение при внешнем воздействии в регламентированных дозах приводит в некоторых случаях к разнонаправленным эффектам, снижая одни показатели и повышая другие. Это свидетельствует об определенном риске возникновения нарушений функционирования нервной системы на фоне других неблагоприятных воздействий.

Видимо, наряду с психоэмоциональными факторами, повлиявшими на структуру заболеваемости у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, надо учитывать нарастающее влияние инкорпорированных радионуклидов, усиливающееся патологической афферентацией с периферии, а также сосудистыми нарушениями. Кроме того, на состояние морфологической картины головного мозга значимое влияние оказывают и возрастные изменения [26].

Полученные на лабораторных животных данные могут быть экстраполированы как по продолжитель-

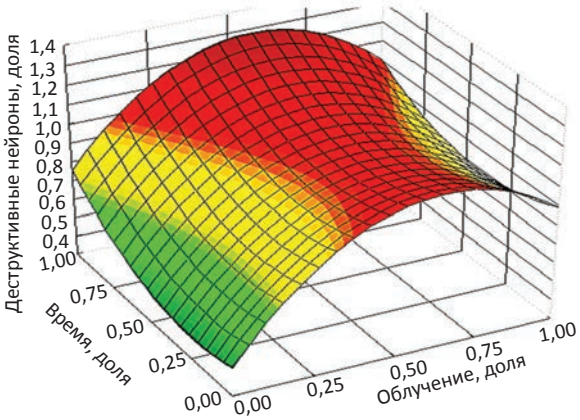


Рис. 6. График зависимости количества деструктивных нейронов коры лобной доли от мощности дозы облучения и времени пострадиационного периода

ности жизни, так и по характеру облучения на человека, что будет полезным в радиобиологической оценке заболеваемости лиц, подвергшихся внешнему облучению в регламентированных дозах.

Заключение

Таким образом, при оценке психоневрологического статуса ликвидаторов радиационной аварии надо учитывать исходное состояние их здоровья и весь комплекс неблагоприятных факторов, присущих радиационной аварии, а не только дозу внешнего облучения. Для предупреждения и профилактики психоневрологических нарушений у ликвидаторов необходимо: проводить их профессиональный отбор из числа добровольцев, знающих основы радиобиологии; формировать специализированную медико-психологическую службу; создать соответствующие социально-гигиенические условия, пропорциональные риску, которому подвергаются ликвидаторы и их семьи; снижать уровни профессионально обусловленных вредных и опасных факторов летной работы, а также проводить профилактику (и это, видимо, главное) инкорпорации в организм долгоживущих радионуклидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьев Ю.Г., Шафиркин А.В., Никитина В.Н. Отдаленные эффекты хронического воздействия ионизирующего излучения и электромагнитных полей применительно к гигиеническому нормированию // Радиобиология. 2003. Т. 43. № 5. С. 565–578.
2. Бушманов А.Ю. Действие ионизирующей радиации на человека: последствия медицинские и социально-психологические // IV съезд по радиационным исследованиям. Москва, 2001. Тезисы докладов. – М. 2001. Т. 1. С. 182.
3. Давыдов Б.И., Ушаков Б.Н. Ядерный и радиационный риск: человек, общество и окружающая среда. Под ред. И.Б. Ушакова. – СПб.: Фолиант. 2005. 294 с.
4. Ушаков И.Б., Арлащенко Н.И., Солдатов С.К. Экология человека после Чернобыльской катастрофы: радиационный экологический стресс и здоровье человека. – Воронеж: Изд-во ВГУ. 2001. 723 с.
5. Гуськова А.К. Радиация и мозг человека // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2001. Т. 46. № 5. С. 47–55.
6. Торубаров Ф.С., Благовещенская В.В., Чесалин П.В. Состояние нервной системы у пострадавших при аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) // Журнал невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. № 2. С. 48–52.
7. Гундарова О.П., Федоров В.П., Афанасьев Р.В., Зуев В.Г. Оценка психоневрологического статуса ликвидаторов радиационных аварий. – Воронеж: ИПЦ «Научная книга». 2012. 232 с.
8. Федоров В.П., Гундарова О.П., Маслов Н.В. Психоневрологический статус ликвидаторов радиационных аварий // Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды: Матер. межд. конф. (Биорад, 2014). – Сыктывкар. 2014. С. 258–262.
9. Никифоров А.М., Алексанин С.С., Чугунова Л.Н. Особенности психологического статуса и медико-психологическая реабилитация участников аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС // Мед. радиол. и радиац. безопасность . 2002. Т. 47. № 5. С. 43–50.
10. Бузунов В.А. Основные итоги и задачи эпидемиологических исследований медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС (результаты 4-летн. наблюдений) // Вестник АМН СССР. 1991. № 11. С. 36–39.
11. Холодова Н.Б. Изменения центральной нервной системы у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по данным клиники и рентгенологического компьютерно-томографического исследования) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1993. Т. 93. № 4. С. 74–77.
12. Алексанин С.С. Патогенетические закономерности формирования соматической патологии после радиационных аварий в отдаленном периоде // Вестник Военно-медицинской академии. 2008. Т. 23. № 3. С. 10–13.
13. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. – М.: AlaraLimited. 1996. 474 с.
14. Рябухин Ю.С. Низкие уровни ионизирующего излучения и здоровье: системный поход (аналитический обзор) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2000. Т. 45. № 4. С. 5–20.
15. Михайлов В.С., Яменсков В.В., Ушаков И.Б. Военно-воздушные силы и Чернобыль. – Старый Оскол: «ИПК Кириллица». 2006. 286 с.
16. Мастрюков А.А., Федоров В.П. Ядерная катастрофа века. – Воронеж: «Научная книга». 2016. 410 с.
17. Ушаков И.Б., Федоров В.П. Малые радиационные воздействия и мозг. – Воронеж: «Научная книга». 2015. 536 с.
18. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Федоров Н.В. Церебральные эффекты у ликвидаторов Чернобыльской аварии. – Lambert Academic Publishing. 2016. 390 с.
19. Шамрей В.К., Чистякова Е.И., Матыцина Е.Н. Радиационная психосоматическая болезнь у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 21–34.
20. Бушманов А.Ю. Неврологические аспекты радиационных поражений // Радиац. медицина. 2004. Т. 2. С. 126–129.
21. Федоров В.П. Физическая работоспособность на радиоактивно загрязненной местности // Проблемы физической культуры населения, проживающего в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды: материалы XI Международной научно-практической конференции. – Гомель. 2015. Т. 1. С. 200–204.
22. Федоров В.П., Мастрюков А.А., Федоров Н.В. Медико-социальные проблемы ликвидаторов Чернобыльской радиационной аварии // Материалы международной научно-практической конференции «Чернобыль 30 лет спустя». – СПб.: ООО «ЛИНИСТ». 2016. С. 249–250.
23. Маслов Н.В., Федоров В.П., Афанасьев Р.В., Зуев В.Г. Морфофункциональное состояние теменной коры при действии малых доз ионизирующего излучения. – Воронеж: «Научная книга». 2012. 228 с.
24. Сгибнева Н.В., Федоров В.П. Морфофункциональное состояние сенсомоторной коры после малых радиационных воздействий. – Воронеж: «Научная книга». 2013. 252 с.
25. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Гундарова О.П. Нейроморфологические корреляты малых радиационных воздействий // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 71–79.
26. Федоров В.П., Гундарова О.П., Сгибнева Н.В., Маслов Н.В. Радиационно-индуцированные и возрастные изменения нейронов мозжечка // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 4. С. 36–42.

Для цитирования: Ушаков И.Б., Федоров В.П. Воздействие факторов чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 22–32.

DOI: 10.12737/article_5b83b2c325ab83.22603621

DOI: 10.12737/article_5b83b2c325ab83.22603621

Impact of Chernobyl Accident Factors on Psychoneurological Status of Liquidators – Helicopter-pilots

I.B. Ushakov, V.P. Fyodorov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: fedor.vp@mail.ru

I.B. Ushakov – Chief Researcher, Dr. Sc. Med., Prof., Academician of the RAS; V.P. Fyodorov – Dr. Sc. Med., Prof.

Abstract

There was a study of the health status (with emphasis on psychoneurological status) of crew on military helicopters and aircraft before and after the execution of works on liquidation of consequences of the Chernobyl disaster in 1986, and received a radiation dose of 226 ± 6 mGy. We studied the results of a poll of the liquidators for the purpose of studying their quality of life 10 years after the accident. The obtained data were compared with the results of radiobiological experiments on animals irradiated at doses comparable to that received by the liquidators. The results of the study concluded that, in assessing psychoneurological status of the liquidators of radiation accidents, it is necessary to take into account the initial state of their health and the whole complex of adverse factors of the Chernobyl accident, and not just the external exposure dose. The main measures of prevention of psychoneurological disorders in liquidators should become: a professional selection of volunteers, who know the basics of radiobiology; professional medical-psychological service; the creation of appropriate socio-hygienic conditions and proportional to the risk faced by the liquidators and their families; reducing the level the harmful and dangerous work-related factors of flight operations, as well as prevention (and it seems important) incorporation into the body of long-lived radionuclides.

Key words: *Chernobyl accident, radiation, liquidators, helicopter-pilots, morbidity, psychoneurological status, psychosocial status*

REFERENCES

1. Grigoriev YuG, Shafirkin AV, Nikitina VN. Remote effects of chronic exposure to ionizing radiation and electromagnetic fields in relation to hygienic regulation. Radiobiology. 2003;43 (5):565-78. Russian.
2. Bushmanov AYu. The action of ionizing radiation on human beings: medical and socio-psychological implications. IV Congress on radiation researches (Moscow, 2001): abstracts. Moscow; 2001. Vol. 1. 182 p. Russian.
3. Davydov BI, Ushakov BN. Nuclear and radiation risks: human, society and the environment. Ushakov IB, editor. St. Petersburg: Foliant; 2005. 294 p. Russian.
4. Ushakov IB, Arlashchenko NI, Soldatov SK. Human Ecology after the Chernobyl disaster: Radiation Environmental Stress and Human Health. Voronezh: VSU publishing House; 2001. 723 p. Russian.
5. Guskova AK. Radiation and human brain. Medical Radiology and Radiation Safety. 2001;46(5):47-55. Russian.
6. Torubarov FS, Blagoveshchenskaya VV, Chesalin PV. The state of the nervous system in victims of the Chernobyl nuclear power plant accident. J Neurology and Psychiatry. 1989;89(2):48-52. Russian.
7. Gundarova OP. Fedorov VP, Afanasiev RV, Zuev VG. Evaluation of psychoneurological status of liquidators of radiation accidents. Voronezh: "Scientific book"; 2012. 232 p. Russian.
8. Fedorov VP, Gundarova OP, Maslov NB. Psychoneurological status of liquidators of radiatior accidents. Biological effects of low doses of ionizing radiation and radioactive contamination of the environment: Mater. International Conf. (BioRad, 2014). Syktyvkar; 2014. p. 258-62. Russian.
9. Nikiforov AM, Aleksanin SS, Chugunova LN. Peculiarities of psychological status and medical and psychological rehabilitation of participants of emergency - recovery work at the Chernobyl NPP. Medical Radiology and Radiation Safety. 2002;47(5):43-50. Russian.
10. Buzunov VA. The main results and tasks of epidemiological studies of medical consequences of the Chernobyl accident (results of 4 year study period). Vestnik AMS 1991;(11):36-9. Russian.
11. Kholodova NB. Changes in the central nervous system of the liquidators of the Chernobyl accident (according to the clinic and x-ray computer tomography). J Neurology and Psychiatry. 1993;93(4):74-7. Russian.
12. Aleksanin SS. Pathogenetic laws of somatic pathology formation after radiation accidents in the long-term period. Bull Military Medical Academy. 2008;23(3):10-3. Russian.
13. Ilyin LA. Realities and Myths of Chernobyl. Moscow; AlaraLimited; 1996. 474 p. Russian.
14. Ryabukhin YuS. Low levels of ionizing radiation and health: a system approach (analytical review). Medical Radiology and Radiation Safety. 2000;45(4):5-20. Russian.
15. Mikhailov VS, Yamenskov VV, Ushakov IB. Air force and Chernobyl. Stary Oskol: "IPK Kirillitsa"; 2006. 286 p. Russian.
16. Mastryukov AA, Fedorov VP. Nuclear disaster of the century. Voronezh: "Nauchnaya kniga"; 2016. 410 p. Russian.
17. Ushakov IB, Fedorov VP. Low radiation exposure and brain. Voronezh: "Nauchnaya kniga"; 2015. 536 p. Russian.
18. Fedorov VP, Ushakov IB, Fedorov NV. Cerebral effects in the liquidators of the Chernobyl accident. Lambert Academic Publishing; 2016. 390 p. Russian.
19. Shamrey VK, Chistyakova EL, Matytsina EN. Radiation psychosomatic illness in liquidators of consequences of the Chernobyl NPP disaster. Medical-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2016;(l):21-34. Russian.
20. Bushmanov AYu. Neurological aspects of radiation damage. Radiation Medicine. 2004;(2):126-9. Russian.
21. Fedorov VP. Physical performance in radioactively contaminated areas. Problems of physical culture of the population living in conditions of adverse environmental factors: Proc. XI International scientific and practical conference. Gomel. 2015;(l):200-4. Russian.
22. Fyodorov VP, Mastryukova AA, Fedorov NV. Medical and social problems of liquidators of the Chernobyl radiation accident. Chernobyl 30 years later: Mater. International Science Practice. Conf. St. Petersburg: «LINGUIST»; 2016. p. 249-50. Russian.
23. Maslov NV, Fyodorov VP, Afanasiev RV, Zuev VG. Morphofunctional state of the parietal cortex under the action of low doses of ionizing radiation. Voronezh: «Scientific book»; 2012. 228 p. Russian.
24. Sgibneva NV, Fyodorov VP. Morphofunctional state of the sensorimotor cortex after small radiation exposure. Voronezh: "Nauchnaya kniga"; 2013. 252 p. Russian.
25. Ushakov IB, Fyodorov VP, Gundarova OP. Neuromorphological correlates of small radiation effects. Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations. 2016;(1):71-9. Russian.
26. Fyodorov VP, Gundarova OP, Sgibneva NV, Maslov NV. Radiation-induced and age-related changes of cerebellar neurons. Medical Radiology and Radiation Safety. 2015;60(4):36-42. Russian.

For citation: Ushakov IB, Fyodorov VP. Impact of Chernobyl Accident Factors on Psychoneurological Status of Liquidators – Helicopter-pilots. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):22-32. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83b2c325ab83.22603621

DOI: 10.12737/article_5b83b6185814e7.31842273

В.С. Никифоров[1,2], А.В. Аклеев[1,2]

ТРАНСКРИПЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ TP53 И MDM2 В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

1. Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск. E-mail: nikiforovx@mail.ru
2. Челябинский государственный университет, Челябинск

В.С. Никифоров – аспирант, м.н.с.; А.С. Аклеев – д.м.н., проф., директор Уральского научно-практического центра радиационной медицины

Реферат

Цель работы: Исследование уровней транскрипционной активности генов TP53 и MDM2 у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в широком диапазоне доз.

Материал и методы: Оценку транскрипционной активности генов TP53 и MDM2 провели у 95 человек. В основную группу исследования вошли 80 человек, подвергшихся комбинированному внешнему и внутреннему облучения, средняя накопленная доза на красный костный мозг составила 0,86 ± 0,08 Гр (диапазон доз составил от 0,1 до 3,65 Гр). В контрольную группу вошли лица, проживающие в сходных социально-экономических условиях на территории Южного Урала, у которых накопленные дозы облучения красного костного мозга не превышали 70 мГр. Оценка профиля активности генов проводилась методом ПЦР в реальном времени. Данные анализировали с использованием метода порогового значения цикла сравнения с нормализацией по экспрессии гена «домашнего хозяйства» в каждом образце.

Результаты и выводы: В ходе анализа мы не получили статистически значимых различий между исследуемыми группами, однако было отмечена тенденция к снижению транскрипционной активности генов в группе облученных лиц. Корреляционный анализ показал слабую отрицательную зависимость для исследуемых генов не только от величины накопленной дозы, но и от возраста исследуемых лиц. При изучении влияния дозы облучения прослеживалась тенденция снижения транскрипционной активности генов, статистические значимые различия были показаны для гена MDM2 в группе лиц, чьи накопленные дозы превышали 2 Гр ($p = 0,044$). В ходе анализа влияния возрастных особенностей на транскрипционную активность было отмечено статистически значимое снижение уровня экспрессии гена TP53 с увеличением возраста пациентов ($p = 0,02$). Исследуя факторы нерадиационной природы, произвели сравнительную оценку уровней транскрипционной активности генов по половому и этническому признаку, а также рассмотрели фактор курения. Из полученных данных был сделан вывод, что мужчины и женщины не отличаются в уровнях транскрипционной активности TP53 и MDM2 в группе сравнения и облученных лиц. Аналогичный вывод можно сделать, разделив исследуемую группу по этническому составу: профиль экспрессии генов TP53 и MDM2 среди облученных лиц славянской и татарской-и-башкирской национальностей не показал различий. При исследовании влияния фактора курения, активность исследуемых генов находилась на одинаковом уровне у курящих и некурящих лиц.

Ключевые слова: *хроническое облучение, экспрессия генов, транскрипция, TP53, MDM2, малые дозы, радиобиологический ответ*

Поступила: 02.03.2018. Принята к публикации: 14.06.2018

Введение

Воздействие ионизирующего излучения на организм человека индуцирует в нем комплекс реакций, начинающихся с молекулярного уровня организации и способных, в зависимости от вида, дозы и продолжительности облучения, приводить к определенным нарушениям на клеточном, тканевом и организменном уровне. В связи с этим в последние годы интенсивно изучается транскрипционная активность генов, вовлеченных в систему клеточного ответа после облучения. Одним из таких генов является ген TP53, который кодирует транскрипционный фактор p53 и является супрессором злокачественных новообразований [1]. Нормальное функционирование белка p53 резко уменьшает вероятность накопления в организме аномальных клеток с различными изменениями генома, которые способствуют неопластической трансформации клеток и прогрессии возникших опухолевых клонов [2]. После активации p53 функционирует как специфичный к последовательности транскрипционный фактор, способный осуществлять позитивную регуляцию различных систем репарации повреждённой ДНК, а также изменять активность генов, принимающих участие в остановке клеточного цикла или индукции апоптоза [3, 4]. Огромный интерес со стороны исследователей к белку p53 обусловлен тем, что нарушение его функциональной активности часто связано с изменением его молекулярной структуры. В опухолях более чем 60 различных типов обнаружены мутации гена TP53 [5]. Подавляющее большинство представлено миссенс-мутациями, которые приводят к изменению конформации молекулы белка p53, затрагивая все вышеуказанные его функции: происходит потеря или ослабление способности связывать и активировать гены с p53-респонсивными элементами, репрессировать другие специфические гены-мишени, ингибировать репликацию и репарацию ДНК [6].

В данном механизме немаловажную роль играет также ген MDM2, как основной регулятор TP53. Являясь одной из транскрипционных мишеней, этот белок прочно связывается с p53 и ингибирует его биологическую активность. Данный механизм обеспечивает отрицательную регуляторную связь, контролирующую экспрессию p53, и поддерживает его активность в нормальных клетках в отсутствии стресса [7].

Многочисленные исследования показали, что онкопротеин MDM2 также активируется при раках различного типа, а в некоторых случаях MDM2 может ингибировать процесс канцерогенеза [8]. MDM2 функционирует на разных уровнях в клетке, что является следствием его сложной структуры, взаимодействия с

большим количеством белковых молекул и регулирования посредством многочисленных посттрансляционных модификаций [9].

Помимо онкологических заболеваний, с недавнего времени стала изучаться роль TP53 в развитии сердечно сосудистых заболеваний. Было обнаружено, что семейство NAD-зависимых деацетилаз представляет собой комплекс мишеней в развитии патологии сердца. Под контролем этих белков находятся различные ферменты, метаболиты, а также транскрипционные факторы, регулирующие рост и развитие ряда тканей, в том числе миокарда [10]. Нарушение в работе комплекса этих белков приводит к деацетилированию p53. Увеличение активности p53 индуцирует переход сердечной гипертрофии к сердечной недостаточности посредством подавления индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1). Поскольку известно, что p53 способствует апоптозу, который, в свою очередь, также участвует в появлении сердечной недостаточности, p53 можно рассматривать как одну из ключевых молекул в инициировании развития заболеваний сердца [11].

Изменения в структуре и, как следствие, в работе данного гена могут отражать последствия воздействия определенных канцерогенных факторов, в том числе ионизирующего излучения. Экспериментально доказано изменение транскрипционной активности генов TP53 и MDM2 при действии радиации в широком диапазоне доз. При облучении клеточных культур в диапазоне доз 1 и 2 Гр было зарегистрировано увеличение экспрессии гена TP53 спустя 2 и 6 ч после облучения [12, 13]. Активация гена MDM2 была также зарегистрирована спустя 2 ч при облучении нормальных фибробластов человека в дозе 4 Гр, и спустя 4 ч – в дозе 2 Гр [14, 15]. Однако при изучении воздействии малых доз в течение суток после облучения не было отмечено изменений активности вышеуказанных генов. Так, при облучении нормальных фибробластов в дозе 0,02 Гр и облучении клеток кожи в дозе 0,05 Гр профили генов оставались постоянными в течение 24 ч в первом случае и в течение 30 ч во втором после воздействия [14, 16]. Следует отметить, что вышеописанные данные были получены при изучении раннего радиационно-индуцированного ответа.

На сегодняшний день существует лишь небольшое количество работ, где рассматривается влияние хронического облучения на организм в отдаленный период. В одном из таких исследований, проведённом на 28 работниках, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения с накопленными дозами около 19 мГр, было показано изменение транскрипционной активности 256 генов, регулирующих клеточный цикл, процесс репарации и апоптоза, часть из которых находится под контролем TP53 [17]. Исследование активности генов у лиц, перенесших острую лучевую болезнь, не показало различий в уровнях представленности мРНК генов TP53 и MDM2, однако были отмечены изменения в содержании зрелых miR-34 и miR-21, регулирующих работу p53-зависимой системы защиты генома [18].

Таким образом, изучение транскрипционной активности генов TP53 и MDM2 представляет научный интерес, т.к. изменение баланса в работе этих генов вследствие влияния ионизирующего излучения может служить причиной трансформации клеток и развития ряда заболеваний.

Цель работы: исследовать уровень экспрессии генов TP53 и MDM2 в отдаленный период у лиц прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в широком диапазоне доз.

Материал и методы

Объектом для исследования служила периферическая кровь 95 жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию вследствие деятельности ПО «Маяк». В группу исследования вошли 80 человек, рожденных до 1950 г. Средний возраст составил 74,4 года (67–87 лет), поглощённые дозы – от 0,1 до 3,65 Гр (0,86 ± 0,08 Гр) на красный костный мозг (ККМ). Образцы крови были получены через 60–70 лет после начала воздействия. Контрольную группу составили 15 человек, проживающих в сходных социально-экономических условиях на территории Южного Урала, поглощенные дозы у которых не превышали 0,07 Гр в ККМ.

Группу обследованных составили лица обоего пола, преимущественно трех национальностей (русские, татары, башкиры). Следует отметить, что при отборе пациентов для исследования действовали следующие критерии исключения: лица, имеющие в анамнезе аутоиммунные, онкологические, хронические воспалительные заболевания в фазе обострения, принимающие цитостатики, антибиотики. Лица, проходившие диагностическое облучение в течение 6 предшествующих месяцев до момента взятия образца крови, также не были включены в выборку исследования. В соответствии с действующими международными нормами (Хельсинская декларация 1964 г.) и с разрешения этического комитета УНПЦ РМ, у всех пациентов, участвующих в данном исследовании, было получено информированное согласие на забор образцов крови и на дальнейшие исследования.

Кровь брали из локтевой вены утром натощак в стерильные контейнеры Tempus™ Blood RNA Collection Tubes. Тотальную РНК экстрагировали колоночным методом с использованием набора Tempus™ Spin RNA Isolation Kit (Applied Biosystems, США) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Количественную и качественную оценку полученных образцов РНК проверяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, США). Соотношение оптических плотностей, измеренных при 260 и 280 нм (A260/A280), для очищенной РНК, выделенной из всех образцов, составляло 2,08 ± 0,04. Реакции обратной транскрипции для синтеза комплементарной ДНК (кДНК) проводили с использованием набора реактивов (ООО «Тест ген»), содержащего обратную транскриптазу MMLV и случайные гексануклеотидные праймеры, со-

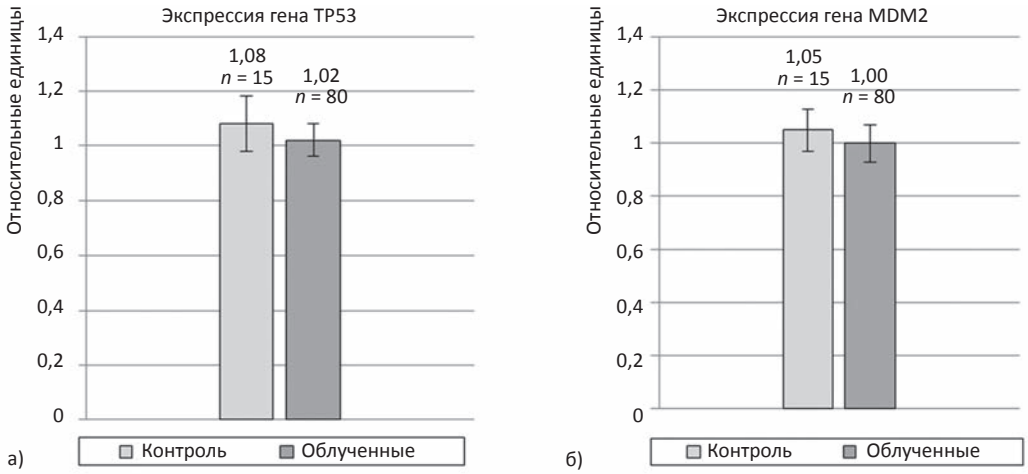


Рис. 1. Уровни транскрипционной активности генов TP53 (а) и MDM2 (б) в клетках периферической крови у облученных лиц и группы контроля

гласно протоколу фирмы производителя. Полученные образцы кДНК использовали в качестве матрицы для проведения ПЦР в реальном времени. Для анализа уровня экспрессии генов TP53 и MDM2 применяли метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР). Амплификацию исследуемых генов проводили на амплификаторе Real-time CFX96 (Bio-Rad, США) в объеме 20 мкл, содержащем готовую реакционную смесь для ПЦР, кДНК, а также специфические праймеры (ООО «Тест-ген», Россия). Для каждой тест-системы была определена эффективность путем построения калибровочной кривой.

Данные анализировали с использованием метода порогового значения цикла сравнения (Ct) с нормализацией по экспрессии гена «домашнего хозяйства» COMT в каждом образце. Для оценки уровня экспрессии исследуемых генов использовали метод ΔΔCt. Анализ результатов осуществляли с использованием статистической программы Past. Для оценки значимости различий в группах применялся непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования уровней транскрипционной активности генов TP53 и MDM2 у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, представлены на рис. 1.

В ходе анализа не было получено статистически значимых различий между исследуемыми группами, однако была отмечена тенденция к снижению транскрипционной активности генов в группе облученных лиц. Корреляционный анализ показал слабую отрицательную зависимость для этих генов не только от величины накопленной дозы, но и от возраста исследуемых лиц.

Для того чтобы проследить влияние дозы облучения на профиль транскрипционной активности исследуемых генов, было сформировано три дозовых подгруппы: подгруппа людей с дозами менее 1 Гр, с дозами от 1 до 2 Гр, а также лица с накопленный дозами более 2 Гр. Результаты представлены на рис. 2.

В случаях с геном TP53 не было выявлено значимых различий в активности этого гена у представленных дозовых подгрупп, однако прослеживалась тенден-

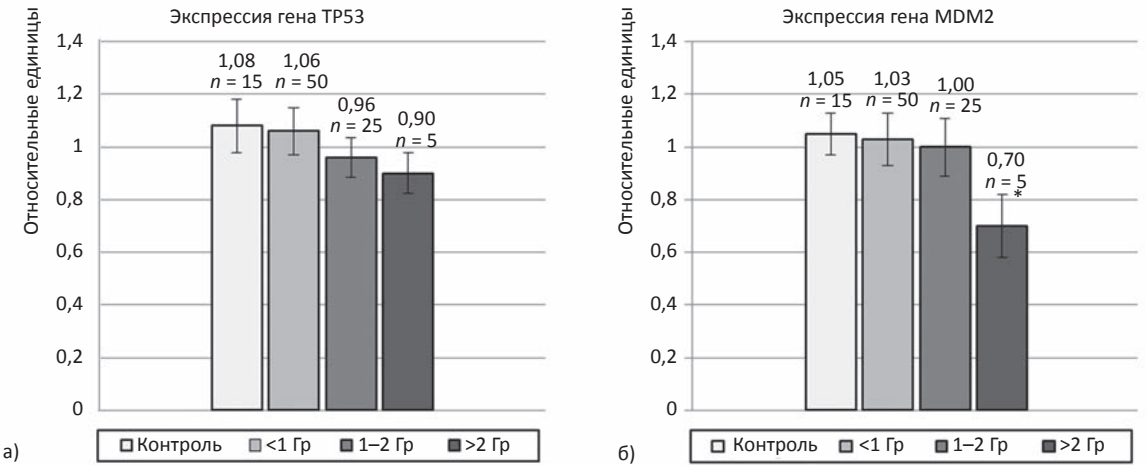


Рис. 2. Транскрипционная активность генов TP53 (а) и MDM2 (б) в клетках периферической крови у лиц с разными накопленными дозами. *– достоверное различие ($p < 0,05$) от контрольной группы, а также облученных лиц с дозами облучения более 2 Гр для гена MDM2 по критерию Манна–Уитни для двух независимых выборок

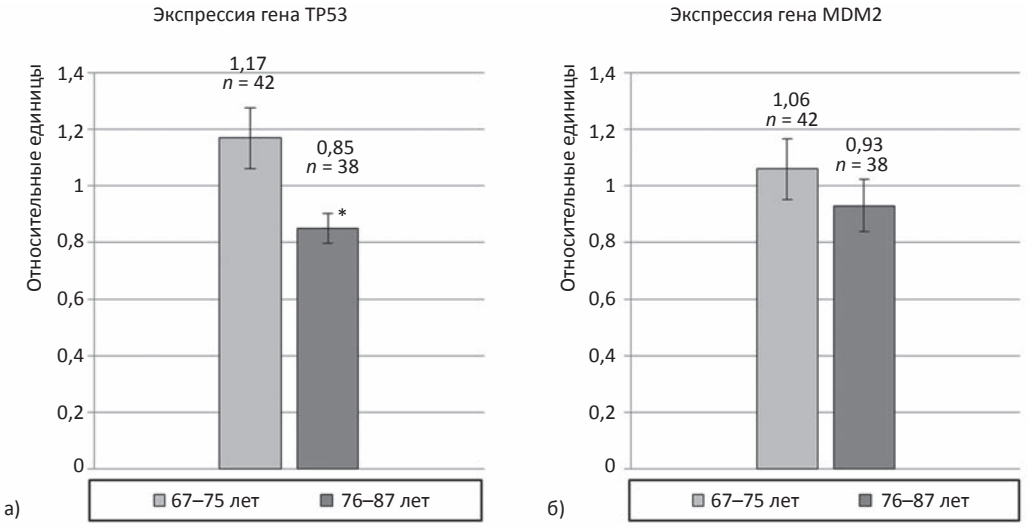


Рис. 3. Транскрипционная активность генов TP53 (а) и MDM2 (б) в клетках периферической крови в двух возрастных подгруппах, *– достоверное различие ($p < 0,05$) подгруппы 76–78 лет от подгруппы возрастом 67–75 лет для гена TP53 по критерию Манна–Уитни

ция к снижению профиля с увеличением дозы. В то же время уровень экспрессии гена MDM2 у лиц с дозами более 2 Гр существенно отличался от групп лиц с более низкими дозами ($p = 0,044$) – рис. 2.

Разделив группу облученных лиц на две подгруппы с возрастными диапазонами 67–75 лет (средний возраст 70,5 лет) и 76–87 лет (средний возраст 78,6 лет) оценили связь между возрастом пациентов и вариацией активности исследуемых генов – рис. 3. В группе лиц, чей средний возраст приближался к 80 годам, было отмечено значимое снижение активности гена TP53 по сравнению с более молодой возрастной группой ($p = 0,02$).

С целью исследования факторов нерадиационной природы была произведена оценка уровней активности генов по половому, этническому и возрастному показателям, а также был исследован фактор влияния курения у исследуемых групп лиц.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что мужчины ($n = 35$) и женщины ($n = 60$) не отличаются по активности генов TP53 и MDM как в группе сравнения, так и в группе облученных лиц. Аналогичный вывод можно сделать, разделив исследуемую группу по этническому составу: профиль активности генов среди облученных лиц славянской ($n = 47$) и татарской-и-башкирской ($n = 33$) национальностей составил соответственно 1,02 ± 0,08 и 1,03 ± 0,10 для TP53 и 1,01 ± 0,09 и 1,01 ± 0,11 для MDM2 соответственно.

При исследовании влияния фактора курения были получены данные, которые показывают одинаковый профиль активности генов как у некурящих, так и у курящих лиц, входящих в группу исследования – табл. 2.

Ионизирующее излучение является генотоксическим и канцерогенным фактором. Изучение экспрессии генов спустя 60–70 лет после начала хронического облучения, т.е. при реализации отдаленных эффектов,

Таблица 1

Транскрипционная активность генов TP53 и MDM2 у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в зависимости от пола и этнической принадлежности

	Относительная экспрессия гена TP53		Относительная экспрессия гена MDM2	
	Контроль (*n*)	Облученные (*n*)	Контроль (*n*)	Облученные (*n*)
Общая группа *n* = 95	1,08 ± 0,10 (15)	1,02 ± 0,06 (80)	1,05 ± 0,08 (15)	1,00 ± 0,07 (80)
Мужчины *n* = 35	1,12 ± 0,17 (5)	1,00 ± 0,10 (30)	1,05 ± 0,14 (5)	1,02 ± 0,08 (30)
Женщины *n* = 60	1,08 ± 0,13 (10)	1,00 ± 0,11 (50)	1,04 ± 0,10 (10)	1,00 ± 0,09 (50)
Русские *n* = 54	1,09 ± 0,14 (7)	1,02 ± 0,08 (47)	1,02 ± 0,12 (7)	1,01 ± 0,09 (47)
Татары и башкиры *n* = 41	1,02 ± 0,12 (8)	1,03 ± 0,10 (33)	1,03 ± 0,12 (8)	1,01 ± 0,11 (33)

Таблица 2

Транскрипционная активность генов TP53 и MDM2 в зависимости от фактора курения

Наименование гена	Некурящие *n* = 56	Курящие *n* = 24
TP53	1,05 ± 0,07	1,03 ± 0,11
MDM2	1,02 ± 0,08	1,03 ± 0,12

имеет практическое значение для понимания механизмов действия ионизирующего излучения.

В ходе исследования не было обнаружено достоверных различий при изучении транскрипционной активности генов у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, однако была отмечена тенденция к снижению активности генов в группе облученных лиц. Анализ в дозовых подгруппах позволил отметить снижение транскрипционной активности генов TP53 и MDM2 с увеличением поглощённой дозы.

Механизм такого эффекта может быть связан с гиперметилированием CpG-динуклеотидов в CpG-островках протоморов исследуемых генов. Присоединение метильной группы к азотистым основаниям является одним из основных механизмов транскрипционной инактивации генов. В ряде исследовательских работ было установлено, что ионизирующее излучение может индуцировать эпигенетические модификации, причем была показана их сохранность в организме на протяжении длительного периода времени. Так, в группе облученных работников ПО «Маяк» доля лиц с гиперметилированием CpG-остравков промоторов ряда генов, в том числе TP53, статистически значимо превышала показатели по сравнению с необлученными лицами [19].

Помимо дозовой зависимости была выявлена возрастная динамика изменения экспрессии генов. Доказано, что профиль экспрессии ряда генов с возрастом претерпевает изменения. Хоть эта зависимость и оказывает незначительное влияние на отдельные гены, она широко распространена во всем транскриптоме [20]. Отметим, что выборка людей, принимавших участие в исследовании, была исключительно пожилого и старческого возраста. Изменение экспрессии генов, ассоциированных со старением, вероятнее всего, также можно связать с развитием у людей патологических состояний. Напомним, что в исследование не были включены лица, в анамнезе болезни которых был факт наличия аутоиммунных, онкологических, и хронических воспалительных заболеваний в фазе обострения. Однако большинство пациентов имело заболевания сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространёнными у лиц данной возрастной категории [21]. Не исключено, что выраженная тенденция к снижению экспрессии генов TP53 и MDM2 у лиц старческого возраста указывает на наличие у них в анамнезе заболеваний этой системы.

Нельзя исключать и влияние других факторов, сопровождающих человека на протяжении всей его жизни (профессиональная вредность, характер питания, вредные привычки и др.). Результаты многих исследований показывают связь онкологических заболеваний с курением. Являясь канцерогенным фактором, курение ассоциировано с развитием у человека ряда онкологических заболеваний. Показано также, что курящие женщины более уязвимы к возникновению рака, нежели курящие мужчины [22]. Молекулярный механизм развития злокачественных опухолей, вызванный табакокурением, до сих остается неизвестным, однако можно предположить, что причина таких эффектов стоит в дисбалансе работы протоонкогенов и генов онкосупрессоров, а также генов, контролирующих иммунный надзор. В нашем исследовании мы не обнаружили различий в профилях экспрессии генов TP53 и MDM2 среди курящих и некурящих лиц.

Выводы

1. Не было получено достоверных различий при изучении транскрипционной активности генов TP53 и MDM2 у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, однако была отмечена тенденция к снижению активности генов в группе облученных лиц.

2. При сравнении групп с разными накопленными дозами было показано снижение транскрипционной активности исследуемых генов у людей, чьи накопленные дозы находились в диапазоне 2 Гр и более, по сравнению с лицами, чьи накопленные дозы были значительно меньше.

3. При изучении возрастных особенностей активности исследуемых генов была обнаружена тенденция к снижению транскрипционной активности гена MDM2, отмечено статистически значимое снижение уровня экспрессии гена TP53 с возрастом пациентов.

4. Не было отмечено различий в показателях транскрипционной активности генов между мужчинами и женщинами, а также среди облученных лиц славянской и татарской-и-башкирской национальностей. Изучение влияние фактора курения также не показало различий в профиле активности исследуемых генов как у некурящих, так и у курящих лиц из группы исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Napoli M., Flores E.R. The p53 family orchestrates the regulation of metabolism: physiological regulation and implications for cancer therapy // Brit. J. Cancer. 2017. Vol. 116. № 2. P. 149–155. DOI: 10.1038/bjc.2016.384.
2. Kruiswijk F., Labuschagne C.F., Vousden K.H. P53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2015. Vol. 16. № 7. P. 393–405. DOI: 10.1038/nrm4007.
3. Ryan K.M., Phillips A.C., Vousden K.H. Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein // Curr. Opin. Cell. Biol. 2001. Vol. 13. № 3. P. 332–337.
4. Banin S., Moyal L., Shieh S., et al. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage // Science. 1998. Vol. 281. № 5383. P. 1674–1677.
5. Leroy B., Anderson M., Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade // Hum. Mutat. 2014. Vol. 35. № 6. P. 672–688. DOI: 10.1002/humu.22552.
6. Zerdoumi Y., Aury-Landas J., Bonaïti-Pellie C. et al. Drastic effect of germline TP53 missense mutations in Li-Fraumeni patients // Hum. Mutat. 2013. Vol. 34. № 3. P. 453–461. DOI: 10.1002/humu.22254.
7. Moll U.M., Petrenko O. The MDM2-p53 Interaction // Mol. Cancer Res. 2003. Vol. 1. № 14. P. 1001–1008.
8. Ebrahim M., Mulay S.R., Anders H.J. et al. MDM2 beyond cancer: podoptosis, development, inflammation, and tissue regeneration // Histol. Histopathol. 2015. Vol. 30. № 11. P. 1271–1282. DOI: 10.14670/HH-11-636.
9. Park H.S., Park J.M., Park S. et al. Subcellular localization of MDM2 expression and prognosis of breast cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 19. № 5. P. 842–851. DOI: 10.1007/s10147-013-0639-1.
10. Borradaile N.M., Pickering J.G. NAD(+), sirtuins, and cardiovascular disease // Curr. Pharm. Des. 2009. Vol. 15. № 1. P. 110–117.
11. Sano M., Minamino T., Toko H. et al. P53-induced inhibition of hif-1causes cardiac dysfunction during pressure overload //

Nature. 2007. Vol. 446. № 7134. P. 444–448. DOI: 10.1038/nature05602.
12. Batchelor E., Mock CS., Bhan I. et al. Recurrent Initiation: A Mechanism for Triggering p53 Pulses in Response to DNA Damage // Mol. Cell. 2008. Vol. 30. № 3. P. 277-289. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.03.016.
13. Bunz F., Dutriaux A., Lengauer C. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage // Science. 1998. Vol. 282. № 5393. P. 1497–1501.
14. Ding L.H., Shingyoji M., Chen F. et al. Gene expression profiles of normal human fibroblasts after exposure to ionizing radiation: A comparative study of low and high doses // Radiat. Res. 2005. Vol. 164. № 1. P. 17–26.
15. Велегжанинов И.О., Шадрин Д.М., Пылина Я.И. и соавт. Качественные отличия реакции нормальных фибробластов человека на воздействие ионизирующего излучения в малых и высоких дозах // Тр. междунар. конф. «Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение среды». – Сыктывкар. 2014. С. 31–35.
16. Zhao R., Gish K., Murphy M. Analysis of p53-regulated gene expression patterns using oligonucleotide arrays // Genes. Dev. 2000. Vol. 14. № 8. P. 981–993.
17. Morandi E., Severini C., Quercioli D. et al. Gene expression changes in medical workers exposed to radiation // Radiat. Res. 2009. Vol. 172. № 4. P. 500–508. DOI: 10.1667/RR1545.1.
18. Шуленина Л.В., Галстян И.А., Надеждина Н.М. и соавт. Экспрессия зрелых микроРНК, участвующих в функционировании p53-зависимой системы сохранения стабильности генома, у лиц, облученных в клинически значимых дозах // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 4. С. 749–753.
19. Кузьмина Н.С., Лаптева Н.Ш., Русинова Г.Г. и соавт. Гиперметилирование промоторов генов в лейкоцитах крови человека в отдаленный период после перенесенного радиационного воздействия // Радиационная биология. 2017. Т. 57. № 4. С. 341–356.
20. Jones M.J., Goodman S.J., Kobor M.S. DNA methylation and healthy human aging // Aging Cell. 2015. Vol. 14. № 6. P. 924-932. DOI: 10.1111/acel.12349.
21. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35. № 42. P. 2950–2959. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299.
22. Paul S., Amundson S.A. Differential Effect of Active Smoking on Gene Expression in Male and Female Smokers // J. Carcinog. Mutagen. 2014. Vol. 5 (6). DOI: 10.4172/2157-2518.1000198.

Для цитирования: Никифоров В.С., Аклеев А.В. Транскрипционная активность генов TP53 и MDM2 в отдаленный период у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. №4. С. 33–39.
DOI: 10.12737/article_5b83b6185814e7.31842273

DOI: 10.12737/article_5b83b6185814e7.31842273

Transcriptional Activity of TP53 and MDM2 in Chronically Exposed People at Later Time Points

V.S. Nikiforov[1,2], A.V. Akleyev[1,2]

1. Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia. E-mail: nikiforovx@mail.ru
2. Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

V.S. Nikiforov – Postgraduate Student, Junior Researcher;
A.V. Akleyev – Dr. Sci. Med., Prof., Director, Urals Research Center for Radiation Medicine

Abstract

Purpose: To study the levels of transcriptional activity of TP53 and MDM2 genes in the residents of the Techa riverside villages chronically exposed at a wide dose range.

Material and methods: transcriptional activity of TP53 and MDM2 genes was assessed in 95 persons. The main study group included 80 people exposed to combined external and internal radiation (peripheral blood samples were taken 60–70 years after the beginning of chronic radiation exposure), mean accumulated dose to red bone marrow was 0.86 ± 0.08 Gy (doses varied in the range 0.1–3.65 Gy). The control group consisted of 15 people living in similar socio-economic conditions in the Southern Urals; the accumulated doses to red bone marrow did not exceed 0.07 Gy. Gene transcription activity profile was studied with real-time PCR assay. The data were analyzed using a comparative CT method with normalization to the "housekeeping" gene transcription in each sample. Statistical analysis was performed using the software PAST.

Results and conclusion: In the course of the analysis we did not receive statistically significant differences between the study groups, but there was a tendency to a decrease in gene transcription in the group of exposed persons. The correlation analysis showed a weak negative dependence for TP53 and MDM2 genes, and this dependence was characterized not only by the accumulated dose value but was also associated with the age of the individuals under study. A tendency to a decrease in the transcription activity of the genes under study was noted when studying the effect of the dose. Statistically significant differences were shown for MDM2 gene in the group of individuals whose accumulated doses exceeded 2 Gy ($p = 0.044$). The analysis of age-peculiarities on gene transcription revealed a statistically significant decrease in TP53 gene transcription with increasing age of patients ($p = 0.02$). Non-radiation factors including smoking were also studied. The levels of gene transcription were compared between men and women of 2 main ethnicities (Bashkirs/Tartars and Slavs). Results of the study showed that neither sex nor ethnicity had any effect on the levels of TP53 and MDM2 gene transcription in the study groups. The effect of smoking on the activity of the genes under study was negligible.

Key words: *chronic irradiation, gene expression, TP53, MDM2, low doses, radiobiological response*

REFERENCES

1. Napoli M, Flores ER. The p53 family orchestrates the regulation of metabolism: physiological regulation and implications for cancer therapy. Br J Cancer. 2017;116(2):149-55. DOI: 10.1038/bjc.2016.384.
2. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. P53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill. Nat Rev Mol Cell Biol. 2015;16(7):393-405. DOI: 10.1038/nrm4007.
3. Ryan KM, Phillips AC, Vousden KH. Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. Curr Opin Cell Biol. 2001;13(3):332-7.
4. Banin S, Moyal L, Shieh S, et al. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. Science. 1998;281(5383):1674-7.

5. Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. Hum Mutat. 2014;35(6):672-88. DOI: 10.1002/humu.22552.
6. Zerdoumi Y, Aury-Landas J, Bonaïti-Pellie C, et al. Drastic effect of germline TP53 missense mutations in Li-Fraumeni patients. Hum Mutat. 2013;34(3):453-61. DOI: 10.1002/humu.22254.
7. Moll UM, Petrenko O. The MDM2-p53 Interaction. Mol Cancer Res. 2003;1(14):1001-8.
8. Ebrahim M, Mulay SR, Anders HJ, et al. MDM2 beyond cancer: podoptosis, development, inflammation, and tissue regeneration. Histol Histopathol. 2015;30(11):1271-82. DOI: 10.14670/HH-11-636.
9. Park HS, Park JM, Park S. et al. Subcellular localization of MDM2 expression and prognosis of breast cancer. Int J Clin Oncol. 2014;19(5):842-51. DOI: 10.1007/s10147-013-0639-1.
10. Borradaile NM, Pickering JG. NAD(+), sirtuins, and cardiovascular disease. Curr Pharm Des. 2009;15(1):110-7.
11. Sano M, Minamino T, Toko H, et al. P53-induced inhibition of hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. Nature. 2007;446(7134):444-8. DOI: 10.1038/nature05602. PMID: 17334357.
12. Batchelor E, Mock CS, Bhan I. et al. Recurrent Initiation: A Mechanism for Triggering p53 Pulses in Response to DNA Damage. Mol Cell. 2008;30(3):277-89. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.03.016.
13. Bunz F, Dutriaux A, Lengauer C. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. Science. 1998;282(5393):1497-501.
14. Ding LH, Shingyoji M, Chen F, et al. Gene expression profiles of normal human fibroblasts after exposure to ionizing radiation: A comparative study of low and high doses. J Radiat Res. 2005;164(1):17-26.
15.. Velegzhaninov IO, Shchadrin DM, Pylina AV, et al. Qualitative differences in reaction of normal human fibroblasts to radiation exposure at high and low doses. The third international conference «Biology effects of low doses of ionizing radiation and radioactive pollution on the environment». Syktyvkar; 2014. p. 31-35. Russian.
16. Zhao R, Gish K, Murphy M. Analysis of p53-regulated gene expression patterns using oligonucleotide arrays. Genes Dev. 2000;14(8):981-93.
17. Morandi E, Severini C, Quercioli D, et al. Gene expression changes in medical workers exposed to radiation. J Radiat Res. 2009;172(4):500-8. DOI: 10.1667/RR1545.1.
18. Shchulenina LV, Galstyan IA, Nadezhina NM, et al. Expression of mature micro-RNA involved in the functioning of p53-dependent system of maintaining the genome stability of the individuals exposed to radiation at clinically relevant doses. Saratov Medical Scientific Journal. 2014;10(4):749-53. Russian.
19. Kuzmina NS, Lapteva NSh, Rusinova GG, et al. Hypermethylation of gene promoters in blood leukocytes in human in the long-term period after radiation exposure. Radiation Biology. 2017;57(4):341-56. Russian.
20. Jones MJ, Goodman SJ, Kobor MS. DNA methylation and healthy human aging. Aging Cell. 2015;14(6):924-32. DOI: 10.1111/acel.12349.
21. Nichols M, Townsend N, Scarborough P. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J. 2014;35(42):2950-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299.
22. Paul S, Amundson SA. Differential Effect of Active Smoking on Gene Expression in Male and Female Smokers. J Carcinog Mutagen. 2014;5(6). DOI:10.4172/2157-2518.1000198.

For citation: Nikiforov VS, Akleyev AV. Transcriptional Activity of TP53 and MDM2 in Chronically Exposed People at Later Time Points. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):33-9. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83b6185814e7.31842273

DOI: 10.12737/article_5b83b8dbe7e4e8.68739970

Н.С. Воротынцева[1], И.П. Мошуров[2], М.С. Ганзя[3]

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА ЛИПОМАСТИИ, ГИНЕКОМАСТИИ И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН

1. Курский государственный медицинский университет, Курск
2. Воронежский государственный медицинский университет, Воронеж
3. Воронежский областной клинический онкологический диспансер, Воронеж. E-mail: ganzya.mikhail@mail.ru

Н.С. Воротынцева – д.м.н., проф., зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии; И.П. Мошуров – д.м.н., зав. кафедрой онкологии, главный врач; М.С. Ганзя – врач-рентгенолог

Реферат

Актуальность: С ростом оснащенности клиник современным диагностическим оборудованием увеличивается выявляемость патологии молочной железы у мужчин, следовательно, возникает необходимость определения рентгеновских характеристик некоторых заболеваний мужской молочной железы и, прежде всего, рака молочной железы (РМЖ). Это связано с тем, что в России сохраняется проблема поздней диагностики этого заболевания.

Цель исследования: Определение диагностических возможностей рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) грудной клетки для выявления различной патологии молочной железы у мужчин и определение статистически значимых рентгенологических симптомов для дифференциальной диагностики гинекомастии, липомастии и рака молочной железы.

Материал и методы: Приведены данные РКТ грудной клетки 150 мужчин, проходивших обследование по поводу различных заболеваний в Воронежском областном клиническом диагностическом центре и Курской областной клинической больнице в 2013–2015 гг. Представлены результаты клинико-рентгено-морфологических исследований 31 мужчины с раком молочной железы, проходивших обследование и лечение в Воронежском областном онкологическом диспансере в период с 2010 по 2016 гг.

Результаты: Получены данные о распространенности липомастии и гинекомастии у пациентов, не предъявляющих жалобы на изменения со стороны молочных желез, определены формы гинекомастии у данной группы пациентов. Определены рентгенологические симптомы, позволяющие проводить дифференциальную диагностику между гинекомастией и раком молочной железы.

Выводы: 1. Гинекомастия была выявлена у 68,7 % пациентов, не предъявлявших жалобы на изменения со стороны молочных желез. В 96,1 % случаев гинекомастия была представлена диффузной дендритической формой. Паренхиматозная и узловая формы были редкими формами заболевания и составили соответственно 2,9 % и 1 % от всех случаев данной патологии.

2. Статистически достоверными признаками злокачественного характера новообразования молочной железы у мужчин явились: а) наличие связи опухоли с кожей, ареолой или соском в виде «дорожки» к ним, утолщения кожи, «подтягивания» кожи или соска к образованию или непосредственное прорастание их опухолью; б) прорастание опухолью большой грудной мышцы; в) наличие микрокальцинатов в образовании; г) наличие патологически измененных аксиллярных лимфатических узлов. Выявление перечисленных рентгенологических симптомов требует немедленной консультации онколога.

3. Статистически достоверными признаками доброкачественного характера образования молочной железы у мужчин явились: а) двухстороннее поражение и симметричность изменений в молочных железах; б) включения жировой ткани в образованиях молочных желез. При выявлении гинекомастии необходимо направление пациента на консультацию к урологу, эндокринологу, онкологу.

4. Осведомленность врачей лучевой диагностики о возможности развития рака молочной железы у мужчин и знание симптомов данного заболевания имеет решающее значение для выявления злокачественного новообразования на ранних стадиях развития и, как следствие, более успешного лечения и благоприятного прогноза.

Ключевые слова: *гинекомастия, рак молочной железы, липомастия, дифференциальная диагностика, КТ грудной клетки, мужчины*

Поступила: 12.01.2018. Принята к публикации: 14.06.2018

Введение

В последнее десятилетие значительно выросла оснащенность клиник современным диагностическим оборудованием, в том числе аппаратами ультразвуковой диагностики, маммографами, рентгеновскими компьютерными томографами, что ведет к увеличению случаев диагностики патологии молочных желез у мужчин. Несмотря на то, что оценка состояния мягких тканей грудной клетки входит в обязанности врача-рентгенолога при выполнении рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) данной области, во многих случаях состояние молочных желез у мужчин не описывается врачами даже при наличии в них выраженной патологии. Такая ситуация может быть связана с незнанием патологии молочной железы у мужчин, а также с недооценкой значимости данной патологии для мужского здоровья. По-прежнему высоким остается процент запущенности рака молочной железы (РМЖ) у мужчин. В России только в 25–33 % случаев РМЖ у мужчин выявляется на I–II стадиях заболевания [1, 2]. Это связано со многими факторами, среди которых следует отметить недостаточную осведомленность врачей и пациентов о возможности развития раковой опухоли в молочной железе у мужчины, недостаточное внимание андрологов к состоянию молочных желез и гормонального статуса пациентов в возрасте старше пятидесяти лет, неверное истолкование результатов проведенного ультразвукового и (или) рентгенологического исследования [3–5].

Заболевания молочных желез у мужчин разнообразны, и самыми распространёнными среди них являются гинекомастия и липомастия [6]. К другим доброкачественным поражениям молочной железы у мужчин относятся: липома, аденома, миофибробла-

стома, эпидермальная киста, лейомиома, диабетическая мастопатия. Однако встречаемость данных патологий невысока, а такая патология как фиброаденома, киста молочной железы, фиброзирующий аденоз у мужчин встречаются крайне редко [6, 7].

Липомастия или псевдогинекомастия – состояние, когда увеличение молочной железы у мужчины обусловливается излишним развитием жировой клетчатки без пролиферации фиброзно-железистого комплекса, что должно подтверждаться данными лучевых методов исследования, таких как маммография и УЗИ молочных желез [8, 9]. Липомастия, как правило, сопровождает общее ожирение [10–12].

Классическое определение гинекомастии (ВОЗ): дисгормональный гиперпластический процесс, характеризуемый широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов [4]. Морфологически гинекомастия соответствует фиброаденоматозу у женщин [6, 13]. Большинство авторов отмечают рост заболеваемости гинекомастией, что связывают с постарением населения, ростом уровня эндокринных и онкологических заболеваний, болезней печени, почек, приемом различных лекарственных средств. Так, по данным Andersen J.A. и Gram J.B. [14], при аутопсии 100 взрослых мужчин гинекомастия была выявлена в 55 случаях, а по данным Lapid O. et al [6], основанным на результатах 5113 биопсий, гинекомастия была выявлена в 94,1 % случаев.

Основным патогенетическим звеном в развитии истинной гинекомастии является абсолютная или относительная гиперэстрогения. У взрослых мужчин молярное соотношение тестостерон/эстрадиол в плазме относительно постоянно и равно примерно 300/1 [8–10, 15]. Отклонение от этой величины в сторону снижения уровня андрогенов или повышения содержания эстрогенов может стимулировать пролиферацию ранее неактивной ткани молочной железы и привести к развитию гинекомастии. Пролактин стимулирует лактацию, но в развитии ткани молочных желез играет второстепенную роль. В то же время, длительно существующая гиперпролактинемия приводит к развитию эндокринного гипогонадизма у мужчин, гинекомастии и галакторее [12]. Основные заболевания и состояния, приводящие к развитию гинекомастии, представлены в табл. 1. Приведенная таблица основана на результатах работ Р.А. Манушаровой и Э.И. Черкезовой [15], J.D. Bowman и H.Kim, J.J. [16].

Кроме того, учитывая ведущую роль нервной системы в регуляции деятельности гипофиза, считают, что психологический стресс может быть причиной развития гинекомастии у каждого второго больного, у которого не удаётся выявить органическую патологию [8]. Из приведенных данных следует, что гинекомастию необходимо рассматривать скорее не как самостоятельное заболевание, а как маркер, сигнализирующий о нарушении нейроэндокринного равновесия в организме.

Диагностика гинекомастии базируется на клинических и лабораторных данных, результатах рентгеноультразвукового и морфологического исследования. Пациенты или не отмечают жалоб, или указывают на увеличение и болезненное нагрубание молочных желез, которые могут носить одно- или двухсторонний характер.

При опросе пациента, страдающего гинекомастией, уточняется наличие системных заболеваний, выясняется онкологический и лекарственный анамнез пациента. При осмотре оценивается физическое развитие пациента, развитие вторичных половых признаков, наличие симптомов, позволяющих заподозрить системные заболевания эндокринных и внутренних органов, осматриваются тестикулы, предстательная железа (perrectum). Обращает на себя внимание увеличение молочных желез, изменение их формы, изменения со стороны ареолы соска. При пальпации железистая ткань определяется в виде различного вида уплотнений (дольчатых, тяжистых, мелкозернистых, бляшкообразных).

Таблица 1

Основные состояния и заболевания, приводящие к развитию гинекомастии

Физиологическая гинекомастия	Гинекомастия новорожденных; подростковая гинекомастия; старческая гинекомастия
Патологическая гинекомастия	Идиопатическая гинекомастия; персистирующая подростковая гинекомастия; семейная гинекомастия (без видимой причины)
Заболевания с эндокринной основой	Синдром Клайнфельтера; XX-мужчины; истинный гермафродитизм; синдром Калманна; идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм; гиперпролактинемия; гипертиреоз; тиреотоксикоз; врожденная дисфункция коры надпочечников; адреномиелонейропатия; синдром Рейфенштейна; синдром Морриса; синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля; синдром Прадера–Вилли; сцепленная основой с Х-хромосомой спинальная и бульбарная атрофия мышц (болезнь Кеннеди); миотоническая дистрофия; промежностно-мошоночная гипоспадия с псевдовлагалищем; повышенная ароматазная активность в периферических тканях; недостаточность 17-кетостероидредуктазы; недостаточность 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы
Гормонально-активные опухоли	Злокачественные опухоли яичек; опухоли яичек из клеток Лейдига/Сертоли; продуцирующая ароматазу опухоль яичек при синдроме Пейтца–Егерса; опухоли коры надпочечников; эктопическая продукция ХГЧ злокачественными опухолями (чаще всего легких, печени, почек)
Недостаточность андрогенов	Инфекционный орхит; гранулематозный орхит; врожденная анорхия; орхидэктомия; андрогенная депривация
Системные расстройства	Болезни печени, почек; голодание; прибавка веса после периода голодания
Гинекомастия, обусловленная приемом лекарственных препаратов	Бикалутамид, флутамид, финастерид, дутастерид, спиронолактон, саквинавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, лопинавир, ставудин, зидовудин, ламивудин, фенотрин, эстрогены, преднизолон, циметидин и др.

Однако зачастую без инструментальных методов исследования невозможно установить факт наличия гинекомастии, либо провести дифференциальную диагностику между истинной и ложной гинекомастией. В перечень определяемых гормонов входят гормоны щитовидной железы (T_3, cT_4, тиреотропный гормон), пролактин, эстрадиол, тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирущий гормон, кортизол (в различных сочетаниях и модификациях) [8, 9, 17]. Кроме того, рекомендуется определение таких онкомаркеров, как: β-хорионический гонадотропин человека, α-фетопротеин, простатспецифический антиген [9, 12].

Основными методами лучевой диагностики гинекомастии являются маммография и УЗИ молочных желез. Классификация гинекомастии базируется на лучевой картине заболевания, и соответственно рентгенологическим данным выделяют узловую, дендритическую и диффузную железистую формы [7–9, 17].

Наиболее грозной патологией мужской молочной железы является рак. Это относительно редкая онкологическая патология. По данным различных авторов, на мужчин приходится от 0,6 % до 1 % от всех заболеваний РМЖ. В то же время смертность от данной патологии у мужчин составляет 0,3 % среди всех онкологических заболеваний, что достаточно много для такого редкого заболевания [1, 2, 4, 5]. РМЖ мужчин протекает более агрессивно по сравнению с женщинами. Из-за небольшого размера железы опухоль относительно быстро прорастает кожу и грудную мышцу, а активная работа грудной мышцы обусловливает быстрое метастазирование в региональные лимфатические узлы. Как правило, РМЖ у мужчин выявляется на более поздней стадии, чем у женщин. В то же время при одинаковой стадии заболевания прогноз у мужчин и женщин существенно не отличается [18–20]. По данным литературы, возраст пациентов, страдающих этим заболеванием, несколько выше, чем у женщин – шестой-седьмой десяток лет жизни. В то же время имеются сообщения о РМЖ у пациентов от 5 лет и старше 90 лет [18, 19].

Клиническими признаками РМЖ являются асимметрия молочных желез, ареол и сосков, наличие деформации и втяжение кожи и соска при подъеме руки. Пальпаторно опухоль обычно хрящевой плотности с неровной, часто бугристой поверхностью, малоподвижная, в запущенных случаях – с изъязвлением. Кожа и ареола над опухолью утолщены, возможны сморщивание кожи, втяжение кожи над опухолью или симптом «лимонной корки». Метастазирование РМЖ приводит к увеличению пораженных подмышечных и подключичных лимфатических узлов как на стороне поражения, так и на контралатеральной стороне [1, 2, 21, 22].

Наилучшие показатели информативности при изучении молочной железы мужчин методами лучевой диагностики имеет комплекс методов, включающий маммографию и УЗИ [3, 5, 7, 8].

Точность маммографии зависит от развития жировой клетчатки молочных желез и снижается при оценке так называемых «рентгенологически плотных», состоящих из железистой ткани, желез. Выполнение маммографии у мужчин может быть затрудненно или невозможно из-за недостаточного развития подкожной жировой клетчатки, воронкообразной деформации грудной клетки, при наличии больших размеров распадающейся опухоли.

При УЗИ молочных желез в дополнение к В-режиму на современных ультразвуковых аппаратах используют метод спектральной доплерографии с цветовым картированием кровотока, который позволяет оценить васкуляризацию новообразования. Преимуществами УЗИ в обследовании молочных желез у мужчин являются: возможность обследования молочных желез у астеников; отсутствие противопоказаний и лучевой (радиационной) нагрузки; возможность многократного использования метода для динамического наблюдения; возможность исследования регионарных лимфатических узлов в случае подозрения на малигнизацию; возможность навигации при выполнении биопсии [3, 8].

В случаях, когда выполнение маммографии затруднено или невозможно, в дополнение к УЗИ молочных желез возможно выполнение РКТ грудной клетки. РКТ в сравнении с рентгеновской маммографией позволяет точнее оценить структуру молочной железы, состояние кожи и ареолы, грудные мышцы, регионарные и внутригрудные лимфатические узлы, лучше визуализировать опухоль на фоне выраженной гинекомастии. Кроме того, РКТ грудной клетки, выполненная с целью диагностики любой патологии органов грудной полости, позволяет проводить оценку состояния молочных желез и выявить изменения еще до появления клинических симптомов заболевания [1, 7, 23, 24].

Завершающим этапом диагностики заболеваний молочной железы является выполнение биопсии с последующим морфологическим исследованием.

Цель работы – выявление особенностей РКТ-картины рака молочной железы у мужчин, а также определение возможности дифференциальной диагностики РМЖ и гинекомастии.

Материал и методы

С целью определения частоты встречаемости патологии мужской молочной железы, выявляемой при РКТ органов грудной клетки, нами был проведен анализ результатов исследований 150 мужчин, выполненных по различным показаниям в Курской областной клинической больнице с декабря 2013 по май 2014 г. и в Воронежском областном клиническом диагностическом центре с января по март 2015 г. Данные пациенты составили I группу наблюдения. Возраст обследованных пациентов был от 17 до 87 лет, средний возраст – 55,7 ± 19,3 лет, распределение по возрастным группам приведено в табл. 2. Из представленной таблицы видно, что основное количество пациентов составляли мужчины старше 50 лет.

Таблица 2

Распределение пациентов I группы наблюдения по возрастным группам ($n = 150$, $p < 0,01$)

Возрастные группы	< 40 лет		41–50 лет		51–60 лет		61–70 лет		> 70 лет		Итого	
Количество пациентов	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
	27	18	25	16,7	38	25,3	37	24,7	23	15,3	150	100

Таблица 3

Распределение мужчин, страдавших раком молочной железы, по возрастным группам ($n = 31$, $p < 0,01$)

Возрастные группы	51–60 лет		61–70 лет		71–80 лет		>80 лет		Итого	
Количество пациентов	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
	8	25,8	11	35,5	9	29	3	9,7	31	100

Кроме того, был проведен ретроспективный анализ результатов рентгеновских исследований молочных желез 31 пациента, страдающего РМЖ (II группа наблюдений). Данную группу составили пациенты Воронежского областного клинического онкологического диспансера, проходившие обследование и лечение в период с 2010 по 2016 гг. В 13 случаях мужчинам была выполнены РКТ органов грудной клетки, в 4 – ПЭТ/КТ и в 16 случаях – классическая рентгеновская маммография. Возраст пациентов II группы составил от 54 до 90 лет, средний – 67,4 ± 11,5 лет, распределение по возрастным группам приведено в табл. 3. Из представленной таблицы видно, что РМЖ страдают мужчины старше 50 лет, пик выявляемости данного заболевания приходится на седьмое и восьмое десятилетия жизни.

Параметры РКТ-исследования во всех случаях были стандартными: напряжение на трубке 120 кВ, шаг томографа 5 мм, питч 0,688, матрица 512×512, коллимация 16×1,5. При измерении рентгеновской плотности фиброзно-железистого компонента определялись плотность гомогенных участков (без жировых включений) фиброзно-железистой ткани. Область интереса (ROI) выбиралась с использованием сплайнового контура как приблизительно 3/4 – 4/5 площади этого участка, но не менее 10 мм^2. Аналогичным образом определялась рентгеновская плотность ткани опухолей молочной железы. Рентгеновская маммография выполнялась по стандартной методике.

При статистической обработке результатов применялись тесты на нормальность Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса, различия в группах оценивались с помощью t-критерия Стьюдента и критерия согласия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Считается, что в норме фиброзно-железистая ткань в мужской молочной железе определяться не должна. Из 150 пациентов I группы норма была выявлена у 35 (23,3 %) мужчин. В 12 (8 %) случаях была диагностирована липомастия и в 103 (68,7 %) – гинекомастия.

Типичное изображение мужской молочной железы в норме при РКТ представлено на рис. 1. Аксиальный скан проходит через область сосков. В молочных железах в мягкотканом окне отчетливо различаются: кожа (тонкие короткие стрелки) в виде тонкой, толщиной 1–2 мм, гиперденсивной полоски; на коже определяется аналогичной плотности сосок (толстые стрелки); подкожная жировая клетчатка (тонкие длинные стрелки), имеющая характерную плотность от 70 до 100 HU; грудные мышцы (пунктирные стрелки). Фиброзно-железистая ткань в позадисосковых областях отсутствует.

При липомастии (рис. 2) молочные железы были увеличены в размерах за счет гипертрофии подкожной жировой клетчатки. Фиброзно-железистая ткань в позадисосковых областях не определялась.

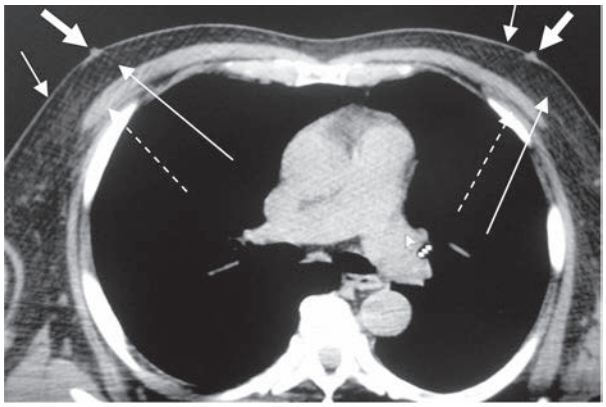


Рис. 1. Пациент Л.С.А., 33 года. Клинический диагноз: саркоидоз 2 ст. РКТ грудной клетки. (Пояснения в тексте)

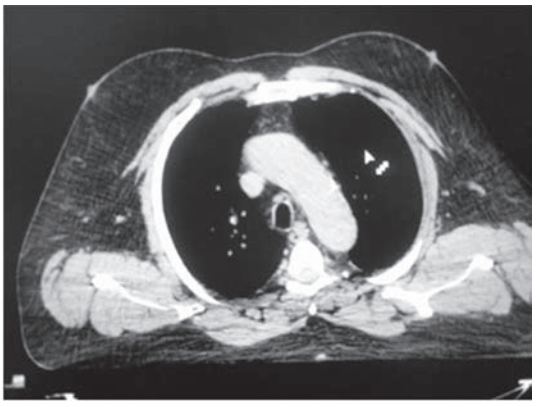


Рис. 2. Пациент Л.С.В., 56 лет. Клинический диагноз: состояние после перенесенной правосторонней пневмонии. РКТ грудной клетки. Липомастия

Таблица 4

Частота встречаемости различных форм гинекомастии, определявшаяся при РКТ грудных клеток (n = 103, p < 0,01)

Выявленная патология молочных желез	*n*	%
Дендритическая гинекомастия	99	96,1
Паренхиматозная гинекомастия	3	2,9
Узловая гинекомастия	1	1
Итого	103	100

У 103 (68,7 %) мужчин были обнаружены признаки гинекомастии. Выявленная патология молочных желез распределялась, как это представлено в табл. 4. Из приведенной таблицы видно, что диффузная дендритическая гинекомастия являлась наиболее частой находкой при выполнении РКТ грудной клетки у мужчин; паренхиматозная и узловая гинекомастия, напротив, были редкими заболеваниями.

В 92 (92,9 %) случаях дендритической гинекомастии развитие железистого компонента в молочных железах было относительно симметричным, а в 7 (7,1 %) наблюдениях гинекомастия носила асимметричный характер. Во всех 3 наблюдавшихся нами случаях паренхиматозной гинекомастии процесс был симметричным. В случае узловой гинекомастии в другой молочной железе наблюдалась дендритическая гинекомастия. Во всех 103 наблюдениях гинекомастии имела место двухсторонняя локализация процесса.

При диффузной дендритической гинекомастии фиброзно-железистая ткань определялась в позади-сосковой области в виде условного конуса, а в аксиальном сечении – в виде треугольника, с вершиной, направленной к соску, с различным сочетанием железистого, фиброзного и жирового компонентов. Передний контур железистого треугольника был относительно четким, ровным или волнистым, задний контур – волнистый или тяжистый (ветвистый). Примеры данного типа представлены на рис. 3 и 4.

При паренхиматозной гинекомастии молочная железа была значительно увеличена, структура ее соответствовала структуре молочной железы женщины фертильного возраста – большую часть железы занимал фиброзно-железистый комплекс размерами более 5 см в основании, с множеством участков включения жировой ткани (рис. 5).

В нашем исследовании был только 1 случай гинекомастии, который мы определили как узловую форму. Для исключения наличия РМЖ пациенту была выполнена биопсия данного узла (рис. 6).

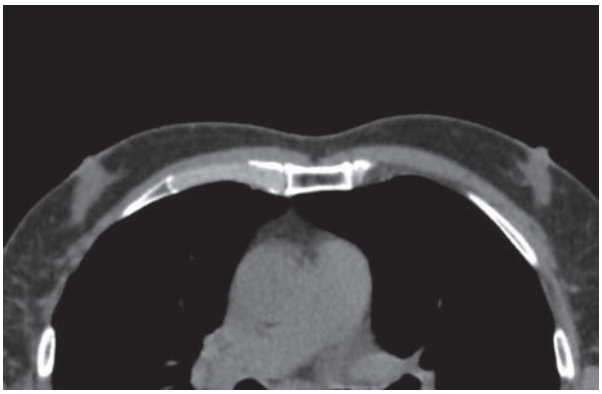


Рис. 3. Пациент Р.И.И., 55 лет. Клинический диагноз: эмфизема, буллы обоих легких. РКТ грудной клетки. Дендритическая гинекомастия с преобладанием железистого компонента

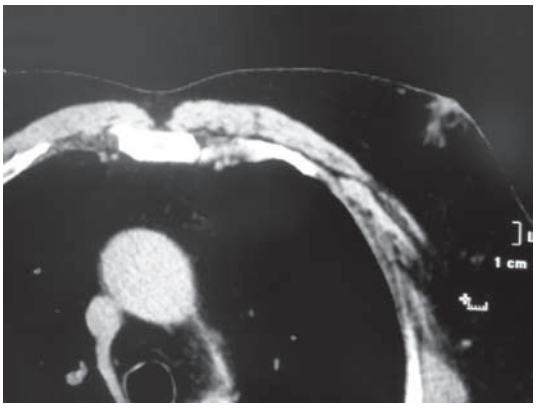


Рис. 4. Пациент М.Г.И., 54 года. Клинический диагноз: диффузный пульмосклероз. РКТ грудной клетки. Дендритическая гинекомастия с преобладанием фиброзного компонента

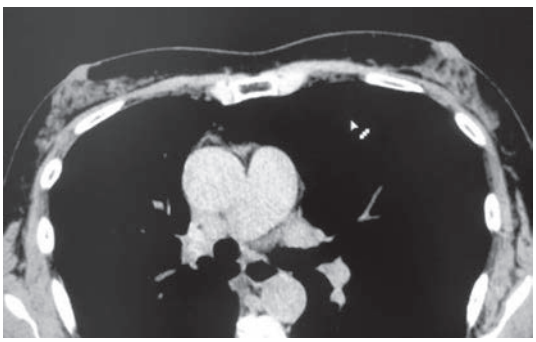


Рис. 5. Пациент Б.А.В., 65 лет. Клинический диагноз: ХОБЛ, бронхиолит. РКТ грудной клетки. Паренхиматозная гинекомастия

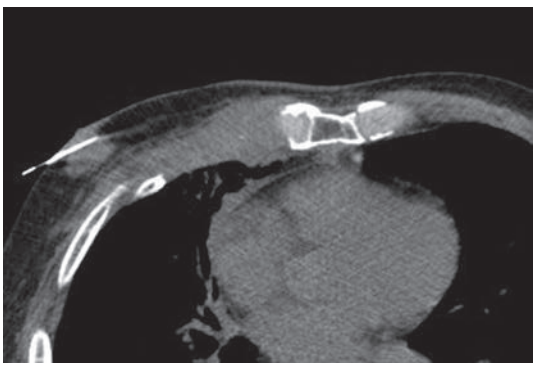


Рис. 6. Пациент Г.М.А., 54 года. Клинический диагноз: травма грудной клетки, перихондрит хрящевых отрезков ребер справа. Узловая гинекомастия правой молочной железы, биопсия под контролем РКТ

Таблица 5

Структура морфологических форм рака молочной железы у пациентов II группы наблюдения ($n = 31$, $p < 0,01$)

N п/п	Форма злокачественной опухоли	*n*	%
1	Инфильтрирующий протоковый рак	25	80,7
2	Муцинозная карцинома	2	6,5
3	Инфильтрирующий дольковый рак	1	3,2
4	Нейроэндокринная карцинома молочной железы	1	3,2
5	Инфильтрирующий протоковый рак в кисте	1	3,2
6	Рак Педжета	1	3,2
	Итого	31	100

Наиболее опасной патологией мужской молочной железы является рак.

По данным отдела статистики Воронежского областного клинического онкологического диспансера, заболеваемость данной патологией в Воронежской области за 2010–2016 гг. составила 1,3 случаев в год на 100 тыс. мужского населения старше 50 лет. Распределение морфологических форм РМЖ у мужчин, выявленного в ходе нашего исследования, приведено в табл. 5. Из представленных данных видно, что наиболее часто определялся инфильтрирующий протоковый рак, что совпадает литературными данными [2, 18, 20].

Рентгенологическая картина РМЖ мужчин (рис. 7–13) в проведенном нами исследовании в основном аналогична таковой у женщин, что согласуется с результатами других авторов [7, 11, 25, 26]. Отличия вызваны относительно небольшими размерами молочных желез у мужчин, что обусловливает быстрое прорастание опухоли в кожу, ареолу и большую грудную мышцу.

Наши исследования показали, что имеется ряд рентгенологических симптомов, позволяющих достоверно диагностировать РМЖ у мужчин. Во всех наблюдавшихся нами случаях РМЖ, в том числе при небольших (1–2 см) опухолях, отмечалась связь опухоли с кожей, ареолой или соском в виде «дорожки» к ним, утолщения, «подтягивания» кожи или соска к опухоли (рис. 9), либо в виде их непосредственного прорастания (рис. 7, 10, 11, 13). Данные признаки можно считать характерными для РМЖ в отличие гинекомастии, при которой кожа молочной железы и ареолы оставались интактными. Кроме того, специфическим для РМЖ признаком можно считать включения ми-

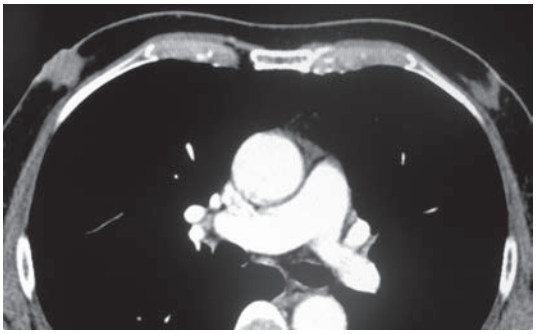


Рис. 7. Пациент Н.А.П., 73 года. Клинический диагноз: рак правой молочной железы $T_4N_1M_0$. РКТ грудной клетки. Опухоль прорастает кожу ареолы. В левой молочной железе – дендритическая гинекомастия

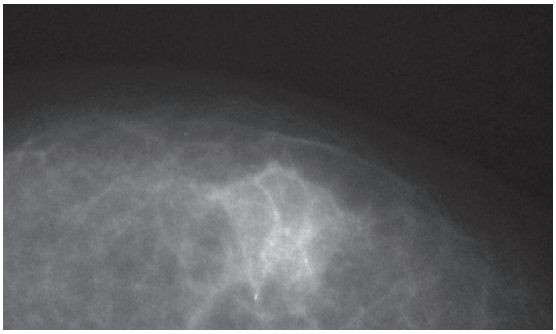


Рис. 8. Пациент М.П.С., 60 лет. Клинический диагноз: рак левой молочной железы $T_2N_1M_0$. Маммография левой молочной железы в краниокаудальной проекции, увеличение. На фоне тени опухоли определяются включения микрокальцинатов

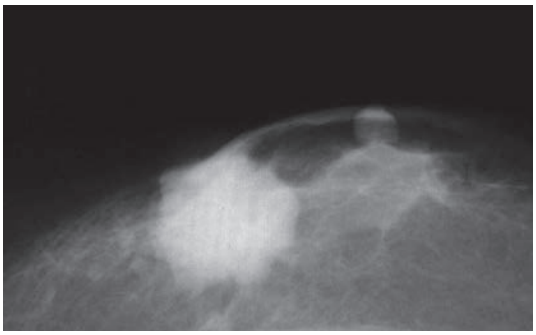


Рис. 9. Пациент Б.А.Н., 55 лет. Клинический диагноз: рак левой молочной железы $T_4N_0M_0$. Маммография левой молочной железы в краниокаудальной проекции, увеличение. Опухоль расположена эксцентрично. Кожа молочной железы «подтянута» к опухоли, утолщена. Отмечаются «дорожка» к соску и «дорожка» к большой грудной мышце. В позади-сосковой области – фиброзно-железистая ткань (дендритическая гинекомастия)

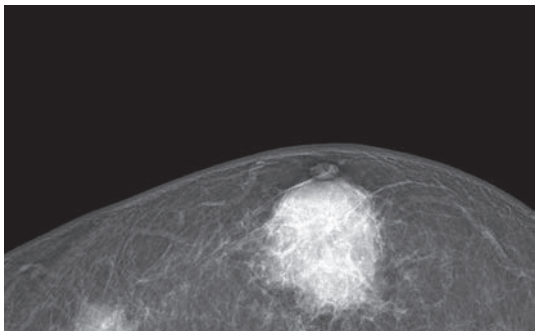


Рис. 10. Пациент С.Ю.А., 72 года. Клинический диагноз: рак левой молочной железы $T_4N_2M_0$. Маммография левой молочной железы в краниокаудальной проекции, увеличение. Мультицентричный рост опухоли

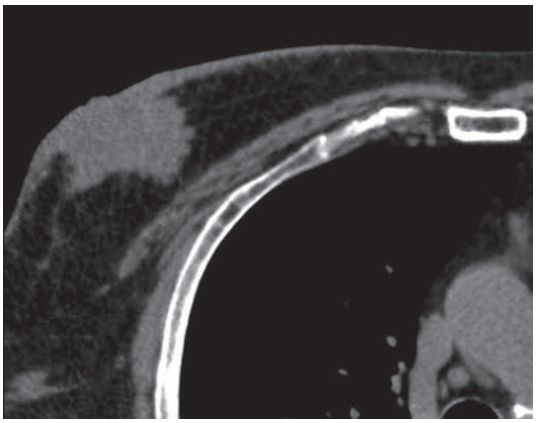


Рис. 11. Пациент С.Ю.А., 72 года. Клинический диагноз: рак правой молочной железы $T_4N_2M_0$. РКТ грудной клетки. Многоузловая опухоль, прорастающая кожу молочной железы

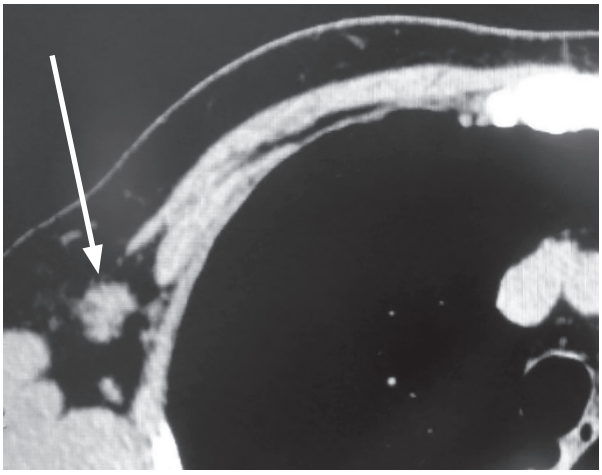


Рис. 12. Пациент Н.А.П., 73 года. Клинический диагноз: рак правой молочной железы $T_4N_1M_0$. РКТ грудной клетки. Метастатически измененный лимфатический узел в правой аксиллярной области (стрелка)

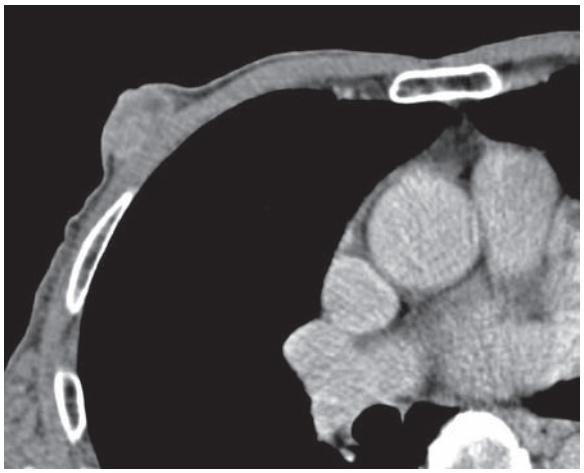


Рис. 13. Пациент С.А.Д., 78 лет. Клинический диагноз: рак правой молочной железы $T_4N_1M_0$. РКТ грудной клетки. Опухоль прорастает кожу, большую грудную мышцу. Отмечается неравномерное накопление опухолью внутривенно введенного контрастного вещества

крокальцинатов в опухоли (рис. 8), многоузловой характер образования (рис. 11), мультицентричный рост (рис. 10) и эксцентричное (без связи с соском) расположение образования (рис. 9). Характерным признаком злокачественности было наличие патологически измененных лимфатических узлов в аксиллярных областях (рис. 12). Одним из признаков инвазивного роста образования молочной железы явилось отсутствие прослойки жировой ткани (ретромаммарной клетчатки) между образованием и большой грудной мышцей (рис. 13). Однако если имелось общее недоразвитие подкожной жировой ткани, то ретромаммарная клетчатка также могла не визуализироваться и при гинекомастии. Измеряемая при нативном РКТ-исследовании рентгенологическая плотность опухолей молочной железы мужчин находилась в пределах от 27,5 HU до 45,7 HU, медиана 36,8 HU, интерквантильный размах 31,1–47,7 HU.

Признаками доброкачественного характера изменений можно считать симметричность изменений в молочных железах, включения жировой ткани в образовании (рис. 3–5). Измеряемая при нативном РКТ-исследовании рентгенологическая плотность гомогенных участков фиброзно-железистого комплекса при гинекомастии находилась в пределах от 7,4 HU до 34,5 HU, среднее – 22,3 ± 6,4 HU.

Мы провели сопоставление рентгенологических симптомов, выявленных при гинекомастии и РМЖ у мужчин. Результаты представлены в табл. 6.

По нашему мнению, мужчинам с выявленными при РКТ грудной клетки изменениями в молочных железах должны выполняться рентгеновская маммография и УЗИ молочных желез для уточнения диагноза и, прежде всего, для исключения злокачественного новообразования. Так, некоторые скиалогические симптомы РМЖ, такие как усиление и деформация тяжевого рисунка вокруг опухоли, «дорожка» к соску и к коже, утолщение кожи над опухолью, лучше воспринимались при маммографии. Также маммография необходима для четкой визуализации микрокальцинатов в опухоли. УЗИ с доплерографией позволяет оценить структуры железы при ее минимальных размерах.

Частота встречаемости гинекомастии в нашем исследовании (68,7 %) выше по сравнению с данными Andersen J.A. и Gram J.B. (55 %) [14], что можно объяснить отмечаемым многими авторами ростом заболеваемости данной патологией. В то же время определяемая нами частота встречаемости гинекомастии ниже, чем в исследованиях Акимова В.Б. и соавт. [3] – 88,2 % и Lapid O. et al. [6] – 94,1 %. Такая разница обусловлена тем, что в наше исследование были включены пациенты, не обращавшиеся непосредственно с жалобами на патологию молочных желез, а проходившие обследование по различным другим показаниям. Кроме того, в нашей работе паренхиматозная гинекомастия выявлена у 3 (2,9 %) мужчин от всех выявленных случаев заболевания, а по данным других авторов [8, 25], частота паренхиматозной гинекомастии составляет около 5–10 % от всех случаев гинекомастии. Эту разницу

Таблица 6

Рентгенологические симптомы дифференциальной диагностики гинекомастии и рака молочной железы ($p < 0,01$)

№ п\п	Рентгенологический симптом	Рак молочной железы ($n = 31$)	Гинекомастия ($n = 103$)
		n (%)	*n* (%)
1	Утолщение кожи над образованием	31 (100)	0
2	Втяжение, деформация соска и ареолы	28 (90,3)	0
3	«Подрастание» к коже молочной железы или ареолы	23 (74,2)	0
4	«Подрастание» к большой грудной мышце	17 (54,8)	0
5	Многоузловой характер образования	13 (41,9)	0
6	Наличие патологически измененных лимфатических узлов в аксиллярных областях	12 (38,7)	0
7	Микрокальцинаты	9 (29)	0
8	Эксцентричное расположение образования	7 (22,6)	0
9	Сосуд, подходящий к образованию	7 (22,6)	0
10	Мультицентричный рост	6 (19,4)	0
11	«Дорожка» к коже	4 (12,9)	0
12	Центральное (в позади-сосковой области) расположение образования	19 (61,3)	103 (100)
13	Наличие прослойки жировой ткани между образованием и большой грудной мышцей	14 (45,2)	96 (93,2)
14	Симметричность изменений в молочных железах	0	95 (92,2)
15	Включения жировой ткани в образовании	0	91 (88,3)

также можно объяснить скрининговым характером нашего исследования. Этим же фактором можно объяснить только один выявленный нами случай узловой гинекомастии.

В литературе существует определенное разночтение в понимании термина «узловая гинекомастия». Часть авторов под узловой гинекомастией понимает процесс в начальный период (первый год) своего развития, когда структурно превалирует железистая ткань [7, 26]. В этот период, как правило, тень железистого треугольника более плотная, в ней отсутствуют участки жировых «просветлений». Далее в новообразовании начинают преобладать фиброзные изменения, в железистом треугольнике появляются участки жировых включений, контуры его становятся ветвистыми. Другие авторы под узловой формой гинекомастии понимают неправильной округлой формы образование, расположенное в позади-сосковой области, со звездчатыми или тяжистыми контурами [8, 11, 25]. Такой вид гинекомастии по данным только лучевых методов исследования сложно дифференцировать с РМЖ, что требует морфологической верификации новообразования. В нашем исследовании при определении типа гинекомастии мы придерживались второй точки зрения.

Некоторые авторы в своих работах указывают, что истинная гинекомастия обязательно нуждается в цитологической верификации [8, 27]. Однако, учитывая широкую распространенность данной патологии, а также характерный вид фиброзно-железистого комплекса в молочной железе при дендритической и паренхиматозной формах заболевания, морфологическая верификация будет излишней. Но абсолютно необходимой является морфологическая верификация в случае обнаружения узлового образования в молочной железе.

Выводы

1. Гинекомастия является частой патологией мужской молочной железы, определявшейся при РКТ грудной клетки у мужчин, не предъявлявших жалобы на патологию со стороны молочных желез, и была выявлена в 68,7 % случаев. Наиболее часто определялась дендритическая гинекомастия – в 96,1 % от всех случаев гинекомастии; паренхиматозная и узловая формы составили 2,9 % и 1 % случаев гинекомастии соответственно.

2. Статистически значимыми признаками злокачественного характера новообразования молочной железы у мужчин явились: а) наличие связи опухоли с кожей, ареолой или соском в виде «дорожки» к ним, утолщения, «подтягивания» кожи или соска к образованию или непосредственное прорастание их опухолью; б) прорастание опухолью большой грудной мышцы; в) наличие микрокальцинатов в образовании; г) наличие патологически измененных аксиллярных лимфатических узлов. Выявленные перечисленные рентгенологические симптомы требуют незамедлительной консультации онколога.

3. Статистически значимыми признаками доброкачественного характера образования молочной железы у мужчин явились: а) двусторонность и симметричность изменений в молочных железах; б) включения жировой ткани в образованиях молочных желез. При выявлении гинекомастии необходимо направление пациента на консультацию к урологу, эндокринологу, онкологу.

4. Осведомленность врачей лучевой диагностики о возможности развития рака молочной железы у мужчин и знание симптомов данного заболевания имеет решающее значение для выявления злокачественного новообразования на ранних стадиях развития и, как следствие, более успешного лечения и благоприятного прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
1. Мошуров И.П. и соавт. Современные взгляды на диагностику рака молочной железы у мужчин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2016. Т. 9. № 4. С. 289–295. DOI: 10.18499/2070-478X-2016-9-4-289-295.
2. Тыщенко Е.В., Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Рак молочной железы у мужчин // Онкология: Журнал им. П.А. Герцена. 2014. № 1. С. 19–23.
3. Акимова В.Б., Акимов Д.В. Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования и рентгеновской маммографии у мужчин с объемной патологией в проекции грудной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. № 3. С. 35–42. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-35-42.
4. Летягин В.П. Рак молочной железы у мужчин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2000. Т. 11. № 4. С. 58–62.
5. Семиглазов В.В. и соавт. Рак молочной железы у мужчин // Фарматека. 2010. № 6. С. 40–45.
6. Lapid O., Jolink F., Maijer S.L. Pathological findings in gynecomastia: analysis of 5113 breasts // Annals of Plastic Surgery. 2015. Vol. 74. № 2. P. 163–166. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182920aed.
7. Glassman L.M. Pathology of the Male Breast [Электронный ресурс] // Radiology Assistant. URL: http://www.radiologyassistant.nl/en/p49a3cce262026#i49b808ac17d53 (дата обращения: 12.06.2017).
8. Акимов Д.В. Ультразвуковое исследование в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения больных с гинекомастией. Дис. канд. мед. наук. – Москва. 2014. 124 с.
9. Cuhaci N. et al. Gynecomastia: Clinical evaluation and management // Indian J. Endocrinol. and Metabolism. 2014. Vol. 18. № 2. P. 150–158. DOI: 10.4103/2230-8210.129104
10. Д.Г. Бельцевич и соавт. Гинекомастия // Эндокринная хирургия. 2012. № 1. С. 18–23.
11. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы : практическое руководство. Под ред. Н.В. Кочергиной. – М.: СТРОМ, 2004. 123 с.
12. Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии // Андрология и генитальная хирургия. 2014. № 3. С. 8–15.
13. Новицкая Т.А. и соавт. Гинекомастия: клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности // Мед. альманах. 2012. № 4 (23). С. 39–41.
14. Andersen J.A., Gram J.B. Male breast at autopsy // Actapathologica, Microbiologica, Etimmunologica Scandinavica. Section A. 1982. Vol. 3. № 90. P. 191–197.
15. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Гинекомастия (патофизиология, клиника, диагностика, лечение) // Мед. совет. 2008. № 7–8. С. 48–52.
16. Bowman J.D., Kim H., Bustamante J.J. Drug-Induced Gynecomastia // Pharmacotherapy. 2012. Vol. 32. P. 1123–1140. DOI: 10.1002/phar.1138.
17. Swerdloff R.S. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment [Электронный ресурс]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279105/ (дата обращения: 03.08.2015).
18. Anderson W.F., Jatoi I., Tse J., Rosenberg P.S. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. P. 232–239. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8162.
19. Cutuli B. et al. Male breast cancer: Evolution of treatment and prognostic factors-Analysis of 489 cases // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2010. Vol. 73. № 3. P. 246–254. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.002.
20. Giordano S.H. Breast carcinoma in men: a population-based study // Cancer. 2004. Vol. 101. P. 51–57. DOI: 10.1002/cncr.20312.
21. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9510. P. 595–604.DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68226-3.
22. Giordano S. H. Breast cancer in men // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. P. 678–687.
23. Терновой С.К., Абдураимов А.Б. Лучевая маммология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 128с.
24. Yamane H. et al. Gynecomastia as a Paraneoplastic Symptom of Choriocarcinoma // Internal Medicine. 2016. Vol. 55. P. 2739–2740. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6878.
25. Островская И.М., Островцев Л.Д., Ефимов О.Ю. Рак молочной железы у мужчин. – М.: Медицина, 1988. 144 с.
26. Jones J. Gynecomastia / J. Jones [Электронный ресурс] // Radiopaedia. URL: http://www.radiopaedia.org/articles/gynaecomastia (дата обращения: 12.06.2017).
27. Davey Y. et al. Fine needle aspiration cytology diagnosis of male breast lesions // Ned. Tijdschr Geneeskd. 2008. Vol. 138. № 13. P. 276–280.

Для цитирования: Воротынцева Н.С., Мошуров И.П., Ганзя М.С. Дифференциальная рентгенодиагностика липомастии, гинекомастии и рака молочной железы у мужчин // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 40–49.

DOI: 10.12737/article_5b83b8dbe7e4e8.68739970

DOI: 10.12737/article_5b83b8dbe7e4e8.68739970

Differential Radiodiagnosis of Pseudogynecomastia, Gynecomastia and Breast Cancer in Men

N.S. Vorotyntseva[1], I.P. Moshurov[2], M.S. Ganzya[3]

1. Kursk State Medical University. Kursk, Russia; 2 .Voronezh State Medical University. Voronezh. Russia; 3 .Voronezh Regional Oncology Hospital. Voronezh, Russia. E-mail: ganzya.mikhail@mail.ru

N.S. Vorotyntseva – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Department; I.P. Moshurov – Dr. Sci. Med., Head of Department, Chief Medical Officer; M.S. Ganzya – Radiologist

Abstract

Background: With the growth in the equipment clinics with modern diagnostic equipment is increasing the detectability of male breast pathology. In this connection there is a need to determine X-ray characteristics of some forms of the male breast pathology especially breast cancer, because in Russia it stills a problem of detecting male breast cancer at early stages.

Purpose: To determine the diagnostic capabilities of chest CT to detect various pathologies of the male breast and to identify the statistically significant radiological symptoms for the differential diagnosis of pseudogynecomastia, gynecomastia and breast cancer.

Material and methods: 150 chest CT of men who were screened and treated for the various diseases in the Voronezh Regional Clinical Diagnostic Center and Kursk Regional Clinical Hospital in 2013–2015. X-ray examinations (13 chest CT, 4 PET-CT and 16 mammography) of 31 male patients with breast cancer who were surgically treated at the Voronezh Regional Oncology Hospital in 2010–2016 are presented.

Results: The obtained data on the prevalence of pseudogynecomastia and gynecomastia in men who have no presenting

complaints about changes in breast. Determined the forms of gynecomastia in this group of patients. Identified radiographic signs that allow a differential diagnosis between gynecomastia and breast cancer.

Conclusions: 1. Gynecomastia is a common pathology of the male breast diagnosed by chest CT, and was diagnosed in 68.7 % of patients, who have no presenting complaints about changes in breast. In 96.1 % of cases, gynecomastia had a dendritic form. Diffuse glandular and nodular were rare forms of the disease and were respectively 2.9 % and 1 % of all cases of this disease.

2. Statistically significant signs of malignant character of breast masses in men were: a) the connection of the tumor with skin, areola or nipple in the form of «track» to them, thickening of the skin, «pulling» of the skin or nipple to neoplasm or their immediate invasion by tumor; b) tumor invasion into the pectoralis major muscle; c) presence of microcalcifications in neoplasm; d) presence of pathologically altered axillary lymph nodes. The determination of these radiological symptoms require immediate consultation of an oncologist.

3. Statistically significant signs of the benign character of breast masses in men were: a) bilateral lesion and the symmetry of the changes in the breasts; b) adipose tissue inclusions in breast masses. When detection gynecomastia it needs the consultation of urologist, endocrinologist, oncologist.

4. Awareness of physicians and radiologists on the possibility of developing breast cancer in men and the knowledge of the symptoms of this disease is crucial to detect male breast cancer at early stages and, as a consequence, more successful treatment and a favorable prognosis.

Key words: *gynecomastia, male breast cancer, pseudogynecomastia, differential diagnostic, chest CT, men*

REFERENCES

1. Moshurov IP, Vorotyntseva NS, Ganzya MS. The modern views of the diagnosis of male breast cancer. Bulletin of experimental and clinical surgery. 2016;9(4):289-95. DOI: 10.18499/2070-478X-2016-9-4-289-295. Russian.
2. Tyshchenko EV, Pak DD, Rasskazova EA. Breast cancer in men. Onkologiya. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2014;(1):19-23. Russian.
3. Akimova VB, Akimov DV. Comparative analysis of ultrasound and X-ray mammography in men with breast pathology. Tumors of Female Reproductive System. 2015;(3):35-42. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-35-42. Russian.
4. Letyagin VP. Breast cancer in men. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2000;11(4):58-62. Russian.
5. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Paltuev RM, Migmanova NS, Shchedrin DE, et al. Breast cancer in men. Pharmateka. 2010;(6):40-5. Russian.
6. Lapid O, Jolink F, Maijer SL. Pathological findings in gynecomastia: analysis of 5113 breasts. Annals of Plastic Surgery. 2015;74(2):163-6. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182920aed.
7. Glassman LM. Pathology of the Male Breast. [Cited 2009 March 15]. Available from: http://www.radiologyassistant.nl/en/p49a3cce262026#i49b808ac17d53.
8. Akimov DV. Ultrasound in the complex diagnosis and assessment of treatment in patients with gynecomastia. Diss. PhD. Moscow; 2014. Russian.
9. Cuhaci N, Polat SB, Evranos B, Ersoy R, Cakir B. Gynecomastia: Clinical evaluation and management. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(2):150-8. DOI: 10.4103/2230-8210.129104.
10. Beltsevich DG, Vanushko VE, Kuznetsov NS, Kats LE. Gynecomastia. Endocrine Surgery. 2012;(1):18-23. Russian.
11. Korzhenkova GP. Complex X-ray and sonographic diagnosis of breast diseases: a practical guide. Moscow: STROM; Kochergina NV, editor; 2004. Russian.
12. Yashina YuN, Rozhivanov RW, Kurbatov DG. Modern view about the epidemiology, etiology and pathogenesis of gynecomastia. Andrology and Genital Surgery. 2014;(3):8-15. Russian.
13. Novitskaya TA, Chuprov IN, Topuzov EE, Aristov RL, Kasyanova MN. Gynecomastia: clinical, morphological and molecular-biological characteristics. Med. Almanac. 2012;4(23):39-41. Russian.
14. Andersen JA, Gram JB. Male breast at autopsy. Acta Pathologica, Microbiologica, Et Immunologica Scandinavica. Section A. 1982;3(90):191-7.
15. Manusharova RA, Cherkezova EI. Gynecomastia (pathophysiology, clinical examination, diagnosis, treatment). Medical Council. 2008;(7-8):48-52. Russian.
16. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-Induced Gynecomastia. Pharmacotherapy. 2012;32:1123-40. DOI: 10.1002/phar.1138.
17. Swerdloff RS. Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. [cited 2015 Aug 3]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279105.
18. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28:232-9. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8162.
19. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C. Male breast cancer: Evolution of treatment and prognostic factors-Analysis of 489 cases. Crit Rev Oncol Hematol. 2010;73(3):246-54. DOI: 10.1016/j.critrevonc.
20. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. Cancer. 2004;101(1):51-7. DOI: 10.1002/cncr.20312.
21. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet. 2006;367(9510):595-604. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68226-3.
22. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med. 2002;137(8):678-87.
23. Ternovoy SK, Abduraimov AB. Radiological mammology. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 128 p. Russian.
24. Yamane H, Ochi N, Honda Y, Takigawa N. Gynecomastia as a Paraneoplastic Symptom of Choriocarcinoma. Intern Med. 2016;55(18):2739-40. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.6878.
25. Ostrovskaya IM, Ostrovtsev LD, Efimov OYu. Breast Cancer in Men. Moscow: Medicine; 1988. 144 p. Russian.
26. Jones J. Gynecomastia. [cited 2017 June 12]. Available from: http://www.radiopaedia.org/articles/gynaecomastia.
27. Pailoor K, Fernandes H, Jayaprakash SC, Marla NJ, Keshava SM. Fine needle aspiration cytology of male breast lesions – a retrospective study over a six year period. J Clin Diagn Res. 2014;8(10):FC13-5. DOI: 10.7860/JCDR/2014/10708.4922.

For citation: Vorotyntseva NS, Moshurov IP, Ganzya MS. Differential Radiodiagnosis of Pseudogynecomastia, Gynecomastia and Breast Cancer in Men. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):40-9. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83b8dbe7e4e8.68739970

DOI: 10.12737/article_5b83bc2b3c3ef1.05312079

А.Д. Рыжков[1], М.Е. Билик[1], А.С. Крылов[1], К.В. Афанасьева[1], М.О. Гончаров[1], С.В. Ширяев[1], А.В. Петровский[1,2], Р.П. Литвинов[1], Н.Д. Хакуринова[2]

СЦИНТИГРАФИЯ И ОФЭКТ/КТ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ПЛАНИРОВАНИИ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: krilovas@rambler.ru
2. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

А.Д. Рыжков – д.м.н., с.н.с.; М.Е. Билик – врач-радиолог; А.С. Крылов – к.м.н., врач-радиолог, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации; К.В. Афанасьева – к.м.н., врач-онколог, член Ассоциации российских онкологов; М.О. Гончаров – врач-радиолог; С.В. Ширяев – д.м.н., профессор, зав. лаб., президент Онкологического общества молекулярной визуализации, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Американской коллегии ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (США); А.В. Петровский – к.м.н., замдиректора по научной работе, доцент; Р.П. Литвинов – к.м.н., врач-онколог; Н.Д. Хакуринова – аспирант

Реферат

Цель: Повышение эффективности и качества хирургического лечения пациентов с ранними стадиями рака молочной железы.

Материал и методы: С 2016 г. было обследовано и прооперировано 25 пациенток с диагнозом рака молочной железы. Использовали лимфотропный коллоидный РФП, меченный ^{99m}Tc. РФП активностью 150 МБк вводился за сутки до операции внутрикожно параареолярно 20 пациенткам, интратуморально под контролем УЗИ – четырем и паратуморально – одной. Лимфосцинтиграфия выполнялась спустя 3 ч после инъекции РФП на гамма-камере Symbia E (Siemens, Германия). Выполнялась статическая полипозиционная сцинтиграфия в передне-задней и боковых проекциях для определения топографии и разметки сторожевого лимфоузла (СЛУ). Выполнено 25 планарных исследований. В 3 случаях выполнено дополнительное исследование методом ОФЭКТ/КТ грудной клетки на аппарате Symbia T2 (Siemens, Германия).

После сцинтиграфии на следующий день выполнялось хирургическое вмешательство с учетом данных интраоперационной радиометрии с помощью гамма-зонда NEO 2000 (Johnson&Johnson, США). Лимфатические узлы с наибольшим уровнем счета импульсов РФП удалялись и отправлялись на срочное гистологическое исследование. Впоследствии данные срочного интраоперационного гистологического исследования уточнялись путем проведения планового морфологического исследования макро- и микропрепаратов.

Результаты: При сцинтиграфическом исследовании, включая ОФЭКТ/КТ, выявлено 26 СЛУ у 20 женщин (80 %). У 15 пациенток визуализировано по одному узлу; у 4-х – по 2; у одной больной было определено 3 СЛУ. Интраоперационный поиск СЛУ и срочное гистологическое исследование проводилось 22 пациенткам, в результате чего было обнаружено 33 СЛУ против 26 при планарной сцинтиграфии. У 3 женщин по результатам обследования изменилась тактика ведения, и было принято решение о проведении одномоментной мастэктомии с регионарной лимфаденэктомией. Из 22 пациенток, которым выполнялась инраоперационная радиометрия и биопсия СЛУ, у 10 (45 %) при срочном гистологическом исследовании были обнаружены метастазы в удаленных узлах. У 12 пациенток (55 %) при срочном морфологическом исследовании в удаленных лимфоузлах не было выявлено признаков опухолевого роста, что позволило сократить объем операции. У трех пациенток, которым не проводилась интраоперационная радиометрия, была выполнена лимфодиссекция. При плановом гистологическом исследовании у двух было обнаружено поражение лимфоузлов и у одной – нет. Результаты интраоперационного исследования впоследствии в полном объеме были подтверждены плановым гистологическим исследованием. У 5 из 25 пациенток (20 %) не удалось определить СЛУ при сцинтиграфии. При этом у них впоследствии обнаружены метастазы в регионарных лимфоузлах, а также опухолевые эмболы в лимфатических сосудах у одной пациентки, что и могло привести к отрицательному результату при сцинтиграфии. 12 пациентам из 25 (48 %) удалось сократить объем операции, а у 13 (52 %) была проведена лимфодиссекция.

Выводы: 1) Внедрение ОФЭКТ/КТ в стандартную радионуклидную практику поиска сторожевых лимфоузлов позволяет спланировать оптимальный объем операции, что может положительно повлиять на отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы, а также улучшить качество жизни. 2) Чувствительность и положительная прогностическая ценность гамма-сцинтиграфии и интраоперационной радиометрии в поиске СЛУ составляют 80, 100 и 73,3, 100 % соответственно. 3) Благодаря методике лимфосцинтиграфии у 12 (48 %) из 25 женщин удалось уменьшить объем операции путем отказа от лимфодиссекции.

Ключевые слова: *сторожевые лимфатические узлы, сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, рак молочной железы*

Поступила: 17.04.2018. Принята к публикации: 14.06.2018

Введение

Органосохраняющие операции на молочной железе по поводу рака стали стандартом современной онкохирургии. Однако минимизация оперативного вмешательства напрямую связана с профилактикой потенциального метастазирования, важнейшим путем которого является лимфогенная диссеминация. Кардинально важной задачей становится поиск путей лимфоотока в ближайшие регионарные лимфатические узлы. Проблемой является, прежде всего, отсутствие надежных диагностических критериев наличия метастатического поражения лимфоузлов, что обусловливает необходимость развития методов выявления регионарного лимфоотока и обнаружения ближайших к опухоли лимфоузлов для планирования оперативных мероприятий.

Каноны современной онкологии подразумевают не только радикальность операции, но и обеспечение максимально возможного качества жизни, которое ухудшается от необоснованного увеличения объема удаляемых тканей. В частности, это относится и к лимфаденэктомии. В ряде случаев можно отказаться от лимфаденэктомии, если своевременно провести био-

псию для исключения наличия метастатических эмболов в лимфоузле. Поэтому уменьшение объема лимфодиссекции является предпочтительным.

Для определения путей лимфоотока из интересующей локализации требуется выявить так называемый сторожевой лимфатический узел (СЛУ).

Сторожевым лимфоузлом называется лимфоузел, через который в первую очередь осуществляется отток лимфы от опухоли, следовательно, он чаще всего оказывается пораженным. Современная медицина располагает различными методами диагностики СЛУ. К ним относятся: контрастная лимфография, радиометрия, радионуклидная визуализация, флюоресцентный и магнитный методы [1–7].

Радионуклидные методы основаны на применении введении радиофармпрепарата (РФП), путь элиминации которого прослеживается с помощью планарной сцинтиграфии с использованием диагностической гамма-камеры и/или портативного ручного гамма-детектора для интраоперационной радиометрии.

Однако плоскостное (планарное) изображение, получаемое при сцинтиграфии, позволяет выявить лишь некоторые очаги, виртуально соответствующие лимфатическим узлам, и не дает точной топографической привязки к анатомическим структурам. Этот недостаток позволяет устранить однофотонная эмиссионная компьютерная томография, гибридизированная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), с помощью которой выполняют наложение очагов накопления РФП на рентгеновское изображение, что позволяет получить анатомо-топографическую картину и локализовать искомый узел. Использование низкодозной КТ в данной методике существенно минимизирует лучевую нагрузку и исключает необоснованное облучение пациента.

Для выполнения лимфосцинтиграфии используют наноколлоид, меченный технецием ^{99m}Tc. Оптимальный размер частиц для лимфосцинтиграфии составляет 20–100 нм, что не позволяет им проникать в кровеносные сосуды [8].

В основе методики выявления СЛУ лежит способность интактных ретикулоэндотелиальных клеток лимфатических узлов захватывать меченные радионуклидами коллоидные частицы, поступающие с током лимфы из тканевого депо (места введения). Благодаря этому становится возможным получить информацию о направлении путей лимфооттока к регионарным лимфатическим узлам.

У больных раком молочной железы выделяют 3 основные группы лимфоузлов регионарного коллектора: подмышечная, парастернальная и надключичная. Подмышечная группа лимфоузлов наиболее обширная и принимает 85 % лимфооттока из всех квадрантов молочной железы. Вероятность поражения опухолевыми клетками подмышечных лимфоузлов зависит в наибольшей степени от размеров опухоли, ее локализации и морфологических характеристик [9, 10]. Соответственно, к проведению исследования и биопсии СЛУ допускается ограниченная группа больных раком молочной железы: с небольшим размером опухолевого узла до 3 см и отсутствием, по клиническим данным, метастазов в регионарных лимфоузлах ($T_{1–2}N_0M_0$), моноцентрическим ростом опухоли. После проведения сцинтиграфии на следующий день выполняется хирургическое вмешательство.

Цель работы: повышение эффективности диагностики и качества хирургического лечения пациентов с ранними стадиями рака молочной железы.

Материал и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ с 2016 г. было обследовано 25 пациенток с диагнозом рака молочной железы. Возраст пациенток варьировал от 25 до 80 лет. Минимальный размер опухолевого узла составил 6 мм (стадия T_1), максимальный – 30 мм (стадия T_2).

Радиоколлоид готовился на основе стандартного набора лиофилизата и элюата генератора технеция ^{99m}Tc. Период полураспада данного радионуклида составляет 6,04 ч, энергия гамма-квантов при его распаде 140 кэВ.

Для визуализации путей лимфооттока радиоколлоид вводился за сутки до операции. Инъекция проводилась в две точки внутрикожно, парареолярно 20 пациенткам, у одной женщины РФП вводился в две точки паратуморально и в четырех случаях – однократно интратуморально под контролем УЗИ. Вводимая активность составляла 150 МБк, эффективная доза – 0,3 мЗв. Лучевые нагрузки при сцинтиграфии рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151-13. Всем пациенткам выполнялась лимфосцинтиграфия по стандартизованной методике спустя 3 ч после инъекции РФП, независимо от способа его введения. Всего выполнено 25 планарных исследований. Исследование проводилось на гамма-камере Symbia E (Siemens, Германия). Использовался низкоэнергетический плоскопараллельный коллиматор высокого разрешения с настройкой на фотопик ^{99m}Tc 140 кэВ и выбором ширины окна дискриминации 20 %. Выполнялась статическая полипозиционная сцинтиграфия в переднезадней и боковых проекциях для определения топографии СЛУ. Для лучшей визуализации регионарного лимфоколлектора руки пациента убирались за голову.

Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 13–15 мин. При получении сцинтиграфического изображения производилась его визуальная оценка: определялись участки гипераккумуляции радиоколлоида, соответствующие точкам введения, а также дополнительные зоны накопления РФП, которые расценивались как наличие СЛУ. Такие «активные» участки отмечались на коже пациентки перманентным маркером в двух проекциях: переднее-задней и боковых (рис. 1). Таким образом осуществлялась 2D разметки СЛУ.

После получения планарных сцинтиграмм в трех случаях было выполнено дополнительное исследование в объеме ОФЭКТ/КТ зоны интереса. Все совмещенные исследования выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ-системе Symbia T2 (Siemens) с 2-срезовой конфигурацией КТ. Толщина среза 5 мм, шаг спирали – 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60 360 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°. Использовались

Рис. 1. Маркировка очагов гиперфиксации РФП на коже перманентным маркером

Рис. 2. Интраоперационный поиск СЛУ с помощью гамма-датчика

Рис. 3. Работа прибора NEO 2000 (Johnson&Johnson, США) для интраоперационного поиска СЛУ. Показатели дисплея: 1 – аппарат включен, установлен на 0; 2 – скорость счета импульсов от гамма-излучения из места введения РФП; 3 – фоновое излучение; 4 – скорость счета импульсов от гамма-излучения из СЛУ

следующие параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловых позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения составило 10 с.

В результате получали эмиссионные радионуклидные и трансмиссионные рентгеновские томограммы исследуемого участка тела, после чего формировали совмещенные изображения. Эффективная доза для КТ рассчитывалась по формуле $E = CTDI \times L \times K_1 \times K_2$, где CTDI – объемный взвешенный индекс дозы, L – длина сканирования в см, K_1 – поправка на возраст пациента, K_2 – поправка на область исследования. Эффективная доза облучения составляла в среднем 1,6 мЗв. Лучевые нагрузки при КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11.

Интерпретация результатов ОФЭКТ/КТ проводилась визуально по стандартной методике с пакетом программ Syngo 2009A.

После проведения сцинтиграфии выполнялось хирургическое вмешательство. При этом интраоперационно выполнялся разрез в зоне проекции СЛУ, ориентируясь на показания гамма-зонда NEO 2000 (Johnson&Johnson, США) и на установленные метки на коже (рис. 2). Технические характеристики прибора: абсолютная чувствительность для гамма-излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) 10000 имп/МБк×с; пространственное разрешение (FWHM) – 14 мм.

Лимфатические узлы с наибольшим уровнем счета испульсов РФП удалялись и отправлялись на срочное гистологическое исследование. При этом сторожевым считался тот лимфатический узел, в котором уровень накопления меченого коллоида, как минимум, на 10 % превышал уровень накопления в других лимфоузлах, а также превышал уровень фона минимум в три раза (рис. 3).

В зависимости от результатов срочного исследования определялась дальнейшая тактика лечения. Отрицательные результаты гистологических данных удаленных сторожевых лимфоузлов свидетельствуют об отсутствии метастазов и в других лимфатических узлах, а, следовательно, отпадает необходимость в профилактической лимфаденэктомии, так как вероятность возникновения рецидива крайне низка [11–15]. Впоследствии данные срочного (интраоперационного) гистологического исследования уточнялись путем проведения планового морфологического исследования макро- и микропрепаратов.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены результаты проведенного исследования.

Количества СЛУ, выявленных при лимфосцинтиграфии и гамма-зондом на операции, не всегда совпадали, что обусловлено большей чувствительностью интраоперационной радиометрии (табл. 1). Всего при сцинтиграфическом исследовании, включая ОФЭКТ/КТ, выявлено 26 СЛУ у 20 женщин (80 %). У 15 пациенток визуализировано по одному узлу; у четырех – по 2; у одной – 3 СЛУ. Интраоперационный поиск СЛУ и срочные гистологические исследования проводились

Таблица 1

Результаты исследований

№ пациента	Количество СЛУ при сцинтиграфии	Количество СЛУ при интраоперационной радиометрии	Гистология (n – норма, mts – метастаз)	Результат при сцинтиграфии
1	2	2	n	ИП
2	1	1	n	ИП
3	1	2	n	ИП
4	2	2	n	ИП
5	1	не выполнялась	n	ИП
6	1	1	n	ИП
7	1	1	n	ИП
8	1	1	n	ИП
9	1	1	n	ИП
10	1	2	n	ИП
11	1	1	n	ИП
12	1	2	n	ИП
13	1	3	n	ИП
14*	0	не выполнялась	mts	ИП
15*	3	не выполнялась	mts	ИП
16	1	1	mts	ИП
17	2	3	mts	ИП
18*	2	2	mts	ИП
19	0	1	mts	ЛО
20	1	1	mts	ИП
21	1	2	mts	ИП
22	0	2	mts	ЛО
23	0	0	mts	ЛО
24	1	1	mts	ИП
25	0	1	mts	ЛО

Примечание: * – дополнительно проведена ОФЭКТ/КТ

22 пациенткам. Было обнаружено 33 СЛУ, тогда как у них по данным планарной сцинтиграфии визуализировались лишь 26 СЛУ.

У трех женщин по результатам обследования была изменена тактика ведения – принято решение о проведении одномоментной мастэктомии с регионарной лимфаденэктомией. По результатам планового гистологического исследования у всех трех этих больных подтверждены метастазы в регионарном лимфатическом коллекторе. Из 22 пациенток, которым выполнялась инраоперационная радиометрия и биопсия сторожевого лимфоузла, у 10 (45 %) при срочном гистологическом исследовании были обнаружены метастазы в удаленных узлах, в результате чего была проведена регионарная лимфодиссекция. У 12 пациенток (55 %) при срочном морфологическом исследовании в удаленных лимфоузлах не было выявлено признаков опухолевого роста, что позволило сократить объем операции. У трех пациенток, которым не проводилась интраоперационная радиометрия, была выполнена лимфодиссекция. При плановом гистологическом исследовании у двух из них было обнаружено поражение лимфоузлов и у одной – нет. Результаты интраоперационного исследования впоследствии в полном объеме были подтверждены плановым гистологическим исследованием. У 5 из 25 пациенток (20 %) не удалось определить СЛУ при сцинтиграфии. При этом у них впоследствии были обнаружены метастазы в регионарных лимфоузлах, а также опухолевые эмболы в лимфатических сосудах у одной пациентки, что и могло привести к отрицательному результату сцинтиграфии. У трех из этих 5 человек РФП вводился интратуморально (рис. 4), и по одному – паратуморально и внутрикожно.

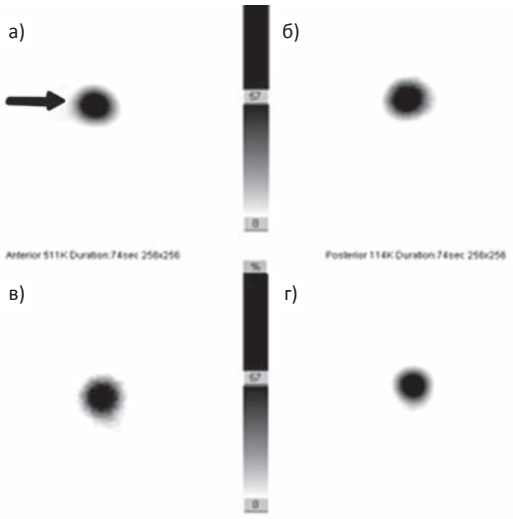


Рис. 4. Полипозиционные сцинтиграммы пациентки с раком молочной железы. Опухолевый узел располагается на границе внутренних квадрантов железы. Коллоидный РФП введен интратуморально. На сцинтиграммах в передней (а), задней (б) и боковых (в, г) проекциях определяется накопление меченого коллоида соответственно месту введения (стрелка). СЛУ не визуализируются

Таким образом, 12 пациентам из 25 (48 %) удалось сократить объем операции, а 13 (52 %) была проведена лимфодиссекция.

В 3 случаях топография визуализированных очагов на сцинтиграммах была не характерна для локализации обычных путей лимфооттока и не давала ответа на выбор анатомической области и объема лимфодиссекции.

Для решения данных вопросов потребовалась анатомо-топографическая привязка выявленных очагов с целью подтверждения обнаружения СЛУ в нетипичной локализации и исключения артефактов. Данным 3 больным была дополнительно проведена ОФЭКТ/КТ грудной клетки и подмышечных областей.

Всего было получено 5 ложных результатов сцинтиграфии. У всех пяти пациенток с отрицательным результатом впоследствии при гистологических исследованиях выявлено метастатическое поражение как сторожевых, так и других узлов регионарного лимфоколлектора. Это было обусловлено как опухолевым блоком лимфатических сосудов, так и метастатическим замещением неизмененной ретикулоэндотелиальной ткани лимфатического узла. Так, у одной пациентки СЛУ не был найден как при сцинтиграфии, так и при интраоперационной радиометрии (рис. 4). Лишь проведенная радикальная мастэктомия позволила подтвердить наличие метастазов в лимфоузлах и опухолевых эмболов в лимфатических сосудах.

Нами было получено 20 истинно положительных результатов (ИП), за которые принимались случаи визуализации СЛУ при сцинтиграфии и их инраоперационная находка вне зависимости от их поражения опухолью, а также 5 ложноотрицательных (ЛО), за которые принимались случаи отсутствия визуализации

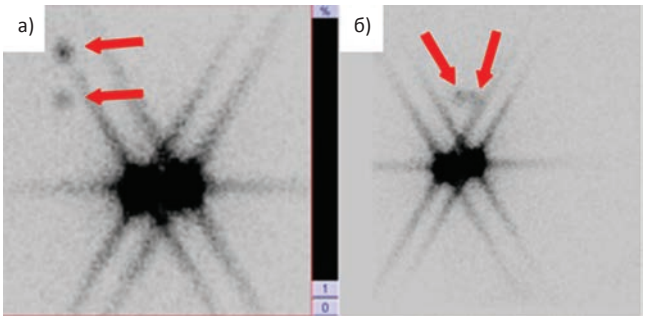


Рис. 5. Сцинтиграммы в передней (а) и правой боковой (б) проекциях пациентки с опухолевым узлом на границе верхних квадрантов правой молочной железы. Коллоидный РФП введен внутрикожно, парареолярно. На сцинтиграммах определяется депо введенного РФП (две области с максимальным уровнем включения РФП) и две точки, соответствующие СЛУ (стрелки)

СЛУ при сцинтиграфии, но их обнаружения во время операции. При интраоперационной радиометрии получено 17 ИП и 5 ЛО результатов, что было обусловлено отсутствием радиометрии у 3 из 25 пациенток. У трех пациенток дополнительная визуализация в объеме ОФЭКТ/КТ помогла избежать получения ложноположительных (ЛП) результатов, обусловленных визуализацией артефактов (радиоактивное загрязнение кожи, близкое расположение депо введенного РФП к СЛУ). ЛП результатов в нашей работе не было. Истинно отрицательные результаты (ИО), когда не визуализируются интактные или частично замещенные опухолью СЛУ при сцинтиграфии и их не находят при операции, по определению не могли наблюдать, так как СЛУ является неотъемлемой частью лимфоколлектора.

Расчетные данные чувствительности (Ч) и положительной прогностической ценности (ППЦ) составили 80 % и 100 % для гамма-сцинтиграфии и 73,3 % и 100 % для интраоперационной радиометрии соответственно. Под чувствительностью в нашей работе подразумевалась доля лиц с положительным результатом диагностики, у которых интраоперационно были обнаружены СЛУ (ИП группа), а под ППЦ – доля тех, у кого были найдены СЛУ во время операции среди всех лиц с положительным тестом.

Полипозиционная статическая сцинтиграфия позволяет получить дополнительную информацию для интраоперационной навигации и поиска СЛУ у пациенток с раком молочной железы.

На результаты сцинтиграфии может повлиять, в том числе, и способ введения радиоколлоида. По данным последних исследований, внутрикожное введение препарата характеризуется меньшим процентом ЛО результатов [16], поэтому является предпочтительным по сравнению с другими методами введения. В нашем исследовании оказалось, что в 3 из 4 случаев введения РФП интратуморально результат сцинтиграфии был отрицательным. И лишь в одном случае из 20, при которых препарат вводился внутрикожно, сцинтиграфия также не показала результатов. Еще один отрицательный результат пришелся на паратуморальное введение РФП. Кроме того, введение РФП интра- или паратуморально сопряжено с техническими трудностями (УЗИ-аппаратура, глубокое расположение опухолевого узла) и не всегда возможно.

Применение гамма-сцинтиграфии позволяет провести предоперационную разметку, и более точно указать локализацию СЛУ, но при этом бывает недостаточно точным, чтобы обнаружить искомый узел. На рис. 5 представлены сцинтиграммы пациентки, у которой при планарном исследовании визуализировано два сторожевых лимфоузла. При ОФЭКТ/КТ удалось установить их анатомическую принадлежность (рис. 6). Интраоперационно также идентифицировано два СЛУ. При срочном исследовании только в одном из них обнаружены опухолевые клетки.

Благодаря гибридному методу в ряде случаев удается фиксировать большее количество узлов (рис. 7, 8). При ОФЭКТ/КТ был визуализирован менее «активный», третий узел (рис. 8), который не определялся на планарных сцинтиграммах (рис. 7). Этой пациентке не выполнялся интраоперационный поиск СЛУ, но выполнена мастэктомия с лимфодиссекцией. При плановом исследовании подтвержден метастаз в регионарном лимфоузле.

Внедрение гибридного метода ОФЭКТ/КТ в дополнение к существующей статической полипозиционной сцинтиграфии позволяет определять точную локализацию выявляемых очагов накопления РФП. На планарном изображении невозможно определить глубину расположения «активного» СЛУ. Кроме того, при близком расположении СЛУ к месту введения РФП может возникать наложение изображения высокоактивной зоны депо препарата на менее интенсивные участки, соответствующие оттоку препарата.

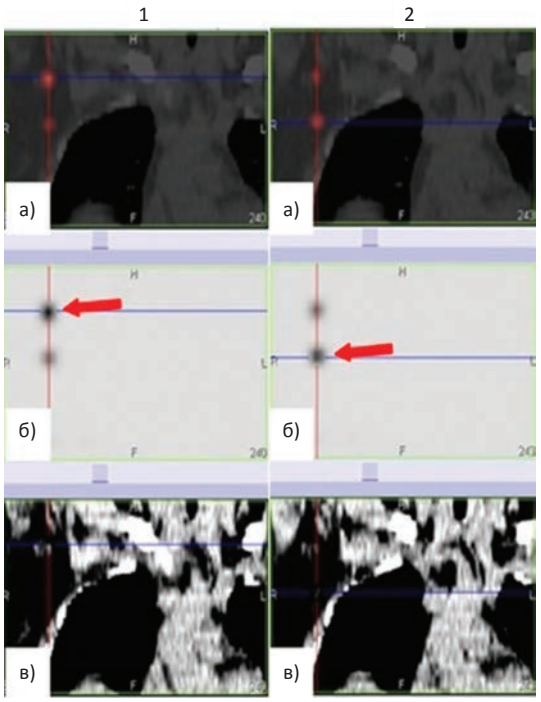


Рис. 6. Та же пациентка, ОФЭКТ/КТ грудной клетки. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). На двух срезах (1, 2) определяются два СЛУ правого подмышечного коллектора (отмечены стрелками)

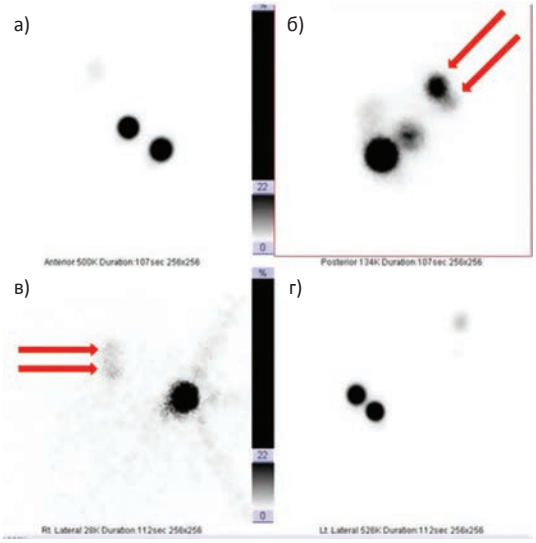


Рис. 7. Сцинтиграммы в передней (а), задней (б) и боковых (в, г) проекциях пациентки с опухолевым узлом в верхне-наружном квадранте правой молочной железы. РФП введен внутрикожно, парааареолярно. На задней (б) и правой боковой (в) проекциях определяется два СЛУ (стрелки), гиперфиксация РФП в других областях соответствует месту введения

Применяя ОФЭКТ/КТ, удается точно локализовать по группам, подгруппам и хирургическим уровням выявленные при планарном исследовании лимфатические узлы. При исследовании, проведенном в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015 г., установлена высокая информативность гибридного исследования ОФЭКТ/КТ в определении топографии СЛУ у пациентов с раком молочной железы. Метод позволяет уточнять количество СЛУ и определять их точную локализацию. В приведенном исследовании сторожевые лимфоузлы были выявлены у 84 % больных раком молочной железы. При этом описаны случаи нетипичной локализации СЛУ на грудной стенке, что невозможно определить при планарном исследовании. В подмышечном лимфатическом коллекторе выделяли центральную, пекторальную, латеральную, подлопаточную и апикальную (подключичную) подгруппы. Указывается, что предоперационная радионуклидная визуализация с использованием ОФЭКТ/КТ позволяет определить анатомическую принадлежность «активных» узлов, что может значительно сузить круг интраоперационного поиска для проведения биопсии и подобрать менее травматичный для пациента хирургический доступ [17]. Наше исследование на примере использования ОФЭКТ/КТ подтвердило результаты указанных исследований в плане определения анатомической принадлежности накапливающих РФП лимфоузлов, что напрямую повлияло на выбор объема оперативного вмешательства.

В литературе приведены различные данные по исследованию качества жизни после биопсии СЛУ. При этом были получены статистически значимые положительные результаты для групп больных, которым выполнялся такой вид оперативного вмешательства [18, 19]. Также и в нашем исследовании проведенная биопсия лимфоузлов позволила исключить лимфодиссекцию из планируемого объема операции у 12 (48 %) из 25 больных, что напрямую повлияло на качество жизни оперированных пациенток в нашем массиве. Все исследуемые женщины находятся под динамическим наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Выводы

1. Использование ОФЭКТ/КТ в стандартной радионуклидной практике поиска СЛУ позволяет спланировать оптимальный объем операции, что положительно влияет на отдаленные результаты лечения больных раком молочной железы, а также улучшает качество их жизни.

2. Чувствительность и ППЦ гамма-сцинтиграфии и интраоперационной радиометрии в поиске СЛУ составляют 80, 100, 73,3 и 100 % соответственно.

3. Благодаря методике лимфосцинтиграфии у 12 (48 %) из 25 женщин удалось уменьшить объем операции путем отказа от лимфодиссекции.

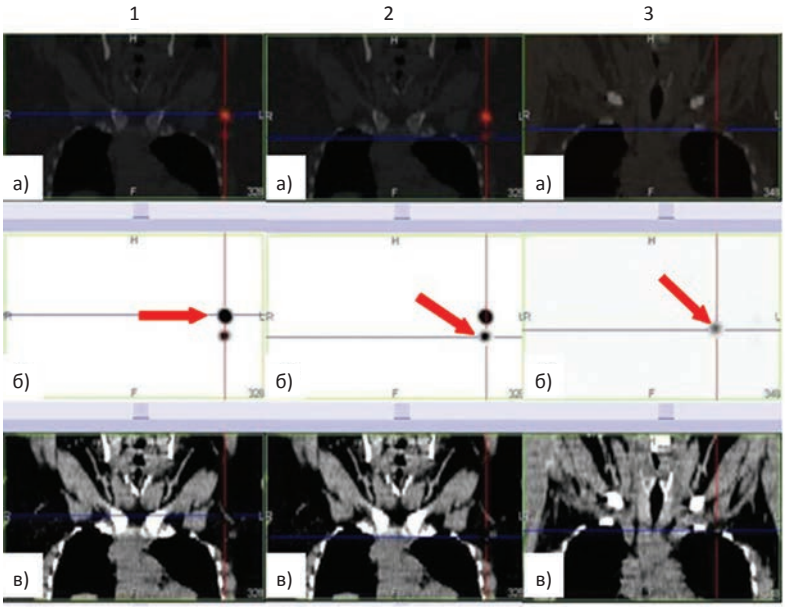


Рис. 8. Та же пациентка, ОФЭКТ/КТ грудной клетки. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). На трех срезах (1, 2, 3) определяются три СЛУ левого подмышечного коллектора (отмечены стрелками)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
1. Morrow M., Rademaker A.W., Bethke K.P. et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques // Surgery. 1999. Vol. 126. № 4. Discussion 720–722. P. 714–720.
2. McMasters K.M., Tuttle T.M., Carlson D.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. № 13. P. 2560–2566. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.13.2560.
3. Kang T., Yi M., Hunt K.K. et al. Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? // Ann. Surg. Oncol. 2010. Vol. 17. Suppl. 3. P. 280–285. DOI: 10.1245/s10434-010-1235-5.
4. McMasters K.M., Wong S.L., Tuttle T.M. et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes // Ann. Surg. 2000. Vol. 231. № 5. P. 724–731.
5. Povoski S.P., Olsen J.O., Young D.C. et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 2006. Vol. 13. № 11. P. 1412–1421. DOI: 10.1245/s10434-006-9022-z.
6. Yamamoto S., Maeda N., Yoshimura K., Oka M. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using ultrasonography-guided direct indocyanine green dye-marking by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography // Breast. 2013. Vol. 22. № 5. P. 933–937. DOI: 10.1016/j.breast.2013.05.001.
7. Douek M., Klaase J., Monypenny I. et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the sentiMAG multicentre trial // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21. № 4. P. 1237–1245. DOI: 10.1245/s10434-013-3379-6.
8. Tu Weixia, Denizot B. Synthesis of small-sized rhenium sulfide colloidal nanoparticles // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 310. № 1. P. 167–170. DOI: 10.1016/j.jcis.2007.01.054.
9. Fein D.A., Fowble B.L., Hanlon A.L. et al. Identification of women with T_1–T_2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes // J. Surg. Oncol. 1997. Vol. 65. № 1. P. 34–39.
10. McGee J.M., Youmans R., Clingan F. et al. The value of axillary dissection in T_{1a} breast cancer // Amer. J. Surg. 1996. Vol. 172. № 5. P. 501–504.
11. Sabaté-Llobera A., Notta P.C., Benítez-Segura A. et al. Selective biopsy of the sentinel lymph node in patients with breast cancer and previous excisional biopsy: is there a change in the reliability of the technique according to time from surgery? // Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol. 2015. Vol. 34. № 1. P. 9–12. DOI: 10.1016/j.remn.2014.09.005.
12. Milgrom S., Cody H., Tan L. et al. Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment // Ann. Surg. Oncol. 2012. Vol. 19. № 12. P. 3762–3770. DOI: 10.1245/s10434-012-2386-3.
13. Derossis A.M., Fey J., Yeung H. et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer // J. Amer. Coll. Surg. 2001. Vol. 193. № 5. P. 473–478.
14. Motomura K., Komoike Y., Hasegawa Y. et al. Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients // J. Surg. Oncol. 2003. Vol. 82. № 2. Discussion 96–97. P. 91–96. DOI: 10.1002/jso.10200.
15. McMasters K.M., Wong S.L., Martin R.C. 2nd et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study // Ann. Surg. 2001. Vol. 233. № 5. P. 676–687.
16. Krag D.N., Meijer S.J., Weaver D.L. et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma // Arch. Surg. 1995. Vol. 130. № 6. Discussion 659–660. P. 654–658.
17. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и соавт. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 624–626.
18. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Петровский С.Г. и соавт. Прогностическое значение объема подмышечной дисекции у больных раком молочной железы // В кн.: «Роль раковых регистров в оценке эффективности противораковой борьбы: Материалы научно-практической конференции онкологов России». – СПб. 2003. С. 176–178.
19. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г. и соавт. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов // Сибирский онкол. журнал. 2008. Т. 28. № 4. С. 5–10.

Для цитирования: Рыжков А.Д., Билик М.Е., Крылов А.С., Афанасьева К.В., Гончаров М.О., Ширяев С.В., Петровский А.В., Литвинов Р.П., Хакуринова Н.Д. Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ сторожевых лимфатических узлов в планировании оперативного вмешательства при раке молочной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 50–57.
DOI: 10.12737/article_5b83bc2b3c3ef1.05312079

DOI: 10.12737/article_5b83bc2b3c3ef1.05312079

Scintigraphy and SPECT/CT of Sentinel Lymph Nodes for Planning of Operative Intervention in Breast Cancer

A.D. Ryzhkov[1], M.E. Bilik[1], A.S. Krylov[1], K.V. Afanaseva[1], M.O. Goncharov[1], S.V. Shiryaev[1], A.V. Petrovsky[1,2], R.P. Litvinov[1], N.D. Khakurinova[2]

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: krilovas@rambler.ru
2. Sechenov University, Moscow, Russia

A.D. Ryzhkov – Dr. Sci. Med., Leading Researcher; M.E. Bilik – Radiologist; A.S. Krylov – PhD Med., Radiologist, Member of EANMMI; K.V. Afanaseva – PhD Med., Oncologist, Member of the Association of Russian Oncologists; M.O. Goncharov – Radiologist; S.V. Shiryaev – Prof., Dr. Sci. Med., Head of Lab., President of the OSMI, Member of EANMMI, Member of ACNMMI, Member of SNMMI; A.V. Petrovsky – PhD Med., Deputy Director for Research, Associate Prof.; R.P. Litvinov – PhD Med., Oncologist; N.D. Khakurinova – Post-Graduate Student

Abstract

Purpose: To increase the effectiveness and quality of surgery treatment for patients with early stages of breast cancer.

Material and methods: Since 2016, 25 patients with breast cancer were examined and went through surgery. A lymphotropic colloidal radiopharmaceutical labeled with ^{99m}Tc was used; it was administered (150 MBq) the day before the operation. 20 patients received this injection intradermally into periareolar zone, 4 patients received it peritumourally (under control of ultrasound),

1 – paratumorally. Lymphoscintigraphy was performed 3 hours after injection, the images were acquired using dual-head gamma camera Symbia E (Siemens, Germany). A static multiplanar imaging (scintigraphy) (anterior, posterior, lateral projections) was performed for the sentinel nodes (SN) mapping. 25 planar examinations were performed. In 3 cases additional SPECT/CT study was performed using a hybrid SPECT/CT Symbia T2 (Siemens, Germany). Surgical intervention was done on the next day after scintigraphy. During the surgery the hand-held gamma probe NEO 2000 (Johnson & Johnson, USA) was used to localize radioactivity. The lymph nodes with the highest count (hot lymph nodes) were removed and sent for immediate histological examination. The results of immediate histological examination were evaluated again during next studies of gross specimen and slides.

Results: During scintigraphy studies planar and SPECT/CT, 26 SN were detected in 20 women (80 %). In 15 patients only one SN lymph node was found, in 4 patients – 2, and in one case 3 SN were found. Intraoperative search of SN and immediate histological examination was conducted in 22 cases, 33 SN were found, while during planar scintigraphy only 26. In three cases, after histological examination (after obtaining examination results), patient surveillance was changed, these patients did not undergo through intraoperative radiometry and a decision was to conduct a one-stage mastectomy with regional lymphadenectomy. 10 out of 22 patients which underwent intraoperative radiometry and sentinel node biopsy, with immediate histological examination had metastases in the removed nodes, therefore lymphadenectomy had been performed. In the rest 12 patients after immediate histological examination of SN no evidence of tumor growth was found, thus lymphadenectomy was not performed. In case of three patients which did not undergo through intraoperative radiometry, lymphadenectomy was performed and after histological examination only two patients had tumor-involved SN, and one patient was clear. All intraoperative results were confirmed with next follow-up histological examinations. In 5 out of 25 patients (20 %) sentinel nodes were not founded. In these 5 cases during follow up period metastases were found in regional lymph nodes, and one patient had tumor emboli in lymphatic vessels, this considered being the cause of negative scintigraphy result. In 12 cases out of 25 (48 %) it was possible to minimize surgical management, and 13 (52 %) undergo lymphadenectomy.

Conclusion: 1) The integration of SPECT/CT method of sentinel nodes search allows to plan an optimal surgical management, and can positively affect the long-term follow-up result of treatment of patients with breast cancer, and improve the quality of life. 2) The sensitivity and positive prognostic value (PPV) of planar scintigraphy and intraoperative radiometry of searching for SN are 80, 100 and 73.3, 100 %, respectively. 3) Thanks to the method of lymphoscintigraphy, 12 (48 %) of 25 women it was possible to minimize surgical management without lymphadenectomy.

Key words: *sentinel lymph nodes, SPECT/CT, breast cancer*

REFERENCES

1. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. Surgery. 1999;126(4):714–20; Discussion 720–2.
2. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J Clin Oncol. 2000;18(13):2560–66. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.13.2560.
3. Kang T, Yi M, Hunt KK, et al. Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? Ann Surg Oncol. 2010;17. Suppl 3:280–5. DOI:10.1245/s10434-010-1235-5.
4. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. Ann Surg. 2000;231(5):724–31.
5. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. Ann Surg Oncol. 2006;13(11):1412–21. DOI:10.1245/s10434-006-9022-z.
6. Yamamoto S, Maeda N, Yoshimura K, Oka M. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using ultrasonography-guided direct indocyanine green dye-marking by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography. Breast. 2013;22(5):933–7. DOI:10.1016/j.breast.2013.05.001.
7. Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the sentiMAG multicentre trial. Ann Surg Oncol. 2014;21(4):1237–45. DOI:10.1245/s10434-013-3379-6.
8. Tu Weixia, Denizot B. Synthesis of small-sized rhenium sulfide colloidal nanoparticles. J Colloid Interface Sci. 2007;310(1):167–70. DOI:10.1016/j.jcis.2007.01.054.
9. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al. Identification of women with T_1–T_2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. J Surg Oncol. 1997;65(1):34–9.
10. McGee JM, Youmans R, Clingan F, et al. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. Am J Surg. 1996;172(5):501–4.
11. Sabaté-Llobera A, Notta PC, Benítez-Segura A, et al. Selective biopsy of the sentinel lymph node in patients with breast cancer and previous excisional biopsy: is there a change in the reliability of the technique according to time from surgery? Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2015;34(1):9–12. DOI: 10.1016/j.remn.2014.09.005.
12. Milgrom S, Cody H, Tan L, et al. Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. Ann Surg Oncol. 2012;19(12):3762-70. DOI: 10.1245/s10434-012-2386-3.
13. Derossis AM, Fey J, Yeung H, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. J Am Coll Surg. 2001;193(5):473–8.
14. Motomura K, Komoike Y, Hasegawa Y, et al. Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. J Surg Oncol. 2003;82(2):91–6; Discussion 96–7. DOI:10.1002/jso.10200.
15. McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Ann Surg. 2001;233(5):676–87.
16. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. Arch Surg. 1995;130(6):654–8; Discussion 659–60.
17. Krzhivitsky PI, Kanaev SV, Novikov SN, et al. Use of SPECT-CT for visualization of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Problems in Oncology. 2015;61(4):624–6. Russian.
18. Semiglazov VF, Krivorotko PV, Petrovsky SG, et al. Prognostic value of the volume of axillary dissection in patients with breast cancer. In: The role of cancer registers in assessing the effectiveness of anti-cancer control: Proceedings of the scientific and practical conference of Russian oncologists. St. Petersburg; 2003. p. 176-8. Russian.
19. Chernov VI, Afanasyev SG, Sinilkin IG, et al. Radionuclide diagnosis for detection of sentinel lymph nodes. Siberian Journal of Oncology. 2008;28(4):5–10. Russian.

For citation: Ryzhkov AD, Bilik ME, Krylov AS, Afanaseva KV, Goncharov MO, Shiryaev SV, Petrovsky AV, Litvinov RP, Khakurinova ND. Scintigraphy and SPECT/CT of Sentinel Lymph Nodes for Planning of Operative Intervention in Breast Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):50-7. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83bc2b3c3ef1.05312079

DOI: 10.12737/article_5b83bf207b9b50.21392988

А.В. Тултаев, В.Н. Корсунский, А.А. Лабушкина, М.В. Забелин

ОСТЕОТРОПНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ «РЕЗОСКАН, ^{99m}Tc». ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: lanar19@mail.ru

А.В. Тултаев – с.н.с., к.т.н.; В.Н. Корсунский – в.н.с., д.м.н., проф.; А.А. Лабушкина – н.с., к.м.н.;
М.В. Забелин – д.м.н., профессор, зав. кафедры онкологии и радиационной медицины

Реферат

Цель: Клинические исследования функциональных свойств, оценка лекарственной и радиационной безвредности РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» в сравнении с РФП «Технефор, ^{99m}Tc»

Материал и методы: Клинические исследования РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» проводились с использованием диагностической гамма-камеры Toshiba. В исследовании приняли участие 25 пациентов: 2 пациента с диагнозом рак простаты, 3 пациентки с диагнозом рак шейки матки, 15 пациенток с диагнозом рак молочной железы и 5 пациентов с диагнозом ИБС без онкологических заболеваний, проходивших процедуру остеосцинтиграфии с целью выявления очагов остеопороза и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Для изучения функциональных свойств РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» исследовали его фармакокинетику и оценивали качество визуализации патологических очагов в костной ткани. Для оценки лекарственной безвредности препарата проводились наблюдения за состоянием пациентов в течение 15 дней с оценкой острых и отсроченных реакций на внутривенное введение. Радиационная безопасность РФП оценивалась по значениям поглощенных доз облучения органов и эффективных доз облучения пациентов[1]. Одним и тем же пациентам радиофармацевтические препараты «Резоскан, ^{99m}Tc» и «Технефор, ^{99m}Tc» вводили последовательно через одни сутки.

Результаты: По данным исследования фармакокинетики накопление РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» в скелете через 2 ч достигает 40 % от введенного количества. При этом происходит относительно быстрое выведение препарата из мягких тканей, что позволяет четко визуализировать состояние костной системы и выявлять патологические изменения с коэффициентами дифференциального накопления (КДН) «кость/мягкие ткани» около 10. Сравнительные исследования функциональных характеристик РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» и «Технефор, ^{99m}Tc» показали преимущество нового препарата в раннем выявлении патологических изменений костной ткани при метастатическом поражении скелета. На сцинтиграммах скелета у 15 пациенток с верифицированным диагнозом рака молочной железы при исследовании с РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» во всех случаях визуализировались патологические очаги гиперфиксации РФП, характерные для метастатических поражений костной ткани. У этих же пациенток, обследованных с помощью РФП «Технефор, ^{99m}Tc», патологические очаги в скелете были визуализированы только в 13 случаях.

По данным результатов исследований пациентов с РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» точность определена как 0,8, чувствительность – 0,9, специфичность – 0,6. По данным исследования пациентов той же группы с РФП «Технефор, ^{99m}Tc» определены: точность – 0,8, чувствительность – 0,8 и специфичность – 0,4.

По результатам наблюдения за состоянием пациентов в течение 15 дней, острые и отсроченные реакции на внутривенное введение препарата не выявлены. Оценки значений поглощенных доз излучения РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» в органах и тканях пациентов, а также эффективные дозы облучения позволяют утверждать, что вводимые активности РФП и дозы облучения пациентов не выходят за пределы ранее устоявшихся референсных уровней.

Выводы: РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» может быть использован для раннего выявления патологических очагов костной ткани.

Ключевые слова: *радиофармацевтические препараты, золедроновая кислота, остеосцинтиграфия, «Резоскан, ^{99m}Tc», «Технефор, ^{99m}Tc»*

Поступила: 22.12.2016. Принята к публикации: 14.06.2018

Введение

Уже в конце 1970-х гг. прошлого столетия по результатам сравнительных исследований ряда диагностических радиофармацевтических препаратов, используемых для визуализации патологических очагов скелета, препаратами выбора были признаны РФП на основе бисфосфонатных комплексов, меченных ^{99m}Tc. Одним из них является отечественный РФП «Технефор, ^{99m}Tc». С тех пор для улучшения функциональных свойств остеотропных РФП не прекращаются поиски новых бисфосфонатных химических соединений и путей совершенствования технологий их изготовления, которые продолжаются и в настоящее время [2–6]. В этой связи, такие остеотропные лечебные препараты как «Зомета (Novartis)» и «Резорба (ЗАО Фарм-Синтез)» на основе золедроновой кислоты, представляющей собой бисфосфонат последнего поколения, не могли не привлечь внимание разработчиков новых остеотропных РФП [7–9].

Золедроновая кислота активно накапливается в костях и, в значительно большей мере, в патологических участках скелета, в которых ингибирует повышение активности остеокластов под влиянием стимулирующих факторов, освобождающихся из опухолевых клеток, чем и вызывается лечебных эффект. Препарат «Резоскан, ^{99m}Tc» на основе золедроновой кислоты, разработанный «ЗАО Фарм-Синтез», обладает высокой аффинностью к участкам костной резорбции при активизации остеокластов и позволяет визуализировать начальную стадию разрушения костной ткани. В то же время, этот препарат в равной мере обладает способностью к визуализации патологических изменений костной ткани при остеобластических процессах. В отличие от РФП «Резоскан, ^{99m}Tc», препарат «Технефор, ^{99m}Tc» проявляет остеотропность в большей мере в очагах остеобластического образования новой ткани.

Таким образом, в случае заболеваний, при которых наличие патологических очагов обусловлено начальным преобладанием остеокластических процессов в

Таблица 1

Результаты исследования фармакокинетики РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» (в % от введенной активности)

Органы	Время, ч												
	0,08	0,17	0,5	1	2	3	4	6	8	12	16	20	24
Мочевой пузырь	0	3	10	12	5	8	12	5	6	2	1	0,5	0,1
Почки	9	8,8	8,1	7,2	5,8	4,5	3,5	2,2	1,4	0,5	0,2	0,1	0
Печень	4	3,8	3,3	2,5	1,6	1	0,6	0,2	0,1	0	0	0	0
Легкие	10	8,3	8	6	4	3	2	1	0,3	0	0	0	0
Ск. мышцы	14	13	12	8	6	3,7	2,3	1	0,4	0,1	0	0	0
Скелет	0	1	8	30	40	37	36	35	33	30	27	25	23
Все тело	62	60	50	34	20	16	10	6	3	0,2	0,1	0,1	0
Сердце	1	0,9	0,7	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	0	0	0	0	0

костной ткани, РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» обладает преимуществом более ранней диагностики, в сравнении с РФП «Технефор, ^{99m}Tc». При устоявшемся процессе ремоделирования новой костной ткани остеокластические и остеобластические процессы протекают одновременно. В этом случае оба РФП могут быть использованы для визуализации патологических очагов в костной ткани.

Материал и методы

РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» представляет собой раствор лиофилизата для внутривенного введения. В одном флаконе с лиофилизатом для приготовления 5 мл раствора содержится 1,5 мг золедроновой кислоты. Пациенту внутривенно вводят 1 мл раствора активностью до 740 МБк ^{99m}Tc, в котором содержится 0,3 мг золедроновой кислоты – в 13 раз меньше дозы, вводимой пациентам при терапевтической процедуре.

Исследования функциональных свойств препарата и оценку радиационной безопасности препарата проводили в клинике ФБМЦ им. А.И. Бурназяна с использованием гамма-камеры Toshiba (Япония). Препарат вводили пациентам непосредственно перед процедурой исследования и сразу же проводили сцинтиграфическую визуализацию всего тела в планарном режиме, затем проводили томографические записи отдельных органов. В качестве эталона служил шприц объемом 1 мл, содержащий препарат с активностью, составляющей 20 % от активности, введенной пациенту при исследовании. Сцинтиграфическую визуализацию повторяли через 30 мин, затем через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24 ч. В исследованиях приняли участие 25 пациентов. Этим же пациентам через сутки после введения РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» была выполнена рутинная процедура сцинтиграфии скелета с РФП «Технефор, ^{99m}Tc».

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены результаты исследования фармакокинетики РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» (в % от введенной активности).

Максимальное накопление РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» в скелете наблюдается через 2 ч после введения и достигает 40 %. В то же время, известно, что максимальное накопление РФП «Технефор, ^{99m}Tc» в скелете не превышает 30 %. При этом выведение РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» из мягких тканей организма происходит в три раза быстрей.

Для оценки радиационной безопасности препарата по данным фармакокинетики методом MIRD-формализма выполнены расчеты доз облучения 25 органов «стандартного» человека и оценена эффективная доза облучения пациента при прохождении диагностической процедуры с использованием РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» [7].

В табл. 2 приведены значения поглощенных доз излучения препарата в органах и значение эффективной дозы облучения пациентов на единицу вводимой активности.

Среднее значение удельной эффективной дозы излучения РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» в теле пациента составляет 0,008 мЗв/МБк, а при использовании РФП «Технефор, ^{99m}Tc» – 0,0075 мЗв/МБк.

Таблица 2

Значения удельных поглощенных доз излучения препарата «Резоскан, ^{99m}Tc» в органах и значение эффективной дозы облучения пациентов на единицу вводимой активности

№	Органы	Доза, мГр/МБк
1	Желудок	0,0012
2	Легкие	0,0036
3	Красный костный мозг	0,0082
4	Яичники	0,0022
5	Семенники	0,0014
6	Верхний отдел толстой кишки	0,0015
7	Нижний отдел толстой кишки	0,0023
8	Мочевой пузырь	0,10
9	Печень	0,0021
10	Щитовидная железа	0,0012
11	Молочная железа	0,0007
12	Кости	0,057
13	Кожа	0,0008
14	Тонкая кишка	0,0017
15	Почки	0,014
16	Скелетные мышцы	0,0016
17	Поджелудочная железа	0,0019
18	Селезенка	0,0017
19	Все тело (остатки)	0,0020
20	Сердце	0,0022
21	Надпочечники	0,0025
22	Головной мозг	0,0014
23	Желчный пузырь	0,0017
24	Вилочковая железа	0,0011
25	Матка	0,0032

Удельная эффективная доза – 0,008 мЗв/МБк.

Средняя эффективная доза облучения пациентов при введении им РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» активностью 740 МБк не превышает 6 мЗв.

В результате клинических наблюдений за состоянием пациентов после введения препарата «Резоскан, ^{99m}Tc» в течение 15 сут острых и отсроченных реакций на внутривенное введение препарата не выявлено.

В табл. 3 представлены результаты сцинтиграфических заключений с использованием исследуемых препаратов.

Расчёты точности, чувствительности и специфичности сцинтиграфических диагностических исследований 25 пациентов по результатам, приведенным в табл. 3, выполнялись по схеме «Матрица решения и показатели теста» [10]. Согласно таблице решения, результаты исследований пациентов с РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» определены как: истинно положительные случаи – 18, истинно отрицательные случаи – 2, ложноположительные – 2 и ложноотрицательные – 3. По данным матрицы, точность определена как 0,8, чувствительность – 0,9, специфичность – 0,6. По данным исследования пациентов той же группы с РФП «Технефор, ^{99m}Tc» определены: точность истинных решений как – 0,8, чувствительность – 0,8 и специфичность – 0,4.

Анализ заключений по сцинтиграфическим данным показал более высокую чувствительность выявления очаговых изменений в костной ткани по показателю КДН (очаг/интактная кость) в скелете у 25 пациентов при использовании РФП «Резоскан, ^{99m}Tc», в сравнении с РФП «Технефор, ^{99m}Tc».

На сцинтиграммах скелета у 15 пациенток с верифицированным диагнозом рака молочной железы при исследовании с РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» во всех случаях визуализировались патологические очаги гиперфиксации РФП, характерные для метастатических поражений костной ткани. У этих же пациенток, обследованных с помощью РФП «Технефор, ^{99m}Tc», патологические очаги в скелете были визуализированы только в 13 случаях. Таким образом, у двух пациенток с верифицированным диагнозом рака молочной железы очаги патологической гиперфиксации в скелете были выявлены только с использованием РФП «Резоскан, ^{99m}Tc», а при использовании РФП «Технефор, ^{99m}Tc» выявлены не были.

У остальных 10 пациентов результаты сцинтиграфических исследований скелета с обоими РФП совпадали.

На рис. 1 приведены сцинтиграммы скелета пациентки без патологических очагов, полученные при исследовании с препаратами «Резоскан, ^{99m}Tc» и «Технефор, ^{99m}Tc».

На рис. 2 – сцинтиграммы пациентки (с диагнозом рак молочной железы) с множественными очагами метастатического поражением скелета, полученные при исследованях с препаратами «Резоскан, ^{99m}Tc» и «Технефор, ^{99m}Tc».

Таблица 3

Результаты сцинтиграфических заключений с использованием препаратов «Резоскан, ^{99m}Tc» и «Технефор, ^{99m}Tc»

Диагноз	Кол-во больных	Результаты сцинтиграфических заключений	
		Резоскан, ^{99m}Tc	Технефор, ^{99m}Tc
ИБС	5	Норма – 5 чел.	Норма – 5 чел.
Рак простаты	2	Норма – 1 чел. Патология – 1 чел.	Норма – 1 чел. Патология – 1 чел.
Рак шейки матки	3	Норма – 1 чел. Патология – 2 чел.	Норма – 1 чел. Патология – 2
Рак молочной железы	15	Норма – 0 Патология – 15 чел.	Норма – 2 чел. Патология – 13 чел.

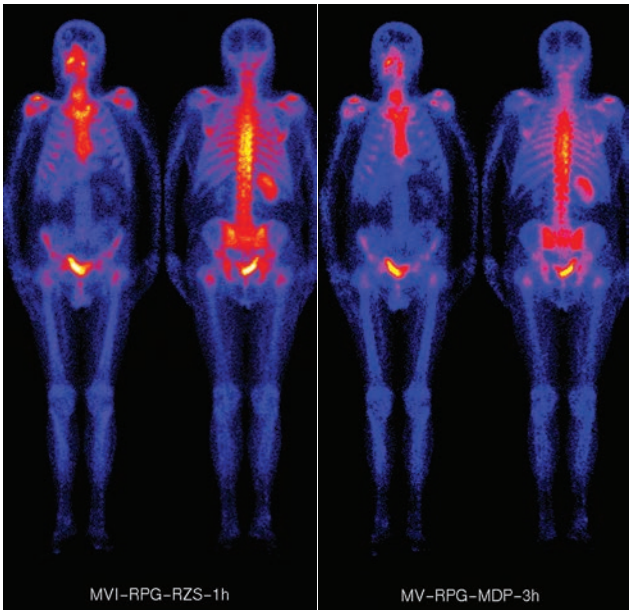


Рис. 1. Сцинтиграммы скелета без патологических очагов, полученные при исследовании с препаратами «Резоскан, ^{99m}Tc» и «Технефор, ^{99m}Tc»

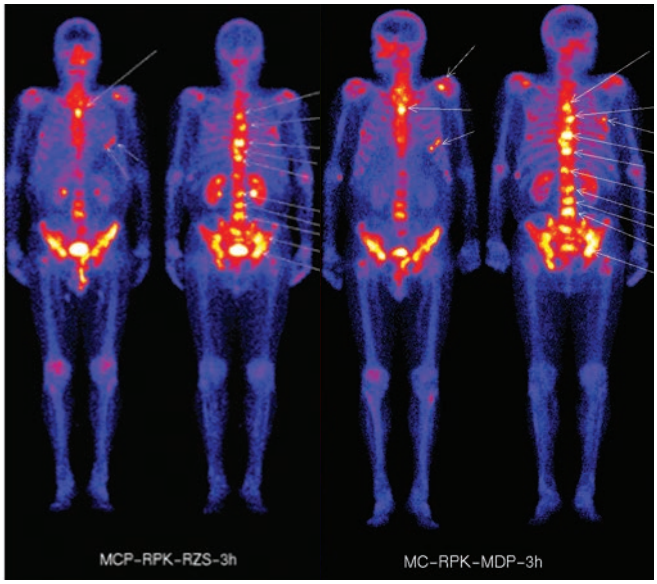


Рис. 2. Сцинтиграммы пациентки с множественными очагами метастатического поражения скелета, полученные при исследованях с препаратами «Резоскан, ^{99m}Tc» и «Технефор, ^{99m}Tc»

Выводы

1. РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» может быть использован для визуализации патологических очагов костного скелета с высокой чувствительностью.

2. Результаты клинических наблюдений за состоянием пациентов после введения препарата «Резоскан, ^{99m}Tc» в течение 15 сут свидетельствуют о лекарственной безвредности препарата.

3. Оценки значений поглощенных доз излучения РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» в органах и тканях пациентов, а также эффективных доз облучения позволяют утверждать, что вводимые активности РФП и дозы облучения пациентов не выходят за пределы референсных значений.

4. РФП «Резоскан, ^{99m}Tc» может быть использован для раннего выявления патологических очагов в скелете.

Авторы статьи приносят свою благодарность Э.З. Рабиновичу за активное сотрудничество в ходе выполнения исследований, советы и рекомендации которого помогли ускорить выполнение работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP, Publication 106, Radiation Dose to patients from Radiopharmaceuticals. 2007.
2. Subramanian G., Agfee J. A New Complex of Tc for Skeletal Imaging // Radiology 1971. Vol. 99. P. 192–196.
3. Rosenhall L., Kaye M. Technetium-99m pyrophosphate kinetics an imaging in metabolic bone disease // J. Nucl. Med. 1975. Vol. 16. P. 33–38.
4. Schmitt G., Holmes R. Isitman A. A proposed mechanism for ^{99m}Tc-labeled polyphosphate and diphosphonate uptake by human breast tissue // Radiology 1974. Vol. 112. P. 733–740.
5. Tofe A., Fransis M. *In vitro* stabilization of a low-tin bon-imaging agent (^{99m}Tc-Sn HEDP) by ascorbic acid // J. Nucl. Med. 1976. Vol. 17. P. 820–826.
6. Subramanian G., Agfee J. et al. Nc-99m-methylendifosphonate – a superior agent for skeletal imaging; comparison with other technetium complexes // J. Nucl. Med. 1975. Vol. 16. P. 744.
7. Изыскание новых остеотропных препаратов с технецием-99m на основе полиметиленфосфоновых кислот. Отчет о НИР. Институт биофизики (МЗ СССР) Инв. № Б-4388. М. 1983.
8. Cristy M., Eckerman K. Specific absorbed fraction of energy at varicus ages from internal photon sources. ORNL/TM-8391N1-7. Oak Ridge National Laboratory. 1987.
9. Asikoglu M., Durak F.G. The biodistribution of a therapeutic dose of zoledronic acid labeled with Tc-99m // Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67. № 9. P. 1616–1621.
10. Касаткин Ю.Н., Видюков В.И. Методы принятия решения в радионуклидной диагностике. – М. 1983.

Для цитирования: Тултаев А.В., Корсунский В.Н., Лабушкина А.А., Забелин М.В. Остеотропный диагностический радиофармацевтический лекарственный препарат на основе золедроновой кислоты «Резоскан, ^{99m}Tc». Предварительные результаты сравнительных клинических исследований // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 58–62.

DOI: 10.12737/article_5b83bf207b9b50.21392988

DOI: 10.12737/article_5b83bf207b9b50.21392988

Diagnostic Bone-Seeking Radiopharmaceutical Agent on the Basis of Zoledronic Acid «Rezoscan, ^{99m}Tc» Preliminary Results of Comparative Clinic Studies

A.V. Tultaev, V.N. Korsunskiy, A.A. Labushkina, M.V. Zabelin

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: lanar19@mail.ru

A.V. Tultaev – Senior Researcher, PhD Tech.; V.N. Korsunskiy – Leading Researcher, Dr. Sc. Med., Prof.;
A.A. Labushkina – Research Worker, PhD Med.; M.V. Zabelin – Dr. Sc. Med., Prof., Head of Dep.

Abstract

Purpose: Clinical trials involving study of functions, assessment of drug and radiation safety of the radiopharmaceutical drug "Rezoscan, ^{99m}Tc" in comparison with the "Technefor, ^{99m}Tc".

Material and methods: Clinical studies of RP "Rezoscan, ^{99m}Tc" were carried out using a diagnostic gamma camera Toshiba. The study involved 25 patients: 2 patients diagnosed with prostate cancer, 3 patients diagnosed with cervical cancer, 15 patients diagnosed with breast cancer and 5 patients diagnosed with coronary artery disease without cancer, who underwent osteoscintigraphy to identify osteoporosis foci and who signed an informed consent to participate in the study. To study the functional properties of RP "Rezoscan, ^{99m}Tc", we studied its pharmacokinetics and evaluated the quality of visualization of pathological foci in bone tissue. To assess drug safety the patient was monitored for 15 days with an assessment of acute and delayed reactions to intravenous administration. Radiation safety of the RP was estimated using values of absorbed radiation doses of organs and effective doses to patients [1]. To the same patients the radiopharmaceutical preparations "Rezoscan, ^{99m}Tc" and "Technefor, ^{99m}Tc" were injected sequentially in one day.

Results: According to the pharmacokinetics study, the accumulation of RP "Rezoscan, ^{99m}Tc" in the skeleton in 2 hours reaches 40 % of the administered amount. At the same time, a relatively rapid excretion of the drug from the soft tissues takes place, which makes it possible to clearly visualize the condition of the bone system and to reveal pathological changes with coefficients of differential accumulation (CDA) bone/soft tissues of about 10. Comparative studies of the functional characteristics of RP "Rezoscan, ^{99m}Tc" and "Technefor, ^{99m}Tc" showed the advantage of the new drug in the early detection of pathological changes in bone tissue with the metastatic skeletal lesion. In all cases in the study with RP "Rezoscan, ^{99m}Tc"on scintigrams in 15 patients with a verified diagnosis of breast cancer, the pathological foci of hyperfixation RP, which are typical for metastatic bone lesions, were visualized. In the same patients, examined with the help of the RP "Technefor, ^{99m}Tc", pathological foci in the skeleton were visualized only in 13 cases.

According to the results of studies of patients with RP "Rezoscan, ^{99m}Tc" accuracy was 0.8, sensitivity – 0.9, specificity – 0.6. According to the study of patients of the same group with RP "Technefor, ^{99m}Tc" defined: the accuracy is 0.8, sensitivity – 0.8 and specificity – 0.4.

Based on the results of monitoring the condition of patients for 15 days, acute and delayed reactions to intravenous administration of the drug were not detected. The estimate of the absorbed radiation dose values of RP "Rezoscan, ^{99m}Tc" in organs and tissues of patients, as well as effective doses of irradiation allow us to suggest that the introduced RP activity and patient dose do not go beyond the previously established reference levels.

Conclusions: The radiopharmaceutical "Rezoscan, ^{99m}Tc" can be used for the early detection of pathological foci of bone tissue.

Key words: *radiopharmaceuticals, zoledronic acid, osteoscintigraphy, "Rezoscan, ^{99m}Tc", "Technefor, ^{99m}Tc"*

REFERENCES

1. ICRP, Publication 106, Radiation Dose to patients from Radiopharmaceuticals; 2007.
2. Subramanian G, Agfee JG. A New Complex of Tc for Skeletal Inmaging. Radiology. 1971;99:192-6.
3. Rosenhall L, Kaye M. Technetium-99m pyrophosphate kinetics an imaging in metabolic bone Disease. J Nucl Med. 1975;16:33-8.
4. Schmitt G, Holmes R, Isitman A. A proposed mechanism for ^{99m}Tc-labeled polyphosphate and diphosphonate uptake by human breast tissue. Radiology. 1974;112:733-40.
5. Tofe A, Fransis M. *In vitro* stabilization of a low-tin bon-imaging agent (^{99m}Tc-Sn HEDP) by ascorbic acid. J Nucl Med. 1976;17:820-6.
6. Subramanian G, Agfee J, et al. Nc-99m-methylendifosphonate a superior agent for skeletal imaging; comparison with other technetium complexes. J Nucl Med. 1975;16:744-51.
7. Finding a new osteotropic drugs with technetium-99m based on DTPMPA. The research reports. Institute of Biophysics. Inv. No. b-4388. Moscow; 1983. Russian.
8. Cristy M, Eckerman K. Specific absorbed fraction of energy at varicus ages from internal photon sources. ORNL/TM-8391N1-7. Oak Ridge National Laboratory; 1987.
9. Asikoglu M, Durak FG. The biodistribution of a therapeutic dose of zoledronic acid labeled with Tc-99m. Appl Radiat Isot. 2009;67(9):1616-21.
10. Kasatkin YuN, Vidukov VI. Methods of decision-making in radionuclide diagnostics. Moscow; 1983. Russian.

For citation: Tultaev AV, Korsunskiy VN, Labushkina AA, Zabelin MV. Diagnostic Bone-Seeking Radiopharmaceutical Agent on the Basis of Zoledronic Acid «Rezoscan, ^{99m}Tc» Preliminary Results of Comparative Clinic Studies. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):58-62. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83bf207b9b50.21392988

DOI: 10.12737/article_5b83c0638debb0.86408449

M.S. Markov

ELECTROMAGNETIC FIELDS IN BIOSPHERE: BENEFIT AND HAZARD

Research International. Williamsville NY 14221. E-mail: msmarkov@aol.com

Abstract

This paper is written in order to summarizes the role of electromagnetic fields in the origin and evolution of life on Earth, as well as hazard and benefit from electromagnetic fields. It is an attempt to show that today the mankind and the entire biosphere are subjected to a global experiment conducted without protocol, monitoring and even knowing the parameters of the applied electromagnetic fields. At the same time, electromagnetic fields used in magnetotherapy has been proven to be beneficial in treatment of various health problems. Magnetotherapy is non-invasive, safe, and easily applied methods to directly treat the site of injury, the source of pain, and inflammation. The development of advanced communication technologies year after year increases the hazard for the biosphere and mankind. The paper discuses the contradiction between scientists and technological engineers in the line thermal or nonthermal are effects of electromagnetic fields. The specific problems with children health are analyzed. It focused on the facts that at the end of the second decade of this century more aggressive mobile communications, such as 4G and especially 5G are being introduced in the North America and Europe without any attempt to evaluate the hazard for civilization.

Key words: *electromagnetic fields, mobile communication, public health, protect children*

Поступила: 01.03.2018. Принята к публикации: 24.06.2018

History

The contemporary science recognizes that natural electromagnetic and especially magnetic fields have been factors that accompanied the development and evolution of the planet Earth and life on the planet. In historic sense, people understood early that some natural material might help in some cases of injuries and diseases. A legend suggests that a Greek shepherd in the hills near the village of Magnesia (which exists today in Turkey under the same name) found stones that attracted his sandals, and soon these stones were used to treat certain maladies.

The problems of hazard of electromagnetic fields arises in the last two decades of the XX century and quickly became of serious public interest. However, the role of natural and man-made magnetic and electromagnetic fields on human life are still not well understood and investigated.

Ancient physicians in China, Japan, and Europe applied natural magnetic materials for the treatment of various diseases. One of the earliest scientific accounts is in the book *De Magnete*, written in 1600 by William Gilbert, the personal physician of the English Queen [1].

After World War Il, magnetotherapy developed quickly in Japan and later in Romania and the former Soviet Union. Magnetotherapy has a long history in Europe. During the period 1960—1985, most European countries had produced magnetotherapeutic systems. The first clinical application of electromagnetic stimulation in the USA appears to be 1974 [2]. The first book on magnetotherapy, written by Nentcho Todorov, was published in Bulgaria in 1982 and reviewed the use of electromagnetic fields for treatment of more than 2,700 patients with 33 different pathologies [3]. It would be fair to say that the second half of the XX century marks significant increase of the clinical application of electromagnetic fields (EMF). In parallel, world biophysics, biomedical engineering and clinical science performed both basic research and clinical assessments of the results of EMF applications for therapy.

During this period serious contribution of the soviet science (and further the science of former soviet republics) should be reminded. Nearly every year at least two all-union conferences had been organized. Some of them attracted scientists from European countries. With active participation of Prof. Yuri Kholodov were organized and some international projects. For nearly 10 years (before the collapse of the USSR) a National Commission on Magnetobiology and Magnetotherapy was functioning in order to stimulate developments in these two areas. In 1989 during the first Soviet-Bulgarian Symposium held in Bulgaria was created Association of Magnetology.

At the yearly meetings of BEMS (BioElectroMagnetic Society) and by-annual meetings of EBEA (European BioElectromagnetic Association) for decades the problems of magnetobiology and magnetotherapy have been discussed. Started by Greek biophysicist Panos Kostarakis in 2000, every two years Mediterranean meetings on biological effects of electromagnetic fields took place nine times. Probably, it should also be mentioned two International School on "EMF and biomembranes" that took place in Bulgaria in 1986 and 1989.

Magnetic fields (MF) have been proven to be clinically safe, and it is well accepted that MF provide a practical, non-invasive method for inducing cell and tissue modifications which can correct selected pathological states.

In the last decade, the research has been principally concentrated to the hazards of cellular phone communications. Both power line and cell phone issues have attracted the attention of the news media, industry, and policy makers and, as a result, there have been significant funding for research in these areas.

The public fear as well as scientific community pursued the World Health Organization (WHO) to recognized the importance of this problem and to start "The international EMF project" which main goal was to harmonize standards for EMF radiation and exposure. During the last two decades WHO organized a series of international meetings in different locations of the world with intention to harmonized standards. Unfortunately, this activity did not end with a more or less defined conclusion, or at least recommendation. In respect of EMF used in mobile communications, the International Agency of Research on

Cancer (IARC) has recognized the microwaves as possible carcinogenic source (category 2B).

However, the role of natural and man-made magnetic and electromagnetic fields in the origin and evolution of life as well as the effects of contemporary magnetic/electromagnetic fields on human life are still not well investigated and understood. Both, hazard and benefit of these fields are subjects of various studies and review papers and very often the conclusion is "this is a controversial issue". Behind this statement one can see the superficial approach to the problem which is mainly due to the fact that the problem is not well defined. The hazard from exposure to magnetic/electromagnetic fields is due to continuous exposure to these physical factors. They act in long periods of time, in combination with other physical and chemical factors. Contrary, the proven benefits of clinical use are result of short sessions of exposure to known magnetic/electromagnetic fields in controlled conditions. The therapeutic fields in most cases are orders of magnitude stronger than natural fields, but they are applied for short periods of time (usually 30–45 min a day) and in controlled conditions.

The brilliant Soviet magnetobiologist Yuri Kholodov four decades ago wrote a book "Man in the Magnetic Web" [4]. Long before occurrence of mobile communications, Kholodov pointed out that the entire biosphere is immersed in the ocean of the electromagnetic waves. Note, at that time there was no Internet, nor mobile communications. But the mankind slowly became immersed in the millions and millions electromagnetic fields from satellite, radio and TV emitters.

The scientific and medical communities developed clinical modalities that have been proven as effective approach in clinical medicine. Number of books had been published which basically reported the benefit of this approach, starting in 1986 with the Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields [5], written by Polk and Postow which had three editions, latest edited by Barnes and Greenebaum in 2007 [6]. In 2004 Rosch and Markov published "Bioelectromagnetic Medicine" [7]. In 2015 Paul Rosch edited "Bioelectromagnetic and Subtle Energy Medicine" [8], and Markov edited "Electromagnetic Biology and Medicine" [9].

Mechanisms of Detection and Response to EMF

The fundamental question for engineers, scientists, and clinicians is to identify the biochemical and biophysical conditions under which applied electromagnetic fields could be recognized by cells in order to modulate cell and tissue functioning. It is also important for the scientific and medical communities to comprehend that different magnetic fields applied to different tissues could cause different effects. Hundreds and hundreds of studies had been performed in search of one unique mechanism of action of magnetic field on living systems. It would be fair to say that these efforts have been determined to fail. It is impossible to get the same response to specific EMF at bone and soft tissue, at elephant and butterfly, and at microorganism and buffalo. Biology also knows that the geographical and climate conditions created genetic and physiological differences in the organisms from the same species and therefore their response could be different.

The problem of mechanisms of interactions might be discussed from different points of view, engineering and physics, biology, and medicine. The signal-transduction cascade allows the biological response to the applied EMF on simple structures such as cellular membrane or specific proteins, conformational changes, and/or charge redistribution and by signal-transduction mechanism can be spread over the cell or tissue. In a recent paper Belyaev (2014) emphasizes that the biological systems are not only non-linear, but also non-equilibrium systems [10].

Evidently, there is a large body of basic science and clinical evidence that time-varying electromagnetic fields can modulate molecular, cellular, and tissue function in a physiologically and clinically significant manner, most recently summarized in several books and review articles [6, 7, 11–14].

Contemporary EMF conditions and hazard with Wi-Fi communications

Hazard from EMF

Frequently news media discuss the danger of electromagnetic fields for human and environmental health, especially in relation to cancer initiation. The hazard issue in the western scientific community has been discussed beginning with the power-line electromagnetic fields and continuing with wireless communications.

The fast development of satellite communications, followed by wireless communications and Wi-Fi technology, dramatically changes the electromagnetic environment. To continuous action of complex and unknown (by sources, amplitudes, frequencies) electromagnetic fields is exposed entire biosphere and every organism living on this planet [9].

The evaluation and prediction of the potential adverse effects from wireless communications (any mobile device, including), especially by children, becomes a question of crucial importance. The twenty-first century is marked with exponentially increasing development of technologies for wireless communications.

It is not well known that a simple cellular telephone delivers a power density of radiofrequency radiation which is about 2 billion times greater than similar fields that occurs naturally in the environment. Since the mobile phones are designed to operate at the side of the user's head, a large part of the transmitted energy is radiated directly into that person's brain. Therefore, the absorbed energy potentially could cause dangerous and damaging biological effects within the brain.

The hazard from high frequency electromagnetic fields used in the XXI century communication is frequently labeled as "controversial", and it is absolutely incorrect. It is not controversial issue, it is conflict of interest of industry on one side and mankind and environment on the other.

In the summer of 2011 the IARC classified radiofrequency EMF as possible cancerogene [15].

Immediately after the publication of this qualification, IARC was target for complains from industry and engineering committees like ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) and IEEE (Institute of Electrical and Electronic Engineering). Speaking on the potential hazard of Wi-Fi technologies, one should not forget that it includes not only mobile phones but also more importantly all means of emitters and distributors of Wi-Fi signals, mainly antennas, base stations and satellites.

In many public locations, specific systems of distribution Wi-Fi signals are introduced in order to facilitate the work performance. Well, this might be understood. However, I do not understand why Wi-Fi communications are secured in the subway tunnels and aircrafts? It obviously requires high and oriented power to which are exposed all passengers in the trains and planes just to make comfortable the users of mobile devices. It is forgotten that in confined subway tunnels and planes significant power of the signal is needed.

It is my belief that a special attention should be paid to the potential harm that the XXI century society cause on children. They are realities of our life and it is now impossible to protect children from the "cocktails" of electromagnetic radiation XXI century offers. It became unfortunate reality that children are the most aggressive part of users of wireless devices – starting from toys to tablets, to smart phones [16]. And even worst, their bodies and brains became exposed to RF EMF radiation nearly from their birth and in most cases, they start using computerized toys as early as in the age of one year. The exposure of newborn children to RF EMF will be longer and stronger than the exposure of their parents.

The cell phone users are seriously misled. When buying a cell phone they assume that this radiation emitting device was tested for safety in human health. This is wrong: the cell phones have never been tested in respect of their impact on human health. For the first time in human history radiation-emitting devices were placed directly to human head and exposed human brain to microwave radiation. The industry is rushing to develop, manufacture and sale their new devices. The business always said "the market will gudge our product" and the health issue is not their priority. Unfortunately, regulatory agencies are consisting of engineers, lawyers, business people. The health experts are missing.

The industry executives, engineers and dosimetry experts continuously misrepresent the issues related to potential hazard of cell phone radiation. The engineering committees of ICNIRP and IEEE continue to mislead scientific and medical communities, as well as the general public that the only meaningful effects of EMF are thermal.

In 1995 the former industry executive Robert Kane publish a very interesting book "Cellular telephone: Russian roulette", which unfortunately is not well known: "Never in human history has ever been such a practice as we now encounter with the marketing and distributing of products to the human biological system by an industry with foreknowledge of those effects" [17].

Let me remind that human head is a complex structure of many different tissue types. Each of these types – skin, bone, fat, cerebrospinal fluid, brain, dura absorb RF energy in its own way. In addition, even having the same structural components, different heads varies in volume and shape. It is evident that there is a significant difference in the size of adult and baby head. Besides the size difference, more important is the fact that the children's brain is in process of development and any exposure to RF is more detrimental for children than for adults.

To make the story more complicated, I should point that for obvious reasons the biological effects of ionizing radiation are continuously studied from 1945 till now. It is completely different with non-ionizing radiation. What do we actually know about nonionizing radiation? Basically NOTHING. Even the simplest and longer studied behavior of natural magnetic, electric and electromagnetic fields is far of complete knowledge.

Non-ionizing EMF are frequently discussed under the umbrella "radiation" and for this reason, the research of effects of electromagnetic field is going in parallel with studying the effects of ionizing radiation. As basic physics teaches, radiation involves energy, and for that reason the energy interactions with any physical or biological body are connected with damage or heating of the body when the intensity of the radiation is above certain threshold level. Yes, this is correct for ionizing radiation because the effects of ionizing radiation are energy based. For decades the same approach has been applied in non-ionizing research. There is one very important aspect which this approach is missing. In ionizing radiation the damage of the exposed tissue is "global" – all cells are damaged nearly simultaneously without chain of biochemical pathways. In the case of non-ionizing radiation, certain cells or even cell components might be affected first, and then signal transduction pathway might cause changes in the protein conformation and speed of biochemical reactions, for example.

The idea of thermal effects in bioelectromagnetics had been introduced and became the subject of intensive discussions, related to specific absorption rate (SAR) as useful criteria. Yes, it is obvious that the SAR is a useful criterion, and the only criterion, which could estimate the energy absorbed by the body. However, the name clearly indicates absorption and I wonder why for so many decades the SAR was used to identify the energy delivered by the generating system. Up today, SAR is more often used to describe the energy delivered by the source of EMF. One can only wonder how a device may be characterized by SAR. Let me repeat, the SAR identifies the amount of energy that is absorbed in a gram of tissue. The use of the SAR, should be a measure of absorbed energy, and for that reason serious modifications of guidelines and standards in terms of internal energy absorption in addition to power density at the surface must be done.

Because of activity of engineering community a lot of efforts and funds have been spent to prove the thermal effects of EMF, while nonthermal effects they tend to neglect. We should point that biological systems are non-linear systems and plenty of biophysical studies demonstrated that non-thermal effects prevail in laboratory and clinical settings

[12]. The non-thermal character of interactions between EMF and living systems have been discussed elsewhere [10, 18, 19].

Let me distinguish two types of dosimetry that obviously need to be used in evaluation EMF impact on human body: physical and biophysical dosimetry. The physical dosimetry could describe the parameters of the generating system of the specific device. In most cases these parameters are calculated by basic engineering principles and most often without real measurements. The biophysical dosimetry is always based on measurements. It is important for biology and medicine to have knowledge for the exact magnetic field at the target site. In most cases, the target is located at certain distance from the applicator. One significant advantage here is the fact that for static and low frequency magnetic fields (as most of the therapeutic devices are) the magnetic and dielectric properties of the biological tissues are similar to the properties of air. This allows biophysical dosimetry to be performed in air and basically to create 3-D structure of any signal in use in laboratory or clinical settings. But the situation is quite different with RF EMF and especially with millimeter waves in new 4G and 5G technology.

Mobile communications basics

Recent data shows that at present the number of mobile devices surpasses 7.5 billion users not counting increasing distribution of smart phones and electronically driven utility meters, It is obvious that the tighter integration between the mobile devices and smart home environments will ultimately provide the infrastructure with a wide range of applications, further personalizing consumer and citizen interaction with the world around them. It is even not fair to say "emerging mobile phone technology of 4G and 5G modalities" – it is already reality in today world. For me, these two new technologies open large window for potential hazard for biosphere and mankind.

I need to point out that after more than a quarter of century of use we do not understand to which extent the EMF from mobile communications represent hazard for public health. What is worst, we do not have identification of the conditions and parameters of RF EMF at which the exposure of the population to these microwaves became chronic. The population is exposed to this radiation with no knowledge for the exposure, nor for the parameters of received EMF. I believe that it is correct to say that the international system for control and regulation had failed. In order to get license, the manufacturers need to fulfill some technical guidelines which are far away from the requirements of regulators for medical devices, which are applied for a short period of time. Even if some research on health consequences is done, it happened far after the technology is in use for years. In most cases such studies are focused to prove that at these parameters thermal effects cannot occur. If so, regulator said, there is no problem for users, nor for the population. One may read publication for the effects of new mobile technology which in best case scenario include control group (which do not use this specific device). The question is – if this a real control. What the investigator knows about the radiation volunteer received prior to the study or even during the study from surrounding source of EMF?

Let me point that for 30 years of development of mobile technology situation changes dramatically. Today smartphones are portable, powerful computers which are "on" immediately after the battery is installed. The unit is "on" 24/7 receiving and emitting information, data, etc. While wireless technology has developed from generation to generation, today, the situation is different – the problem is not to upgrade – any new generation is basically new technology. It is even more true especially for 5G which is a step deep in the millimeter range of electromagnetic spectrum. For this new frequency range, the proper distribution of the signal requires a large number of antenna elements. At the moment I am writing even the technical standards for 5G are not yet available. As result, the society is jumping in new technology which will place the entire biosphere and civilization to new levels of electromagnetic pollution which are not defined, for which has no standard and methods of control.

Like entire development of wireless communication the industry is pushing to first develop mobile devices and networks and further developed the standards [20]. We had been on this avenue for about a quarter of century. Didn't we learn something? Consequently, "smart operators and providers are learning all they can about 5G now to understand how they will need to evolve their backhaul strategy to create more effective and financially viable business models".

The industry is pushing for development of controversial legislation to expedite the distribution of this new technology. The local governments and private citizens will face situation when they cannot oppose the dense installations of antennas (at every 20 houses in urban area). Since the distribution of millimeter waves is blocked by buildings and even walls, it may happened that at any school or office building several transmitter will need to be placed in each floor of the building.

The FCC (Federal Communication Commission in USA) in 1996 introduced a limit for thermal effects from EMF of 1.5 to 100 GHz to be 1 mW/cm^2 for 30 min use. This limit was set 20 years ago and is related only to thermal effects. The engineering community up today continue claiming that nonthermal effects of EMF do not exist. This statement is absolutely incorrect and negate hundreds of publications reporting nonthermal effects of EMF. I would emphasize here that most of reports of effects of millimeter waves have reported short term exposure while practically there is no information about long term exposure. Even the short exposure to millimeter waves was reported to cause significant non-thermal effects [21].

Thermal vs. nonthermal effects

It is a very important in electromagnetic biology, medicine and public health to clarify this contradiction. First of all, it should be clear that in the classical thermodynamics exist a dogma "When get flow of energy, you will have heating". This is correct, but only

for homogeneous structures and media. Even the school boys know that biological systems and even organs are serious inhomogenous structures. Here both biological and dielectric properties are different. How EMF heating occurs within complex biological structures? Therefore, absorbance of RF EMF will be different in different tissues, as well as the potential for temperature generation is different. The proponent of thermal approach never discuss the potential of flow of heat, especially in presence of blood and lymph circulation. And, in addition, what happens at the interface between tissues with different dielectric properties? What is the cascade of events, the alterations in the signal transduction and in the enzyme reaction rate?

I am physicist, but I know that for any biological or metabolic activity, the energy is needed. Why I should accept that in elementary biochemical processes, such as transport of ions through membrane or blood flow energy is needed, but heating (or more precisely overheating) had never been observed? Why we need to accept that the chemical factors can modulate biological activity without heating, but forbid this for physical factors?

The reported occurrence of hot spots in which temperature increase is significantly higher than in a neighboring cell cannot be explain by equilibrium thermodynamics. At the same time, nobody is capable to estimate the SAR alteration inside the human brain that results from RF EMF exposure and modulation. Here, one should introduce non-equilibrium thermodynamics in order to search for mechanisms of action, instead of classical, heat based, thermodynamics.

In addition, in order to understand the biological consequence of RF exposure, one must know whether the effect is cumulative, whether compensatory responses are present, and if or when homeostasis will break down.

On the other hand, there is a whole series of biologically important modifications that appear under weak static or alternating EMF action that could be explained only from the view point of non-thermal mechanisms. The spectrum includes changes at various levels: alterations in membrane structure and function, changes in a number of subcellular structures as proteins and nucleic acids, protein phosphorylation, cell proliferation, free radical formation, ATP synthesis, etc. [22–24].

Resonance mechanisms, frequency and intensity windows, as well as reports of modulated fields producing stronger or different effects than continuous-wave fields, and the presence of effects that occur at very low intensity could be indications of nonthermal effects and cannot be at all explained by SAR or thermal effects.

It is hard to understand why the papers on thermal mechanisms of high frequency EMF do not consider a set of parameters already pointed as important EMF characteristics [19, 25] such as vector, gradient, component, modulation, etc. but emphasize only on the SAR values.

In February 2018 the results of the US National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation confirmed increased cancer risk in rats and mice. In the cases of confirmed low-level microwave radiation effects, a mechanism other than tissue heating should be involved. There is the justified demand for the clarification of the non-thermal mechanisms of the low-level microwave radiation effects. The most important result should be considered occurrence of gliomas in the exposed animals. Such effects had been reported in the number of epidemiological studies, but this is direct report obtained in the laboratory. Further studies need to be performed in order to determine if the effect is direct or indirect via affecting the mechanisms other than direct RF influence. I should point that one way or another, the fact that appearance of glioma in presence of RF radiation is direct confirmation of the hazard of RF EMF to initiate cancer, as it was said in 2011 by IARC As secondary effects of the NTP study were reported decline in body weight and benign tumors which might be regarded as alteration of the normal metabolism in exposed animals. In addition, an increased levels of damaged DNA could be interpreted as the effect of radiofrequency field on normal repair mechanisms. For me, very important is the observation that in some exposure conditions the animal' body temperature is slightly elevated (but less than thermal limit of 1 °C).

To continue our considerations, I would point that we had problems even with definitions of biological effects, health effects and health hazard. By misusing the terms, the scientific community has created havocs in discriminating what is a biological effect, what is a health effect and what is a hazardous effect. Unfortunately, this was further transferred in the language and terminology of the policy, standard and regulation bodies.

At the same time, the WHO policy is that "not every biological effect is a health effect". This is not a correct definition. Obviously, by saying "health effect" WHO is considering the adverse effects in the sense of diseases, pathologies and injuries. The correct WHO statement should be "Not every biological effect initiated by EMF is a health hazard". There is at least one reason for such statement: world-wide development of bioelectromagnetic medicine clearly indicates that properly chosen EMF/MF/EF and electric current may be beneficial in treatment of various diseases and injuries, even when all other known medical treatment dramatically failed [6, 7, 14].

There are several international (ICNIRP, ICES) and American (IEEE, ANSI) committees which more or less attempt to direct the world standards. However, even the simple fact of existence of several committees indicates the existence of a problem. It should be only one recognized and largely accepted standard institution which should substitute various national and international standards. Following this idea in the late 1990's WHO initiated a project involving different laboratories, standard organization and countries called "EMF Project of Harmonization of Standards". Basically, nobody opposes such action, but everybody wants his standard to be in use. This, however, is the smallest problem.

The big problem is: Which standard, based on SAR which is the USA approach, or based on biological response, as many scientists from Eastern Europe and former Soviet Union requested. This is a problem with several faces: East vs. West; Biophysics vs. Engineering; Thermal vs. Non-

Thermal. What is curious, all three basically reflect to the last. Why is so?

Eastern standards are based upon biophysics (biological response) which assumes non-thermal mechanism(s). In contrast to the ICNIRP, the Russian safety standards for example, which are based on non-thermal effects, do not use SAR values but instead limit the duration of exposure and power flux density [26]. Western standards are based on engineering/computation and assume thermal mechanisms only.

As pointed out earlier, heat based mechanisms exclude possibility for occurrence of non-thermal effects. In a document adopted by the International committee of electromagnetic safety (ICES) cited by Cho and D'Andrea [27] "Nonthermal RF biological effects have not been established and none of the reported nonthermal effects are proven adverse to health. Thermal effect is the only established adverse effect."

It is interesting to know that the value of 100 W/m^2 (10 mW/cm^2) was proposed by the late Herman Schwan in his letter to US Navy in 1953 as a safe limit for human exposure to microwave energy, based on calculations [28].

Let me remind also the early statement of Becker [28] that "Based solely on calculations, the magic figure of 10 milliWatts per square centimetre was adopted by the air force as the standard for safe exposure. Subsequently the thermal effects concept has dominated policy decisions to the complete exclusion of nonthermal effects. While the 10 mW/cm^2 standard was limited to microwave frequencies, the thermal concept was extended to all other parts of the electromagnetic spectrum. This view led to the policy of denying any nonthermal effects from any electromagnetic usage, whether military or civilian".

The majority of the international and national guidelines for the exposure limits of health protection are still based on the recommendations of ICNIRP and take into account only thermal effects resulting in tissue heating (ICNIRP 1998). On the other hand, many studies in humans and animals have reported the biological and physiological effects of microwave radiation at the levels of exposure below the thermal limits. As Belyaev [10] pointed "At chronic conditions exposure to mobile phone may reproduce a number of real signals even during the same exposure session and thus provide a better possibility to assess detrimental effects from mobile telephony than experiments with fixed frequencies/frequency bands/ modulations, which evaluate only minor part of real signals".

The ICNIRP guidelines for high frequency EMF (covering 100 kHz – 300 GHz) was established in 1998 – just at the time of the start of development of mobile communications. Since at this time research on GHz frequency region had began. The question arises – what are scientific bases for such standards. Moreover, in 2014 ICNIRP announced that a revision of the guidelines will be made, and just on December 7, 2017 the deadline was extended to the middle of 2018. Four years for revision of guidelines? It is not surprising that in the same note ICNIRP declares that "…the 1998 guidelines remains protective…" and "…still provide protection against all known health effects of high frequency radiation….". What will happened with 4G and 5G technologies that industry aggressively distributes if the ICNIRP comes with a revision and being pronounced as hazardous? Will the standardization bodies follow the industry rules?

It is strange that on November 27, 2017 EMF-portal announced that "due to the lack of financial resourced the site have to suspend import of any new radio-frequency and mobile phone-related articles as of now. The portal will continue to import other EMF papers". For me, there is something suspicious here.

Being well-funded and responding to the interest of influential political, military and business circle, the supporters of thermal mechanisms of action prevail so far. For how long?

Let me make a step back and remind what late Ross Adey (2004) wrote in his last published when he was still alive paper: "Current equilibrium thermodynamics models fail to explain an impressive spectrum of observed bioeffects at non-thermal exposure levels. Much of this signaling within and between cells may be mediated by free radicals of the oxygen and nitrogen species". Cell signaling, signal transduction cascade and conformational changes are events and processes that may be explained only by the non-equilibrium thermodynamics. Even repeating myself, I would like to point on the importance of non-equilibrium thermodynamics in evaluation benefit and hazard of RF EMF.

Mobile communications and public health

Here I want to make clear that the potential hazard of the mobile communication is related more to the nonthermal effects of this physical factor (RF EMF), unknown to mankind until half a century ago. The cellular telephone delivers a power density of RF radiation that is 2 billion times greater than occurs naturally in the environment. The absorbed energy potentially could cause dangerous and damaging biological effects within human brain. Biological effects initiated by non-ionizing radiation could be achieved via conformational changes of important biological molecules (proteins, nucleic acids) and structures (as biological membranes) directly or via signal transduction pathways.

Let me remind several old, already forgotten studies. One of the first papers on the absorption of electromagnetic energy was published by Schwan and Piersol [29], in which the absorption was connected to the tissue composition. It is important to note once again that the composition of living tissues is a very complex and varies from organ to organ, from person to person. From biophysics point of view, the energy absorption also depends on the depth of penetration for the specific frequency range (for 825–845 MHz the penetration depth into brain tissue is from 2 to 3.8 cm) [5].

Forty five years ago, Michaelson [30] wrote "It should be understood that a cumulative effect is the accumulation of damages resulting from repeated exposures each of which is individually capable of producing some small

degree of damage". In other words, the repeated irritation of a particular biological area, such as a small region of the brain, can lead to irreparable damage.

If a "hot spots" was formed, a rapid energy absorption will have maximum destructive effect because, as shown by Lin [31], very little of the absorbed heat will have an opportunity to dissipate: "Because, microwave absorption occurs in a very short time, there will be little chance for heat conduction to take place."

Back to today situation. The EMF effects on human tissues and human brain specifically, are strongly related to the tissue dielectric properties. However, these dielectric properties are basically not well known for human brain, and especially for children brain. To better understand the problem with the hazard of RF EMF for human brain will be useful to consider the structure of the human head. It is known that human head is a complex structure of many different tissue types. Each of the tissues – skin, bone, cerebrospinal fluid, fat, brain, dura absorbs and reflects RF energy in its own way. In addition, the human head is far from having uniform shape, volume, and structure. Therefore, the RF EMF interact with human head in a non-uniform way depending on the specific location of the brain areas/volumes.

Some of the interior "hot spots" in the brain are related to the radius of curvature of the human head. First, one should recognize that human head is far from the ideal spherical shape that is used in the modeling. It is easy to assume that the radius of the curvature is different for baby, little child, teenager, or adult individual. The energy absorption within the brain tissue was found to be about twenty times greater than in the skull and subcutaneous fat.

At these "hot spots" the heating is rapid and the cooling is slow. The inability of biological tissue to get rid of excess heat quickly and efficiently may be mechanism leading to destructive exposure. If "hot spots" occur at microscopic regions within the brain, where there are no thermal or sensory receptors, there is no reason to expect that the body will attempt to compensate for the overheating. In addition, the human brain simply does not have the capacity to prevent the damage.

Let consider the structure of the heads of children and smaller adults. The curved area behind and above the ears is more severe, and the total width of the head is correspondingly reduced. Since "hot spots" absorption is a function of head curvature, children and some adults are more susceptible to this type of "hot spots" formation. Long before the introduction of cellular telephones, scientists obtained data indicating that children absorb approximately 50 percent more radiation within their heads than adults [32]. Lin in 1977 placed the increased absorption effect into a better perspective when he reported that "hot spots" energy absorption can be as much as ten times higher at certain areas within the brain. From experiments performed using models of the human head, he reported energy absorptions in the center of the head that were even higher than absorption levels near the surface [33]. This is a prime example of "hot spots" energy deposition.

The presence of nonuniform energy absorption that treated the new type of "hot spots" was initially characterized by Schwan in 1972. He suggested that as head diameter is smaller, the energy absorbing "hot spots" become more pronounced. The research found that for heads significantly smaller than that of a mature man, the "hot spots" effects increase and so does the amount of energy that is absorbed into the interior of the brain. Clearly, this indicates an increased risk of "hot spots" absorption within the brains of women and children, with small children being at maximum risk a "hot spots" absorption within their brains. It had been also reported by Schwan that maximum "hot spots" energy absorption occurs in the frequency region around the cellular telephone frequencies [34, 35]. There were no cellular telephones on the market at that time.

It was reported that "for human brain exposed to 918 MHz power, the absorption at a depth 2.3 times the depth of penetration (depth of penetration = 3.2 cm) is twice the absorption at the surface. This corresponds to a factor greater than 200 times that expected". This means that at a depth within the human brain of about 7 cm, "hot spots" have energy absorption 200 times greater than would be the case if no "hot spots" existed.

Interestingly enough, the Parliamentary Assembly, Council of Europe, in its Resolution 1815 from 2011 recommends to "reconsider the scientific basis for the present electromagnetic fields exposure standards set by the ICNIRP, which have serious limitations and apply "as low as reasonably achievable" (ALARA) principles, covering both thermal effects and not thermal or biological effects of electromagnetic emissions or radiation" [36].

Last summer more than 180 prominent scientists from Europe, North America and Asia send an appeal to European Parliament to forbid distribution of 5G technology on the territory of European Union at least until strict evaluation of the potential hazard of millimeter waves technology is made.

The end of 2017 and the first months of 2018 demonstrated the aggressive development of 5G technology. Jiang et al (2018) wrote in Microwave Journal that the information and communication industry is facing great change due to the rapid development of applications leading in explosive growth in data traffic [37]. The 5G technology roadmap consists of two parts& anew air interface and evolution of 4G air interface [38]. In a long, well written paper are described all avenues of development and manufacturing all aspects, achievement and planning for the 5G technology. No world about the potential impact on human health.

Protect children

It is important that not only the public health community, but every citizen of this planet recognize that for the first time during the whole period of civilization, the massive electromagnetic radiation reaches our future – children. Children and adolescents are exposed for long hours every day to conditions which makes the potential risk to the health of children very high [39, 40]. At the 2001 WHO meeting on harmonization of standards,

I made a statement that allowing little children to use the cell phones is a crime against humanity [41]. I believe that it is still valid statement.

In most cases the publications on the RF EMF hazard for children are based on epidemiological data collected by some surveys and quite frequently without having direct contact with children or their parents. Therefore, this approach brings the issues to statistics, not to science. Obviously, epidemiological studies basically do not relate to biology, to the process of occurrence of one or another modification of the living tissue.

On the other hand, the situation is complicated by the attempt to model children head based on adult heads. There are several models scaling adult models down to children heads which appears to be wrong. This approach does not account geometrical differences, and what is more important, the anatomical and physiological differences between adult brain and developing brain of a child. Nikita and Kiourri (2011) published barograms that express 37 % difference in local SAR for adult and child brain. If the data really present SAR for brain of adult and child – in accordance of the engineering approach, these values should be similar. If not – as the case is – it means that the scaling exercises should be forgotten and forbidden [42].

However, the same authors stated that "in the case of canonical models, the child model is perfectly proportional to an adult model". This is possible only in theoretical (more likely mathematical) modeling when no one take care about the specifics of geometry, composition, and development of children head and brain. It is even written that Koulouridis and Nikita (2004) obtained children model through uniform deformation of spherical adult head models [43]. I should remind the authors that neither adult head is spherical, nor the brain composition of adult and children is homogeneous.

Several publications on cell phone dosimetry in children reported higher SAR for children brain which is correctly attributed to geometrical difference in the head of children and adults [44, 45]. Scientists working in the dosimetry areas proposed different explanations for the fact that different laboratories concluded that SAR in children brain is higher, smaller or equal to the SAR in adult brain.

It is well accepted that human head is composed by six layers: skin, subcutaneous fat, skull, dura, cerebrospinal fluid, and brain tissue. A total thickness of the five layers that surround the brain is assumed as 1.10 cm. However, we must keep in mind that the layers could vary significantly from one human head to another. What is more important, the proportion of these layers changes during the child aging. As the models become more complex and increasingly representative of an actual human head, the findings continue to indicate that the energy absorption is much higher than previously thought.

The range of sizes includes almost all human heads. It is clear that what was first observed as a danger to those with smaller cranial structure, and most notably including children, has been extended by additional studies to include nearly all humans. Of course, the most dramatic "hot spots" peaks are within the smaller heads.

It would be plausible to point the Russian experience in studying the hazard of the RF EMF for children and the legislation on this direction. In 2001 the Russian National Committee for Protection from Non-Ionizing Radiation recommended that children under age of 18 as well as pregnant women will not use mobile phones. These recommendations further had been incorporated in the Hygienic Norms for EMF of mobile communications (SanPin 2.1.8/2.2.4.1190-03, valid from 2003). In 2004 Grigoriev suggested that precautionary principle must be applied for evaluation of hazard for children. Beginning 2006 a number of studies of RF EMF effects on children have been conducted in Russia. These longitudinal studies of effects of microwave radiation were oriented mainly to evaluation of the cognitive functions of different age children by using a complex of psychophysiological tests. It has been detected an increase in the time of the reaction to light or sound signals, disturbances in the phonematic association, decrease of the work ability, faster occurrence of fatigue, increase of time for completion the task with simultaneous decrease of accuracy [40, 46].

Since the industry and unfortunately, the scientific community, do not have appropriate care for the health of children, the responsibility is on parents. Look what happened: Children in kindergarten or primary school are considering mobile phone as a nice toy and play hours and hours with it. At that age their body and more important their brain is not yet developed. Who may be so brave to claim that the use of mobile phone at that age is not dangerous? Who may predict what would happen with these "users" 20–30–50 years later?

As WHO postulated, we should know that children are more sensitive to all factors of the environment than the adults: "Children differ from adults. Children are uniquely vulnerable when they grow and develop, they have "windows of susceptibility": periods when their organs and systems, perhaps especially sensitive to certain environmental factors" [47]. Therefore, it should not be doubt that developing brain is exposed to increasing irradiation during the formation of higher nervous activity. The society, in general, and scientists, in particular, should not forget this.

One thing that wonders me when I listen or read the epidemiologists papers on children exposure to RF radiation is that the authors do not recognized that the cancer does not occur overnight and that there is slow accumulation of damages that after certain time may turn in dangerous direction.

It is disturbing to read "These studies have not provided any sign that RF EMF emitted by cellular phones increases the chance for carcinogenesis" [42]. I certainly do not think that this statement is correct. With the risk to be confronted from epidemiologists, I definitely disagree with their statement "there is no conclusive and consistent evidence that nonionizing radiation emitted by cell phone is associated with cancer risk" [48]. It is remarkable that this paper was published after IARC defined RF as "possible cancerogenic for humans". In another paper [16] discussed the fact that the long-delayed publication of

the INTERPHONE data resulted in the strange situation: two groups of participants in this project published two papers that basically contradict each other. This is another confirmation that the conclusion of epidemiological studies should not be accepted as absolute, especially that in most cases the studies are funded by the industry. The epidemiological community surprised by the IARC classification of the RF microwave as possible cancerogene. Interestingly enough, number of studies had pointed out that electromagnetic energy in the 900 MHz region may be more harmful because of its greater penetrating capability compared to 2,450 MHz, therefore more energy in the 900 MHz frequency range is deposited deeply within biological tissue. In 1977 Lin concluded that 918 MHz energy constitutes a greater health hazard to the human brain than does 2,450 MHz energy for a similar incident power density [31].

Let me remind that studies of diathermy applications consistently show that electromagnetic energy at frequencies near and below 900 MHz is best suited for deep penetration into brain tissue. The depth of penetration is noticeably greater at this frequency range, which includes the cellular phone frequencies as compared with higher frequencies. What is also important is the proven fact that deep tissue heating is obtained without detecting significant heating in the surface tissues High absorption in inner tissue such as the brain occurs while fat and bone absorption is many times less.

The manufacturers of diathermy devices are obliged to indicate the maximum safe distances and directions that must be maintained by therapists. Of course, if there must be defined some safe distance to be maintained from devices emitting 5.0 mW/cm^2, then certainly we might expect some safe distance to be kept from devices emitting higher levels of RF radiation – portable cellular telephones. This should be especially true when suggesting the spacing between the portable device and human head, respectively, to the human brain.

Since the human brain has little, if any, sensory capability, damage or trauma occurring internally will not be felt until the heating is severe and already cause some damaging effects. The threshold for irreversible skin damage is about 45 °C which is also the temperature at which pain is felt. So, by the time a person, exposed to RF radiation, feels pain at the skin that skin is irreversibly damaged, as is the deeper tissue beneath the skin. Similarly, internal heating of brain tissue would not be sensed as a burning sensation. Likely, there would be no sensation at all. Interest in the ability to "sense" the presence of high levels of RF radiation motivated researchers to determine threshold levels for detecting heat sensations due to radiation exposure [49].

Considering the lack of sensory detectors in the brain, we can expect that no warning of brain tissue destruction would be provided to a cellular telephone user until the damage was so extensive that the scalp, which absorbs very little energy, sensed heating. One of the problems that need to be stressed is that the brain did not absorb the energy uniformly.

The Future

As it was shown, the XXI century exponentially increases the use of electromagnetic polluters in sense of exposing the mankind and entire biosphere to various electromagnetic fields. No control, no interest from the side of WHO and public health offices. At this moment nobody knows what potential effects of these polluters are. Even the IARC classification that the microwaves used in cellular communications are potentially hazardous addresses only one small fraction of the entire spectrum. If the public health system abandons this field, the industry is here. With more and more items.

Just two examples from recent development. The "smart meters" became installed in each house with the purpose to provide minute by minute information about the use of electricity by various home utilities and electronics. Effectively, industry installs small radiostations in each house. What will happen with inhabitants of the house – industry does not care. What will happen with biosphere as result of billions of transmitters – nobody care.

Google lounged "smart glasses" in May 2014. The owners of this quite expensive toy will be able to use Field Trip instructor, translator Word Lens, Google Now, Google maps. The owner will be able to participate in conversation and even conference calls, to make videos, etc.

A problem that is not new, but escaped from the horizon of scientists and public health experts: electrical vehicles. These type of cars needs electrical power to charge the high capacity batteries as well as this battery will be a driving force for the vehicle. Did somebody analyzed the electromagnetic fields inside the vehicle?

Something even more troublesome: it was reported that now are already developed "magnetic bacteria" that could be incorporated in probiotic bacteria and be used as a tool for diagnostics and therapy of diseases of internal organs.

It is time now to ring the bell. This probably will not be enough. Scientific and medical communities must stand opposing uncontrolled introduction of toys and tools that utilize electromagnetic fields.

REFERENCES

1. Gilbert W. De Magnete (written in latin). Translated and published by Dower publication; 1600. 368 p.
2. Bassett CAL, Pawluk RJ, Pilla AA. Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. Ann NY Acad Sci. 1974;238:242-62.
3. Todorov N. Magnetotherapy. Sofia: Meditzina i Physcultura Publishing House; 1982. Bulgarian.
4. Kholodov YA. Man in Magnetic Web. Moscow: Nauka; 1976. Russian.
5. Polk C, Postow E (eds.). CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields. Boca Raton FL: CRC Press; 1986.
6. Barnes F, Greenebaum B (eds.). Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields, 3rd edn. Boca Raton FL: CRC Press; 2007.
7. Rosch PJ, Markov MS (eds.) Bioelectromagnetic Medicine. Marcel Dekker, New York. 2004.
8. Rosch P (ed.). Bioelectromgnetic and Subtle Energy Medicine. Boca Raton FL: CRC Press; 2015.
9. Markov MS, Grigoriev YG. WiFi technology – an uncontrolled experiment on human health. Electromagnetic Biology and Medicine. 2013;32(2):200-8.

10. Belyaev I. Biophysical mechanisms for non-thermal microwave effects. In: Markov MS (ed.) Electromagnetic Fields in Biology and Medicine. Boca Raton FL: CRC Press; 2015.
11. Shupak N. Therapeutic uses of pulsed magnetic-field exposure: a review. Radio Sci Bull. 2003;307:9-32.
12. Markov MS. Pulsed electromagnetic field therapy: history, state of the art and future. Environmentalist. 2007;27:465-75.
13. Lin J (ed.). Electromagnetic Fields in Biological Systems. CRC Press, Boca Raton. 2011.
14. Markov MS. Benefit and hazard of electromagnetic fields. In: Markov M (ed.). Electromagnetic Fields in Biology and Medicine. Boca Raton FL: CRC Press; 2015. p. 15-29.
15. IARC WHO, Classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans. Press release No. 208, May 31, 2011, 3 p.
16. Markov MS. Impact of physical factors on the society and environment. Environmentalist. 2012;32 (2):121-30.
17. Kane R. Cellular Phones: Russian roulette. Vantage Press Inc. New York. 1995; 241 p.
18. Markov MS. Thermal versus nonthermal mechanisms of interactions between electromagnetic fields and biological systems. In: Ayrapetyan SN and Markov M (eds.) Bioelectromagnetics: Current concepts. Dordrecht: Springer; 2006. p. 1-16.
19. Markov MS. Biological effects of extremely low frequency magnetic fields. In: Ueno S (ed) Biomagnetic Stimulation, New York: Plenum Press; 1994. p. 91-102.
20. Oltman R. 5G is coming. Microwave Journal; Oct 2017. p. 40-42.
21. Betskii OV, Lebedeva NN. Low-intensity millimeter waves in biology and medicine. In: Rosch PJ and Markov MS (eds.). Bioelectromagnetic Medicine. New York: Marcel Dekker: 2004. p. 741-60.
22. Bassett CAL. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (PEMFs). Critical Review Biomedical Engineering. 1989;17:451-529.
23. Bassett CAL. Therapeutic uses of electric and magnetic fields in orthopedics. In: D. Karpenter and S. Ayrapetyan (eds.) Biological Effects of Electric and Magnetic Fields. San Diego: Academic Press; 1994. p. 13-8.
24. Adey WR. Potential therapeutic applications of nontherrmal electromagnetic fields: Ensemble organization of cells in tissue as a factor in biological field sensing. In: Rosch PJ, Markov MS. (eds.) Bioelectromagnetic Medicine. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 1-14.
25. Valberg, P. How to plan EMF experiments. Bioelectromagnetics. 1995;16:396-401.
26. SanPiN. Radiofrequency electromagnetic radiation (RF EMR) under occupational and living conditions. Moscow: Minzdrav; 1996. Russian.
27. Cho CK, D'Andrea JA. Review of effects of RF fields on various aspects of human health. Bioelectromagnetics. 2003;24(S6):S5-6.
28. Foster K. Bioelectromagnetics pioneer Herman Schwan passed away at age 90. Bioelectromagnetics Newsletter. 2005;2:1-2.
29. Schwan HP, Piersol GM. The absorption of electromagnetic energy in body tissues. Rev Phys Med Rehabil. 1954;33(6):371-404.
30. Michaelson SM. Human exposure to nonionizing radiant energy – potential hazards and safety standards. Proc. IEEE. 1972;1:389-421.
31. Lin JC. Interaction of two cross-polarized electromagnetic waves with mammalian cranial structures. IEEE Trans Biomed Eng BME. 1977;23(5):371-5.
32. Durney CH, Massodi E, Iskander MF. Radiofrequency Radiation Dosimetry Handbook, Rep. SAM-TR-78-22, USAF School of Aerospace Medicine. Brooks Air Force Base, Texas; 1978.
33. Lin JC. Electromagnetic pulse interaction with mammalian cranial structures. IEEE Trans Biomed Eng. 1976;23:61-3.
34. Schwan HP. Microwave radiation; hot spots in conducting spheres by electromagnetic waves and biological implications. IEEE Trans Biomed Eng BME. 1972;19(1):53-8.
35. Schwan HP. Microwave radiation; biophysical considerations and standards criteria. IEEE Trans Biomed Eng BME. 1972;19(4):304-12.
36. Parliamentary Assembly. Council of Europe. 2011. Resolution 1815. The potential dangers of electromagnetic fields and their effect on the environment; 2011. Available from: http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=17994.
37. Jiang Z, Wei Hong, Nianzu Zhang, Chau Yu. Progress and challenges of test technologies for 5G. Microwave Journal. January 2018:80-94
38. IMT-2020 5G wireless technology architecture. IMT-2020 (5G) Promotion Group, May 2015. Available from: www.scribd.com/doc/294556768/WHITE-PAPER-ON-5G-WIRELESS-TECHNOLOGY-ARCHITECTURE-pdf.
39. Grigoriev YG. Mobile communications and health of population: the risk assessment, social and ethical problems. Environmentalist. 2012;32(2):193-200.
40. Grigoriev YG, Khorseva NI. Mobile communications and health of children. Risk assessment of the use of mobile communication by children and adolescents. Recommendations to children and parents 2014. Moscow: Economics; 2014. 230 p. Russian.
41. Markov MS. Magnetic and electromagnetic field dosimetry – necessary step in harmonization of standards. – Proc. WHO Meeting, Varna, April 2001. Available from: http://www.who.int/peh-emf/publications/Varna.
42. Nikita KS, Kiourri A. Mobile communication field in biological systems. In: Lin J (ed.) Electromagnetic Fields in Biological Systems. CRC Press, Boca Raton; 2011. p. 261-329.
43. Koulouridis S, Nikita KS. Study of the coupling between human head and cellular phone helical antennas. IEEE Trans Electrom Compat. 2004;46:62-71.
44. Christ A, et al. Age-dependent tissue specific exposure of cell phone users. Phys Med Biol. 2010;55:1763-83.
45. Christ A, et al. Impact of pinna compression on the RF absorption in the head of adults and juvenile cell phone users. Bioelectromagnetics. 2010;31:406-12.
46. Grigoriev Y, Khortzeva N. A longitudinal study of psycho-physiological indicators of pupils – user mobile communication in Russia (2006-2017). Children are at the group of risk. In Markov MS (ed.) Mobile Communications and Public Health. Boca Raton FL: CRC Press; 2018. p. 237-52.
47. WHO Backgrounder; 2003 Apr.
48. Boice J, Tarone RE. Cell phone, cancer and children. J Natl Inst Cancer. 2011;103(16):1211-3.
49. Justesen DR. A comparative study of human sensory thresholds: 2450 MHz microwaves vs far-infrared radiation. Bioelectromagnetics. 1982;3:117-25.

For citation: Markov MS. Electromagnetic Fields in Biosphere: Benefit and Hazard. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):63-75.

DOI: 10.12737/article_5b83c0638debb0.86408449

DOI: 10.12737/article_5b83c0638debb0.86408449

Электромагнитные поля в биосфере: преимущества и опасность

М. Марков (США)

Обобщена роль электромагнитных полей в происхождении и эволюции жизни на Земле, а также рассмотрены опасность и польза электромагнитных полей (ЭМП). Попытка показать, что сегодня человечество и вся биосфера подвергаются глобальному эксперименту, проводимому без программы и мониторинга. Было доказано, что ЭМП являются полезными для лечения различных заболеваний. Однако развитие передовых коммуникационных технологий из года в год увеличивает опасность для биосферы и человечества. В статье обсуждаются противоречия между учеными и инженерами-технологами по эффектам термических или нетепловых воздействий ЭМП. В конце второго десятилетия XXI в. в Северной Америке и Европе вводятся более агрессивные мобильные коммуникации, такие как 4G и особенно 5G, без какой-либо попытки оценить опасность для цивилизации. Анализируются конкретные проблемы со здоровьем детей, пользователей сотовой связью.

Древние медики в Китае, Японии и Европе применяли природные магнитные материалы для лечения различных заболеваний. После Второй мировой войны магнитотерапия быстро развивалась в Японии, а затем в Румынии и в бывшем Советском Союзе. Магнитотерапия имеет долгую историю в Европе. В 1960–1985 гг. в большинстве европейских стран были созданы магнитотерапевтические системы. Первым клиническим применением электромагнитной стимуляции в США было в 1974 г. [2]. Первая книга по магнитотерапии, написанная Н. Тодоровым, была опубликована в Болгарии в 1982 г. Вторая половина XX в. знаменует значительный рост клинического применения ЭМП. Автор напоминает, что в этот период серьезный вклад был сделан советской наукой. Почти каждый год проводились по меньшей мере две всесоюзные конференции. Некоторые из них привлекали ученых из европейских стран. Были организованы и некоторые международные проекты. В течение почти 10 лет в СССР активно функционировала Национальная комиссия по магнитобиологии и магнитотерапии с целью стимулирования развития этих двух областей. В 1989 г. во время первого советско-болгарского симпозиума в Болгарии была создана Ассоциация магнитологии.

В последнее десятилетие исследования были сосредоточены, главным образом, на изучении опасностей сотовой телефонной связи. ВОЗ признало важность этой проблемы, был создан Международный проект ЭМП, главной целью которого было согласование стандартов для излучения и воздействия ЭМП. В течение последних двух десятилетий ВОЗ организовала серию международных совещаний в разных точках мира с целью согласования стандартов. К сожалению, эта деятельность не закончилась определенными рекомендациями. Международное агентство по исследованию рака (IARC) признало, что ЭМП сотовых телефонов обладают возможным канцерогенным действием (категория 2B). Существует большое количество результатов фундаментальных исследований и клинических доказательств того, что ЭМП, изменяющиеся во времени, могут модулировать молекулярную, клеточную и тканевую функции. Каскад сигнальной трансдукции позволяет биологически реагировать на воздействие ЭМП простым структурам, таким как клеточная мембрана или специфические белки, конформационные изменения и/или перераспределение зарядов. В работе русского ученого И. Беляева подчеркнуто, что биологические системы являются не только нелинейными, но и неравновесными системами [10].

XXI в. отмечен экспоненциально растущим развитием технологий беспроводной связи. К непрерывному действию сложных и неизвестных (по источникам, амплитудам, частотам) электромагнитных полей подвергается полная биосфера и каждый организм, живущий на этой планете [9]. Известно, что сотовый телефон (СТ) обеспечивает высокую плотность мощности радиочастотного (РЧ) излучения, что примерно в 2 миллиарда раз больше, чем аналогичные поля, которые естественным образом возникают в окружающей среде. Бóльшая часть энергии излучается непосредственно в мозг пользователя СТ.

Опасность высокочастотных электромагнитных полей, используемых в коммуникациях XXI в., часто обозначается как «противоречивая», и это абсолютно неверно. Это не спорный вопрос, это конфликт интересов промышленности с одной стороны, и человечества и окружающей среды – с другой. Автор считает, что особое внимание следует уделить потенциальному ущербу, который общество XXI в. наносит детям. Это реалии нашей жизни, и теперь невозможно защитить детей от «коктейлей» электромагнитных излучений. Дети – самая агрессивная часть пользователей беспроводных устройств – игрушек, планшетов, смартфонов [16]. И что самое худшее, их тело и мозг стали подвержены воздействию радиочастотных ЭМП почти с момента их рождения, и в большинстве случаев дети начинают использовать компьютерные игрушки уже в возрасте от одного года. Воздействие ЭМП РЧ на новорожденных будет более продолжительным и сильным, чем воздействие на родителей.

К сожалению, регулирующие органы состоят только из инженеров, юристов, деловых людей. Эксперты в области здравоохранения отсутствуют. Руководители отрасли, инженеры и специалисты по дозиметрии постоянно искажают вопросы, связанные с потенциальной опасностью излучения СТ. Инженерные комитеты ICNIRP и IEEE продолжают вводить в заблуждение научные и медицинские сообщества, а также широкую общественность в том, что единственно значимые эффекты ЭМП являются только термическими.

Следует отметить, что биологические системы являются нелинейными системами. Многие биофизические исследования показали, что в лабораторных и клинических условиях преобладают нетепловые эффекты [12]. Нетермический характер взаимодействия между ЭМП и живыми системами обсуждался в других публикациях [10, 14, 18].

Автор считает, что две новые технологии модальности 4G и 5G открывают большие окна для распространения потенциальной опасности на биосферу и человечество.

После более чем четверти века использования ЭМП научное и медицинское общество не понимает, до какой степени ЭМП от мобильной связи представляют собой угрозу для населения. В худшем случае, по мнению автора, отсутствует идентификация условий и параметров ЭМП РЧ, при которых облучение населения этими микроволнами становится хроническим. Население подвергается этому излучению без каких-либо знаний об экспозиции или параметрах ЭМП. Автор считает, что международная система контроля и регулирования потерпела неудачу. Вопрос в том, есть ли теперь реальный контроль. Что исследователь знает о добровольном облучении, полученном до исследования или даже во время исследования из окружающего источника ЭМП? Новые технологии приведут всю биосферу и цивилизацию к новым уровням электромагнитного загрязнения, которые не определены, для которых нет стандартов и методов контроля. Для того, чтобы понять биологические последствия воздействия ЭМП РЧ, необходимо знать, является ли эффект кумулятивным, имеются ли компенсаторные ответы, и если или когда гомеостаз будет разрушаться.

В статье рассматриваются результаты Национальной программы токсикологии США по изучению канцерогенеза радиочастотного излучения сотовой связи, которые подтвердили повышенный риск развития рака у крыс и мышей (2008). Важнейшим результатом двухлетнего эксперимента считается появление глиом у облученных животных. По мнению автора, факт появления глиомы после хронического воздействия ЭМП является прямым подтверждением опасности ЭМП РЧ для инициирования рака.

Существует несколько международных (ICNIRP, ICES) и американских (IEEE, ANSI) комитетов, которые более или менее пытаются разработать мировые стандарты для воздействия ЭМП РЧ. В 1990-х гг. ВОЗ инициировала проект «Гармонизация стандартов ЭМП» с участием организации и ученых из различных стран. Говоря условно, большая проблема заключается в следующем: Восток против Запада. Восточные стандарты основаны на биофизике (биологической реакции), которая предполагает нетепловой механизм. В отличие от ICNIRP, российские стандарты основаны на нетепловых эффектах, а западные – на термических механизмах. Руководящие принципы ICNIRP для высокочастотной ЭМП РЧ были установлены в 1988 г., в период начала развития мобильной связи. Более того, в 2014 г. ICNIRP объявила о пересмотре руководящих принципов, в декабре 2017 г. срок был продлен до середины 2018 г. Автор статьи удивлен, что в ноябре 2017 г. ЭМП-портал объявил, что «из-за нехватки финансовых ресурсов сайт должен приостановить получение любых новых статей и документов», тем самым ICNIRP приостановил свою работу.

Важно, чтобы каждый гражданин планеты признал, что впервые за весь период цивилизации массивное электромагнитное излучение действует на наше будущее – детей. Дети и подростки ежедневно подвергаются воздействию факторов, которые делают возможным высокий риск для здоровья детей [39, 40]. На совещании ВОЗ в 2001 г., посвященном гармонизации стандартов, автор статьи сделал заявление о том, что предоставление детям разрешений на использование сотовых телефонов является преступлением против человечности [41]. Мозг ребенка поглощает энергию в два раза больше, чем у взрослого пользователя. В большинстве случаев публикации по воздействию ЭМП на детей основаны на эпидемиологических данных, собранных в ходе некоторых обследований, и довольно часто без прямого контакта с детьми или их родителями. Поэтому такой подход нельзя назвать научно обоснованным.

Автор статьи отдельно остановился на российском опыте изучения опасности ЭМП РЧ для детей и о законодательстве в этом направлении. В 2001 г. Российский национальный комитет по защите от неионизирующего излучения рекомендовал, чтобы дети в возрасте до 18 лет, а также беременные женщины не использовали мобильные телефоны. Эти рекомендации были также включены в гигиенические нормы для ЭМП мобильной связи (СанПиН 2.1.8 / 2.2.4.1190-03, действующие с 2003 г.). В 2004 г. Ю.Г. Григорьев предложил применять принцип предосторожности для оценки опасности ЭМП для детей. Начиная с 2006 г., в России проведены многолетние исследования влияния ЭМП РЧ на детей. Эти долговременные исследования эффектов микроволнового излучения были ориентированы в основном на оценку когнитивных функций у разновозрастных детей с помощью комплекса психофизиологических тестов. Обнаружено увеличение времени реакции на световые или звуковые сигналы, нарушения в фонематической ассоциации, снижение работоспособности, более быстрое возникновение усталости, увеличение времени выполнения задачи с одновременным снижением точности [40, 46].

Кто может предсказать, что произойдет с этими пользователями через 20–30–50 лет? Как постулировала ВОЗ, мы должны знать, что дети более чувствительны ко всем факторам окружающей среды, чем взрослые: «Дети отличаются от взрослых. Дети становятся особенно уязвимыми, когда они растут и развиваются, у них есть «окна восприимчивости»: периоды, когда их органы и системы, возможно, особенно чувствительны к определенным факторам окружающей среды» [47]. Поэтому не должно быть сомнений в том, что более опасно, когда развивающийся мозг подвергается облучению ЭМП при формировании высшей нервной деятельности.

В настоящий момент никто не знает, какие потенциальные последствия возможны при этих техногенных загрязнениях среды обитания населения. Нет никакого контроля, никакого интереса со стороны ВОЗ и учреждений общественного здравоохранения. Пришло время звонить в колокол (М. Марков).

Ключевые слова: *электромагнитные поля, мобильная связь, здоровье населения, защита детей*

Поступила: 01.03.2018. Принята к публикации: 24.06.2018.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilbert W. De Magnete (written in latin). Translated and published by Dower publication; 1600. 368 p.
2. Bassett CAL, Pawluk RJ, Pilla AA. Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. Ann NY Acad Sci. 1974;238:242-62.
3. Todorov N. Magnetotherapy. Sofia: Meditzina i Physcultura Publishing House; 1982. Bulgarian.
4. Kholodov YA. Man in Magnetic Web. Moscow: Nauka; 1976. Russian.
5. Polk C, Postow E (eds.). CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields. Boca Raton FL: CRC Press; 1986.
6. Barnes F, Greenebaum B (eds.). Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields, 3rd edn. Boca Raton FL: CRC Press; 2007.
7. Rosch PJ, Markov MS (eds.) Bioelectromagnetic Medicine. Marcel Dekker, New York. 2004.
8. Rosch P (ed.). Bioelectromgnetic and Subtle Energy Medicine. Boca Raton FL: CRC Press; 2015.
9. Markov MS, Grigoriev YG. WiFi technology – an uncontrolled experiment on human health. Electromagnetic Biology and Medicine. 2013;32(2):200-8.
10. Belyaev I. Biophysical mechanisms for non-thermal microwave effects. In: Markov MS (ed.) Electromagnetic Fields in Biology and Medicine. Boca Raton FL: CRC Press; 2015.
11. Shupak N. Therapeutic uses of pulsed magnetic-field exposure: a review. Radio Sci Bull. 2003;307:9-32.
12. Markov MS. Pulsed electromagnetic field therapy: history, state of the art and future. Environmentalist. 2007;27:465-75.
13. Lin J (ed.). Electromagnetic Fields in Biological Systems. CRC Press, Boca Raton. 2011.
14. Markov MS. Benefit and hazard of electromagnetic fields. In: Markov M (ed.). Electromagnetic Fields in Biology and Medicine. Boca Raton FL: CRC Press; 2015. p. 15-29.
15. IARC WHO, Classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans. Press release No. 208, May 31, 2011, 3 p.
16. Markov MS. Impact of physical factors on the society and environment. Environmentalist. 2012;32 (2):121-30.
17. Kane R. Cellular Phones: Russian roulette. Vantage Press Inc. New York. 1995; 241 p.
18. Markov MS. Thermal versus nonthermal mechanisms of interactions between electromagnetic fields and biological systems. In: Ayrapetyan SN and Markov M (eds.) Bioelectromagnetics: Current concepts. Dordrecht: Springer; 2006. p. 1-16.
19. Markov MS. Biological effects of extremely low frequency magnetic fields. In: Ueno S (ed) Biomagnetic Stimulation, New York: Plenum Press; 1994. p. 91-102.
20. Oltman R. 5G is coming. Microwave Journal; Oct 2017. p. 40-42.

21. Betskii OV, Lebedeva NN. Low-intensity millimeter waves in biology and medicine. In: Rosch PJ and Markov MS (eds.). Bioelectromagnetic Medicine. New York: Marcel Dekker: 2004. p. 741-60.
22. Bassett CAL. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (PEMFs). Critical Review Biomedical Engineering. 1989;17:451-529.
23. Bassett CAL. Therapeutic uses of electric and magnetic fields in orthopedics. In: D. Karpenter and S. Ayrapetyan (eds.) Biological Effects of Electric and Magnetic Fields. San Diego: Academic Press; 1994. p. 13-8.
24. Adey WR. Potential therapeutic applications of nontherrmal electromagnetic fields: Ensemble organization of cells in tissue as a factor in biological field sensing. In: Rosch PJ, Markov MS. (eds.) Bioelectromagnetic Medicine. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 1-14.
25. Valberg, P. How to plan EMF experiments. Bioelectromagnetics. 1995;16:396-401.
26. SanPiN. Radiofrequency electromagnetic radiation (RF EMR) under occupational and living conditions. Moscow: Minzdrav; 1996. Russian.
27. Cho CK, D'Andrea JA. Review of effects of RF fields on various aspects of human health. Bioelectromagnetics. 2003;24(S6):S5-6.
28. Foster K. Bioelectromagnetics pioneer Herman Schwan passed away at age 90. Bioelectromagnetics Newsletter. 2005;2:1-2.
29. Schwan HP, Piersol GM. The absorption of electromagnetic energy in body tissues. Rev Phys Med Rehabil. 1954;33(6):371-404.
30. Michaelson SM. Human exposure to nonionizing radiant energy – potential hazards and safety standards. Proc. IEEE. 1972;1:389-421.
31. Lin JC. Interaction of two cross-polarized electromagnetic waves with mammalian cranial structures. IEEE Trans Biomed Eng BME. 1977;23(5):371-5.
32. Durney CH, Massodi E, Iskander MF. Radiofrequency Radiation Dosimetry Handbook, Rep. SAM-TR-78-22, USAF School of Aerospace Medicine. Brooks Air Force Base, Texas; 1978.
33. Lin JC. Electromagnetic pulse interaction with mammalian cranial structures. IEEE Trans Biomed Eng. 1976;23:61-3.
34. Schwan HP. Microwave radiation; hot spots in conducting spheres by electromagnetic waves and biological implications. IEEE Trans Biomed Eng BME. 1972;19(1):53-8.
35. Schwan HP. Microwave radiation; biophysical considerations and standards criteria. IEEE Trans Biomed Eng BME. 1972;19(4):304-12.
36. Parliamentary Assembly. Council of Europe. 2011. Resolution 1815. The potential dangers of electromagnetic fields and their effect on the environment; 2011. Available from: http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=17994.
37. Jiang Z, Wei Hong, Nianzu Zhang, Chau Yu. Progress and challenges of test technologies for 5G. Microwave Journal. January 2018:80-94
38. IMT-2020 5G wireless technology architecture. IMT-2020 (5G) Promotion Group, May 2015. Available from: www.scribd.com/doc/294556768/WHITE-PAPER-ON-5G-WIRELESS-TECHNOLOGY-ARCHITECTURE-pdf.
39. Grigoriev YG. Mobile communications and health of population: the risk assessment, social and ethical problems. Environmentalist. 2012;32(2):193-200.
40. Grigoriev YG, Khorseva NI. Mobile communications and health of children. Risk assessment of the use of mobile communication by children and adolescents. Recommendations to children and parents 2014. Moscow: Economics; 2014. 230 p. Russian.
41. Markov MS. Magnetic and electromagnetic field dosimetry – necessary step in harmonization of standards. – Proc. WHO Meeting, Varna, April 2001. Available from: http://www.who.int/peh-emf/publications/Varna.
42. Nikita KS, Kiourri A. Mobile communication field in biological systems. In: Lin J (ed.) Electromagnetic Fields in Biological Systems. CRC Press, Boca Raton; 2011. p. 261-329.
43. Koulouridis S, Nikita KS. Study of the coupling between human head and cellular phone helical antennas. IEEE Trans Electrom Compat. 2004;46:62-71.
44. Christ A, et al. Age-dependent tissue specific exposure of cell phone users. Phys Med Biol. 2010;55:1763-83.
45. Christ A, et al. Impact of pinna compression on the RF absorption in the head of adults and juvenile cell phone users. Bioelectromagnetics. 2010;31:406-12.
46. Grigoriev Y, Khortzeva N. A longitudinal study of psycho-physiological indicators of pupils – user mobile communication in Russia (2006-2017). Children are at the group of risk. In Markov MS (ed.) Mobile Communications and Public Health. Boca Raton FL: CRC Press; 2018. p. 237-52.
47. WHO Backgrounder; 2003 Apr.
48. Boice J, Tarone RE. Cell phone, cancer and children. J Natl Inst Cancer. 2011;103(16):1211-3.
49. Justesen DR. A comparative study of human sensory thresholds: 2450 MHz microwaves vs far-infrared radiation. Bioelectromagnetics. 1982;3:117-25.

Для цитирования: Markov MS. Electromagnetic Fields in Biosphere: Benefit and Hazard // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 63–75.

DOI: 10.12737/article_5b83c0638debb0.86408449

DOI: 10.12737/article_5b83c1e86699a7.11804821

А.В. Рожко[1], А.П. Бирюков[2]

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ: ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ», г. Гомель, Республика Белоруссия, 26–27 апреля 2018 г.

1. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель. E-mail: rcrm@tut.by
2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: abirukov@fmbcfmba.ru

Поступила: 21.06.2018. Принята к публикации: 24.06.2018

26–27 апреля 2018 г. в Гомеле (Республика Белоруссия) состоялась Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике» (далее – Конференция).

Конференция проводится уже много лет, поэтому традиционно ее организатором выступил Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (РНПЦ РМиЭЧ), на базе которого Конференция и проводилась.

В ходе проведения Конференции обсуждались наиболее актуальные проблемы по минимизации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, в том числе:

- Медицинские и социально-психологические последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС с проведением оценки отдаленных медицинских последствий чернобыльской катастрофы; вопросы медицинской помощи населению, проживающему на территориях радиоактивного загрязнения.
- Атомная энергетика: медико-биологические аспекты, дозиметрия и радиационная безопасность, проблемы безопасности для окружающей среды и человека при строительстве и эксплуатации атомных электростанций.
- Радиобиологические и радиоэкологические последствия катастрофы на Чернобыльской АЭС с освещением результатов научных исследований по актуальным проблемам последствий радиационного загрязнения в результате аварии на ЧАЭС; формы радиационного контроля и оценки доз облучения, новые способы минимизации радиационных рисков.
- Проблемы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций в зонах радиоактивного загрязнения в контексте преодоления последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС с обсуждением вопросов системы реагирования в случае чрезвычайных ситуаций в зонах радиоактивного загрязнения и проблемы преодоления последствий радиационных аварий.

Необходимо отметить инициативу организаторов Конференции, которые для расширения ее участников использовали современные компьютерные технологии. Так, именно в режиме интерактивной видеоконференции были представлены доклады сотрудников Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. Символично, что эта методология была использована белорусскими и российскими специалистами при организации интерактивного телемоста Гомель – Санкт-Петербург при посещении главами правительств России и Беларуси РНПЦ РМиЭЧ в декабре 2017 г.

В работе Конференции приняли участие более 200 человек, представляющих Республику Беларусь, а также ближнее и дальнее зарубежье: Российскую Федерацию, Украину, Казахстан, Францию.

Категории участников конференции включали: представителей Министерства здравоохранений и науки Республики Беларусь; руководителей и профессорско-преподавательский состав образовательных организаций ближнего зарубежья, Республики Беларусь; руководителей и научных сотрудников научно-исследовательских организаций ближнего зарубежья, Республики Беларусь; врачей – специалистов организаций здравоохранения и учреждений системы образования, коммерческих организаций.

В работе Конференции основными спикерами и модераторами были: Рыбников Виктор Юрьевич, зам. директора Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России им. А.М. Никифорова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация); Рожко Александр Валентинович, директор ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.м.н., доцент (Гомель, Республика Беларусь); Сычик Сергей Иванович, директор республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены», к.м.н., доцент (Минск, Республика Беларусь); Бирюков Александр Петрович, зав.отделом радиационной эпидемиологии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, д.м.н., профессор (Москва, Российская Федерация); Аверин Виктор Сергеевич, декан биологического факультета УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины», лауреат Государственной премии РФ, д.б.н., профессор (Гомель, Республика Беларусь); Алехнович Александр Владимирович, зав. кафедрой радиационной гигиены Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, д.м.н., профессор (Москва, Российская Федерация); Власова Наталья Генриховна, зав. лабораторией радиационной защиты научного отдела ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», д.б.н., доцент (Гомель, Республика Беларусь).

К основным вопросам, поднятым на Конференции, следует отнести практические подходы к решению проблем, стоящих перед здравоохранением территорий, подвергшихся радиационному загрязнению. Так, в практической деятельности по ведению Госрегистра необходимо сосредоточить усилия на «удержании» когорт, сформированных из групп повышенного радиационного риска и продолжению динамического наблюдения за ними. При этом приоритетными направлениями научных исследований следует считать

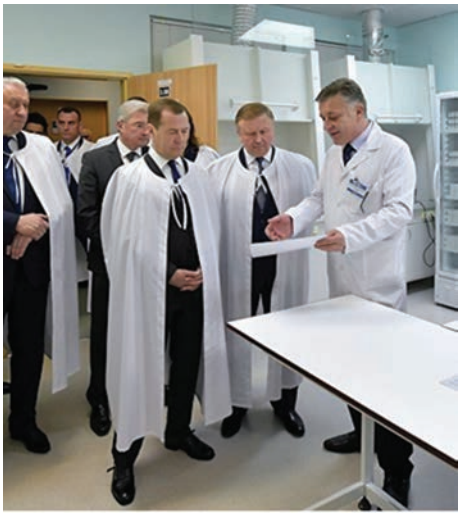
дозовое наполнение Госрегистра и радиационно-эпидемиологический анализ данных по группам повышенного радиационного риска.

Особую значимость имеют сейчас вопросы обеспечения научного сопровождения строительства и эксплуатации БелАЭС:

– научные проекты по разработке технических нормативных правовых актов в области радиационной безопасности при использовании источников ионизирующего излучения;
– развитие образовательной деятельности, в том числе использование международного опыта при подготовке специалистов;
– актуальное научное обеспечение при решении вопросов регулирования по вопросам текущей эксплуатации и аварийной ситуации БелАЭС;
– разработка инструктивно-методических документов для органов госсаннадзора.

В целом Конференция прошла на высоком научном уровне, который позволил оценить состояние и перспективы дальнейших исследований широкого круга проблемных вопросов, связанных с разработкой и внедрением методов профилактики, ранней диагностики, лечения и реабилитации различных категорий населения, проведением радиационно-гигиенического мониторинга вокруг БелАЭС, и других аспектов радиационной медицины и радиобиологии.

Для цитирования: Рожко А.В., Бирюков А.П. Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», г. Гомель, Республика Белоруссия, 26–27 апреля 2018 г. // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 76–77.
DOI: 10.12737/article_5b83c1e86699a7.11804821



Председатель правительства РФ Дмитрий Медведев во время посещения РНПЦ радиационной медицины в Гомеле

Рабочий момент конференции

Президиум конференции

Интерактивная видеоконференция

DOI: 10.12737/article_5b83c1e86699a7.11804821

International Scientific and Practical Conference «Modern Problems of Radiation Medicine: From Science to Practice», Republic of Belarus, Gomel, April 26–27, 2018

A.V. Rozhko[1], A.P. Biryukov[2]

1. The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel. E-mail: rcrm@tut.by
2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: abirukov@fmbcfmba.ru

For citation: Rozhko AV, Biryukov AP. International Scientific and Practical Conference «Modern Problems of Radiation Medicine: From Science to Practice», Republic of Belarus, Gomel, April 26–27, 2018. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):76-77. Russian.
DOI: 10.12737/article_5b83c1e86699a7.11804821

DOI: 10.12737/article_5b83c34770faa3.56539158

А.С. Крылов

КУРСЫ ПОДГОТОВКИ ИНСТРУКТОРОВ ДЛЯ ОБУЧЕНИЯ ЛИЦ, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА РАДИАЦИОННУЮ ЗАЩИТУ МЕДИЦИНСКИХ И ПРОМЫШЛЕННЫХ УСТАНОВОК В РАМКАХ РЕГИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА МАГАТЭ TN-RER9142-1801516

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва.
E-mail: krilovas@rambler.ru

А.С. Крылов – к.м.н., врач-радиолог, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации

Реферат

С 4 по 8 июня 2018 г. в Душанбе (Таджикистан) прошли курсы подготовки инструкторов для обучения лиц, ответственных за радиационную защиту медицинских и промышленных установок в рамках регионального проекта Международного агенства по атомной энергии (МАГАТЭ) № TN-RER9142-1801516. Принимающая сторона – Правительство Таджикистана в лице Агентства по ядерной и радиационной безопасности Академии наук Республики Таджикистан по обеспечению безопасности и качества в лучевой диагностике. В курсах приняли участие 19 приглашенных специалистов из государств-членов, участвующих в проекте технического сотрудничества МАГАТЭ RER9142 «Создание устойчивой инфраструктуры обучения и подготовки для формирования кадрового потенциала в области радиационной безопасности». Присутствовали специалисты по медицинской физике, радиологии, радиационной безопасности, метрологи, а также представители контролирующих органов. Курсы проходили на русском языке и были, в первую очередь, ориентированы на специалистов постсоветского пространства. В мероприятии также приняли участие представители Болгарии, Сербии, Эстонии и Литвы.

Цель курсов: получение слушателями теоретических знаний о предполагаемых функциях, обязанностях и компетенции лиц, ответственных за радиационную защиту на медицинских и промышленных установках, а также проведение практических занятий по разработке и реализации учебных программ, чтобы впоследствии слушатели могли обучать лиц, ответственных за радиационную защиту, у себя в странах. Курсы предполагают, что в своих странах участники станут инструкторами по подготовке лиц, ответственных за радиационную защиту на медицинских и промышленных установках.

Ключевые слова: *подготовка инструкторов, радиационная безопасность, курсы МАГАТЭ*

Поступила: 18.06.2018. Принята к публикации: 24.06.2018.

Тематика и формат

Запланированные мероприятия в рамках учебного курса по подготовке инструкторов были расчитаны на развитие у участников навыков обучения других. Данные курсы были основаны на активном взаимодействии слушателей между собой и подготовке презентаций по техническим вопросам. Были рассмотрены следущие основные темы:

- методы обучения взрослых (теории обучения и их применение к подготовке специалистов по радиационной безопасности);
- разбор курсов и планирование занятий;
- общение с группой (невербальное общение, использование пространства, создание позитивной атмосферы, ответы на вопросы, умение слушать, обратная связь);
- учебно-методические материалы.

Поскольку большинство приглашённых слушателей обладали определённым опытом обучения лиц, ответственных за радиационную защиту на медицинских и промышленных установках в своих странах, курсы включали технические занятия, которые позволили освежить в памяти и ситематизировать свои знания по радиационной защите и ознакомиться с учебными материалами МАГАТЭ. Были рассмотрены следующие аспекты:

- главные требования Международных основных норм безопасности в области радиационной защиты и безопасности источников ионизирующего излучения;
- функции и обязанности ответственного лица за радиационную защиту;
- требования к подготовке ответственного лица за радиационную защиту;
- комплекты учебных материалов МАГАТЭ.

В течение 5 дней были заслушаны доклады приглашенных МАГАТЭ экспертов. Помимо теоретических занятий курсы подразумевали тесное практическое взаимосдействие слушателей между собой. В начале процесса каждому участнику было предложено сделать короткий доклад на произвольную тему без использования любых визуальных пособий (PowerPoint, флипчарт, видео). Целью упражнения было вызвать раскрепощение участников, создать дружелюбную обстановку, способствующую более тесному знакомству друг с другом. В последующем задания для участников усложнялись. Проводились практические групповые занятия с симулированием различных аварийных и плановых мероприятий по радиационной защите. Параллельно лекторами давались базовые знания по психологическим методам эффективного осуществления учебного процесса. В финале курса каждый участник представил итоговый доклад по теме, близкой к его повседневной профессиональной деятельности, по шаблону для подготовки, цель которого заключалась в демонстрации эффективного осуществления учебного процесса, с увлечением аудитории и ясным изложением материала. Преподаватели курса и коллеги-участники представляли последовательно отзывы о каждой работе по следующим позициям: выполнение поставленных задач, ясность и качество презентации, увлекательность для аудитории, техническая составляющая. Также в первый день рабочей группы была проведена предварительная оценка базовых знаний по радиаци-

онной безопасности в виде онлайн тестирования. В последний рабочий день была проведена повторная оценка знаний. По результатам работы были вручены сертификаты участников.

Прошедшее мероприятие для автора было вторым по счёту, подготовленным и проведенным МАГАТЭ [1]. Целью обоих совещаний является усиление радиационной безопасности и улучшение качества радиологических исследований, повышение грамотности медицинского персонала и физиков, выявление проблем в отдельных странах и разработка дорожных карт, направленных на их решение, приведение национальных стандартов к международным и многое другое. Подобные совещания помогают в режиме живого общения оперативно выявлять недостатки и следовать международно-признанным стандартам, одобренным МАГАТЭ [2-5].

Благодарности

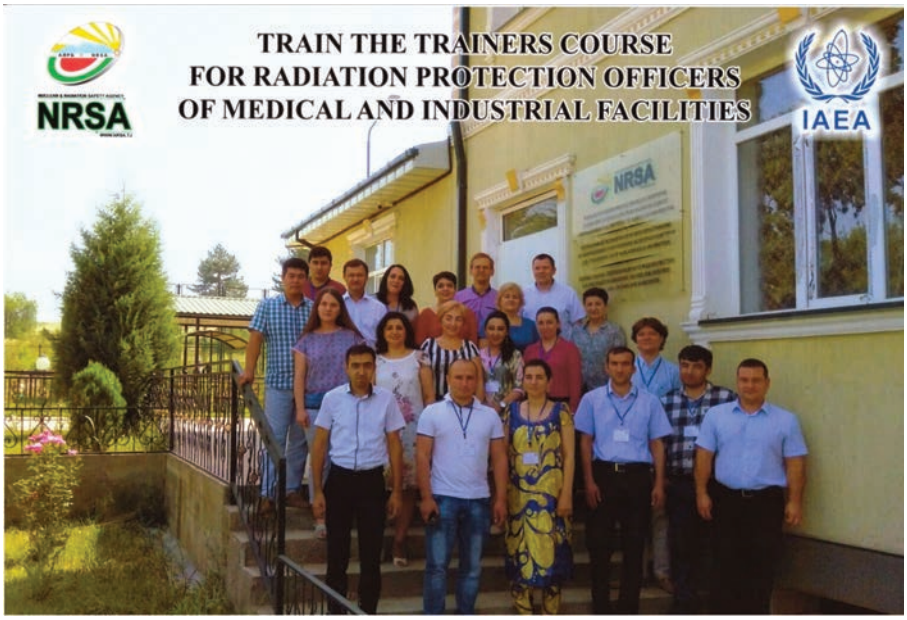
Автор выражает благодарность МАГАТЭ и принимающей стороне в лице Илхома Мирсаидова, директора Агентства по ядерной и радиационной безопасности Академии наук Республики Таджикистан, за возможность участия в курсах и высокий уровень организации мероприятия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крылов А.С., Басарболиев А.В., Сергунова К.А. Региональное совещание МАГАТЭ по обеспечению безопасности качества в лучевой диагностике в рамках регионального проекта RER 9/135 «Укрепление радиационной защиты пациентов и контроль медицинского облучения» // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 6. С. 75–77. DOI 10.12737/article_5a25454b492478.93490430
2. https://www.iaea.org/ – сайт Агентства международной атомной энергии.
3. https://www.iaea.org/resources/rpop – сайт по радиационной защите пациентов.
4. https://www.iaea.org/resources/rpop/resources/training-material – лекционные материалы МАГАТЭ.
5. https://www.iaea.org/resources/rpop/resources/posters-and-leaflets – плакаты по радиационной безопасности на разных языках.

Для цитирования: Крылов А.С. Курсы подготовки инструкторов для обучения лиц, ответственных за радиационную защиту медицинских и промышленных установок в рамках регионального проекта МАГАТЭ TN-RER9142-1801516 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 78–80.

DOI: 10.12737/article_5b83c34770faa3.56539158



Групповое фото участников совещания

IAEA

This is to certify that

Alexander Krylov

participated in and completed the

TRAIN THE TRAINERS COURSE
FOR RADIATION PROTECTION OFFICERS OF
MEDICAL AND INDUSTRIAL FACILITIES

held in
Dushanbe, Tajikistan

from 4 to 8 June 2018

The training course was organized by the International Atomic Energy Agency (IAEA) in co-operation with the Government of Tajikistan through the Nuclear and Radiation Safety Agency, Academy of Sciences, within the framework of the IAEA Regional Technical Co-operation Project RER9142, "Establishing Sustainable Education and Training Infrastructures for Building Competence in Radiation Safety".

The training course will include technical sessions to refresh and harmonize participants knowledge of radiation protection and to familiarize them with the IAEA's training material for radiation protection officers working at such facilities. The following aspects will be covered:

- The key requirements of the International Basic Safety Standards for Radiation Protection and the Safety of Radiation Sources;
- The role and duties of a radiation protection officer;
- The training needs of a radiation protection officer;
- IAEA training packages.

Ana Raffo-Caiado
Director
Division for Europe
Department of Technical Cooperation
IAEA

Ilkhom Mirsaidov
Director
Nuclear and Radiation Safety Agency
Republic of Tajikistan

Сертификат участника курсов

DOI: 10.12737/article_5b83c34770faa3.56539158

IAEA Project TN-RER9142-1801516. Train the Trainers Course for Radiation Protection Officers of Medical and Industrial Facilities

A.S. Krylov

N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow. E-mail: krilovas@rambler.ru

A.S. Krylov – PhD Med., Radiologist, Member of the European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Abstract

From 04 to 08 June 2018 in Dushanbe (Tajikistan) a regional IAEA course train the trainers for radiation protection officers of medical and industrial facilities was held. The course was attended by 19 invited experts in radiology, radiation safety, metrologists, medical physicists, representatives of regulatory authorities. The course was held in Russian and was, first of all, focused on the post-Soviet space. However, representatives of Bulgaria, Serbia, Estonia, Lithuania also took part in the meeting. Reports of IAEA specialists and invited experts were heard within 5 days. The purpose of the course is to provide the participants with theoretical knowledge of the role, duties and competencies expected of a radiation protection officer for medical and industrial facilities, and tj conduct practical exercises on the design and delivery of training programmes in order to enable them to train radiation protection officers in their respective countries.

Key words: *train the trainers, radiation safety, IAEA*

REFERENCES

1. Krylov AS, Basarboliev AV, Sergunova KA. IAEA Project RER9/135 "Meeting on Safety and Quality in Diagnostic Imaging". Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62(6): 75–77. DOI 10.12737/article_5a25454b492478.93490430. Russian
2. https://www.iaea.org/ – International Atomic Energy Agency.
3. https://www.iaea.org/resources/rpop – Radiation Protection of Patients (RPOP).
4. https://www.iaea.org/resources/rpop/resources/training-material-Training material.
5. https://www.iaea.org/resources/rpop/resources/posters-and-leaflets – Posters and leaflets about radiation protection.

For citation: Krylov AS. IAEA Project TN-RER9142-1801516. Train the Trainers Course for Radiation Protection Officers of Medical and Industrial Facilities. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):78-80. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83c34770faa3.56539158

DOI: 10.12737/article_5b83c4815a4582.09421679

А.Н. Башков[1], Ю.Д. Удалов[1], Ж.В. Шейх[2], С.Э. Восканян[1], А.П. Дунаев[3], Е.В. Найденов[1], О.О. Григорьева[1], Д.А. Шикунов[1]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ С 3D РЕКОНСТРУКЦИЕЙ В ПЛАНИРОВАНИИ ДВУХЭТАПНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ ALPPS ПО ПОВОДУ АЛЬВЕОКОККОЗА

1. Федеральный медико-биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: abashkov@yandex.ru
2. Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва
3. Московская городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва

А.Н. Башков – зав. отделением; Ю.Д. Удалов – к.м.н., врач высшей категории, зам. ген. директора; Ж.В. Шейх – д.м.н., зав. отделом; С.Э. Восканян – д.м.н., зам. главного врача, руководитель Центра хирургии и трансплантологии, зав. кафедрой ИППО; А.П. Дунаев – к.м.н., врач-рентгенолог; Е.В. Найденов – к.м.н., врач-хирург, с.н.с.; О.О. Григорьева – врач-рентгенолог; Д.А. Шикунов – врач-рентгенолог

Реферат

Цель: Описать клинический случай альвеококкоза печени, при котором по данным компьютерной томографии с 3D реконструкцией была спланирована и успешно выполнена двухэтапная резекция ALPPS.

Материал и методы: При обследовании пациента выполняли компьютерную томографию на мультисрезовом компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 с болюсным внутривенным введением 100 мл контрастного препарата Ультравист-370.

Результаты: Больному с подтвержденным альвеококкозом по данным компьютерной томографии была точно установлена распространенность паразитарного поражения печени. Выявлен почти полностью сохраненный латеральный сектор левой доли за исключением небольшого участка в сегменте S3, что позволяло рассматривать его в качестве будущего остатка печени. Существовала вероятность поверхностного вовлечения левой портальной вены, остальные магистральные сосуды ремнанта расценивались как интактные. По данным волюметрии, объем будущего остатка печени составил 30 %. Полученная диагностическая информация о взаимоотношении магистральных сосудов, желчных протоков и паразитарного узла была наглядно представлена в виде 3D реконструкций. В итоге данные компьютерной томографии позволили спланировать и успешно выполнить двухэтапную резекцию печени ALPPS.

Выводы: В представленном клиническом случае компьютерная томография с 3D реконструкциями позволила получить полную диагностическую информацию, которая была необходима хирургу для оценки резектабельности патологического процесса и планирования типа оперативного вмешательства.

Ключевые слова: *компьютерная томография, 3D реконструкция, альвеококкоз печени, двухэтапная резекция, ALPPS*

Поступила: 31.10.2017. Принята к публикации: 14.06.2018

Введение

Альвеококкоз – это природно-очаговое заболевание, возбудителем которого является гельминт *Echinococcus multilocularis*. Для альвеококкоза печени характерен инфильтративный опухолеподобный рост с инвазией сосудов, рядом расположенных органов и структур, кроме того, возможно формирование отдаленных метастазов [1]. В связи с длительным асимптоматическим течением на момент постановки диагноза у 33,7–50 % больных радикальное хирургическое лечение невозможно в связи с большим объемом поражения печени, вовлечением структур портальных и кавальных ворот [2, 3]. Однако достижения хирургической техники, методы контроля над печеночным кровотоком и интенсивная терапия в послеоперационном периоде значительно улучшили результаты оперативного вмешательства и расширили показания к нему. В настоящее время при альвеококкозе печени выполняются предельно большие операции, в том числе в варианте *ex situ* (аутотрансплантация) [3–5].

Оперативное вмешательство должно быть тщательно спланировано, что включает в себя оценку распространенности патологического процесса, сосудистой анатомии печени, а также качество и объем будущего остатка печени (ремнанта) по данным лучевой диагностики. Предоперационная оценка ремнанта является центральным звеном планирования при принятии решения о возможности расширенной резекции, что позволяет избежать или минимизировать риск печеночной недостаточности в постоперационном периоде [6]. Объем будущего остатка печени должен быть не меньше, чем 25–30 % от исходного объема у больных с некомпрометированной паренхимой, а у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени – не менее 40 % [6–8]. В случае, если объем будущего остатка печени недостаточен, возможно применение техники Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS). Она была разработана в 2007 г. Schlitt и соавт. [6] как хирургический подход, который позволяет улучшить результаты двухэтапных резекций печени с эмболизацией или перевязкой портальной вены в качестве 1-го этапа, так как позволяет добиться прироста объема будущего остатка печени на 40–80 % за 6–9 дней [7, 9, 10].

Компьютерная томография (КТ) является предпочтительной модальностью исследования при планировании оперативного вмешательства на печени, так как позволяет получить в одном исследовании информацию о состоянии паренхимы, исключить внепеченочное распространение процесса, оценить сосудистую анатомию и провести волюметрию будущего остатка печени [5, 11]. Более высокая по сравнению с МРТ пространственная разрешающая способность позволяет по данным КТ более точно и надежно визуализировать печеночные артерии, особенно с учетом того, что их анатомия более вариабельна, чем у венозных сосудов [12].

Материал и методы

Больная С., 56 лет, поступила в клинику в августе 2017 г. с диагнозом альвеококкоз печени для проведения оперативного лечения. В анамнезе с начала года появились жалобы на отечность нижних конечностей, постоянные тупые боли в правом подреберье, потерю веса. В связи с этим пациентке на амбулаторном этапе проводилось обследование, при котором было выявлено образование в печени. Диагноз альвеококкоза выставлен на основании биопсии. При физикальном исследовании без особенностей. В лабораторных данных обращало на себя внимание снижение гемоглобина до 105 г/л, показатели биохимического анализа крови и клинического анализа мочи были в пределах нормы. По данным рентгенографии органов грудной клетки, эндоскопического исследования желудка и толстой кишки, патологических изменений не выявлено. Для оценки распространенности поражения печени, визуализации сосудистой анатомии и волюметрии сохраненной паренхимы была выполнена КТ с в/в контрастным усилением. Исследование проводилось на мультисрезовом компьютерном томографе Toshiba Aquilion 64 с болюсным внутривенным введением 100 мл контрастного препарата Ультравист-370. Построение 3D-изображения осуществлялось с помощью программы Inobitec Dicom, версия 1.9.0 (Россия). Для выделения таргетных анатомических структур использовали инструмент «Сегментация».

По данным КТ, в центральных отделах печени определялось узловое образование, которое распространялось преимущественно на сегменты S4, 5, 6, 8, частично на S1, 3, 7, вовлекало желчный пузырь. Общие размеры составили 180×112×155 мм. Структура образования была неоднородная, с участками жидкостной плотности и обызвествлениями, контрастный препарат не накапливался. Объем патологического образования – 1545 мл, общий объем сохранной паренхимы – 1355 мл, объем сегментов S2, 3 – 410 мл (30 % от сохранной паренхимы). Взаимоотношения узлового образования с магистральными сосудами и магистральными желчными протоками были следующими: правая портальная вена и правая печеночная артерия прослеживались в толще патологических масс, левая портальная вена на протяжении контактировала с их поверхностью, средняя печеночная вена была окклюзирована на расстоянии 23 мм от места впадения в нижнюю полую вену, отмечалось сдавление долевых желчных протоков с престенотическим расширением внутрипеченочных протоков до 9 мм. Признаков вовлечения в патологический процесс нижней полой вены, левой печеночной артерии не определялось. Сосудистая анатомия печени была расценена как типичная, дополнительные и аберрантные сосуды не визуализировались. В других органах брюшной полости и забрюшинного пространства структурных изменений не определялось.

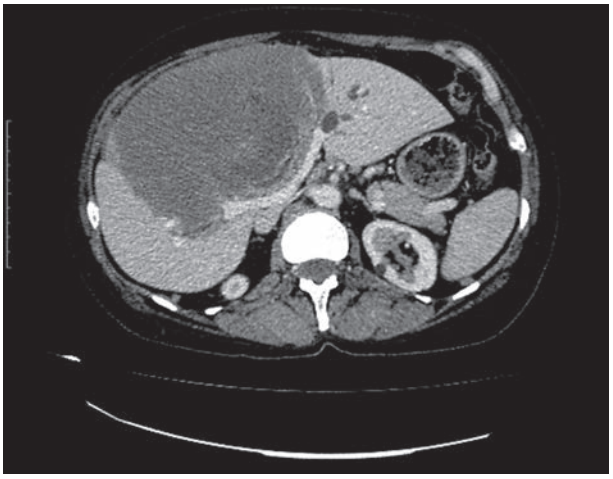


Рис. 1. Компьютерная томограмма, аксиальная проекция. Паразитарный узел печени вдается в область бифуркации портальной вены, сдавлен или вовлечен левый долевой желчный проток

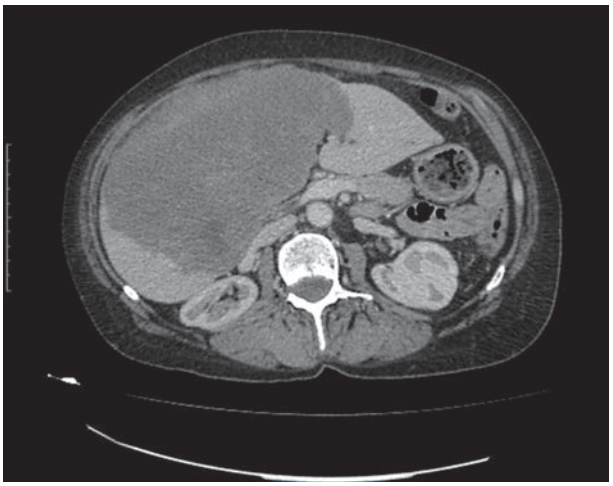


Рис. 2. Компьютерная томограмма, аксиальная проекция. Крупный паразитарный узел, распространение на сегмент S3 будущего остатка печени

Рис. 3. Компьютерная томограмма, фронтальная проекция. Преимущественно поражена правая доля печени и сегмент S4. Бóльшая часть паренхимы латерального сектора сохранена

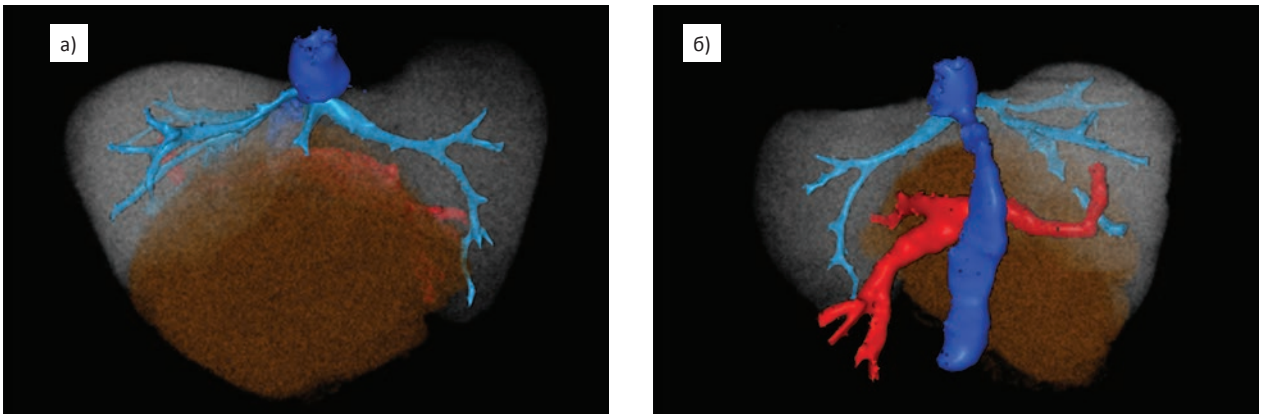


Рис. 4. 3D-модель печени с крупным паразитарным узлом в центральных отделах. Портальные, печеночные и нижняя полая вены; а – вид спереди; б – вид сзади

Результаты и обсуждение

По данным КТ, у больной была сохранена паренхима сегмента S2 и бóльшая часть паренхимы S3, которые вместе составляют так называемый латеральный сектор печени. Наличие двух смежных сегментов печени с относительно сохраненной паренхимой позволило планировать расширенную правостороннюю резекцию. Однако объем будущего остатка печени составлял 410 мл – около 30 % от функционирующей части печени (рис. 1–3), что было признано недостаточным ввиду наличия длительной билиарной гипертензии и снижения плотности паренхимы. Сосудистые элементы латерального сектора – левая печеночная артерия, левая печеночная и нижняя полая вены были интактными, однако существовала вероятность вовлечения стенки левой портальной вены, в связи с ее протяженным контактом с поверхностью паразитарного узла. На построенных с помощью специального программного обеспечения 3D-изображениях печени были наглядно продемонстрированы локализация паразитарного узла и его взаимоотношения с магистральными сосудами (рис. 4), что позволило наглядно предоставить хирургу необходимую для планирования операции информацию. После предоперационной подготовки было принято решение о выполнении двухэтапной резекции печени ALPPS.

На 1-м этапе интраоперационно была подтверждена спаянность паразитарного узла с левой портальной веной, что потребовало ее резекции и пластики. Также дополнительно к основному объему операции была выполнена атипичная резекция сегмента S3 и сформирован анастомоз между желчным протоком ремнанта и выключенной по Ру петлей тонкой кишки (рис. 5). На 7-й день после 1-го этапа выполнена контрольная КТ, при которой зарегистрировано увеличение объема ремнанта до 630 мл (46 % от сохраненной паренхимы печени). Печеночная артерия, портальная и печеночная вены будущего остатка печени равномерно контрастировались, в области диссекции паренхимы прослеживался дренаж, в остальном без особенностей (рис. 6).

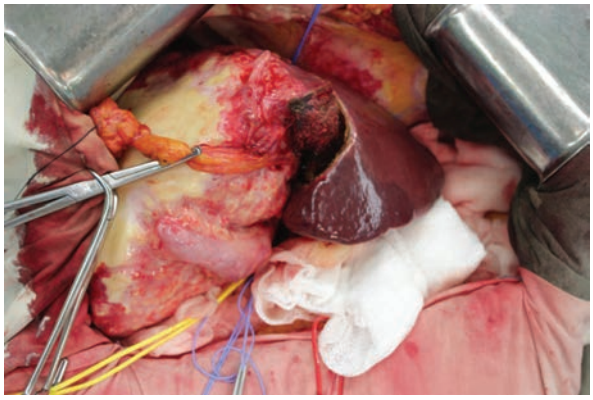


Рис. 5. Интраоперационная картина. Крупный паразитарный узел в печени

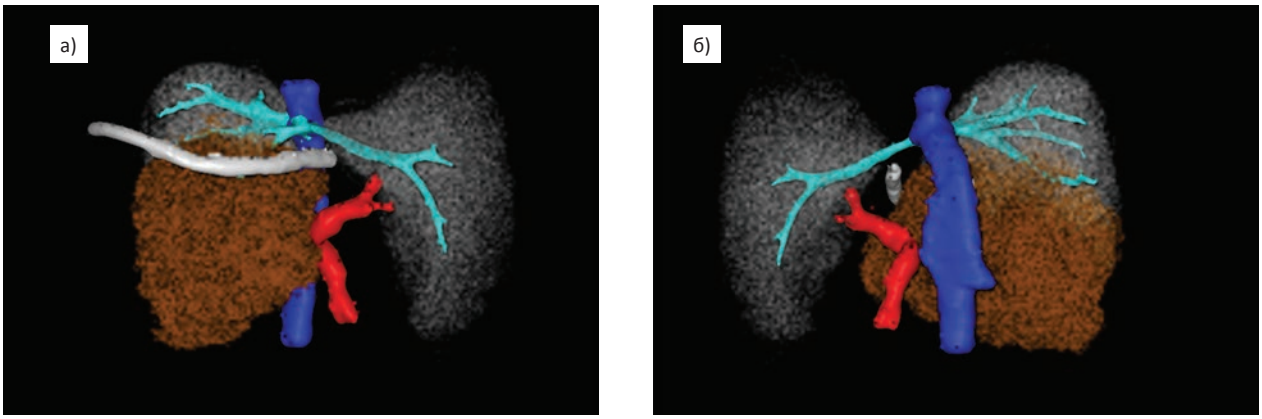


Рис. 6. 3D-модель печени после 1-го этапа ALPPS. Портальные, печеночные и нижняя полая вены. Дренаж в области диссекции паренхимы; а – вид спереди; б – вид сзади

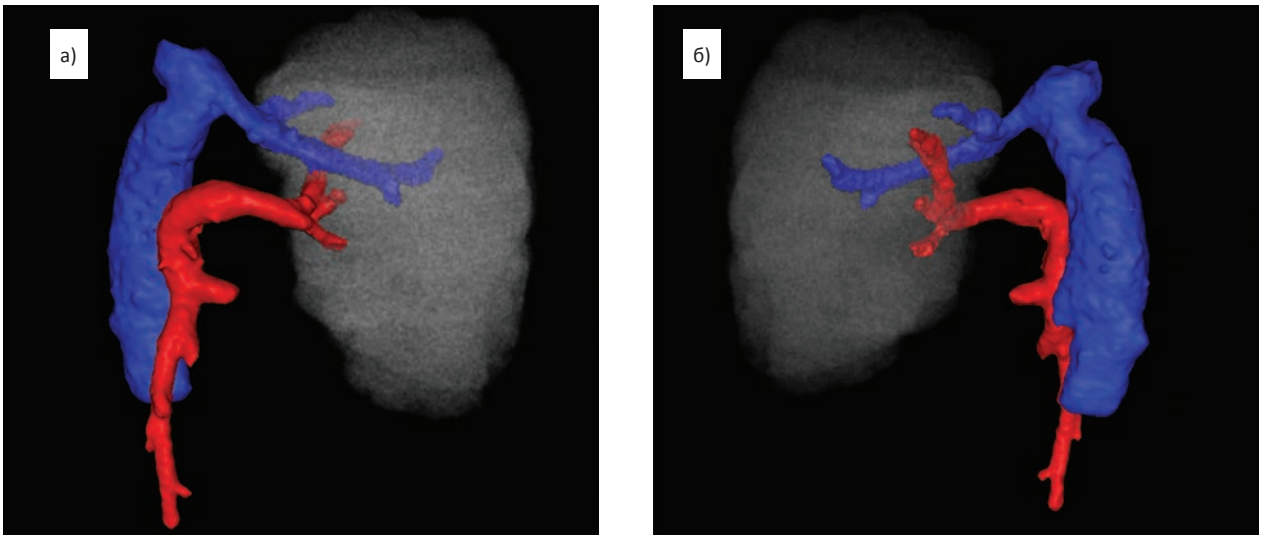


Рис. 7. 3D-модель ремнанта печени после 2-го этапа ALPPS. Портальная, печеночная и нижняя полая вены; а – вид спереди; б – вид сзади

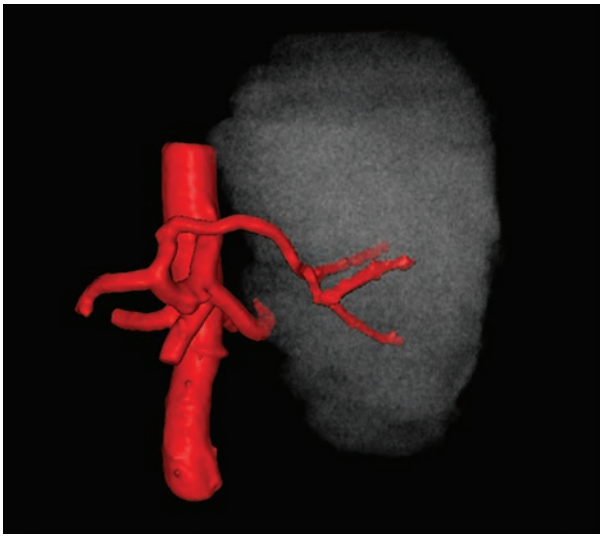


Рис. 8. 3D-модель ремнанта печени после 2-го этапа ALPPS. Печеночная артерия. Вид спереди

После 2-го этапа операции КТ была выполнена через 15 дней с целью исключения наличия жидкостных скоплений в брюшной полости и для оценки состояния ремнанта в связи с умеренным увеличением уровня прямого билирубина до 98 мкмоль/л (рис. 7, 8). Патологических изменений в брюшной полости при исследовании не выявлено, в плевральных полостях отмечался свободный выпот с частичным ателектазированием нижних долей легких. На фоне консервативной терапии явления печеночной недостаточности были купированы. На 13-й день после завершения операции больная была выписана.

Таким образом, КТ предоставила полную информацию, необходимую для планирования ALPPS:

– точное указание количества, размеров и локализации очаговых образований и их взаимосвязь с магистральными сосудами и протоками;
– количество сохраненных и пораженных сегментов печени;
– объем будущего остатка печени;
– состояние паренхимы печени;
– анатомический вариант строения магистральных сосудов печени;
– отсутствие внепеченочных изменений, которые могли бы потенциально повлиять на успешность ALPPS, например, признаков портальной гипертензии.

Мы не нашли в отечественной или зарубежной литературе работ, посвященных планированию ALPPS у больных альвеококкозом печени по данным КТ, в т.ч. с применением трехмерных реконструкций. 3D-моделирование впервые стало использоваться в челюстно-лицевой хирургии, лучевой терапии, нейрохирургии и ортопедии. В хирургической гепатологии реализация 3D визуализации была более трудной в связи со сложной анатомией и вариабельностью сосудов [13]. В 1991 г. Хашимото и соавт. доложили о развитии метода реконструкции 3D-модели печеночной анатомии, что позволило улучшить предоперационную визуализацию патологического очага и его локализацию согласно сегментарному строению печени; кроме того, появилась возможность дифференцировать значимые варианты печеночной анатомии [14, 15]. Marescaux et al. высказали предположение о возможности применения 3D-техники визуализации печени для планирования хирургического вмешательства [16]. В 2000 г. была разработана программа автоматической сегментации сосудов печени для решения различных хирургических задач [17, 18]. Также в программном обеспечении рабочей станции врача-рентгенолога появилась возможность проводить волюметрию при планировании оперативных вмешательств [19]. Kamel et al. доложили о высокой точности волюметрии при виртуальной гемигепатэктомии, используя 3D-изображения [20]. Кроме того, они позволили выявить различные варианты сосудистой анатомии печеночных артерий в 45 %, печеночных вен – в 30 % и портальных вен – в 20 % случаев [21].

Заключение

В представленном клиническом случае рентгеновская КТ с реконструкцией 3D-изображений позволила не только получить полную диагностическую информацию, которая была необходима хирургу для оценки резектабельности патологического процесса и планирования типа оперативного вмешательства, но и оценить состояние ремнанта, его сосудистых элементов после первого и второго этапов оперативного вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Журавлев В.А. Альвеококкоз печени // Анналы хирургической гепатологии. 1997. Т. 2. № 1. Р. 9–14.
2. Черемисинов О.В. Комплексная дифференциальная лучевая диагностика при хирургическом лечении альвеококкоза и эхинококкоза. Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М. 2005. 46 с.
3. Jin S., Fu Q., Wuyun G., Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. P. 7983–7991.
4. Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А и соавт. Трансплантация печени при нерезектабельном альвеококкозе печени // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 1. С. 123–128.
5. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Найденов Е.В. и соавт. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов // Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 2. С. 25–31.
6. Zerial M., Lorenzin D., Risaliti A. et al. Abdominal cross-sectional imaging of the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure // World J. Hepatol. 2017. Vol. 9. № 16. P. 733–745.
7. Schnitzbauer A., Lang S.A., Fichtner-Feigl S. et al. *In situ* split with portal vein ligation induces rapid left lateral lobe hypertrophy enabling two-staged extended right hepatic resection. – Berlin: Oral Presentation. 2010. P. 35.
8. Herman P., Krüger J.A., Perini M.V. et al. High Mortality Rates After ALPPS: the Devil Is the Indication // J. Gastrointest. Cancer. 2015. Vol. 46. P. 190–194.
9. Zhang G.Q., Zhang Z.W., Lau W.Y., Chen X.P. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery // Int. J. Surg. 2014. Vol. 12. P. 437–441.
10. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H. et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings // Ann. Surg. 2012. Vol. 255. P. 405–414.
11. Wiederkehr J.C., Avilla S.G., Mattos E. et al. Associating liver partition with portal vein ligation and staged hepatectomy (ALPPS) for the treatment of liver tumors in children // J. Pediatr. Surg. 2015. Vol. 50. P. 1227–1231.
12. Takayasu K, Okuda K. Anatomy of the liver // In: Imaging in Liver Disease. – Oxford: Oxford University Press; 1997. P. 1–45.
13. Fujimoto J., Yamanaka J. Liver resection and transplantation using a novel 3D hepatectomy simulation system // Adv. Med. Sci. 2006. Vol. 51. P. 7–14.
14. Hashimoto D., Dohi T., Tsuzuki M., et al. Development of a computer-aided surgery system: Three-dimensional graphic reconstruction for treatment of liver cancer // Surgery. 1991. Vol. 109. P. 589–596.
15. Soyer P., Roche A., Gad M. et al. Preoperative segmental localization of hepatic metastases: utility of three-dimensional CT during arterial portography // Radiology. 1991. Vol. 180. P. 653–658.
16. Marescaux J., Clement J.M., Tassetti V. et al. Virtual reality applied to hepatic surgery simulation: the next revolution // Ann. Surg. 1998. Vol. 228. P. 627–634.
17. Rau H.G., Schauer R., Helmberger T. et al. Impact of virtual reality imaging on hepatic liver tumor resection: calculation of risk // Langenbeck's Arch. Surg. 2000. Vol. 385. P. 162–170.
18. Lamade W., Glombitza G., Fischer L. The impact of 3-dimensional reconstructions on operation planning in liver surgery // Arch. Surg. 2000. Vol. 135. P. 1256–1261.
19. Wigmore S.J., Redhead D.N., Yan X.J. et al. Virtual hepatic resection using threedimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms // Ann. Surg. 2000. Vol. 233. P. 221–226.
20. Kamel I.R., Kruskal J.B., Warmbrand G. et al. Accuracy of volumetric measurement after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver transplantation // AJR. 2001. Vol. 176. P. 483–487.
21. Togo S., Shimada H., Kanemura E. et al. Usefulness of three-dimensional computed tomography for anatomic liver resection: Sub-subsegmentectomy // Surgery. 1998. Vol. 123. P. 73–78.

Для цитирования: Башков А.Н., Удалов Ю.Д., Шейх Ж.В., Восканян С.Э., Дунаев А.П., Найденов Е.В., Григорьева О.О., Шикунов Д.А. Клинический случай: компьютерная томография с 3D реконструкцией в планировании двухэтапной резекции печени ALPPS по поводу альвеококкоза // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 81–86 .

DOI: 10.12737/article_5b83c4815a4582.09421679

DOI: 10.12737/article_5b83c4815a4582.09421679

Computed Tomography with 3d Reconstructions in Planning Two Stage Hepatectomy ALPPS for Alveococcosis of the Liver (Case Report)

A.N. Bashkov[1], Yu.D. Udalov[1], Z.V. Sheykh[2], S.E. Voskanyan[1], A.P. Dunaev[3], E.V. Naydenov[1], O.O. Grigor'eva[1], D.A. Shikunov[1]

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: abashkov@yandex.ru.
2. S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia. 3. Moscow City Clinical Hospital № 62, Moscow, Russia

A.N. Bashkov – Head of Radiology Dep.; Yu.D. Udalov – PhD Med., Deputy Director General;
Z.V. Sheikh – Dr. Sc. Med., Prof., Head of Dep.; S.E. Voskanyan – Dr. Sc. Med., Deputy Chief for Surgery, Head of the Center for Surgery and Transplantology, Head of Dep.; A.P. Dunaev– Phd Med., Radiologist; E.V. Naydenov – PhD Med., Surgeon, Senior Researcher; O.O. Grigorieva – Radiologist; D.A. Shikunov – Radiologist

Abstract

Purpose: To provide case report of alveococcosis of the liver, when ALPPS procedure was planned based on diagnostic information and 3D reconstructions of computed tomography.

Material and methods: Computed tomography with bolus intravenous administration of 100 ml of contrast media Ultravist-370 was performed on multislice computed tomography Aquilion 64 Toshiba.

Results: The preoperative planning is the crucial part of treatment to minimize or exclude liver insufficiency after resection. The minimal volume of remnant of the liver should be more than 25–30 % for normal parenchyma and more than 40 % in case of chronic pathologic diffuse process in the liver for example steatosis or cirrhosis. If the estimated volume of remnant is not enough to perform resection, two staged hepatectomy should be planned. According to CT data, the parenchyma of segment S2 and most of parenchyma S3, which together constitute the so-called lateral sector of the liver, were preserved. It allowed to plan an extended right-sided resection. However, the volume of the future liver remnant was 410 ml – about 30 % of the functioning part of the liver which was considered insufficient in view of the presence of prolonged biliary hypertension and a decreasing density of the parenchyma. Vascular elements of the left lateral sector – left hepatic artery, left hepatic vein and inferior vena cava were intact, however, there was a possibility of involving the wall of the left portal vein, due to its prolonged contact with the surface of the parasitic lesion. Using the segmentation tool on radiology workstation, a 3D surface model of the liver was built, where the localization of the pathologic lesion and its relationship with the main vessels were visually demonstrated. After preoperative preparation, a decision was made to perform ALPPS procedure. At the first stage intraoperative the adhesion of the parasitic lesion with the left portal vein was confirmed, which required its resection and plastic. Also in addition to the usual volume of the operation, an atypical resection of the S3 segment and Roux-en-Y choledochojejunostomy were performed. On the 7th day after the 1st stage, a control CT scan was performed, at which an increase in the volume of the remnant to 630 ml (46 % of the preserved parenchyma of the liver) was recorded. The hepatic artery, portal and hepatic veins of the future liver remainder were enhanced homogenously; drainage was traced in the area of parenchyma dissection after the second, l stage of the operation, CT was performed in 15 days to exclude liquid accumulations in the abdominal cavity and to assess the condition of the remnant due to a moderate increasing of the level of direct bilirubin up to 98 μmol/l. No pathological changes in the abdominal cavity were revealed, only free pleural effusion was observed in the pleural cavities with partial atelectasis of the lower lobes of the lungs. After conservative therapy the liver insufficiency was resolved. On the 20th day after the operation, the patient was discharged.

Conclusion: In the described clinical case, computed tomography with 3D reconstructions made possible to obtain complete diagnostic information that was necessary for the surgeon to assess the resectability of the pathological process and to plan the type of surgical intervention.

Key words: *computed tomography, 3D reconstruction, alveococcosis of the liver, two stage hepatectomy, ALPPS*

REFERENCES

1. Zhuravlev VA. Alveococcosis of the liver. Annals of HPB surgery. 1997;2(1):9-14. Russian.
2. Cheremisov OV. Integrated differential imaging in surgery of alveococcosis and echinococcosis. Abstr. diss. doc. of med. sci. Moscow; 2005. 46 p. Russian.
3. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. World J Gastroenterol. 2013;19:7983-91.
4. Artemev AI, Naydenov EV, Zabezhinskiy DA, Gubarev KK, Kolyshev IYu, Rudakov VS, et al. Liver transplantation for unresectable hepatic alveolar echinococcosis. Sovremennye tehnologii v medicine.2017;9(1):123-8. Russian.
5. Voskanyan SE, Artemev AI, Naydenov EV, Zabezhinskiy DA, Chuchuev ES, Rudakov VS, et al. Transplantation technologies for surgical treatment of the locally advanced hepatic alveococcosis with invasion into great vessels. Annals of HPB surgery. 2016;21(2):25-31. Russian.
6. Zerial M, Lorenzin D, Risaliti A, Zuiani C, et al. Abdominal cross-sectional imaging of the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure. World J Hepatol 2017;9(16):733-45.
7. Schnitzbauer A, Lang SA, Fichtner-Feigl S, Loss M, et al. *In situ* split with portal vein ligation induces rapid left lateral lobe hypertrophy enabling two-staged extended right hepatic resection. Berlin: Oral Presentation; 2010. 35 p.
8. Herman P, Krüger JA, Perini MV, Coelho FF, Cecconello I. High Mortality Rates After ALPPS: the Devil Is the Indication. J Gastrointest Cancer. 2015;46:190-4.
9. Zhang GQ, Zhang ZW, Lau WY, Chen XP Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery. Int J Surg. 2014;12:437-41.
10. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg. 2012;255:405-14.
11. Wiederkehr JC, Avilla SG, Mattos E, Coelho IM. et al. Associating liver partition with portal vein ligation and staged hepatectomy (ALPPS) for the treatment of liver tumors in children. J Pediatr Surg. 2015;50:1227-31.
12. Takayasu K, Okuda K. Anatomy of the liver. In: Imaging in liver disease. Oxford, England: Oxford University Press; 1997. P. 1-45.
13. Fujimoto J, Yamanaka J. Liver resection and transplantation using a novel 3D hepatectomy simulation system. Adv Med Sci. 2006;51:7-14.
14. Hashimoto D, Dohi T, Tsuzuki M, Horiuchi T, Ohta Y, Chinzei K, et al. Development of a computer-aided surgery system: Three-dimensional graphic reconstruction for treatment of liver cancer. Surgery. 1991;109:589-96.
15. Soyer P, Roche A, Gad M, Shapeero L, Breittmager F, Elias D, et al. Preoperative segmental localization of hepatic metastases: utility of three-dimensional CT during arterial portography. Radiology. 1991;180:653-8.
16. Marescaux J, Clement JM, Tassetti V, Koehl C, Cotin S, Russier Y, et al. Virtual reality applied to hepatic surgery simulation: the next revolution. Ann Surg. 1998;228:627-34.
17. Rau HG, Schauer R, Helmberger T, Hozknecht N, von Ruckmann B, Meyer L, et al. Impact of virtual reality imaging on hepatic liver tumor resection: calculation of risk. Langenbeck's Arch Surg. 2000;385:162-70.
18. Lamade W, Glombitza G, Fischer L. The impact of 3-dimensional reconstructions on operation planning in liver surgery. Arch Surg. 2000;135:1256-61.
19. Wigmore SJ, Redhead DN, Yan XJ, Casey J, Madhavan K, Dejong CH, et al. Virtual hepatic resection using three dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. Ann Surg. 2000;233:221-6.
20. Kamel IR, Kruskal JB, Warmbrand G, Goldberg SN, Pomfret EA, Raptopoulos V. Accuracy of volumetric measurement after virtual right hepatectomy in potential donors undergoing living adult liver transplantation. AJR. 2001;176:483-7.
21. Togo S, Shimada H, Kanemura E, Shizawa R, Endo I, Takahashi T, et al. Usefulness of three-dimensional computed tomography for anatomic liver resection: Sub-subsegmentectomy. Surgery. 1998;123:73-8.

For citation: Bashkov AN, Udalov YuD, Sheykh ZV, Voskanyan SE, Dunaev AP, Naydenov EV, Grigor'eva OO, Shikunov DA. Computed Tomography with 3D Reconstructions in Planning Two Stage Hepatectomy ALPPS for Alveococcosis of the Liver (Case Report). Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(4):81-6. Russian.

DOI: 10.12737/article_5b83c4815a4582.09421679

К 80-ЛЕТИЮ Б.Я. НАРКЕВИЧА

15 августа 2018 г. исполнилось 80 лет со дня рождения ведущего научного сотрудника лаборатории радиоизотопной диагностики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, президента Ассоциации медицинских физиков России, доктора технических наук, профессора Бориса Ярославовича Наркевича.

После окончания средней школы с серебряной медалью в 1955 г. Б.Я. Наркевич поступил в Московский инженерно-физический институт, который закончил с красным дипломом в 1961 г. по кафедре радиационной физики (физика защиты). Проработав на той же кафедре в должности старшего инженера 5 лет, он в 1966 г. поступил в аспирантуру, которую досрочно закончил в 1969 г., защитив диссертацию «Исследование полей рассеянных электронов в веществе» на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук.

В том же году он был приглашен на работу в Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР (теперь – Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ) в подразделение радиоизотопной диагностики, которое возглавлял в то время один из основателей отечественной ядерной медицины Д.С. Сивошинский. В этой лаборатории сначала он работал в должности старшего научного сотрудника, потом – в должности ведущего научного сотрудника и там же продолжает успешно трудиться уже почти полвека.

В 1987 г. он успешно защитил диссертацию «Математическое моделирование в функциональной радионуклидной диагностике» на соискание ученой степени доктора технических наук, а в 1997 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

Основная сфера научных интересов Б.Я. Наркевича – физико-технические аспекты ядерной медицины, радиационной онкологии и лучевой диагностики. Он является основателем методологии диагностически информативного подхода к обработке результатов функциональных радионуклидных исследований на основе математического моделирования транспорта радиофармпрепаратов в организме человека. Последние 10–15 лет он сосредоточился на разработке принципов и технологий обеспечения радиационной безопасности в медицине, и в этой области он стал одним из ведущих специалистов в России. Им опубликовано несколько учебных пособий и циклов статей в журналах «Медицинская радиология и радиационная безопасность» и «Радиология – практика» по обеспечению радиационной безопасности пациентов, персонала, населения и окружающей среды, а также по проектированию радиологических корпусов. Под его руководством проведены важные исследования по дозиметрическому планированию радионуклидной терапии, в том числе по использованию нелинейного камерного моделирования для оценки процесса радиационного «выгорания» щитовидной железы при радионуклидной терапии больных раком щитовидной железы. Следует отметить также его исследования по оценке вклада короткопробежных Оже-электронов и внутренней конверсии в лучевые нагрузки на пациентов при радионуклидной диагностике, по обоснованию нормативов контроля радиоактивных загрязнений рабочих поверхностей «чистыми» гамма-излучающими радионуклидами, используемыми в ядерной медицине, по обеспечению радиационной безопасности лиц, которые ухаживают за больными после курсов радионуклидной терапии, а также по оптимизации режимов эксплуатации радионуклидных генераторов и оптимизации удаления жидких радиоактивных отходов из подразделений радионуклидной терапии.

Б.Я. Наркевич является автором 12 монографий, из которых написанные в соавторстве с профессором В.А. Костылевым учебные пособия «Медицинская физика» и «Радиационная безопасность в медицине» стали настольными книгами нескольких поколений отечественных медицинских физиков и радиологов. В 2017 г. в соавторстве с академиком РАН Л.А. Ильиным и профессором И.П. Коренковым вышло в свет дополненное и переработанное 5-е переиздание учебника «Радиационная гигиена», получившее многочисленные положительные отзывы научной общественности как у нас в стране, так и за рубежом. Всего Б.Я. Наркевич опубликовал около 300 статей в различных научных журналах. Результатом его активной изобретательской деятельности являются 55 патентов и авторских свидетельств на изобретения. По

мнению своих коллег, он стал лучшим медиком среди физиков и лучшим физиком среди медиков.

Важным направлением его деятельности является разработка нормативных документов в области радиационной безопасности в медицине. Он является ведущим соавтором ряда официально утвержденных методических указаний и СанПиНов по радионуклидной диагностике, лучевой терапии, радионуклидной терапии, позитронной эмиссионной томографии, протонной терапии. В настоящее время он активно участвует в разработке профессионального стандарта медицинского физика.

Много сил и педагогического мастерства Б.Я. Наркевич вкладывает в профессиональную подготовку научной молодежи. В течение ряда лет он читал лекционные курсы по основам ядерной медицины и радиационной безопасности в МИФИ и МГУ. В настоящее время он является ректором и одним из ведущих преподавателей Региональных учебных курсов МАГАТЭ по повышению квалификации медицинских физиков для отделений радиационной онкологии, где он представляет курсы по физическим основам радионуклидной диагностики, радионуклидной терапии, рентгенодиагностики и радиационной безопасности в медицине. За последние шесть лет проведено 20 курсов и 2 трехмесячные стажировки по медицинской физике, в результате которых успешно прошли подготовку 406 русскоговорящих специалистов из 19 стран-членов МАГАТЭ, в том числе и из ряда стран Восточной Европы. Все его лекции вызывают неподдельный интерес слушателей, заканчиваясь иногда даже аплодисментами. За время своей работы в медицинской физике он был руководителем 25 дипломных работ студентов МИФИ и МГУ, подготовил 10 кандидатов наук и был консультантом по 2 докторским диссертациям. О его высоком научном авторитете свидетельствуют также приглашения на оппонирование 43 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Обладая уникальной эрудицией буквально во всех разделах медицинской радиологии, Б.Я. Наркевич стал одним из ведущих аттестованных экспертов научных проектов в Минобрнауки РФ, РАН, ФРП, РФФИ, Госкорпорациях «Роснано» и «Росатом», является членом НТС по медицинской промышленности Минпромторга РФ.

Став в 2018 г. президентом Ассоциации медицинских физиков России, он активно работает над решением ряда проблем по повышению эффективности работы медицинских физиков в отечественной медицинской радиологии.

Точно так же он плодотворно трудится в нескольких профильных научных журналах. В журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» он в течение 45 лет является старейшим по стажу членом редколлегии и научным редактором, в журнале «Медицинская физика» – главным редактором, а в журнале и «Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия» – заместителем главного редактора, научным и выпускающим редактором.

Среди коллег Б.Я. Наркевич пользуется заслуженным авторитетом и глубоким уважением. Его отличает высокая дисциплина, обязательность, трудолюбие и требовательность к себе. Все знающие его ценят Бориса Ярославовича не только за деловые качества, но и за доброту, отзывчивость и глубокую порядочность.

Сердечно поздравляем Бориса Ярославовича с юбилеем и желаем ему крепкого здоровья, благополучия, профессиональных побед и новых творческих свершений.

Ассоциация медицинских физиков России
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ
Редколлегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»