

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**

**№ 6**

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 В.В. Колесниченко, 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 04.12.2018. 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. Sci. Med., Prof.**

## Editorial Board:

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

## Editorial Council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sci. Med., Prof.; M. I. Balonov – Dr. Sci. Biol., Prof.;  
A. J. Gonzalez – Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin – Dr. Sci. Med., Prof.;  
V. K. Ivanov – Dr. Sci. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection,  
Corresponding Member of RAS, L. A. Ilyin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS;  
P. K. Kazymbet – Dr. Sci. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganessian – Dr. Sci. Med., Prof., Armenia;  
M. Pinak – Member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sci. Med., Associate Prof., Belarus; V. A. Saenko – Dr. Sci. 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: V. V. Kolesnichenko, 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 04.12.2018. Format 60 × 88/8  
Offset printing. 11,0 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #  
Printed by SRC-FMBC  
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

## СОДЕРЖАНИЕ № 6 – 2018

- РАДИАЦИОННАЯ  
БИОЛОГИЯ 5 **Акселерация лабораторных крыс: синтетическое исследование данных за столетие в аспекте возможной связи с радиочувствительностью**  
*А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, И.Е. Андрианова, С.Н. Лукьянова, А.М. Лягинская, В.Н. Мальцев, Л.А. Ильин, А.С. Самойлов, В.В. Уйба*
- РАДИАЦИОННАЯ  
БЕЗОПАСНОСТЬ 21 **Имитационный подход при прогнозировании радиационной обстановки в случае лесных пожаров в зонах радиоактивного загрязнения**  
*Е.В. Береснева, Б.А. Галушкин, С.В. Горбунов, В.Н. Клочков, В.И. Рубцов, А.А. Молоканов*
- 27 **Методический аппарат для разработки типовых сценариев развития запроектных аварий на АЭС с реакторами ВВЭР при планировании и проведении защитных мероприятий для населения**  
*Б.А. Галушкин, С.В. Горбунов, В.Н. Клочков, В.И. Рубцов, А.А. Молоканов*
- РАДИАЦИОННАЯ  
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ 34 **Оценка избыточного относительного риска заболевания злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности – участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС**  
*И.Л. Шафранский, А.Р. Туков, А.П. Бирюков, И.В. Сидорин, Л.А. Потапова, О.Н. Прохорова, А.М. Лягинская, В.Ю. Соловьев, Л.А. Ильин, Ю.Д. Удалов*
- ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА 41 **Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний**  
*В.И. Чернов, Е.А. Дудникова, В.Е. Гольдберг, Т.Л. Кравчук, А.В. Данилова, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, Н.О. Попова, А.В. Гольдберг*
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ 51 **Modern Trends in the Breast Cancer Conserving Surgery and Oncoplastic Breast Surgery**  
*A.D. Zikiryahodjaev, M.V. Ermoshchenkova, A.D. Kaprin, V.I. Chissov, G.M. Zapirov*
- Современные направления органосохраняющего лечения и онкопластическая хирургия у больных раком молочной железы**  
*А.Д. Зикиряходжаев, М.В. Ермощенко, А.Д. Каприн, В.И. Чиссов, Г.М. Запиров*
- 59 **Рецидивы немелкоклеточного рака легкого после хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией**  
*В.А. Солодкий, В.М. Сотников, С.Д. Троценко, В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, Н.В. Нуднов, Г.А. Паньшин, А.А. Моргунов*
- РАДИАЦИОННАЯ  
ФИЗИКА, ТЕХНИКА  
И ДОЗИМЕТРИЯ 65 **Оценка индекса дозы при использовании протоколов сканирования компьютерной томографии в коническом пучке для пациентов детского возраста**  
*А.О. Лисовская, А.А. Логинова, К.А. Галич, В.Н. Беляев, А.В. Нечеснюк*
- ОБЗОР 71 **Первичный радиационный стресс, воспалительная реакция и механизм ранних пострadiационных репаративных процессов в облученных тканях**  
*М.В. Васин, В.Ю. Соловьев, В.Н. Мальцев, И.Е. Андрианова, С.Н. Лукьянова*
- ДИСКУССИЯ 82 **К статье Азизовой Т.В., Брагина Е.В., Хамада Н., Банниковой М.В. «Заболеваемость старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк»**  
*А.Р. Туков, О.Г. Каширина*
- 83 **О возможных ошибках в оценке радиационного риска неонкологических последствий у работников предприятия ПО «Маяк»**  
*В.Ю. Соловьев, В.И. Краснюк*
- НЕКРОЛОГ 85 **Памяти А.С. Павлова**
- БИБЛИОГРАФИЯ 86 **Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2018 году**

## CONTENTS No. 6 – 2018

RADIATION BIOLOGY	5	<b>Acceleration of Laboratory Rats: Synthetic Study of Data for the Century in the Aspect of Possible Relationship with Radiosensitivity</b> <i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, E.S. Zubenkova, A.A. Wainson, I.E. Andrianova, S.N. Luk'yanova, A.M. Lyaginskaya, V.N. Mal'tsev, L.A. Ilyin, A.S. Samoylov, V.V. Uiba</i>
RADIATION SAFETY	21	<b>Simulation Approach in Forecasting Radioactive Situation in Case of Forest Fires in Radioactive Contaminated Zones</b> <i>E.V. Beresneva, B.A. Galushkin, S.V. Gorbunov, V.N. Klochkov, V.I. Rubtsov, A.A. Molokanov</i>
	27	<b>Methodical Apparatus for the Development of Typical Scenarios of Beyond Design Basis Accidents with VVER Reactors in the Planning and Implementation of Protective Measures for the Population</b> <i>B.A. Galushkin, S.V. Gorbunov, V.N. Klochkov, V.I. Rubtsov, A.A. Molokanov</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	34	<b>Estimation of the Excess Relative Risk of Malignant Neoplasms among Workers of the Nuclear Industry – Participants of the Accident Liquidation at the Chernobyl NPP</b> <i>I.L. Shafransky, A.R. Tukov, A.P. Birukov, I.V. Sidorin, L.A. Potapova, O.N. Prokhorova, A.M. Lyaginskaya, V.Yu. Soloviev, L.A. Ilyin, Yu.D. Udalov</i>
NUCLEAR MEDICINE	41	<b>Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas</b> <i>V.I. Chernov, E.A. Dudnikova, V.E. Goldberg, T.L. Kravchuk, A.V. Danilova, R.V. Zelchan, A.A. Medvedeva, I.G. Sinilkin, O.D. Bragina, N.O. Popova, A.V. Goldberg</i>
RADIATION THERAPY	51	<b>Modern Trends in the Breast Cancer Conserving Surgery and Oncoplastic Breast Surgery</b> <i>A.D. Zikiryahodjaev, M.V. Ermoshchenkova, A.D. Kaprin, V.I. Chissov, G.M. Zapirov</i>
	59	<b>Non-Small Cell Lung Cancer Recurrences After Surgical and Combined Modality Treatment with Postoperative Radiation Therapy</b> <i>V.A. Solodkiy, V.M. Sotnikov, S.D. Trotsenko, V.P. Kharchenko, V.D. Chkhikvadze, N.V. Nudnov, G.A. Panshin, A.A. Morgunov</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	65	<b>Evaluation of the Dose Index Using Cone-Beam Computed Tomography for Pediatric Patients</b> <i>A.O. Lisovskaya, A.A. Loginova, K.A. Galich, V.N. Belyaev, A.V. Nechesnyuk</i>
REVIEW	71	<b>Primary Radiation Stress, Inflammatory Reaction and the Mechanism of Early Postradiation Reparative Processes in Irradiated Tissues</b> <i>M.V. Vasin, V.Yu. Solov'ev, V.N. Mal'tsev, I.E. Andrianova, S.N. Luk'yanova</i>
DISCUSSION	82	<b>To the article of T.V. Azizova, E.V. Bragin, N. Hamada, M.V. Bannikova «Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association»</b> <i>A.R. Tukov, O.G. Kashirina</i>
	83	<b>On Possible Mistakes in the Estimation of Radiation Risk Non-Cancer Effects in Mayak Plant Workers</b> <i>V.Yu. Soloviev, V.I. Krasnyuk</i>
COMMEMORATION	85	<b>Commemoration of A. S. Pavlov</b>
BIBLIOGRAPHY	86	<b>Index of papers, published in 2018 issues of Medical Radiology and Radiation Safety Journal</b>

**А.Н. Котеров<sup>1</sup>, Л.Н. Ушенкова<sup>1</sup>, Э.С. Зубенкова<sup>1</sup>, А.А. Вайнсон<sup>2</sup>, И.Е. Андрианова<sup>1</sup>,  
С.Н. Лукьянова<sup>1</sup>, А.М. Лягинская<sup>1</sup>, В.Н. Мальцев<sup>1</sup>, Л.А. Ильин<sup>1</sup>, А.С. Самойлов<sup>1</sup>, В.В. Уйба<sup>1</sup>**

## **АКСЕЛЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС: СИНТЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДАННЫХ ЗА СТОЛЕТИЕ В АСПЕКТЕ ВОЗМОЖНОЙ СВЯЗИ С РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govovilga@inbox.ru;  
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

А.Н. Котеров – зав. лабораторией, д.б.н.; Л.Н. Ушенкова – в.н.с., к.б.н.; Э.С. Зубенкова – в.н.с., к.б.н.; А.А. Вайнсон – рук. группы, д.б.н., проф.; И.Е. Андрианова – в.н.с., д.м.н.; С.Н. Лукьянова – г.н.с., д.б.н., проф.; А.М. Лягинская – г.н.с., д.б.н., проф.; В.Н. Мальцев – в.н.с., д.м.н., профессор; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН; А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН; В.В. Уйба – д.м.н., проф.

### **Реферат**

**Цель:** Обзорно-синтетическое исследование опубликованных данных о росте и развитии лабораторных крыс (беспородные белые, Wistar и Long–Evans) в зависимости от периода их разведения начиная с 1906 г.

**Материал и методы:** Для расчетов и обобщающего анализа использовали литературные данные о динамике роста и возрастных периодах крыс.

**Результаты:** Обнаружена акселерация по показателям возраст – масса тела для линейных животных: в условиях полных диет *ad libitum* крысы современного периода сейчас растут в несколько раз быстрее, чем животные разведения 1906–1932 гг. Для беспородных крыс зарегистрирована только тенденция к акселерации. В широком временном диапазоне за более чем столетие для самцов Wistar выявлена обратная линейная корреляция между годом разведения животных и возрастом (в неделях) наступления пубертатного периода (по тесту Спирмена:  $r = -0,952$ ;  $p = 0,00026$ ; по критерию Пирсона:  $r = -0,950$ ;  $p = 0,0003$ ). Отмечалась также прямая корреляция между массой тела крыс на момент наступления половой зрелости и годом их разведения (по тесту Спирмена:  $r = 0,975$ ;  $p = 0,005$ ; по критерию Пирсона:  $r = 0,927$ ;  $p = 0,023$ ). Обсуждаются возможные причины акселерации лабораторных крыс, которые вряд ли аналогичны факторам, предположительно вызывающим известную «акселерацию роста» у человека (изменения в естественном и искусственном освещении, эффект гетерозиса, улучшение социально-гигиенических условий, рост потока информации, потепление климата, изменение геомагнитного или радиационного фона и пр.). По-видимому, помимо вероятности специальной и/или подсознательной селекции в течение столетия, стимуляция акселерации крыс может объясняться «увеличением жизненного пространства и ресурсов» вследствие улучшения стандартов содержания животных в современный период (меньшее число животных в клетке или вообще индивидуальное содержание). На нелинейных животных такие стандарты могут распространяться по экономическим соображениям в меньшей степени.

**Выводы:** Показано, что опубликованные даже 30 с небольшим лет назад и, тем более, 50 лет назад, физиологические, анатомические, возможно, поведенческие и прочие стандарты и закономерности для линейных крыс, включая, вероятно, и радиочувствительность, следует с осторожностью переносить на животных нынешнего разведения.

**Ключевые слова:** линейные и беспородные крысы, Wistar, Long–Evans, акселерация роста, пубертатный период, масса тела, радиочувствительность

Поступила 20.04.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

### **Введение**

Понятие «акселерация развития» впервые было предложено Е.В. Кохом в 1953 г. (Koch E.W., 1953; Германия) при сравнении биометрических данных детей и подростков XIX и XX вв. [1]. С этого времени акселерация у людей, под которой понимается ускорение роста, физического развития и полового созревания от столетия к столетию и даже от десятилетия к десятилетию, была продемонстрирована в ряде исследований. Подробные обзоры феноменологии указанного процесса, а также гипотезы о возможных механизмах его применительно к человеку, можно найти в доступных русско- [2–4] и англоязычных [5] источниках (приведены только некоторые). Нашей задачей здесь не является углубленное рассмотрение подобной информации. Перечислим только наиболее распространенные медико-биологические и социальные гипотезы о механизмах акселерации:

- «Солнечная» гипотеза (влияние активности Солнца и освещенности) [1, 4].
- Урбанизация (включая искусственное освещение) [1, 3].
- Эффект гетерозиса из-за все большего генетического перемешивания популяций [3, 4].

- Улучшение социально-гигиенических условий [3–5], в т.ч. в плане питания и меньшей заболеваемости (показано, например, влияние на длину тела человека перенесенных в детстве патологий дыхательных и пищеварительных путей [5]).
- Так называемый «рост потока информации» [4].
- Потепление климата [6].
- Увеличение напряженности геомагнитного фона [7, 8].
- Повышение уровня радиационного фона за счет испытаний ядерного оружия [2–4].

Относительно последнего, и, как видим по источникам, весьма популярного пункта, следует сказать, что эта гипотеза не проходит по количественным параметрам действующего фактора. Действительно, можно получить стимуляцию роста семян, а также роста тела мелких лабораторных животных за счет воздействия ионизирующей радиации в малых дозах (радиационный гормезис [9–12]). Но мощность дозы гормезисных воздействий все же заведомо, на порядки, превышает тот радиационный фон, который наблюдается на Земле после испытаний ядерного оружия; см., к примеру, соответствующие градации эффектов от дозы и мощности дозы в работе [13].

Описан способ, позволяющий искусственно добиться акселерации лабораторных крыс. Так, соглас-

но данным О.В. Ткач и Б.Я. Рыжавского (2014 г. [14] и др.), путем уменьшения численности пометов у крыс можно получить животных, имеющих явные признаки акселерации: увеличения массы тела и гонад, а также показателей развития последних.

Но акселерация лабораторных крыс, помимо специально формируемой путем направленного воздействия [14], может иметь и естественный характер, не будучи связанной ни с объективными, ни с субъективными намерениями исследователей, живших в разные эпохи. Это затрудняет сравнение данных, полученных на крысах в различные десятилетия. Так, соответствующие формулы для зависимости прироста массы тела и внутренних органов от возраста были выведены еще на заре исследований первых линейных животных этого вида (Wistar; 1906) [15–22]. На основе так называемых «Таблиц Дональдсона» (Henry Herbert Donaldson, США) от 1915–1924 гг. [20, 21], отображающих соотношения возраста и массы тела (органов) для крыс линии Wistar, в дальнейшем проводились многочисленные исследования в области питания, токсикологии и пр., требующие стандартизации объектов [22, 23]. В 1972 г. в работе Poiley S.M., 1972 (США) [24], появилось, можно сказать, расширенное продолжение «Таблиц Дональдсона». В ней приведены данные по росту массы тела для 66 линий ('strains and stocks') экспериментальных животных «в норме», в т.ч. для 18 инбредных и 3 аутбредных линий крыс [24].

Если лабораторные животные, в частности крысы, также подвержены спонтанной акселерации, то, как сказано, сравнение данных для разных временных периодов может быть некорректным применительно к различным дисциплинам, от анатомии животных до токсикологии и вопросов питания (например, могут оказаться нестабильными значения  $LD_{50}$  для различных агентов и воздействий). Специфика радиобиологии и радиационной эпидемиологии (экспериментальные исследования для которой являются необходимым критерием подтверждения биологического правдоподобия статистически выявляемых ассоциаций [25]) также требует унификации возрастных и физиологических характеристик животных. К примеру, от массы тела зависит масса щитовидной железы [16–21, 23], а величина последней отражается на поглощенной дозе радиойода в этом органе [26]. Есть и конкретные публикации, посвященные результатам внутренней дозиметрии в зависимости от возраста и массы тела облученных крыс [27, 28]. Понятно, что если соотношения между достигнутым возрастным периодом и массой тела или внутренних органов окажутся различными для исследований разных десятилетий («акселерация», или, напротив, «ретардация» [1–5]), то выведенные на их основе медико-биологические закономерности не могут быть распространены на результаты современных работ. Что же касается заключений исследований с так называемым «историческим контролем» [29], то таковые становятся заведомо несостоятельными.

Представленная публикация является попутным фрагментом других наших синтетических исследований [30, 31]. (Категория «синтетические» [29], или

«объединяющие» [32], исследования включает простой и систематический обзор, мета-анализ, pooled-анализ (точный русский перевод отсутствует) и проспективное мультицентровое исследование. Общее для названных подходов – тот или иной объединительный статистический анализ уже опубликованных данных или же суммирование, часто на основе специальных приемов, информации из разных источников [29, 32–34].)

Целью настоящей работы было изучение вопроса об акселерации (по критериям прироста массы тела и достижения пубертатного возраста) лабораторных крыс двух наиболее старых и/или распространенных линий (Wistar; выведенных в 1906 г. [15, 20, 21] и Long-Evans; 1910 г. или 1915 г. [23, 35]), а также нелинейных лабораторных животных данного вида.

## Материал и методы

### *Пол животных из проанализированных выборок*

В связи с естественными ограничениями в объеме настоящей публикации, акцент в ней сделан на представлении данных для самцов, поскольку это основной пол, используемый в экспериментах, к примеру, по определению радиочувствительности видов. Для самок имеется сильная зависимость радиочувствительности от фазы полового цикла [36], что обуславливает неомогенность и нестабильность подобных выборок (аналогичная феноменология должна наблюдаться и для других экспериментальных дисциплин). Тем не менее, анализ зависимостей для самцов и самок проводился одинаково полно, и все данные, расчеты и графики имеются для обоих полов, хотя для самок и не представлены в полном виде.

### *Использованные литературные и коммерческие источники*

**Экспериментальные исследования.** Применительно к публикациям, включающим кривые зависимости возраст–масса тела для линейных и беспородных крыс, поиск осуществлялся по ключевым словам ('growth curve', 'body weight' и пр.) в базе данных PubMed и непосредственно через Google. Ряд работ обнаружен в списках литературы анализируемых публикаций более позднего периода. Темы собранных работ включали как собственно изучение динамики роста массы тела в норме (в процессе развития, при сравнительных исследованиях животных разных линий и пр.), так и определение влияния на этот параметр ряда факторов (в порядке убывания числа источников: питания, токсичности, физиологических, нейро-гуморальных, физических, стрессорных и др.), а также защитных агентов при различных состояниях. В случае изучения каких-либо воздействий для анализа брали показатели контрольных животных.

Иной раз для анализируемой работы не было возможности узнать возраст крыс в начале опыта (могла указываться только «первичная» масса тела, от которой и строилась потом кривая динамики изменений). Подобные работы в исследование не включали. Равно как не включали и те контрольные группы, над кото-

рыми проводились серьезные манипуляции (ложная операция, введение необычного растворителя, например, масла, и пр.).

Во всех использованных источниках авторами было указано на стандартизацию диеты (обычно назывались типы корма и производящие их фирмы), а для работ последних десятилетий – и на современные принципы стандартизации содержания животных в вивариях. Детали используемых диет здесь не рассматриваются, хотя, конечно, в разные периоды времени они могли быть разными (это обсуждалось еще в работах 1915 г. и 1918 г. [20, 22]). В данном плане условно принималась гомогенность выборки. Главным здесь представляется то, что крысы в процессе роста, по крайней мере, не испытывали недостатка в корме (*'ad libitum'*) и, вероятно, в его физиологических составляющих, раз эти животные считались авторами «контрольными» в экспериментах с воздействиями или репрезентативными в опытах по изучению их роста.

Включенные в наше исследование экспериментальные источники в целом принадлежали к периоду после 2000 г. Группа ранних публикаций (1906–1932 гг.) насчитывает семь работ; всего шесть источников относятся к периоду с 1950-х гг. до 2000 г. Очевидно, однако, что значительный пласт аналогичных исследований за 50–60 лет оказался не выявленным, но поиск дополнительных источников не дал результатов.

Объединяемые нами данные из различных работ нередко включали публикации, вышедшие из стран Азии, Африки и Латинской Америки. В связи с этим ниже для публикаций приведены импакт-факторы соответствующих журналов (в тех случаях, когда они имелись или же их удалось найти). Год импакт-фактора соответствовал либо году выпуска работы, либо, если информации для такового не было, максимально приближенному году, для которого сведения могли быть найдены.

Каталоги, проспекты и сайты фирм-питомников. Использовался соответствующий материал (как правило, графики прироста массы тела от возраста; в некоторых случаях – аналогичные по задачам таблицы) с сайтов основных мировых и отечественных фирм и питомников (далее именуются в основном объединительно как «питомники»), поставляющих в т.ч. крыс. Качество и достоверность данных на сайтах, в проспектах и каталогах фирм (порой просто иллюстрации) могут быть ниже, чем для опубликованных работ, но других сведений о состоянии дел в питомниках у нас не имелось, а информацию о современных стандартах роста тела крыс было необходимо учесть.

В различных материалах, приводимых той или иной крупной фирмой в Интернете, можно найти разные графики роста для одной и той же линии крыс. Одновременно могут быть представлены каталоги одной фирмы, но – разных годов, плюс информация на сайте и иллюстрации в буклете или рекламном проспекте. В подобных случаях были использованы, по возможности, последние данные; ниже все такие источники указаны конкретно.

### **Методика извлечения и обработки первичных данных**

Для сравнения скорости роста животных по данным из разных источников использовали два методологических подхода:

а) Простое сравнение кривых прироста массы тела в зависимости от возраста животных на основе исходных данных в анализируемых источниках.

б) Обратный подход, когда методологической задачей являлся ответ на вопрос: при каком возрасте в сравниваемых источниках достигается определенный (выбранный, реперный) уровень массы тела?

Во втором случае, при наличии в источнике графика с кривой возраст (абсцисса) – масса тела (ордината), он оцифровывался с шагом шкалы для массы в 50 г (т.е. определялись возрасты достижения массы тела в 50, 100, 150 г и т.д.) с помощью программы (здесь и далее) GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20. В случае представления данных не в виде линии, а в виде диапазона («коридора») в соответствии с  $\pm 1-2$  стандартными отклонениями (как в материалах некоторых фирм), оцифровке подвергались границы диапазона с последующим вычислением его середины.

В ряде работ и материалов из питомников динамика изменений массы тела была представлена в таблицах. В этом случае сначала на основе таких табличных данных строился график в два этапа. На первом этапе осуществлялась аппроксимация кривой (программа IBM SPSS, ver. 20), т.е. выбор оптимальной зависимости для описания экспериментальных точек (наиболее статистически значимой среди линейной, квадратичной, логарифмической и экспоненциальной функций). Принималось, что в месяце 4,35 нед, исходя из 12 мес/365 дней в году.

При аппроксимации и последующем построении кривых зависимости массы тела от возраста показатели последнего определялись с момента рождения. То есть временная точка – «0 нед» – добавлялась, если таковой не было в оригинале публикации (точнее, добавлялось значение 0,001 нед, чтобы было возможно построение логарифмической и экспоненциальной зависимостей). Масса самцов крыс при рождении, по разным данным, имеет следующие значения:

- Jackson C.M., Lowrey L.G., 1912 [16]; Jackson C.M., 1913; 1915 [17, 18] – 4,2–5,88 г. Среднее 5,08 г (беспородные белые).
- King H.D., 1915 [22] – 4,41–4,71 г. Середина диапазона 4,6 г (Wistar).
- Donaldson H.H., 1915 [20] – 4,8 г (Wistar).
- Ковалевский К.Л., 1958 [37] – 5,3 г (беспородные белые).
- Pass D., Freeth G., 1993 [38] – 5–6 г. Середина диапазона 5,5 г (пол и линия не указаны).
- Dhungel S., Mukerjee B., 2007 [39] – 5,2 г (беспородные белые).
- Koolhaas J.M., 2010 [35] – 4,5–6 г. Середина диапазона – 5,3 г (пол не указан; Wistar).
- Sengupta P., 2013 [40] – 5 г (без разделения на пол; линия крыс не указана).

Согласно приведенным данным, среднее значение массы тела новорожденных самцов составило 5,1 г. Для самок, исходя из соответствующих источников, было получено почти то же самое значение. Во избежание ненужной точности при расчетах во всех случаях бралась масса при рождении, равная 5 г.

На втором этапе, в соответствии с выбранной функцией, строился график с помощью программы Statistica, ver. 10, который затем, при необходимости, мог также оцифровываться. Либо, как отмечалось выше, с шагом шкалы в 50 г для массы тела перед объединением данных из различных источников, либо с иными целями (указаны ниже).

#### **Статистическая обработка и представление конечных данных**

При объединении данных из различных источников, выборки из показателей возрастов для каждого реперного значения массы тела, кратного 50 г (см. выше), объединяли и подвергали описательному статистическому анализу. Выборочная проверка показала, что в большинстве случаев распределения не отличались от нормальных. Элиминацию выпадающих значений осуществляли по критерию Шовене [41]. Для определения значимости различий выборок применяли параллельно *t*-критерий Стьюдента и *U*-тест Манна–Уитни.

Все использованные типы статистического анализа (за исключением аппроксимации кривых), а также построение графиков, проводили с помощью программы Statistica, ver. 10. На графиках представлены Mean ± 95 % CI (средние и 95 %-е доверительные интервалы).

#### **Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов**

Конфликт интересов отсутствует; возможность субъективных уклонов маловероятна. Настоящее исследование выполнено попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России и не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований либо ограничений от официальных лиц либо организаций, или же иных внешних объективных/субъективных вмешивающихся факторов.

### **Результаты**

#### **Соотношения возраст – масса тела для беспородных белых крыс разных периодов разведения**

Крысы-альбиносы известны уже с давнего времени: в монографии [20] упоминается в этом плане 1658 г. как «беспородный». Согласно [42], начиная с XVII в., альбиносов показывали в зоопарках-зверинцах; есть такие сведения и для конца XVIII в. [40]. Белых крыс держали также в качестве домашних питомцев (данные 1836 г., цитировано по [20]). Самые ранние публикации, посвященные научным экспериментам на крысах, появились, по сведениям из [42], в 1850 г.

Все лабораторные крысы, как линейные, так и беспородные, являются альбиносами, происходящими от

дикой серой крысы (пасюк: *Rattus norvegicus*), которая иногда называется «коричневой норвежской крысой» ('Brown Norway rat') [20, 21, 35, 40, 43]. Точное время появления мутации альбинизма неизвестно [35], но согласно исследованиям однонуклеотидных полиморфизмов в геноме диких (*Rattus norvegicus*) и 36 инбредных линий лабораторных крыс, значительная часть гаплотипов все еще совпадает; это свидетельствует о недавнем расхождении и об едином источнике возникновения изученных линий [44].

В настоящий временной период исследования на беспородных (нелинейных – 'random bred') белых крысах проводятся нечасто, но примеры этого все же имеются [39], в т.ч. в российских работах [45, 46].

Данных о более или менее полной динамике роста массы тела в зависимости от возраста для нелинейных крыс-альбиносов обнаружено относительно мало, и почти все публикации – старые или относительно старые: шесть источников для самцов и четыре – для самок:

- Jackson C.M., Lowrey L.G., 1912, США [16]; Jackson C.M., 1913; 1915, США [17, 18]; (самцы и самки; исходно – таблицы). Изучалась оригинальная авторская популяция; в анализ нами брались объединенные усредненные данные из всех трех публикаций.
- Stewart C.A., 1916, США (самцы и самки; исходно – графики) [47].
- Ковалевский К.Л., 1958, СССР (самцы и самки; исходно – таблица) [37] (цитировано по [43]).
- Taylor S., Poulson E., 1956, Великобритания (самцы; исходно – график) [48].
- Западнюк И.П. и др., 1983, СССР (самцы и самки; исходно – таблица) [43].
- Dhungel S., Mukerjee B., 2007, Индия, импакт-фактор журнала 0,11 (2011) (самцы; исходно – таблица) [39].

Только один питомник (отечественный «LAVMGMU – лаборатория МГМУ») приводил на своем сайте кривые возраст – масса тела для беспородных белых крыс. В настоящее время (начало 2018 г.) указанный Web-материал уже недоступен. Впрочем, эти данные немногим отличались от опубликованных в справочнике 1983 г. [43]. Еще один российский питомник («Рапполово») поставляет в настоящее время нелинейных крыс, но необходимой информации о кривых роста не приводит.

На рис. 1 представлены кривые зависимости возраст – масса тела для самцов нелинейных белых крыс, построенные на основе названных источников разных периодов.

На первый взгляд, из рис. 1 следует некая тенденция к искомой акселерации беспородных крыс: животные из наиболее старых работ (1912–1915 гг.) [16–18] росли намного медленнее, и достигали меньшей максимальной массы, чем животные из работы 2007 г. [39]. Но между указанными крайними значениями никакой зависимости показателей роста от времени разведения крыс не наблюдается: данные работы 1916 г. [47] никак не выпадают из представленных в более поздних источниках.

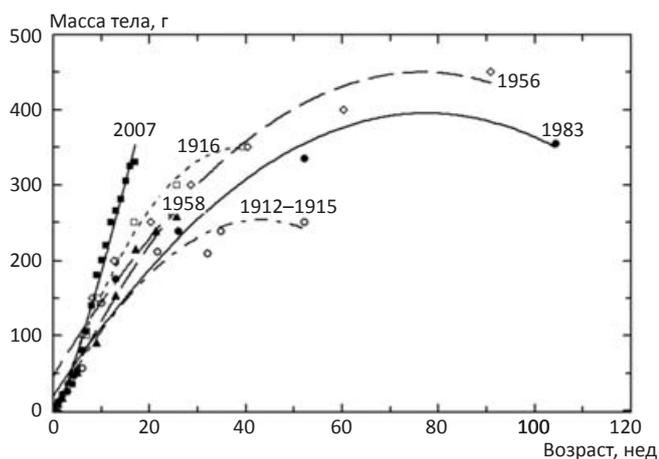


Рис. 1. Зависимость соотношения возраст–масса тела для самцов беспородных белых крыс по данным из источников различных временных периодов (перечень в тексте). Для построения кривых регрессии использованы квадратичные уравнения. По оси абсцисс – возраст, нед; по оси ординат – масса тела, г

Путем оцифровки кривых из рис. 1 был определен возраст достижения крысами разных периодов разведения массы тела в 200 г. (масса в 150–200 г. для самцов соответствует наступлению половой зрелости – базовая ссылка по крысам для настоящего времени [38]). Не выявилось, однако, статистически значимой обратной корреляции между годом разведения крыс и оцененным возрастом достижения массы в 200 г.: линейная корреляция по Пирсону:  $r = -0,380$ ;  $p = 0,454$ ; непараметрическая корреляция по Спирмену:  $r = -0,429$ ;  $p = 0,397$ .

Таблица 1

**Экспериментальные работы с данными по связи между возрастом и массой тела для самцов «традиционной» линии Wistar\***

Авторы(ы) публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Ранние работы 1906–1932 гг.			
Donaldson H.H. et al., 1906, США (по монографии 1915 г. [20])	–	50	250
Ferry E.L., 1913, США [51] (цитировано по [20])	–	50	250
Freudenberger C.B. et al., 1932, США [23]	–	50	400
King H.D., 1915, США [52] (цитировано по [20])	–	50	300
King H.D., 1918, США [22]	–	50	300
Современные работы (1980 г. + с 2000-х гг.)			
Goodrick C.L., 1980, США [53]	–	200	650
Azooz O.G. et al., 2001, Великобритания [54]	2,83 (2010)	100	200
Coelho M.S. et al., 2006, Бразилия [55]	3,57 (2011)	50	400
Wilson C.R. et al., 2007, США [56]	4,371 (2008)	250	800
Silva J.V.A. et al., 2008, Бразилия [57]	0,21 (2008)	50	50
Caimari A. et al., 2010, Испания [58]	0,38 (2010)	300	450
Salim E.I., 2010, Египет [59]	1,14 (2013)	100	400
Umeoka E.H. et al., 2011, Бразилия [60]	3,96 (2011)	50	400
Alimba C.G. et al., 2012, Нигерия [61]	0,342 (2012)	100	150
Clemens L.E. et al., 2014, Германия [62]	4,32 (2014)	150	600
Kozma R.H. et al., Бразилия, 2014 [63]	1,268 (2013)	450	600
Patel S.D., 2014, Индия [64]	Нет данных	100	200
Teixeira F.B. et al., 2014, Бразилия [65]	3,234 (2014)	100	150
Santiago H.A. et al., 2015, Бразилия [66]	0,5 (2015/2016)	100	600
Ghoneum M.H. et al., 2015, США – Египет [67]	4,13 (2015)	100	300
Zhang S. et al., 2015, Китай [68]	2,035 (2015)	250	450
Debebe M. et al., 2017, Эфиопия [69]	2,33 (2015)	200	250

Примечание: \* Для работ [53, 66, 69] исходные данные представлены в таблицах; для остальных источников – в виде графиков

Попытка объединить данные проанализированных работ по разным временным периодам – 1912–1916 гг.; 1956–1958 гг.; 1983 г. и 2007 гг., к успеху не привела; корреляции значимости не достигли (по Пирсону:  $r = -0,473$ ;  $p = 0,527$ ; по Спирмену:  $r = -0,4$ ;  $p = 0,6$ ).

Для самок исходных данных, как сказано, было меньше, причем отсутствовал важный источник последнего периода (аналогичный работе 2007 г. [39] для самцов). Анализ остальных данных показал, что самки разведения 1912–1915 гг. [16–18], как и самцы, росли медленнее, чем животные, исследованные в остальных трех работах 1916, 1958 и 1983 г. [37, 43, 47]. Однако самки в 1916 г. [47] не отличались по динамике роста от крыс более поздних периодов [37, 43].

Таким образом, можно сделать вывод, что, несмотря на некоторую тенденцию к акселерации нелинейных белых крыс в течение последнего столетия, твердых доказательств этому феномену получено не было.

**Соотношения возраст – масса тела для крыс линии Wistar разных периодов разведения**

Нами исследованы данные только для так называемой «традиционной» аутбредной линии Wistar, основанной в 1906 г. в Вистаровском институте (Wistar Institute) в Филадельфии (США) исследователями Хелен Кинг (Helen Dean King) [22] и уже упоминавшимся Генри Дональдсоном [15, 20, 21]. Между тем, согласно базе данных по геномам крыс ('Rat Genome Database' [49]), ныне для одних только линий и сублиний в рамках Wistar находится порядка 300 наименований (аутбредных и инбредных). После основной линии

Таблица 2

**Данные от поставляющих фирм и питомников по связи между возрастом и массой тела для самцов «традиционной» линии Wistar\***

Фирма или питомник; ссылка на конкретный источник с данными	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
	Начало	Конец
Animal Resource Centre [70]	50	400
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [71]	50	350
CLEA Japan Inc. [72]	100	450
Harlan Laboratories [73]	50	400
Hilltop Lab Animals Inc. [74]	50	850
Iffa-Credo; взято из публикации [75]**	100	700
Scanbur [76]	50	450
Питомник ИЦиГ СО РАН [77]	50	400
Питомник «Пушино» [78]	50	300

Примечание: \* В исходных материалах фирм 'Animal Resource Centre' [70] и 'Iffa-Credo' [75] данные представлены в таблице или в тексте; в остальных источниках – в виде графиков.

\*\* В работе [75] приведены массы тела на момент поставки из питомника 'Iffa-Credo' крыс различных возрастов (5–78 нед)

наиболее распространены и поставляются многими фирмами сублиния Wistar Hannover, которая поддерживается независимо от исходных Wistar уже более 90 лет [50], а также сублиния Wistar Kyoto, выведенная в 1971 г. от Wistar в качестве нормотензивного контроля к спонтанно гипертензивной линии SHR [35].

Эти две распространенные сублинии нами не рассматриваются.

В табл. 1 и 2 представлены выборки источников (экспериментальные работы и данные из питомников соответственно) для самцов крыс «традиционной» линии Wistar.

Из табл. 1 видно, что соответствующие современные исследования на Wistar, в отличие от первоначального периода, более часто проводятся в развивающихся странах. Но импакт-факторы журналов с подобными публикациями отнюдь не малы, и почти все из них превышают показатели большинства российских изданий по медико-биологическим проблемам. Таким образом, по крайней мере формально наша выборка должна считаться состоящей из адекватных источников.

При обработке данных на «выскакивающие» величины (см. раздел «Материал и методы») целиком выпали показатели для работ Ghoneum M.H. et al., 2015

Таблица 3

**Сравнение показателей возраста достижения реперных масс самцами линии Wistar раннего (1906–1932 гг.) и современного (1980 г. + с 2000-х гг.; работы и питомники) периодов\***

Реперная масса тела, г	Ранний период – современные работы		Ранний период – питомники	
	<i>p</i> ; <i>t</i> -критерий	<i>p</i> ; <i>U</i> -тест	<i>p</i> ; <i>t</i> -критерий	<i>p</i> ; <i>U</i> -тест
50	0,035	0,037	<b>0,004</b>	<b>0,006</b>
100	0,092	0,104	<b>2×10<sup>-4</sup></b>	<b>0,006</b>
150	0,173	0,194	<b>9×10<sup>-5</sup></b>	<b>0,003</b>
200	<b>2×10<sup>-4</sup></b>	<b>0,008</b>	<b>3×10<sup>-4</sup></b>	<b>0,003</b>
250	<b>2×10<sup>-5</sup></b>	<b>0,006</b>	<b>5×10<sup>-5</sup></b>	<b>0,006</b>
300	<b>4×10<sup>-5</sup></b>	0,019	<b>2×10<sup>-4</sup></b>	<b>0,013</b>

Примечание: \* Полу жирный шрифт – значимо с поправкой Бонферрони (*p* < 0,017)

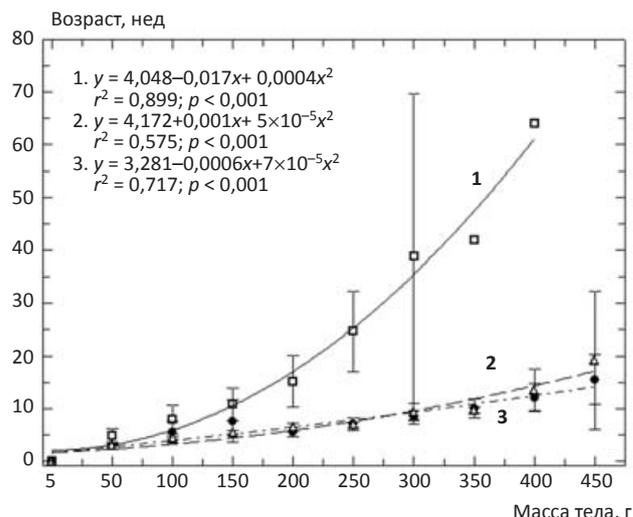


Рис. 2. Зависимость соотношения возраст–масса тела у самцов Wistar «традиционной» линии в разных временных периодах и из разных источников. 1 – Wistar 1906–1932 гг.; 2 – современные экспериментальные работы на Wistar (1980 г. + от 2000 гг.); 3 – данные фирм и питомников, поставляющих крыс Wistar. По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

[67] и Debebe M. et al., 2017 [69], а также большинство точек из работ Patel S.D., 2014 [64] и Salim E.I., 2010 [59]. При этом прямой зависимости выпадения от величины импакт-фактора журнала не наблюдается (скорее, зависимость обратная).

На рис. 2 отражены объединенные данные для самцов Wistar раннего периода (1906–1932 гг.) в сравнении с показателями животных из современных работ (1980 г. + с 2000-х гг.) и из питомников (все – после обработки выборок на предмет выпадающих величин). Видно, что крысы раннего периода росли по сравнению с современными нам во много раз медленнее (ср. кривую 1 с кривыми 2 и 3 на рис. 2). Было проведено статистическое сравнение параметров возраста, соответствующих реперным величинам массы (т.е. кратным 50 г; см. раздел «Материал и методы») для трех приведенных на рис. 2 групп. В этом случае уровень вероятности для статистической значимости, в соответствии с поправкой Бонферрони [79], понижается до *p* = 0,017 (1–0,95<sup>1/n</sup>, где *n* – число сравнений [79]). Основные результаты представлены в табл. 3.

Из данных, приведенных в табл. 3, очевидны многие значимые и околозначимые различия, особенно для относительно зрелого возраста животных с более высокими величинами массы тела. Показатели питом-

ников отличаются от показателей ранних работ более выражено по сравнению с группой современных исследований (аналогичная зависимость обнаружена и для самок; данные не представлены). Фактом остается ускорение прироста массы тела крыс Wistar за последние десятилетия сравнительно с исходными линиями первой трети XX в.

**Соотношения возраст – масса тела для крыс линии Long–Evans разных периодов**

Хотя, как сказано, все лабораторные крысы являются альбиносами серой дикой крысы [20, 35, 40, 43], тем не менее, некоторые линии имеют полутемную окраску: черную (темную) голову и часть туловища, как бы «капюшон» ('black hooded strains' [23, 35, 42, 49]). Наиболее известная (и первая) такая линия – аутбредная Long–Evans – была выведена в Калифорнии J.A. Long и Н.М. Evans в начале XX в. (в 1910 г. или в 1915 г., точные данные не найдены [23, 35]) путем скрещивания самок Wistar с самцом дикой серой крысы [23, 35, 49, 80].

Относительно происхождения чисто белых крыс и крыс с «капюшоном» полезно привести последние генетические данные. В работе 2012 г. [42] показано, что все 117 изученных в этом исследовании линий альбиносов содержат определяющую альбинизм мутацию в гене тирозиназы (Arg299His, миссенс-мутация), и это указывает на единое происхождение. С другой стороны, вставка ERV (эндогенный ретровирус) в первый интрон гена *Kit* в ассоциированном с hood-фенотипом *H*-локусе, вкпе с определенным длинным концевым повтором, характерны для всех окрашенных линий. Обнаружено, что точно такие же изменения (вставка ретровирусной последовательности и повтор) присутствуют в геноме всех 117 изученных линий крыс-альбиносов. Последнее, как отмечено в [42], «строго указывает», что мутация, вызвавшая альбинизм, исходно возникла в геноме крыс с «капюшоном», т.е., что hood-крысы являются предшественниками. (Но в работе [42] никак не обсуждается факт выведения упомянутой выше hood-линии Long–Evans от белых

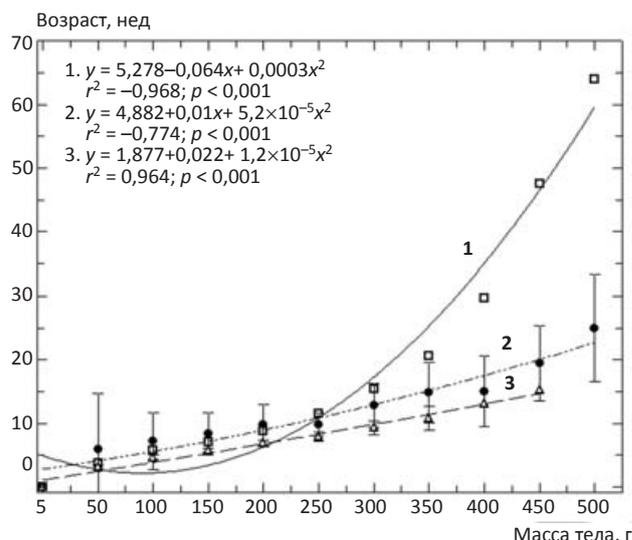


Рис. 3. Зависимость соотношения возраст–масса тела для самцов линии Long–Evans в разных временных периодах и из разных источников. 1 – работа Freudenberger С.В., 1932 [23]; 2 – современные экспериментальные работы на крысах Long–Evans (1972–2016); 3 – данные фирм и питомников, поставляющих крыс Long–Evans. По оси абсцисс – масса тела, г; по оси ординат – возраст достижения указанной массы, нед

крыс Wistar и дикой серой крысы всего порядка 100 лет назад.)

Поскольку линия Long–Evans выведена немногим позже, чем линия Wistar, то для нее также имеются некоторые данные по динамике роста массы тела в прежние эпохи.

Подборки экспериментальных источников и материалов из фирм и питомников, отражающие динамику роста массы тела самцов Long–Evans, приведены в табл. 4. Подобной информации значительно меньше, чем для линии Wistar.

Для самок нужные кривые были найдены только в двух названных старых исследованиях: 1932 г. [23] и 1972 г. [24] (число питомников, поставляющих самок Long–Evans, ясно, такое же, как и самцов).

В отличие от данных 1932 г. [23], значения из работы Poiley S.M., 1972 [24] никак не выпадали из более

Таблица 4

**Экспериментальные источники и материалы из фирм и питомников с данными по связи между возрастом и массой тела для самцов Long–Evans\***

Авторы публикации, год, страна и ссылка	Импакт-фактор издания (год)	Масса тела, крайние реперные значения при оцифровке, г	
		Начало	Конец
Экспериментальные исследования			
Freudenberger С.В., 1932, США [23]	-	50	500
Poiley S.M., 1972, вероятно США [24] (цит. по [81])	-	50	350
Moran T.H. et al., 1998, США [82]	2,39 (2000)	100	500
Bi S. et al., 2007, США [83]	2,83 (2010)	100	400
Chao P.-T. et al., 2011, США [84]	4,15 (2011)	250	500
Turner K.M., Burne T.H.J., 2014, Австралия [85]	4,17 (2014)	50	300
Kawagoe N. et al., 2016, Япония [86]	3,54 (2015/2016)	150	500
Материалы из фирм и питомников			
Charles River Laboratories; каталог 2016 г. [80]	-	50	350
Envigo [87]	-	50	450
Harlan Laboratories [73]	-	50	350
Janvier Labs [88]	-	50	300

Примечание: \* Исходные материалы во всех источниках были представлены в виде графиков

поздних выборок, поэтому экспериментальные данные для самцов за период 1972–2016 гг. мы объединяли. Сравнительные результаты представлены на рис. 3.

Вновь, как и в случае с линией Wistar для 1906–1932 гг. (см. выше рис. 2), видны очень большие отличия для крыс раннего периода: животные росли намного медленнее (ср. рис. 3, кривую 1 с 2 и 3; аналогичные по тенденциям данные были получены и для самок; не приводятся). Из рис. 3 видно, что возраст достижения значений всех реперных масс для животных в питомниках меньше, чем в эксперименте (по *U*-тесту Манна-Уитни почти все отличия возрастов достижения реперных масс были статистически значимы или на самой грани значимости ( $p = 0,05$ ), хотя по *t*-критерию Стьюдента такого и не наблюдалось; данные не представлены). Иными словами, крысы Long–Evans в питомниках растут быстрее, что может объясняться, вероятно, их большей чувствительностью к стрессорным воздействиям по сравнению с линией Wistar (в питомниках изменения окружающей среды на протяжении жизни крыс явно меньше). В этом плане можно отметить активное использование крыс Long–Evans в поведенческих и психологических исследованиях. Так, общепринятой методологией оценки естественной и модифицируемой агрессивности является тест на мурицидность (убийство подсаживаемых мышей), предложенный в 1956 г. Р. Karli из Балтимора, первоначально для пасюков [89]. Поиск в PubMed на ‘muricide’ (узкий и специфичный термин) демонстрирует, что от-

носительный вклад крыс Long–Evans в массив исследований по тесту мурицидности намного больше вклада этой линии в работы на крысах как таковых.

В отечественном справочнике 1983 г. [43] есть сведения, что поддерживающаяся в то время в питомниках СССР hooded-линия Август (т.е. с «капюшоном», как и Long–Evans) также характеризовалась повышенной агрессивностью, стремлением к изоляции, большей чувствительностью к раздражителям и более выраженной пассивно-оборонительной реакцией, чем Wistar.

#### **Акселерация лабораторных крыс по критерию наступления пубертатного периода**

Итак, нами установлено, что скорость роста линии Wistar в 1906–1932 гг. значительно, в разы, и статистически значимо отставала от показателя современного нам периода, преимущественно 2000-х гг. (рис. 2). Сходная тенденция обнаружена и для крыс Long–Evans (рис. 3). Однако различия носили не только количественный, но и качественный характер, выражающийся в более быстром наступлении пубертатного периода. Соответствующие данные для лабораторных крыс сведены в табл. 5.

В табл. 5 не вошли два нередко цитируемых в профильных работах [91] исследования, в которых также представлен возраст наступления пубертатного периода у самцов крыс (5,57–6,43 нед [96] и 6–6,43 нед [97]). Но в обеих этих работах использовалась линия

Таблица 5

#### **Возраст наступления половой зрелости для лабораторных крыс в разные временные периоды разведения (самцы и условно самцы)**

Источник	Возраст наступления пубертатного периода у самцов, нед	Масса тела наступления пубертатного возраста, полученная путем оцифровки кривой возраст–масса тела из оригинала, г
Donaldson H.H., 1915 [20] (Wistar)	13,05	151
Long J.A., Evans A.M., 1920 [90] (цитировано по [91]) (линия крыс неизвестна)	10,9	Источник недоступен
Slonaker J.R., 1924 [92] (цитировано по [91]) (вероятно Wistar)	11,5	Источник недоступен
Freudenberger C.B., 1932 [23] (Wistar)	6,7 для самок. Перерасчет для самцов – 9,2*	184
Canadian Council on Animal Care in Science, 1984 [94] (лабораторные крысы как таковые)	Оба пола: 7,1–8,6 нед (середина диапазона 7,85). «Открытие влагалища у самок происходит двумя неделями позже» [94]	Данные в оригинале не приведены
Engelbrecht J. T. et al. 2000 [93] (Wistar)	В среднем: самцы: 6,54; самки – 5,16 нед	201,7 (величина из оригинала)
Монография Kohn D.F., Clifford C.B., 2002 [95] (цитировано по [91]) (вероятно, лабораторные крысы как таковые)	6,0	207 (величина, полученная нами на основе объединенной кривой для самцов Wistar**)
Koolhaas J.M., 2010 [35] (лабораторные крысы как таковые, хотя в источнике рассматриваются в основном характеристики Wistar)	Самцы: 5,7–7,1 (середина диапазона 6,4); самки (открытие влагалища): 4–8,6 нед, середина диапазона 6,3 нед)	207 (величина, полученная нами на основе объединенной кривой для самцов Wistar**)

#### **Примечание:**

\* Исходя из источников [35] и [93], можно сравнить периоды наступления пубертатного возраста у самцов и самок крыс. Согласно [35] (см. последнюю строку здесь в таблице), пубертатный период у самцов в среднем наступает в возрасте 6,4 нед, а открытие влагалища у самок – в среднем на 6,3 нед жизни. Поскольку последний момент, судя по документу [94] (см. пятую строку здесь в таблице), наступает на 2 нед позже половой зрелости, то, следовательно, таковая у самок крыс, по источнику [35], должна наступать на 4,3 нед от рождения. Таким образом, по [35], пубертатный возраст у самцов должен наступать позже, чем у самок, в 6,4 : 4,3 = 1,49 раза. Исходя же из работы [93] (см. здесь в таблице шестую строку), соответствующий коэффициент пересчета составляет 1,27. Для оценки возраста пубертатного периода у самцов Wistar по публикации 1932 г. [23], где представлены данные только для овуляции у самок, нами был использован средний коэффициент пересчета из двух рассмотренных работ [35, 93], который составил 1,38.

\*\* Поскольку параметры кривых роста массы тела в зависимости от возраста самцов «традиционной» линии Wistar не отличались значимо для современных экспериментальных работ, с одной стороны, и для материалов из фирм и питомников, с другой стороны (перечень источников см. выше в табл. 1 и 2; см. также рис. 2), то нами была выведена, после статистической обработки выборок, объединенная, «стандартная» кривая прироста массы тела для современных самцов Wistar как таковых (данные не представлены). Исходя из оцифровки этой объединенной кривой, построенной на основе 25 источников после 2000 г. плюс одной работы 1980 г., нами и была выведена масса тела, соответствующая указанному возрасту наступления пубертатного периода

Sprague–Dawley; животные этой линии отличаются самыми большими размерами (могут достигать массы свыше 1 кг [98]), быстрым ростом и созреванием [99]. Понятно, что включать сведения для подобных крыс в подборку данных по, преимущественно, Wistar, не представлялось целесообразным.

Из табл. 5 следует, что возраст наступления половой зрелости лабораторных крыс-альбиносов значительно снижается на протяжении более чем 100 лет. И, в то же время, масса тела на момент достижения зрелости растет (что наглядно представлено на рис. 4).

Имеется очень сильная, статистически значимая обратная корреляция между годом разведения крыс и возрастом начала пубертатного периода. При расчете по тесту Спирмена:  $r = -0,952$ ;  $p = 0,00026$ ; при расчете по критерию Пирсона:  $r = -0,950$ ;  $p = 0,0003$  ( $y = 127,72 - 0,061x$ ). Зарегистрирована также прямая корреляция между массой тела крыс этого возраста и годом их разведения (пять значений; см. табл. 5 и рис. 4): по тесту Спирмена:  $r = 0,975$ ;  $p = 0,005$ ; по критерию Пирсона:  $r = 0,927$ ;  $p = 0,023$  ( $y = -785,5 + 0,495x$ ).

Поскольку для работы Freudenberger С.В., 1932 [23] возраст пубертатного периода для самцов был получен нами путем перерасчета значения для самок (см. первое примечание к табл. 5), а для источника [94] имелись данные только для обоих полов вкупе (использованы как «условно самцы»), то были рассчитаны корреляционные зависимости после элиминации из выборки этих двух источников. Высокая значимость обратной корреляции между величиной пубертатного возраста и годом разведения крыс сохранилась: по тесту Спирмена  $r = -0,886$ ;  $p = 0,019$ , по критерию Пирсона  $r = -0,978$ ;  $p = 0,001$ . Такая же картина наблюдалась и с зависимостью массы тела на момент достижения возраста полового созревания от года публикации. Удаление из выборки для массы тела значения в 184 г (вновь исследование [23]; см. табл. 5) не привело к снижению силы положительной корреляции, скорее наоборот (по Спирмену:  $r = 0,975$ ;  $p = 0,005$ ; по Пирсону:  $r = 0,997$ ;  $p = 0,003$ ).

### Обсуждение

В результате проведенного исследования доказана акселерация наиболее распространенных и/или наиболее старых линий лабораторных крыс (именно линейных, а не беспородных альбиносов). Динамика роста животных линий Wistar и Long–Evans ныне значительно увеличилась по сравнению с первой третью XX в. (рис. 2 и 3). Сравнительно с показателями более чем столетней давности половая зрелость у самцов Wistar наступает в два с лишним раза меньшем возрасте, а масса животных в этот момент стала в 1,4 раза большей (табл. 5, рис. 4). Более того, очевидна строгая, статистически значимая линейная зависимость между указанными показателями и годом разведения крыс даже в некоей аналоговой шкале, на всем изученном нами временном протяжении, начиная с 1906 г. и заканчивая настоящим периодом (рис. 4).

Полученные данные по акселерации лабораторных крыс (и, шире, экспериментальных животных) вряд ли

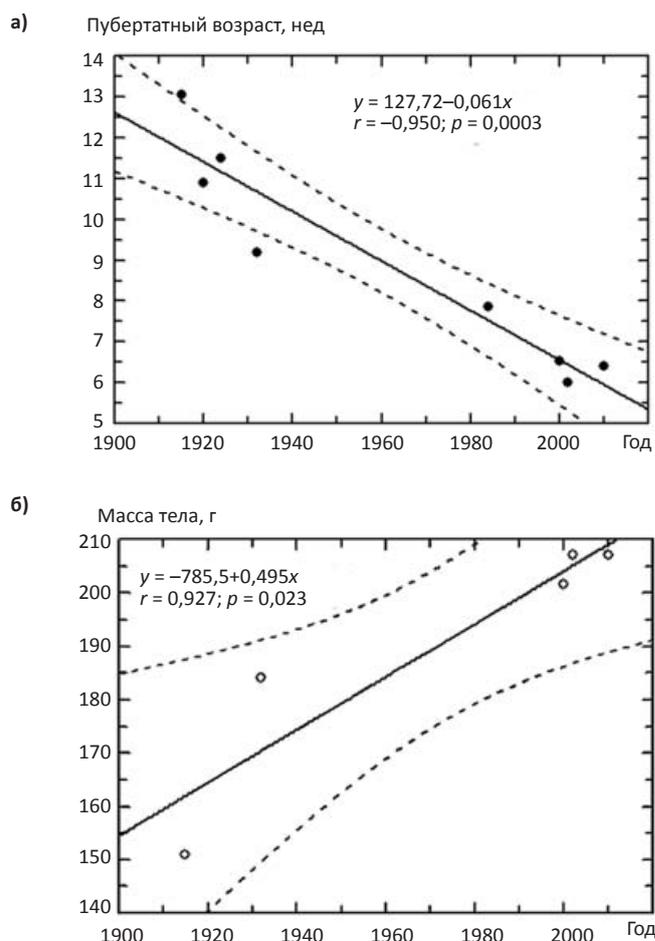


Рис. 4. Зависимость возраста и массы тела на момент наступления пубертатного периода от года разведения линейных крыс (преимущественно Wistar; самцы и условно самцы; подробности в тексте). По оси абсцисс – год; по оси ординат: а – возраст, нед; б – масса тела, г. Пунктир – 95 % CI

являются пионерными; на этот эффект наверняка уже обращали внимание, хотя нам так и не удалось найти никаких подобных источников, ни научных, ни научно-популярных, ни в СМИ (причем на двух языках). Тем не менее, для крыс вряд ли до этого было выполнено соответствующее исследование в подобном масштабе, с использованием оригиналов публикаций более чем столетней давности.

Наша работа, впрочем, имеет определенную неполноту. Как уже отмечалось, использованные источники представлены преимущественно или ранними работами, или материалами после 2000 г. Значительный пласт публикаций, в частности для широко используемой линии Wistar, явно оказался не востребованным, но попытки расширить выборку за счет дополнительного поиска успеха не имели.

Тем не менее, доказательства акселерации, подкрепленные статистически, оказались налицо.

Относить к данному феномену для крыс те же возможные причины, что и для акселерации человека [1–8] (см. «Введение»), как и наоборот, вряд ли правильно. Для человека трудно предположить влияние направленной генетической селекции (евгеника как офици-

альная доктрина осталась все же в первой трети XX в. [100]), а для крыс сомнительны столь значительные последствия, скажем, иного питания, чем 100 лет назад (тем более, что в старых исследованиях компоненты питания перечислены; диета выглядит сбалансированно [20, 22, 23]). Кроме того, в стандартных условиях это питание обычно давалось животным *ad libitum*.

Возможно, налицо эффекты специальной и/или подсознательной селекции. На это указывает, в частности, практически отсутствующая акселерация для относительно современных нам, но беспородных крыс-альбиносов (1950–2007 гг. [37, 39, 43, 48]). Сравнение данных для крыс этого периода с показателями из работ начала XX в. дало противоречивые результаты. Если крысы из цикла работ 1912–1915 гг. [16–18] действительно отставали в росте от животных более современного периода, то крысы из аналогичного по хронологии исследования Stewart C.A., 1916 [47] не имели отличий по соответствующим характеристикам.

Слабый эффект у беспородных животных делает маловероятной гипотезу о влиянии использования в современных вивариях новых антисептических условий и/или лекарственных препаратов.

Выше упоминались данные О.В. Ткач и Б.Я. Рыжавского (2014 г. [14]), согласно которым путем уменьшения численности помета у белых крыс (линия не указана; вероятно, Wistar, если исходить из другого исследования названных авторов [101]), можно получить акселерацию животных, выражающуюся в увеличении массы тела и гонад, вкупе с более быстрым созреванием последних, причем и для самцов, и для самок [14, 101]. Эти результаты отчасти укладываются в рамки более ранних исследований (которые О.В. Ткач и Б.Я. Рыжавским [14, 101] не цитируются). Так, согласно работе Englee E.T. et al., 1937 [102], возраст половой зрелости для самок крыс (линия также не указана) значительно зависит от размера помета, из которого они происходят. При размере помета в 2–3 животных средний возраст первого эструса у самок составляет 6,65 нед; при помете в 4–5 крысят – 7,56 нед, а если помет насчитывает 10–11 голов – то 11,1 нед. Хотя эти данные практически не подтвердились, в исследовании Blunn C.T., 1939 [103] для самок крыс линии BC2 не было статистически значимых отличий ни в величинах возраста полового созревания, ни в значениях массы тела при происхождении из пометов почти всех размеров. Только самки из самого большого помета (9–11 голов) имели отдельные отличия от крыс других пометов, причем не от всех.

Тем не менее, предположение о стимуляции акселерации за счет, так сказать, «увеличения жизненного пространства и ресурсов» все же остается, на наш взгляд, приоритетным. Поскольку современные стандарты содержания крыс предусматривают малое число животных в клетке (или вообще индивидуальное) [94, 104], то, возможно, именно этот фактор отличается от условий 50–100-летней давности. Хотя узнать точно, сколько животных содержалось в одной клетке («cage») согласно стандартам 1912–1939 гг., не удалось: в доступных нам первоисточниках этого времени

[16–18, 20–23, 47, 102, 103] подобные данные не были обнаружены.

Отметим здесь, что на беспородных крыс современные стандарты содержания, вероятно, распространяются менее жестко (нет экономического смысла).

В целом, мы не настаиваем на своей гипотезе; возможны и другие объяснения. Следует напомнить, что целью работы было установление феноменологии, а не поиск ее причин.

Подводя итог, можно дать рекомендацию, согласно которой опубликованные даже 30 с небольшим лет назад (см. выше строку 5 в табл. 5) и, тем более, 50 лет назад, физиологические, анатомические, возможно, поведенческие и прочие стандарты и закономерности для линейных крыс, включая, вероятно, и радиочувствительность, следует с осторожностью переносить на современных животных. Хотя крысы в лабораториях, в отличие от человека, и представляются на первый взгляд менее подверженными хроно-изменениям, в действительности это оказалось не так.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koch E.W. Die Akzeleration und Retardation des Wachstums und ihre Beziehungen zum Erreichbaren Hochalter des Menschen // Dtsch. Gesundheitsw. 1953. Vol. 8. № 49. P. 1492–1501.
2. Волкова В.Г. Акселерация населения. – М.: Изд-во МГУ. 1988. 70 с.
3. Есаков С.А. Возрастная анатомия и физиология (курс лекций) – Ижевск: ГОУВПО «Удмуртский государственный университет». 2010. 196 с.
4. Лазинская О.В. Морфологические особенности развития коры головного мозга крыс при экспериментальной акселерации // Дис. канд. биол. наук. Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава РФ. Хабаровск. 2016. 205 с. [http://www.wimb.dvo.ru/misc/dissertations/images/dissertations/files/lazinskaya/Autoreferat\\_Lazinskaya.pdf](http://www.wimb.dvo.ru/misc/dissertations/images/dissertations/files/lazinskaya/Autoreferat_Lazinskaya.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
5. Hatton T.J. How have Europeans grown so tall? // Oxf. Econ. Pap. 2014. Vol. 66. № 2. P. 349–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxep/gpt030>.
6. Mills C.A. Temperature influence over human growth and development // Hum. Biol. 1950. Vol. 22. № 1. P. 71–74.
7. Василик П.В. Системный анализ влияния магнитного поля Земли на рост и развитие человека // Кибернетика и вычисл. техника. Вып. 45. – Киев. 1979. С. 12–21.
8. Кузин В.В., Никитюк Б.А. Интегративная биосоциальная антропология. – М.: ФОН. 1996. 220 с.
9. Luckey T.D. Hormesis with Ionizing Radiation. – CRC Press, Boca Raton, FL. 1980. 222 pp.
10. Planel H., Soleilhavoup J.P., Tixador R. et al. Influence on cell proliferation of background Radiation or exposure to very low chronic gamma radiation // Health Phys. 1987. Vol. 52. № 5. P. 571–578.
11. Кузин А.М. Радиационный гормезис. В кн.: Радиационная медицина. Под общ. ред. Л.А. Ильина. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ. 2004. С. 861–871.
12. Calabrese E.J. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. Re-framing the dose-response relationship // EMBO Reports. 2004. Vol. 5 (Special issue). P. S37–S40. DOI: 10.1038/sj.embor.7400222.
13. Рождественский Л. Медико-биологические аспекты действия низких уровней радиации // Бюлл. по атомной энергии. 2004. № 3. P. 43–48.
14. Ткач О.В., Рыжавский Б.Я. Влияние акселерации на показатели развития головного мозга крыс // Дальневост. мед. журн. 2014. № 3. С. 83–86. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-akselratsii-na-pokazateli-razvitiya-golovnogo-mozga-krysa> (дата обращения 14.05.2018).

15. Donaldson H.H. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body // In: Boas Anniversary volume. — N.Y.: G.E. Stechert & Co. 1906. P. 5–26.
16. Jackson C.M., Lowrey L.G. On the relative growth of the component parts (head, trunk, and extremities) and systems (skin, skeleton, musculature and viscera) of the albino rat // *Anat. Record*. 1912. Vol. 6. № 12. P. 449–474. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090061202>.
17. Jackson C.M. Postnatal growth and variability of the body and of the various organs in the albino rat // *Amer. J. Anat.* 1913. Vol. 15. № 1. P. 1–68. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150102>.
18. Jackson C.M. Changes in the relative weights of the various parts, systems and organs of young albino rats held at constant body weight by underfeeding for various periods // *J. Exper. Zool.* 1915. Vol. 19. № 2. P. 99–156. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400190202>.
19. Hatai S. On the weights of the abdominal and the thoracic viscera, the sex glands, ductless glands and the eye balls of the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) according to body weight // *Amer. J. Anat.* 1913. Vol. 15. № 1. P. 87–119. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150104>.
20. Donaldson H.H. The rat. Reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*) // *Memoirs of the Wistar Institute of Anatomy and Biology*. #6. Philadelphia. 1915. 300 pp. <http://www.biodiversitylibrary.org/item/62983#page/8/mode/1up> (дата обращения 14.05.2018).
21. Donaldson H.H. The rat: data and reference tables. 2nd ed., revised and enlarged. *American Anatomical Memoir of the Wistar Institute of Anatomy and Biology*, #6, Philadelphia. 1924. 469 pp. (212 tables, 72 charts, 13 figures, with bibliography comprising 2329 titles.). <https://ia600306.us.archive.org/19/items/ratdatadateference00dona/ratdatadateference00dona.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
22. King H.D. Studies on inbreeding. I. The effects in inbreeding on the growth and variability in the body weight of the albino rat // *J. Exp. Zool.* 1918. Vol. 26. № 1. P. 1–54. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400260102>.
23. Freudenberger C.B. A comparison of the Wistar albino and the Long-Evans hybrid strain of the Norway rat // *Amer. J. Anat.* 1932. Vol. 50. № 2. P. 293–350.
24. Pooley S.M. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals // *Lab. Anim. Sci.* 1972. Vol. 22. № 5. P. 758–79.
25. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? // *Proc. Roy. Soc. Med.* 1965. Vol. 58. P. 295–300.
26. Радиационная дозиметрия. Под ред. Дж. Хайна и Г. Браунелла. Пер. с англ. под ред. Н.Г. Гусева и К.А. Труханова. — М.: Изд. ин. лит.. 1958. 760 с.
27. Sikov M.R. Effect of age on the iodine-131 metabolism and the radiation sensitivity of the rat thyroid // *Radiat. Res.* 1969. Vol. 38. № 2. P. 449–459. DOI: [10.2307/3572786](https://doi.org/10.2307/3572786).
28. Xie T., Zaidi H. Age-dependent small-animal internal Radiation dosimetry // *Mol. Imaging*. 2013. Vol. 12. № 6. P. 364–75. DOI: [10.2310/7290.2013.00053](https://doi.org/10.2310/7290.2013.00053).
29. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 464 с.
30. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Уйба В.В. Риск рака щитовидной железы после воздействия <sup>131</sup>I: объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 1. Актуальность проблемы и постановка задач для цикла исследований // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2016. Т. 61. № 6. P. 25–49.
31. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Бирюков А.П. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2018. Т. 63. № 1. P. 5–27. DOI: [https://doi.org/10.12737/article\\_5a82e4a3908213.56647014](https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014).
32. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
33. Friedenreich C.M. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies // *Epidemiology*. 1993. Vol. 4. № 4. P. 295–302.
34. Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 28. № 1. P. 1–9. DOI: [10.1093/ije/28.1.1](https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1).
35. Koolhaas J.M. The laboratory rat // In: 'The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals', Eighth Edition. Ed. by R. Hubrecht & J. Kirkwood. — University of Groningen. 2010. P. 311–326. DOI: [10.1002/9781444318777.ch22](https://doi.org/10.1002/9781444318777.ch22). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/summary> (дата обращения 14.05.2018).
36. Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина. В четырех томах. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. — М.: Изд. АТ. 2004. 992 с.
37. Ковалевский К.Л. Лабораторное животноводство. — М.: Медгиз. 1958. 324 с.
38. Pass D., Freeth G. The rat // *Anzccart News*. 1993. Vol. 6. № 4. P. 1–4.
39. Dhungel S., Mukerjee B. Longitudinal study of the effect of chronic stresses on postnatal growth of the body and its constituent part in male albino rat // *J. Anat. Soc. India*. 2007. Vol. 56. № 3. P. 18–24.
40. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's // *Int. J. Prev. Med.* 2013. Vol. 4. № 6. P. 624–630.
41. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов // *Укр. биохим. журн.* 1975. Т. 47. № 6. С. 776–790.
42. Kuramoto T., Nakanishi S., Ochiai M. et al. Origins of albino and hooded rats: implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. № 8. P. e43059. DOI: [10.1371/journal.pone.0043059](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043059).
43. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд. — Киев: Вища школа. Головное из-во. 1983. 383 с.
44. Smits B.M.G., Guryev V., Zeegers D. et al. Efficient single nucleotide polymorphism discovery in laboratory rat strains using wild rat-derived SNP candidates // *BMC Genomics*. 2005. Vol. 6: P. 170 (10 pp.). DOI: [10.1186/1471-2164-6-170](https://doi.org/10.1186/1471-2164-6-170).
45. Иванов М.Б., Свицерский О.А., Головки А.И. и соавт. Нарушение физиологических функций при интоксикации норборнаном // *Биомед. журнал Medline ru*. 2004. Т. 5. С. 45–50. <http://www.medline.ru/public/art/tom5/art18.phtml> (дата обращения 14.05.2018).
46. Карлина М.В., Пожарицкая О.Н., Иванова С.А. Фармакокинетика куркуминоидов в составе препарата «Артрофлекс» // *Химико-фармацевтический журнал*. 2007. Т. 41. № 10. С. 3–5.
47. Stewart C.A. Growth of the body and the various organs of young albino rats after inanition for various periods // *Biol. Bull.* 1916. Vol. 31. № 1. P. 16–51.
48. Taylor S., Poulson E. Long-term iodine deficiency in the rat // *J. Endocrinol.* 1956. Vol. 13. P. 439–444.
49. Rat Genome Database // Site Medical College of Wisconsin 'Bioinformatics Research Center'. 'Gene Editing Rat Research Centre'. <http://rgd.mcw.edu/> (дата обращения 14.05.2018).
50. Okamura T., Suzuki S., Ogawa T. et al. Background data for general toxicology parameters in RccHanTM:WIST rats at 8, 10, 19 and 32 weeks of age // *J. Toxicol. Pathol.* 2011. Vol. 24:195–205. DOI: [10.1293/tox.24.195](https://doi.org/10.1293/tox.24.195).
51. Ferry E.L. The rate of growth of the albino rat // *Anat. Rec.* 1913. Vol. 7. № 12. P. 433–41.
52. King H.D. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it // *Anat. Rec.* 1915. Vol. 9. № 3. P. 213–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090090302>.
53. Goodrick C.L. Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rat. I. Longevity, body weight and metabolic rate // *Gerontology*. 1980. Vol. 26. № 1. P. 22–33. DOI: [10.1159/000212390](https://doi.org/10.1159/000212390).
54. Azooz O.G., Farthing M.J. G., Savage M.O., Ballinger A.B. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis // *Amer. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp.*

- Physiol. 2001. Vol. 281. № 5. P. R1483–R1491. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1483.
55. Coelho M.S., Passadore M.D., Gasparetti A.L. et al. High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006. Vol. 16. № 2. P. 148–155. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.09.001.
56. Wilson C.R., Tran M.K., Salazar K.L. et al. Western diet, but not high fat diet, causes derangements of fatty acid metabolism and contractile dysfunction in the heart of Wistar rats // *Biochem J.* 2007. Vol. 406. № 3. P. 457–67. DOI: 10.1042/BJ20070392.
57. Silva J.V.A., Lins A.M.J.A.A., Amorim J.A.A. et al. Neonatal administration of fluoxetine decreased final Sertoli cell number in Wistar rats // *Int. J. Morphol.* 2008. Vol. 26. № 1. P. 51–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022008000100009>.
58. Caimari A., Oliver P., Rodenburg W., Keijer J., Palou A. Slc27a2 expression in peripheral blood mononuclear cells as a molecular marker for overweight development // *Int. J. Obes (Lond)*. 2010. Vol. 34. № 5. P. 831–839. DOI: 10.1038/ijo.2010.17.
59. Salim E.I. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L., in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay // *Oncol. Lett.* 2010. Vol. 1. № 5. P. 913–924. DOI: 10.3892/ol\_00000162.
60. Umeoka E.H., Garcia S.B., Antunes-Rodrigues J. et al. Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain // *Brain Res.* 2011. Vol. 1381/ P. 141–147.
61. Alimba C.G., Bakare A.A., Aina O.O. Liver and kidney dysfunction in Wistar rats exposed to municipal landfill leachate // *Resources and Environment*. 2012. Vol. 2. № 4. P. 150–163. DOI: 10.5923/j.re.20120204.04.
62. Clemens L.E., Jansson E.K., Portal E., Riess O., Nguyen H.P. A behavioral comparison of the common laboratory rat strains Lister Hooded, Lewis, Fischer 344 and Wistar in an automated homecage system // *Genes Brain Behav.* 2014. Vol. 13. № 3. P. 305–321. DOI: 10.1111/gbb.12093.
63. Kozma R.H., Alves E.M., Barbosa-de-Oliveira V.A. et al. A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats // *J. Bras. Pneumol.* 2014. Vol. 40. № 1. P. 46–54. DOI: 10.1590/S1806-37132014000100007.
64. Patel S.D. Effect of enriched environment on reproductive performance and body weight gain in Wistar rats // *J. Lab. Anim. Sci.* 2014. Vol. 1. № 2. <http://www.lasaindia.in/journal.php> (дата обращения 14.05.2018).
65. Teixeira F.B., Da Silva Santana L.N., Bezerra F.R. et al. Chronic ethanol exposure during adolescence in rats induces motor impairments and cerebral cortex damage associated with oxidative stress // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. № 6. P. e101074. DOI: 10.1371/journal.pone.0101074.
66. Santiago H.A., De Pierro L.R., Reis R.M. et al. Allometric relationships among body mass, MUZZLE-tail length, and tibia length during the growth of Wistar rats // *Acta Cir. Bras.* 2015. Vol. 30. № 11. P. 743–748. DOI: 10.1590/S0102-865020150110000004.
67. Ghoneum M.H., Badr El-Din N.K., Abdel Fattah S.M. Hydroferrate fluid, MRN-100, provides protection against chemical-induced gastric and esophageal cancer in Wistar rats // *Int. J. Biol. Sci.* 2015. Vol. 11. № 3. P. 295–303. DOI: 10.7150/ijbs.10586.
68. Zhang S., Cheng X., Wang Y. et al. Ninety day toxicity and toxicokinetics of fluorochloridone after oral administration in rats // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015. Vol. 12. № 5. P. 4942–4966. DOI: 10.3390/ijerph120504942.
69. Debebe M., Afework M., Makonnen E. et al. Evaluations of biochemical, hematological and histopathological parameters of subchronic administration of ethanol extract of *Albizia Gummifera* Seed in albino Wistar rat // *J. Clin. Toxicol.* 2017. Vol. 7. P. 337. DOI: 10.4172/2161-0495.1000337.
70. Animal Resource Centre. Rat and Mice Weights. [http://www.arc.wa.gov.au/?page\\_id=125](http://www.arc.wa.gov.au/?page_id=125) (дата обращения 14.05.2018)
71. Charles River Research Models and Services (Catalog) // Charles River Laboratories Japan Inc.. 2016. 49 pp. [http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016\\_RMS\\_CRJ-Catalog\\_English.pdf](http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
72. CLEA Japan Inc. Experimental Animals. Closed Colonies Rat. 1999–2012. [http://www.clea-japan.com/en/animals/animal\\_e.html](http://www.clea-japan.com/en/animals/animal_e.html) (дата обращения 14.05.2018).
73. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Effective January 1. 2011. 56 pp.
74. Hilltop Lab. Anim. Inc. <http://hilltoplabs.com/public/wistar.html> (дата обращения 14.05.2018).
75. Labat C., Cunha R.S.A., Challande P. et al. Respective contribution of age, mean arterial pressure, and body weight on central arterial distensibility in SHR // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. H1534–H1539. DOI: 10.1152/ajp-heart.00742.2005.
76. Scanbur Improving Life Sciences. Research Models and Services. [http://www.scanburresearch.com/media/34971/RMS-CRL-2017\\_SCB\\_WEB.pdf](http://www.scanburresearch.com/media/34971/RMS-CRL-2017_SCB_WEB.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
77. Российский национальный центр генетических ресурсов лабораторных животных на базе вивария ИЦиГ СО РАН. <http://spf.bionet.nsc.ru/spf-strains/> (дата обращения 14.05.2018).
78. Питомник лабораторных животных «Пушино». Аутбредные крысы. SD (Sprague Dawley), Wistar. <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/outbred/> (дата обращения 14.05.2018).
79. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных // *Экология человека*. 2008. № 3. С. 50–58.
80. Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc. 2016. 49 pp. [http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016\\_RMS\\_CRJ-Catalog\\_English.pdf](http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
81. Nutrient Requirements of the Laboratory Rat // In: Nutrient Requirements of Laboratory Animals. Fourth Revised Edition. 1995. Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture. National Research Council. – Washington, D.C.: National Academy Press. 1995. P. 11–79. <https://www.nap.edu/read/4758/chapter/4> (дата обращения 14.05.2018).
82. Moran T.H., Katz L.F., Plata-Salaman C.R., Schwartz G.J. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors // *Amer. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. № 3 Pt 2. P. R618–R625. <https://pdfs.semanticscholar.org/7fdd/d907e5c63990188d6106a015db2bef3316e1.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
83. Bi S., Chen J., Behles R.R. et al. Differential body weight and feeding responses to high-fat diets in rats and mice lacking cholecystokinin 1 receptors // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. Vol. 293. № 1. P. R55–R63. DOI: 10.1152/ajp-regu.00002.2007.
84. Chao P.-T., Terrillion C.E., Moran T.H., Bi S. High-fat diet offsets the long-lasting effects of running-wheel access on food intake and body weight in OLETF rats // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 300. № 6. P. R1459–R1467. DOI: 10.1152/ajpregu.00517.2010.
85. Turner K.M., Burne T.H.J. Comprehensive behavioural analysis of Long–Evans and Sprague–Dawley rats reveals differential effects of housing conditions on tests relevant to neuropsychiatric disorders // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 3. P. e93411. DOI: 10.1371/journal.pone.0093411.
86. Kawagoe N., Kano O., Kijima S., Tanaka H., Takayanagi M., Urita Y. Investigation of metabolism of exogenous glucose at the early stage and onset of diabetes mellitus in Otsuka Long–Evans Tokushima fatty rats using [1, 2, 3-<sup>13</sup>C] glucose breath tests // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. № 8. P. e0160177. DOI: 10.1371/journal.pone.0160177.
87. Envigo. Long–Evans rat. [http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-\(blue-spruce\)-outbred-rat/](http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-(blue-spruce)-outbred-rat/) (дата обращения 14.05.2018).
88. Janvier Labs. Nordic Country. Price Catalogue. 2017. 24 p. [http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE\\_JANVIERLABS\\_NORDIC\\_COUNTRIES\\_2017.pdf](http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE_JANVIERLABS_NORDIC_COUNTRIES_2017.pdf) (дата обращения 14.05.2018).

89. Karli P. The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis // *Behaviour*. 1956. Vol. 10. № 1/2. P. 81–103.
90. Long J.A., Evans A.M. On the attainment of sexual maturity and the character of the first estrous cycle in the rat // *Anat. Rec.* 1920. Vol. 18:244.
91. Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? // *Biomed. Internat.* 2011. Vol. 2. P. 81–89. <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80> (дата обращения 14.05.2018).
92. Slonaker J.R. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat // *Amer. J. Physiol.* 1924. Vol. 68. P. 294–315.
93. Engelbregt M.J., Houdijk M.E., Popp-Snijders C., Delemarre-van de Waal H.A. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats // *Pediatr. Res.* 2000. Vol. 48. № 6. P. 803–7. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00017.
94. Laboratory rats // In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Vol. 2. 1984. <https://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
95. Kohn D.F., Clifford C.B. Biology and diseases of rats // In: *Laboratory animal medicine*. 2nd. Ed. by J.G. Fox, L.C. Anderson, F.M. Loew, F.W. Quimby. – New York: Academic Press. 2002. P. 121–165.
96. Korenbrot C.C., Huhtaniemi I.T., Weiner R.I. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat // *Biol. Reprod.* 1977. Vol. 17. № 2. P. 298–303. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.2.298>.
97. Chappel S.C., Ramaley J.A. Changes in the isoelectric focusing profile of pituitary follicle-stimulating hormone in the developing male rat // *Biol. Reprod.* 1985. Vol. 32. № 3. P. 567–573.
98. Martin B., Ji S., Maudsley S., Mattson M.P. 'Control' laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107. № 14. P. 6127–6133. DOI: 10.1073/pnas.0912955107.
99. *The Laboratory Rat*. Second edition. Ed. by M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier. 2006. 912 pp.
100. Юдин Т.И. (профессор Казанского университета). Евгеника. – М.: Издание М. и С. Сабашниковых. 1928. 288 с.
101. Рыжавский Б.Я., Ткач О.В. Развитие головного мозга крыс при акселерации: морфологические особенности и закономерности // *Дальневост. мед. журн.* 2016. № 2. P. 84–88. <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-golovnogo-mozga-kryis-pri-akseleratsii-morfologicheskie-osobennosti-i-zakonomernosti> (дата обращения 14.05.2018).
102. Engle E.T., Grafts R.C., Zeithaml C.E. First estrus in rats in relation to age, weight, and length // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1937. Vol. 37. P. 427–432.
103. Blunn C.T. The age of rats at sexual maturity as determined by their genetic constitution // *Anat. Rec.* 1939. Vol. 74. № 2. P. 199–213. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090740209>.
104. ARRPP Guideline 20: Guidelines for the Housing of Rats in Scientific Institutions. Animal Research Review Panel, Sydney. 2007. 74 p. [https://www.animalethics.org.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0014/222512/housing-rats-scientific-institutions.pdf](https://www.animalethics.org.au/_data/assets/pdf_file/0014/222512/housing-rats-scientific-institutions.pdf) (дата обращения 14.05.2018).

**Для цитирования:** Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С., Вайнсон А.А., Андрианова И.Е., Лукьянова С.Н., Лягинская А.М., Мальцев В.Н., Ильин Л.А., Самойлов А.С., Уйба В.В. Акселерация лабораторных крыс: синтетическое исследование данных за столетие в аспекте возможной связи с радиочувствительностью // *Мед радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63. №4. С. 5–20.

DOI: 10.12737/article\_5c0b88579b10a6.86596118

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 6. P. 5–20

Radiation Biology

DOI: 10.12737/article\_5c0b88579b10a6.86596118

## Acceleration of Laboratory Rats: Synthetic Study of Data for the Century in the Aspect of Possible Relationship with Radiosensitivity

A.N. Koterov<sup>1</sup>, L.N. Ushenkova<sup>1</sup>, E.S. Zubenkova<sup>1</sup>, A.A. Wainson<sup>2</sup>, I.E. Andrianova<sup>1</sup>, S.N. Luk'yanova<sup>1</sup>, A.M. Lyaginskaya<sup>1</sup>, V.N. Mal'tsev<sup>1</sup>, L.A. Ilyin<sup>1</sup>, A.S. Samoylov<sup>1</sup>, V.V. Uiba<sup>1</sup>

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru);  
2. N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russia

A.N. Koterov – Head of Lab., Dr. Sci. Biol.; L.N. Ushenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; E.S. Zubenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; A.A. Wainson – Head of Group, Dr. Sci. Biol., Prof.; I.E. Andrianova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.; S.N. Luk'yanova – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.; A.M. Lyaginskaya – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.; V.N. Mal'tsev – Leading Researcher, Dr. Sci. Med., Prof.; L.A. Ilyin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS; V.V. Uiba – Dr. Sci. Med., Prof.

### Abstract

**Purpose:** A synthetic study of published data on the growth and development of laboratory rats (albino random-bred, Wistar and Long-Evans) depending on the period of their breeding since 1906 was carried out.

**Material and methods:** Data for the dynamics of growth and age periods of rats were used for calculations and general analysis.

**Results:** Acceleration in terms of age–weight indices for strain animals was found: in conditions of complete diets *ad libitum* the contemporary rats grew several times faster than the bred ones of 1906–1932. For random-bred rats only the tendency to acceleration was obtained. For more than a century, the Wistar males showed an inverse linear correlation between the breeding year and the age (in weeks) at the of the onset of puberty period (according to the Spearman test:  $r = -0.952$ ;  $p = 0.00026$ ; Pearson's criterion:  $r = -0.950$ ,  $p = 0.0003$ ). There was also a direct correlation between the body mass of rats at the time of puberty onset and the year of their breeding (according to the Spearman test:  $r = 0.975$ ;  $p = 0.005$ ; Pearson criterion:  $r = 0.927$ ;  $p = 0.023$ ). The possible reasons for the acceleration of laboratory growth of rats, which are unlikely to be analogous to the factors presumably causing the known 'growth acceleration' in humans (changes in natural and artificial lighting, the effect of heterosis, improvement of socio-hygienic conditions, the growth of information flow, warming of the climate, change in the geomagnetic or radiation background, etc.) were discussed. Apparently, in addition to the probability of special and/or subconscious selection during century, the stimulation of rat acceleration may be explained by the 'increase in living space and resources' due to improved standards for keeping animals in the modern period

(fewer animals in the cage or even an individual cage). In random-bred animals such standards can be apply for economic reasons to a lesser extent.

**Conclusions:** It is concluded that the physiological, anatomical, possibly behavioral and other standards and patterns for strain rats, including, possibly, its radiosensitivity, published even 30 years ago, and especially more than 50 years ago, should be cautiously transferred to the animals grown under present-day conditions.

**Key words:** *random-bred and strain rats, Wistar, Long–Evans, acceleration of growth, pubertal period, body weight, radiosensitivity*

## REFERENCE

- Koch EW. Die Akzeleration und Retardation des Wachstums und ihre Beziehungen zum Erreichbaren Hochalter des Menschen. Dtsch Gesundheitsw. 1953;8(49):1492–501.
- Volkova VG. Acceleration of the population. – Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1988. 70 p. Russian.
- Esakov SA. Age anatomy and physiology (course of lectures) – Izhevsk: VPU 'Udmurt State University', 2010. 196 p. Russian.
- Lazinskaya OV. Morphological features of development of the cerebral cortex of rats during experimental acceleration. Dissertation PhD. (Candidate of Biological Sciences). Khabarovsk, 2016. 205 p. [http://www.wimb.dvo.ru/misc/dissertations/images/dissertations/files/lazinskaya/Autoreferat\\_Lazinskaya.pdf](http://www.wimb.dvo.ru/misc/dissertations/images/dissertations/files/lazinskaya/Autoreferat_Lazinskaya.pdf) (address data 14.05.2018). Russian.
- Hatton TJ. How have Europeans grown so tall? Oxf Econ Pap. 2014;66(2):349–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/oep/gpt030>.
- Mills CA. Temperature influence over human growth and development. Hum Biol. 1950;22(1):71–4.
- Vasilik PV. System analysis of the influence of the Earth's magnetic field on human growth and development. Cybernetics and Computer Technology. 1979. Issue. 45. P. 12–21. Russian.
- Kuzin VV, Nikityuk BA. Integrative biosocial anthropology. – Moscow: PHON, 1996. 220 p. Russian.
- Luckey TD. Hormesis with Ionizing Radiation. – CRC Press, Boca Raton, FL, 1980. 222 p.
- Planel H, Soleilhavoup JP, Tixador R, Center A, Croute F, Caratero C, Gaubin Y. Influence on cell proliferation of background radiation or exposure to very low chronic gamma radiation. Health Phys. 1987;52(5):571–8.
- Kuzin AM. Radiation Hormesis // In: 'Radiation Medicine'. Ed. by L.A. Ilyin. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. – Moscow: Izd. AT. 2004. P. 861–871. Russian.
- Calabrese EJ. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. Re-framing the dose-response relationship. EMBO Reports. 2004;5(Special issue):S37–S40. DOI: 10.1038/sj.embor.7400222.
- Rozhdstvensky L. Medical-biological aspects of low levels radiation effects. The Bulletin on Atomic Energy (Moscow). 2004(3):43–48. Russian.
- Tkach OV, Ryzhavsii BYa. Acceleration effect on rats brain development. Far Eastern Medical Journal (Khabarovsk). 2014. № 3. P. 83–86. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-akseleratsiina-pokazatelyi-razvitiya-golovnogo-mozga-krysa> (address data 14.05.2018). (In Russian. English Abstract.)
- Donaldson HH. A comparison of the white rat with man in respect to the growth of the entire body // In: Boas Anniversary volume. N.Y.: G.E. Stechert & Co, 1906. P. 5–26.
- Jackson CM, Lowrey LG. On the relative growth of the component parts (head, trunk, and extremities) and systems (skin, skeleton, musculature and viscera) of the albino rat. Anat Record. 1912;6(12):449–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090061202>.
- Jackson CM. Postnatal growth and variability of the body and of the various organs in the albino rat. Amer J Anat. 1913;15(1):1–68. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150102>.
- Jackson CM. Changes in the relative weights of the various parts, systems and organs of young albino rats held at constant body weight by underfeeding for various periods. J Exper Zool. 1915;19(2):99–156. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400190202>.
- Hatai S. On the weights of the abdominal and the thoracic viscera, the sex glands, ductless glands and the eye balls of the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) according to body weight. Am J Anat. 1913;15(1):87–119. DOI: <https://doi.org/10.1002/aja.1000150104>.
- Donaldson HH. The rat. Reference tables and data for the albino rat (*Mus norvegicus albinus*) and the Norway rat (*Mus norvegicus*). Memoirs of The Wistar Institute of Anatomy and Biology. № 6. Philadelphia, 1915. 300 p. <http://www.biodiversitylibrary.org/item/62983#page/8/mode/1up> (дата обращения 14.05.2018).
- Donaldson HH. The rat: data and reference tables. 2nd ed, revised and enlarged. American Anatomical Memoir of The Wistar Institute of Anatomy and Biology, no. 6, Philadelphia, 1924. 469 p. (212 tables, 72 charts, 13 figures, with bibliography comprising 2329 titles.). <https://ia600306.us.archive.org/19/items/ratdatareference00dona/ratdatareference00dona.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
- King HD. Studies on inbreeding. I. The effects in inbreeding on the growth and variability in the body weight of the albino rat. J Exp Zool. 1918;26(1):1–54. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1400260102>.
- Freudenberger CB. A comparison of the Wistar albino and the Long–Evans hybrid strain of the Norway rat. Am J Anat. 1932;50(2):293–350.
- Pooley SM. Growth tables for 66 strains and stocks of laboratory animals. Lab Anim Sci. 1972;22(5):758–79.
- Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med. 1965;58:295–300.
- Hine GJ, Brownell GL. (eds) Radiation dosimetry. – New York: Academic Press. 1956. (Translated in Russian ed. by N.G. Gusev, KA. Truhanov. – Moscow, Izdatelstvo Inostrannaya Literatura, 1958. 760 p.)
- Sikov MR. Effect of age on the iodine-131 metabolism and the radiation sensitivity of the rat thyroid. Radiat Res. 1969;38(2):449–59. DOI: 10.2307/3572786.
- Xie T, Zaidi H. Age-dependent small-animal internal radiation dosimetry. Mol Imaging. 2013;12(6):364–75. DOI: 10.2310/7290.2013.00053.
- Vlasov VV. Epidemiology. Second Edition, rev. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. Russian.
- Koterov AN, Ushenkova LN, Biryukov AP, Uyba VV. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I: combined analysis of experimental and epidemiological data over seven decades. Part 1. Actual problems and statement of tasks for series of researches. Medical Radiology and Radiation Safety. 2016;61(6):25–49. (In Russian. English abstract.)
- Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Biryukov AP. The relationship between the age of the most used laboratory animals (mice, rats, hamsters and dogs) and age of human: actuality for the age radiosensitivity problem and the analysis of published. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(1):5–27. DOI: [https://doi.org/10.12737/article\\_5a82e4a3908213.56647014](https://doi.org/10.12737/article_5a82e4a3908213.56647014). (In Russian. English abstract.)
- Ushenkova LN, Koterov AN, Biryukov AP. Pooled analysis of RET/PTC gene rearrangement rate in sporadic and radiogenic thyroid papillary carcinoma. Radiation biology. Radioecology. 2015;55(4):355–88. (In Russian. English abstract. PubMed.)
- Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. Epidemiology. 1993;4(4):295–302.
- Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. Int J Epidemiol. 1999;28(1):1–9. DOI: 10.1093/ije/28.1.1.
- Koolhaas JM. The laboratory rat // In: 'The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals', Eighth Edition. Ed. by R. Hubrecht & J. Kirkwood. University of Groningen. 2010. P. 311–326. DOI: 10.1002/9781444318777.ch22. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444318777.ch22/summary> (дата обращения 14.05.2018).

36. Radiation Medicine. Ed. by L.A. Ilyin. Volume 1. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. – Moscow: Izd. AT. 2004. 992 p. Russian.
37. Kovalevsky KL. Laboratory Animal Husbandry. – Moscow: Medgiz, 1958. 324 p. Russian.
38. Pass D, Freeth G. The rat. *Anzccart News*. 1993;6(4):1–4.
39. Dhungel S, Mukerjee B. Longitudinal study of the effect of chronic stresses on postnatal growth of the body and its constituent part in male albino rat. *J Anat Soc India*. 2007;56(3):18–24.
40. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6):624–30.
41. Kokunin VA. Statistical processing of data from a small number of experiments. *Ukrainian Journal of Biochemistry*. 1975;47(6):776–91. Russian.
42. Kuramoto T, Nakanishi S, Ochiai M, Ochiai M, Nakagama H, Voigt B, Serikawa T. Origins of albino and hooded rats: implications from molecular genetic analysis across modern laboratory rat strains. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43059. DOI: 10.1371/journal.pone.0043059.
43. Zapadnuk IP, Zapadnuk VI, Zakharia EA, Zapadnuk BV. The Laboratory animals. Breeding, keeping, use in the experiment. 3rd ed. – Kiev: Vishcha school. Head Publishing, 1983. 383 p. Russian.
44. Smits BMG, Guryev V, Zeegers D, Wedekind D, Hedrich H.J, Cuppen E. Efficient single nucleotide polymorphism discovery in laboratory rat strains using wild rat-derived SNP candidates. *BMC Genomics*. 2005;6:170 (10 p.). DOI: 10.1186/1471-2164-6-170.
45. Ivanov MB, Svidersky OA, Golovko AI, Shilov YuV, Nosov AV, Sidorov SP. The disturbance of physiological functions with norbornene intoxication. *Biomedical Journal Medline ru*. 2004;5:45–50. <http://www.medline.ru/public/art/tom5/art18.phtml> (address data 14.05.2018). Russian.
46. Karlina MV, Pozharitskaya ON, Ivanova SA. Pharmacokinetics of circuminoids contained in Arthroflex preparation. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007;41(10):513–15. (In Russian. English abstract.)
47. Stewart CA. Growth of the body and the various organs of young albino rats after inanition for various periods. *Biol Bull*. 1916;31(1):16–51.
48. Taylor S, Poulson E. Long-term iodine deficiency in the rat. *J Endocrinol*. 1956;13:439–44.
49. Rat Genome Database. Site Medical College of Wisconsin 'Bioinformatics Research Center'. 'Gene Editing Rat Research Centre'. <http://rgd.mcw.edu/> (дата обращения 14.05.2018).
50. Okamura T, Suzuki S, Ogawa T, Junichi Kobayashi I, Kusuoka O, Hatayama K. et al. Background data for general toxicology parameters in RccHanTM:WIST rats at 8, 10, 19 and 32 weeks of Age. *J Toxicol Pathol*. 2011;24:195–205. DOI: 10.1293/tox.24.195.
51. Ferry EL. The rate of growth of the albino rat. *Anat Rec*. 1913;7(12):433–41.
52. King HD. On the weight of the albino rat at birth and the factors that influence it. *Anat Rec*. 1915;9(3):213–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090090302>.
53. Goodrick CL. Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rat. I. Longevity, body weight and metabolic rate. *Gerontology*. 1980;26(1):22–33. DOI: 10.1159/000212390.
54. Azooz OG, Farthing MJG, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2001;281(5):R1483–R1491. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1483.
55. Coelho MS, Passadore MD, Gasparetti AL, Bibancos T, Prada PO, Furukawa LL, et al. High- or low-salt diet from weaning to adulthood: effect on body weight, food intake and energy balance in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(2):148–55. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.09.001.
56. Wilson CR, Tran MK, Salazar KL, et al. Western diet, but not high fat diet, causes derangements of fatty acid metabolism and contractile dysfunction in the heart of Wistar rats. *Biochem J*. 2007;406(3):457–67. DOI: 10.1042/BJ20070392.
57. Silva JVA, Lins AMJAA, Amorim JAA, Pinto CF, Deiro TB, Oliveira JRM, et al. Neonatal administration of fluoxetine decreased final Sertoli cell number in Wistar rats. *Int J Morphol*. 2008;26(1):51–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022008000100009>.
58. Caimari A, Oliver P, Rodenburg W, Keijer J, Palou A. Slc27a2 expression in peripheral blood mononuclear cells as a molecular marker for overweight development. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(5):831–9. DOI: 10.1038/ijo.2010.17.
59. Salim EI. Cancer chemopreventive potential of volatile oil from black cumin seeds, *Nigella sativa* L, in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Oncol Lett*. 2010;1(5):913–24. DOI: 10.3892/ol.00000162.
60. Umeoka E.H, Garcia S.B, Antunes-Rodrigues J, Elisa L.L.K, Garsia-Cairasco N. Functional characterization of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain. *Brain Res*. 2011;1381:141–7.
61. Alimba CG, Bakare AA, Aina OO. Liver and kidney dysfunction in Wistar rats exposed to municipal landfill leachate. *Resources and Environment*. 2012;2(4):150–63. DOI: 10.5923/j.re.20120204.04.
62. Clemens LE, Jansson EK, Portal E, Riess O, Nguyen HP. A behavioral comparison of the common laboratory rat strains Lister Hooded, Lewis, Fischer 344 and Wistar in an automated homecage system. *Genes Brain Behav*. 2014;13(3):305–21. DOI: 10.1111/gbb.12093.
63. Kozma RH, Alves EM, Barbosa-de-Oliveira VA, Lopes FD, Guardia RC, Buzo H.V. et al. A new experimental model of cigarette smoke-induced emphysema in Wistar rats. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):46–54. DOI: 10.1590/S1806-37132014000100007.
64. Patel SD. Effect of enriched environment on reproductive performance and body weight gain in Wistar rats. *J Lab Anim Sci*. 2014;1(2). <http://www.lasaindia.in/journal.php> (дата обращения 14.05.2018).
65. Teixeira FB, Da Silva Santana LN, Bezerra FR, Bezerra FR, De Carvalho S, Fontes-Junior EA, et al. Chronic ethanol exposure during adolescence in rats induces motor impairments and cerebral cortex damage associated with oxidative stress. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e101074. DOI: 10.1371/journal.pone.0101074.
66. Santiago HA, De Pierro LR, Reis RM, Caluz AGRE, Ribeiro VB, Volpon JB. Allometric relationships among body mass, MUZZLE-tail length, and tibia length during the growth of Wistar rats. *Acta Cir Bras*. 2015;30(11):743–8. DOI: 10.1590/S0102-865020150110000004.
67. Ghoneum MH, Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM. Hydroferrate fluid, MRN-100, provides protection against chemical-induced gastric and esophageal cancer in Wistar rats. *Int J Biol Sci*. 2015;11(3):295–303. DOI: 10.7150/ijbs.10586.
68. Zhang S, Cheng X, Wang Y, Fan J, Li R, Zhou S. et al. Ninety day toxicity and toxicokinetics of fluorochloridone after oral administration in rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(5):4942–66. DOI: 10.3390/ijerph120504942.
69. Debebe M, Afework M, Makonnen E, Debella A, Geleta B, Gemedi N. Evaluations of biochemical, hematological and histopathological parameters of subchronic administration of ethanol extract of *Albizia Gummifera* Seed in albino Wistar rat. *J Clin Toxicol*. 2017;7:337. DOI: 10.4172/2161-0495.1000337.
70. Animal Resource Centre. Rat and Mice Weights. [http://www.arc.wa.gov.au/?page\\_id=125](http://www.arc.wa.gov.au/?page_id=125) (дата обращения 14.05.2018.)
71. Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc, 2016. 49 p. [http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016\\_RMS\\_CRJ-Catalog\\_English.pdf](http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
72. CLEA Japan Inc. Experimental Animals. Closed Colonies Rat. 1999–2012. [http://www.clea-japan.com/en/animals/animal\\_e.html](http://www.clea-japan.com/en/animals/animal_e.html) (дата обращения 14.05.2018).
73. Harlan Laboratories. Canadian Product Guide. Research Models and Services. Effective January 1, 2011. 56 p.
74. Hilltop Lab Anim Inc. <http://hilltoplabs.com/public/wistar.html> (дата обращения 14.05.2018).
75. Labat C, Cunha RSA, Challande P, Safar ME, Lacolley P. Respective contribution of age, mean arterial pressure, and body weight on central arterial distensibility in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H1534–H1539. DOI: 10.1152/ajpheart.00742.2005.

76. Scanbur Improving Life Sciences. Research Models and Services. [http://www.scanburresearch.com/media/34971/RMS-CRL-2017\\_SCB\\_WEB.pdf](http://www.scanburresearch.com/media/34971/RMS-CRL-2017_SCB_WEB.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
77. The Russian National Center for Genetic Resources of Laboratory Animals based on the SPF-vivarium of the Institute of Ecology and Genetics of the SB RAS. <http://spf.bionet.nsc.ru/spf-strains/> (address data 14.05.2018). Russian.
78. Nursery of laboratory animals 'Puschino'. Outbred rats: SD (Sprague Dawley), Wistar. <http://www.spf-animals.ru/animals/rats/outbred/> (address data 14.05.2018). Russian.
79. Grjibovsky AM. Analysis of three and more independent group of quantitative data. *Human Ecology*. 2008(3):50–8. Russian.
80. Charles River Research Models and Services (Catalog). Charles River Laboratories Japan Inc, 2016. 49 p. [http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016\\_RMS\\_CRJ-Catalog\\_English.pdf](http://www.crj.co.jp/cms/cmsrs/pdf/product/2016_RMS_CRJ-Catalog_English.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
81. Nutrient Requirements of the Laboratory Rat // In: 'Nutrient Requirements of Laboratory Animals'. Fourth Revised Edition, 1995. Subcommittee on Laboratory Animal Nutrition. Committee on Animal Nutrition Board on Agriculture. National Research Council. – Washington, D.C.: National Academy Press. 1995. P. 11–79. <https://www.nap.edu/read/4758/chapter/4> (дата обращения 14.05.2018).
82. Moran TH, Katz LF, Plata-Salaman CR, Schwartz GJ. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *Am J Physiol*. 1998;274(3 Pt 2):R618–R625. <https://pdfs.semanticscholar.org/7fdd/d907e5c63990188d6106a015db2bef3316e1.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
83. Bi S, Chen J, Behles RR, Hyun J, Kopin AS, Moran TH. Differential body weight and feeding responses to high-fat diets in rats and mice lacking cholecystokinin 1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):R55–R63. DOI: 10.1152/ajpregu.00002.2007.
84. Chao P-T, Terrillion CE, Moran TH, Bi S. High-fat diet offsets the long-lasting effects of running-wheel access on food intake and body weight in OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(6):R1459–R1467. DOI: 10.1152/ajpregu.00517.2010.
85. Turner KM, Burne THJ. Comprehensive behavioural analysis of Long–Evans and Sprague–Dawley rats reveals differential effects of housing conditions on tests relevant to neuropsychiatric disorders. *PLoS One*. 2014;9(3):e93411. DOI: 10.1371/journal.pone.0093411.
86. Kawagoe N, Kano O, Kijima S, Tanaka H, Takayanagi M, Urita Y. Investigation of metabolism of exogenous glucose at the early stage and onset of diabetes mellitus in Otsuka Long–Evans Tokushima fatty rats using [1, 2, 3-<sup>13</sup>C] glucose breath tests. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160177. DOI: 10.1371/journal.pone.0160177.
87. Envigo. Long–Evans rat. [http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-\(blue-spruce\)-outbred-rat/](http://www.envigo.com/products-services/research-models-services/models/research-models/rats/outbred/long-evans-(blue-spruce)-outbred-rat/) (дата обращения 14.05.2018).
88. Janvier Labs. Nordic Country. Price Catalogue. 2017. 24 p. [http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE\\_JANVIERLABS\\_NORDIC\\_COUNTRIES\\_2017.pdf](http://www.helsinki.fi/kek/pdf/CATALOGUE_JANVIERLABS_NORDIC_COUNTRIES_2017.pdf) (дата обращения 14.05.2018).
89. Karli P. The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis // *Behaviour*. 1956;10(1/2):81–103.
90. Long JA, Evans AM. On the attainment of sexual maturity and the character of the first estrous cycle in the rat. *Anat Rec*. 1920;18:244.
91. Sengupta P. A scientific review of age determination for a laboratory rat: how old is it in comparison with human age? *Biomedicine International*. 2011;2:81–9. <http://www.bmijournal.org/index.php/bmi/article/view/80> (дата обращения 14.05.2018).
92. Slonaker JR. The effect of pubescence, oestruation and menopause of the voluntary activity in the albino rat. *Am J Physiol*. 1924;68:294–315.
93. Engelbregt MJ, Houdijk ME, Popp-Snijders C, Delemarre-van de Waal HA. The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty in male and female rats. *Pediatr Res*. 2000;48(6):803–7. DOI: 10.1203/00006450-200012000-00017.
94. Laboratory rats // In: Site 'Canadian Council on Animal Care in science'. Guide to the Care and Use of Experimental Animals, Volume 2. 1984. <https://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Vol2/rats.pdf> (дата обращения 14.05.2018).
95. Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats // In: 'Laboratory animal medicine'. 2nd. Ed. by J.G. Fox, L.C. Anderson, F.M. Loew, F.W. Quimby. – New York: Academic Press, 2002. P. 121–165.
96. Korenbrot CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod*. 1977;17(2):298–303. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.2.298>.
97. Chappel SC, Ramaley JA. Changes in the isoelectric focusing profile of pituitary follicle-stimulating hormone in the developing male rat. *Biol Reprod*. 1985;32(3):567–73.
98. Martin B, Ji S, Maudsley S, Mattson MP. 'Control' laboratory rodents are metabolically morbid: why it matters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(14):6127–33. DOI: 10.1073/pnas.0912955107.
99. The Laboratory Rat. Second edition. Ed. by M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. – Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo: Elsevier, 2006. 912 p.
100. Yudin TI. (Professor of Kazan University). *Eugenics*. – Moscow: Publishing of M. and S. Sabashnikov, 1928. 288 p.
101. Ryzhavskii BYa, Tkach OV. The development of the brain of rats under acceleration: morphological features and patterns. *Far Eastern Medical Journal (Khabarovsk)*. 2014(3):83–6. <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-golovnogo-mozga-krysa-pri-akseleratsii-morfologicheskie-osobennosti-i-zakonomernosti> (address data 14.05.2018). (In Russian. English Abstract.)
102. Engle ET, Grafts RC, Zeithaml CE. First estrus in rats in relation to age, weight, and length. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1937;37:427–32.
103. Blunn CT. The age of rats at sexual maturity as determined by their genetic constitution. *Anat Rec*. 1939;74(2):199–213. DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.1090740209>.
104. ARRP Guideline 20: Guidelines for the Housing of Rats in Scientific Institutions. Animal Research Review Panel, Sydney. 2007. 74 p. [https://www.animaletics.org.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0014/222512/housing-rats-scientific-institutions.pdf](https://www.animaletics.org.au/_data/assets/pdf_file/0014/222512/housing-rats-scientific-institutions.pdf) (Дата обращения 14.05.2018).

**For citation:** Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Wainson AA, Andrianova IE, Lukyanova SN, Lyaginskaya AM, Maltsev VN, Ilyin LA, Samoylov AS, Uiba VV. Acceleration of laboratory rats: synthetic study of data for the century in the aspect of possible relationship with radiosensitivity. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(4):5–20. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5c0b88579b10a6.86596118

DOI: 10.12737/article\_5c0c1209d926d4.00249293

**Е.В. Береснева<sup>1</sup>, Б.А. Галушкин<sup>2</sup>, С.В. Горбунов<sup>3</sup>, В.Н. Ключков<sup>2</sup>, В.И. Рубцов<sup>2</sup>, А.А. Молоканов<sup>2</sup>****ИМИТАЦИОННЫЙ ПОДХОД ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ В СЛУЧАЕ ЛЕСНЫХ ПОЖАРОВ В ЗОНАХ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ**

1. Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет), Москва;
2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
3. ВНИИ по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России (Федеральный центр науки и высоких технологий), Москва. E-mail: gorbunow1954@bk.ru.

Е.В. Береснева – к.т.н., доцент; Б.А. Галушкин – в.н.с., д.т.н., проф.; С.В. Горбунов – г.н.с., д.т.н.; В.Н. Ключков – в.н.с., д.т.н.; В.И. Рубцов – зав. лаб., д.т.н.; А.А. Молоканов – в.н.с., к.т.н.

**Реферат**

**Цель:** Вследствие аварии на Чернобыльской АЭС произошло радиоактивное загрязнение обширных территорий, в т.ч. и лесных массивов. В последние десятилетия прослеживается тенденция увеличения количества лесных пожаров на территории РФ и, что более тревожно, значительно увеличивается площадь их выгорания. Поэтому растёт риск возникновения крупных лесных пожаров в зоне радиоактивного загрязнения. Эффективность мероприятий по радиационной защите населения и персонала, участвующего в ликвидации пожара, напрямую зависит от наличия методик надежного прогнозирования радиационной обстановки. Целью работы являются разработка методики прогнозирования радиационной обстановки при лесном пожаре в зоне радиоактивного загрязнения с учетом хаотического характера атмосферной турбулентности и конвективной колонки над очагом пожара и оценка ее валидности.

**Материал и методы:** При разработке методики прогнозирования использовался метод имитационного моделирования процессов массопереноса в атмосфере (метод Г. Бёрда), основанный на молекулярно-кинетической теории и теории газовой динамики.

**Результаты:** Разработана имитационная модель формирования, распространения и оседания радиоактивного облака, позволяющая учитывать хаотический характер атмосферной турбулентности и наличие конвективной колонки над очагом пожара; разработана методика прогнозирования радиационной обстановки при лесном пожаре в зоне радиоактивного загрязнения; проведена ее верификация по данным европейского эксперимента E1. Показано, что относительная погрешность полученных значений в контрольных точках параметров радиационной обстановки по данным эксперимента E1 не превысила 0,25.

**Заключение:** Использование модифицированного метода Бёрда позволило разработать трехмерную динамическую модель распространения радиоактивных аэрозолей в атмосферу при конвективном подъеме их нагретым воздушным потоком с подстилающей поверхности, позволяющую учитывать хаотический характер атмосферной турбулентности и наличие конвективной колонки над очагом пожара, что существенно увеличило точность методики прогнозирования радиационной обстановки.

**Ключевые слова:** лесные пожары, радиационная обстановка, прогнозирование, метод Бёрда, дисперсии Смита–Хоскера, конвективная колонка, атмосферная турбулентность

Поступила: 09.10.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

**Введение**

Авария на Чернобыльской АЭС привела к радиоактивному загрязнению больших территорий, в т.ч. и лесных массивов. При возникновении лесных пожаров на этих территориях велика вероятность возникновения чрезвычайной ситуации, связанной с вторичным радиоактивным загрязнением «чистых» и относительно «чистых» территорий. Например, при возникновении пожара в Рыжем лесу, преимущественно состоящем из сухой хвойной древесины, по грубым оценкам, конвективная колонка поднимется выше пограничного слоя атмосферы и произойдет радиоактивное загрязнение новых территорий с плотностью, превышающей 40 Ки/км<sup>2</sup> (зона отчуждения). Эффективность мероприятий по радиационной защите населения и персонала, участвующего в ликвидации пожара, напрямую зависит от наличия методик надежного прогнозирования радиационной обстановки. В то же время, анализ литературы в области прогнозирования радиационной обстановки и результаты тестирования прогностических моделей (гауссовых, эйлеровых, лагранжевых) показывают, что в настоящее время существующие методики не могут быть непосредственно применены для прогнозирования радиационной обстановки в рассматриваемом случае.

В связи с этим актуальна разработка научно обоснованной методики прогнозирования, необходимой для принятия решений о введении мер радиационной защиты персонала и населения на прилегающих территориях и учитывающей характерные аспекты образования конвективной колонки и конвективно-диффузионного рассеяния радиоактивной примеси в атмосфере.

**Обзор современных методов прогнозирования радиационной обстановки**

При анализе различных моделей распространения примесей в атмосфере, пригодных для оценки последствий аварий на объектах атомной энергетики, в обзоре Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) [1] рекомендованы три типа моделей: гауссовы модели, лагранжевы модели облака и трехмерные (эйлеровы) модели.

Гауссовы модели основаны на априорном предположении о нормальном законе распределении частиц в атмосфере по осям OY и OZ, если направление оси OX совпадает с направлением ветра. В зависимости от геометрии источника их можно подразделить на модели точечного, линейного, площадного и объёмного источников.

Основными достоинствами гауссовых моделей являются их простота и возможность учитывать скорость ветра, устойчивость атмосферы, выведение примеси осадками из атмосферы и характер подстилающей поверхности. Благодаря простоте этих моделей их компьютерные реализации быстродействующие и не требуют больших объемов памяти.

Основными недостатками гауссовых моделей является использование грубо усредненных входных данных, что приводит к применению этих моделей только для расстояний до 30–60 км. Также существенным недостатком является то, что гауссовы модели чисто эмпирические и некоторые коэффициенты определены только для конкретных условий, и правила вычисления их в общем случае неизвестны.

Наиболее часто используемая модель гауссового типа – модель Паскуилла–Гиффорда, которая является рабочей моделью МАГАТЭ.

Модели лагранжева облака основаны на описании некоторого бесконечно малого объема воздушной среды в фиксированный момент времени  $t_0$  с координатами  $(x_0, y_0, z_0)$  и на рассмотрении изменения его координат как функции времени и его начальных координат [2].

Большой класс моделей на основе лагранжевого подхода, – это интегральные модели, базирующиеся на интегральных законах сохранения, например, модель Института экспериментальной метеорологии.

Простота и возможность применения моделей лагранжева облака для расчетов переноса примеси на расстояния до несколько тысяч километров сделали эти модели весьма популярными не только в России, но и за рубежом.

Но, вследствие того, что преимущественно закон распределения радиоактивных частиц внутри лагранжева облака априорно принимается гауссовым, основным недостатком рассматриваемых моделей является их эмпиричность, т.е. необходимость расчета коэффициентов для конкретных метеоусловий и конкретных свойств подстилающей поверхности.

Эйлеров подход реализован в третьих, рекомендованных МАГАТЭ, трехмерных моделях переноса и диффузии примеси. Решается задача с начальными и краевыми условиями для трехмерного уравнения параболического типа:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + [v \cdot \text{grad}(\mathbf{u})] - \nabla[D \cdot \text{grad}(\mathbf{u})] = Q, \quad (1)$$

где  $u(x, y, z, t)$  – концентрация примеси;  $\mathbf{v}(x, y, z, t)$  – вектор скорости ветра;  $D$  – тензор коэффициентов турбулентной диффузии;  $Q(x, y, z, t)$  – плотность источника примеси.

Поиск решения трехмерного уравнения (1) может осуществляться тремя способами: аналитически, с помощью численных методов и стохастически.

Одной из простых моделей эйлерова типа является модель Главной геофизической обсерватории (ГГО), построенная на аналитическом решении при определенных начальных и граничных условиях диффе-

ренциального уравнения (1) и при ряде упрощающих предположений.

Решение дифференциального уравнения в частных производных (1) численными методами на данный момент возможно только для двумерного случая. Поэтому формирование облака рассматривается только в плоскости ОХУ, процесс оседания облака по оси ОZ учитывается отдельно. В связи с огромной трудоемкостью и неустойчивостью решения численные методы для моделирования радиационной обстановки используются крайне редко.

Наиболее известной моделью, основанной на решении уравнения (1), является мезомасштабная модель атмосферного переноса, разработанная в ИБРАЭ РАН. На ее основе в режиме реального времени реализуется программа Нострадамус, предназначенная для поддержки принятия решений при аварийных ситуациях с выбросом радиоактивных материалов.

Трехмерные модели имеют важные преимущества: учитываются высотные распределения ветра и температуры; учитываются различные вариации параметров атмосферы и поверхности в течение суток и от сезона к сезону; взаимодействие примеси с подстилающей поверхностью может быть учтено в качестве граничного условия в настолько полной форме, насколько известна природа этого процесса.

Недостатками эйлеровых моделей являются: сложность реализации (расчеты по трехмерным моделям на персональных компьютерах занимают многие часы); отсутствие необходимых для их использования исходных данных; сложности определения граничных условий.

### Методика моделирования

Анализ литературы в области прогнозирования радиационной обстановки показал, что существующие методики основываются на использовании турбулентно-диффузионных коэффициентов, не позволяющих учитывать хаотический характер турбулентности атмосферы, хотя это является существенным фактором при формировании радиоактивного загрязнения. Другим способом моделирования турбулентного газового потока является метод Бёрда (метод прямого моделирования).

Метод предназначен для расчета течений газа и может трактоваться как численное решение уравнения Больцмана, трансформациями которого описывается рассеяние аэрозолей, в т.ч. и радиоактивных. Основоположник метода Грэм Бёрд показал, что аэрозоль можно представить как множество дискретных частиц, каждая из которых представляет собой большое количество реальных молекул с заданным стохастическим процессом их столкновения друг с другом [3]. Эволюция множества частиц описывается как равномерное прямолинейное движение, прерываемое в случайные моменты времени мгновенными актами парных столкновений.

Стохастическая система уравнений, описывающая прямолинейное движение частицы, согласно методу Бёрда может быть представлена в виде:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = v_{\text{кон}} + u_x^{T-D} \\ \frac{dy}{dt} = u_y^{T-D} \\ \frac{dz}{dt} = -v_g + u_z^{T-D} \end{cases}, \quad (2)$$

где  $v_{\text{кон}}$  – модуль конвективной скорости движения газового потока;  $u_x^{T-D}$ ,  $u_y^{T-D}$ ,  $u_z^{T-D}$  – три компоненты по соответствующим осям координат диффузно-турбулентной скорости частицы;  $v_g$  – модуль скорости осаждения молекулы.

После достижения стационарного режима макропараметры течения вычисляются осреднением параметров частиц в течение достаточно длительного времени. Метод характеризуется тремя основными параметрами дискретизации: временной шаг (для ускорения счёта фазы перемещения и столкновения разделены между собой и чередуются), размер ячейки (сталкивающиеся частицы выбираются в пределах одной ячейки), число частиц.

Классические рекомендации по выбору дискретизации следующие: размер ячейки должен быть меньше длины свободного пробега, временной шаг – меньше времени между столкновениями, желательно – не больше времени пребывания частицы в ячейке, в каждой ячейке среднее число частиц должно быть велико. Адекватный выбор параметров дискретизации накладывает существенные ограничения на реализацию метода Бёрда на различных вычислительных машинах. Поэтому для реализации метода Бёрда на персональном компьютере совокупность частиц в одной элементарной ячейке должна быть описана их интегральными свойствами (общая активность радионуклидов, общая средняя скорость).

Тогда в результате интегрирования, и приняв  $dt = \Delta t_m$ , систему уравнений (2) можно преобразовать в систему уравнений для радиоактивного облака (3) и конвективной колонки (4):

$$\begin{cases} \Delta x = v_z \cdot \Delta t_m + \delta_x \\ \Delta y = \delta_y \\ \Delta z = -v_g \cdot \Delta t_m + \delta_z \end{cases} \quad (3) \quad \begin{cases} \Delta x = v_z \cdot \Delta t_m + \delta_x \\ \Delta y = \delta_y \\ \Delta z = v_k(z) \cdot \Delta t_m + \delta_z \end{cases}, \quad (4)$$

где  $\Delta t_m$  – время моделирования на одном шаге имитации;  $v_z$  – модуль скорости ветра на высоте, равной  $z$ ;  $v_g$  – модуль скорости оседания;  $v_k(z)$  – модуль скорости газового потока в конвективной колонке;  $\delta_x$ ,  $\delta_y$ ,  $\delta_z$  – случайные смещения по соответствующей координате, обусловленные диффузно-турбулентным расширением.

Вследствие того, что скорости ветра и конвективная скорость много больше значений соответствующих компонент диффузно-турбулентной скорости  $u_x^{T-D}$  и  $u_z^{T-D}$ , значениями  $\delta_x$  и  $\delta_z$  случайных смещений в системах уравнений (3) и (4) можно пренебречь.

Согласно теории Колмогорова о мультифрактальности турбулентного потока, в качестве случайных смещений  $\delta_y$  и  $\delta_z$  для радиоактивного облака принимаются случайные величины с нормальным законом распределения, нулевыми математическими ожиданиями и средними квадратическими отклонениями  $\sigma_y$  ( $v_z \times \Delta t_m$ ) и  $\sigma_z$  ( $v_z \times \Delta t_m$ ) соответственно, определенными по формулам Смита-Хоскера [4].

Согласно теории градиентного переноса, в качестве случайного смещения  $\delta_y$  для конвективной колонки принимаются случайные величины с нормальным законом распределения, нулевым математическим ожиданием и средним квадратическим отклонением, равным  $\sqrt{2 \cdot D(z)}$ , где  $D(z)$  – коэффициент диффузии на высоте, равной  $z$ :

$$D(z) = 0,14 \cdot 10^{-4} \cdot \left( \frac{T_u - (T_u - T_0 + 0,6 \cdot \frac{H}{100}) \cdot \frac{z}{H}}{273} \right)^{\frac{3}{2}}, \quad (5)$$

где  $T_u$ ,  $T_0$  – температура источника и окружающей среды соответственно, К;  $H$  – высота подъёма конвективной колонки по Бриггсу, м.

Для определения высоты конвективной колонки при лесном пожаре по адаптированным формулам Бриггса необходимо найти две вспомогательные величины:  $w_0$  – модуль вектора начальной вертикальной скорости конвективной колонки (м/с) и  $z_T$  – высоту, на которой атмосферная турбулентность начинает доминировать:

$$w_0 = \frac{8,8 \cdot 10^{-6} \cdot Q_u \cdot T_u}{g \cdot (T_u - T_0) \cdot R_9^2}, \quad (6)$$

где  $Q_u$  – модуль скорости тепловыделения, Дж/с;  $T_u$ ,  $T_0$  – температура источника и окружающей среды, К;  $R_9$  – эффективный радиус лесного пожара, м;

$$z_T = \begin{cases} 14 \cdot (\Phi)^{5/8}, & \Phi < 55 \text{ м}^4 / \text{с}^3, \\ 34 \cdot (\Phi)^{2/5}, & \Phi > 55 \text{ м}^4 / \text{с}^3 \end{cases}, \quad (7)$$

где  $\Phi$  – параметр силы плавучести, определяемой по формуле:

$$\Phi = g \cdot w_0 \cdot R_9 \left( 1 - \frac{T_0}{T_u} \right). \quad (8)$$

Тогда высота подъёма конвективной колонки при неустойчивых и нейтральных состояниях атмосферы определяется по формуле:

$$H = \frac{2}{v_0} \cdot (\Phi)^{1/3} \cdot (z_T)^{2/3}, \quad (9)$$

где  $H$  – высота подъёма конвективной колонки, м;  $v_0$  – модуль скорости ветра на высоте флюгера, м/с; а при устойчивых состояниях атмосферы – по формуле:

$$H = \begin{cases} 2,6 \cdot \left( \frac{\Phi}{v_0 \cdot s} \right)^{1/3} & \text{– при ветре} \\ 5,1 \cdot \frac{\Phi^{1/4}}{s^{3/8}} & \text{– без ветра,} \end{cases} \quad (10)$$

где  $s$  – параметр устойчивости атмосферы, определяемый по формуле:

$$s = \begin{cases} 8,7 \cdot 10^{-6}, \text{ для } E \\ 1,75 \cdot 10^{-3} \text{ для } F \end{cases} \quad (11)$$

где  $E$  – слегка устойчивая атмосфера;  $F$  – умеренно устойчивая атмосфера (инверсия) – категории устойчивости атмосферы по Пасквиллу.

Функция скорости газового потока  $v_{\kappa}(h)$  в конвективной колонке от высоты подъема  $h$ , исходя из значений скорости потока непосредственно над очагом пожара и на высоте  $H$ , аппроксимируется полиномом первой степени

$$v_{\kappa}(h) = w_0 \cdot \left(1 - \frac{h}{H}\right) \quad (12)$$

Для определения скорости оседания  $v_g$  было принято допущение: радиоактивные аэрозоли, размер частиц которой не превышает 10 мкм, являются седиментационно устойчивой примесью с постоянной скоростью сухого оседания; радиоактивные аэрозоли и несгоревшие частицы древесины, размер которых превышает 10 мкм, имеют гравитационную скорость оседания, которая определяется по формуле Стокса:

$$v_g = K \cdot g \cdot r^2 \cdot \frac{\rho_{\text{вещ}} - \rho_{\text{в}}}{\mu} \quad (13)$$

где  $v_g$  – модуль скорости гравитационного оседания, м/с;  $g = 9,8$  – ускорение свободного падения, м/с<sup>2</sup>;  $r$  – радиус частицы, м;  $\rho_{\text{вещ}}, \rho_{\text{в}}$  – соответственно плотность примеси и плотность воздуха, кг/м<sup>3</sup>;  $\mu = 1,7 \times 10^{-6}$  – вязкость воздуха, Па/с;  $K$  – безразмерный коэффициент, зависящий от формы частиц примеси.

Разработан алгоритм распространения радионуклидов из элементарной ячейки в соседние согласно принципу пропорциональности содержания радионуклидов смещениям  $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ , полученным по формулам (3) и (4):

$$A_i^{m+1} = A^m \cdot \frac{\Delta x_i}{|\Delta x| + |\Delta y| + |\Delta z|} \quad (14)$$

где  $A^m$  – активность радионуклидов в «исходной» ячейке на шаге  $m$  имитации,  $A_i^{m+1}$  – активность радионуклидов, «переданная» на шаге  $m+1$  имитации по направлению  $i$ , Бк [5].

Для уменьшения погрешности моделирования предложено соотношение между параметрами моделирования  $\Delta t_m$  – временем шага моделирования и  $\Delta r$  – линейным размером моделирования

$$\Delta r = v_0 \times \Delta t_m \quad (15)$$

где  $v_0$  – модуль скорости ветра на высоте флюгера.

При предложенном соотношении между параметрами моделирования для некоторых элементарных ячеек приращение распространения радионуклидов, полученное из систем уравнений (3) и (4), в несколько раз будет превосходить размер ячейки. Для уменьшения погрешности моделирования, возникающей в этом случае, разработан алгоритм распространения активности из «исходной» ячейки на несколько соседних элементарных ячеек по одному направлению:

$$p = \left\lceil \frac{|\Delta x_i|}{\Delta r} \right\rceil + 1 \quad (16)$$

$$A_{ij}^{m+1} = \begin{cases} A_i^{m+1} \cdot \frac{\Delta r}{|\Delta x_i|} \text{ при } j = 1 \dots p-1 \\ A_i^{m+1} \cdot \frac{|\Delta x_i| - \Delta r(p-1)}{|\Delta x_i|} \text{ при } j = p \end{cases} \quad (17)$$

где  $p$  – число ячеек, к которым перейдет активность радионуклидов;  $A_{ij}^{m+1}$  – активность соответствующего радионуклида в каждой такой ячейке  $j = 1 \dots p$ ;  $A_i^{m+1}$  – общая активность радионуклидов, передаваемая шаге  $m+1$  имитации по направлению  $i$ , найденная по формуле (14).

Описанные формулами (3)–(17) закономерности представляют собой суть имитационной модели распространения радионуклидов в атмосфере на основе модифицированного метода Бёрда.

### Обсуждение

Разработанная методика была верифицирована по данным натурального европейского эксперимента E1, предназначенного для верификации моделей атмосферного переноса [6].

Европейский эксперимент E1 соответствует кратковременному точечному источнику, находящемуся на высоте около 100 м. В ходе исследования при прогнозировании радиационной обстановки по входным данным, определенным согласно условиям эксперимента E1, относительная погрешность интегральной приземной концентрации в контрольной точке составила 0,21, что является наименьшим результатом среди результатов 4 европейских методик и стохастической методики ИБРАЭ. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Расчетная приземная интегральная концентрация и ее относительная погрешность

Название методики	Приземная интегральная концентрация, Бк·с/м <sup>3</sup>	Относительная погрешность приземной интегральной концентрации
Mod – разработанная методика	4,3·10 <sup>5</sup>	0,21
Du (Германия)	7·10 <sup>5</sup>	0,27
Nostradamus (ИБРАЭН)	9·10 <sup>5</sup>	0,63
Risö (Дания)	11·10 <sup>5</sup>	1,0
IABG (Германия)	13·10 <sup>5</sup>	1,36
E1 – эксперимент	5,5·10 <sup>5</sup>	–

Профиль приземной интегральной концентрации, полученный по разработанной методике и представленный на рис. 1, имеет «изрезанный», негладкий вид, что соответствует пятнистому характеру следа радиоактивного облака. Такая форма радиоактивного следа обусловлена хаотическим характером турбулентности атмосферы и подтверждена рядом исследований и экспериментов (европейский эксперимент E4, исследования радиационной обстановки в 30-километровой зоне Чернобыльской АЭС).

Также с использованием критерия Пирсона проведена валидация разработанной методики, которая показала, что расширение радиоактивного облака для различных расстояний от источника, представ-

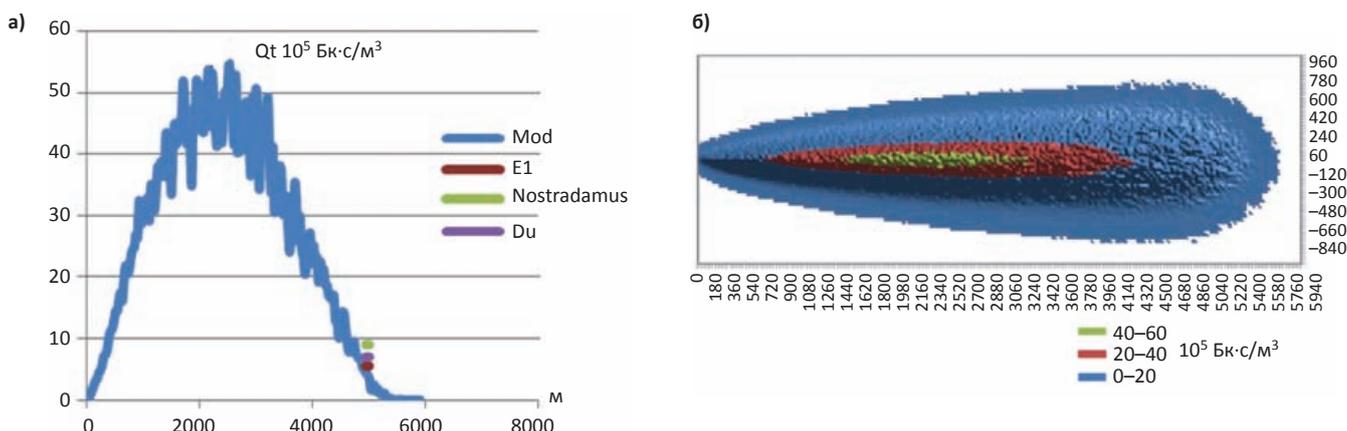


Рис. 1. Профиль по оси OX (а) и форма интегральной приземной концентрации (б); E1 – экспериментальные данные, Mod – по разработанной методике, Nostradamus – модель ИБРАЭ, Du – эйлерова модель (Германия)

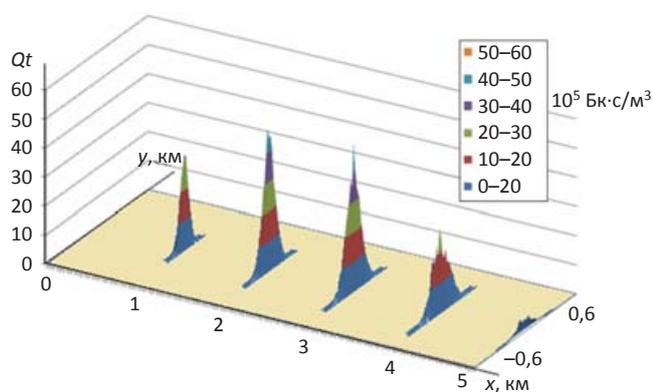


Рис. 2. Профили интегральной приземной концентрации по оси OY, полученные с помощью разработанной методике, с использованием данных эксперимента E1

ленное на рис. 2, не противоречит нормальному закону распределения и соответствует теории градиентного переноса и общепринятому гауссову подходу. Характеристики профилей интегральной приземной концентрации по оси OY, определенные с использованием критерия Пирсона, представлены в табл. 2.

Из анализа полученных результатов можно сделать вывод, что распределение интегральной приземной концентрации по оси OY соответствует нормальному закону, и значение среднего квадратического отклонения растет с увеличением расстояния от источника.

### Заключение

Использование модифицированного метода Бёрда позволило разработать методику прогнозирования радиационной обстановки при лесном пожаре в зоне радиоактивного загрязнения с учетом хаотического характера атмосферной турбулентности и наличия конвективной колонки над очагом пожара. Учет таких важных аспектов распространения примеси позволил более адекватно описать моделируемый физический процесс и увеличить точность прогнозируемых показателей радиоактивного загрязнения. Таким образом, применение метода Монте-Карло для моделирования турбулентно-диффузионного расширения радиоактивной примеси в каждой ячейки позволило учесть

Таблица 2

### Характеристики профилей по оси OY интегральной приземной концентрации, определенные с использованием критерия Пирсона

Расстояние до источника, км	Математическое ожидание $M [y], м$	Среднее квадратическое отклонение $\sigma [y], м$	Параметр $\chi^2$	Уровень значимости $\alpha$
1	-1,5	85,0	4,68	0,3
2	0,4	118,57	8,21	0,5
3	-3,9	144,7	9,7	0,3
4	-4,1	166,78	10,1	0,5
5	12,3	168,34	12,2	0,2

неоднородность атмосферной турбулентности и отказать от использования усредненных параметров Рейнольдса и Монина–Обухова.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Techniques and decision making in the assessment of off-site consequences of an accident in a nuclear facility. Safety series 86. International Atomic Energy Agency. Vienna. 1987. 185 pp.
2. Гаргер Е. Вторичный подъем радиоактивного аэрозоля в приземном слое атмосферы. НАН Украины; Ин-т проблем безопасности АЭС. – Чернобыль: Ин-т проблем безопасности. 2008. 192 с.
3. Bird G.A. Molecular gas dynamics and direct simulation of gas flows. – Oxford: Clarendon press. 1994.
4. Гусев Н.Г., Беляев В.А. Радиоактивные выбросы в биосфере: Справочник. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Энергоатомиздат. 1991. 256 с.
5. Береснева Е.В., Горбунов С.В. Прогнозирование радиационной обстановки при лесных пожарах в зонах радиоактивного загрязнения // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2016. № 3 (30). С. 76–80.
6. Pasler-Sauer J. Comparative calculations and validation studies with atmospheric dispersion models. – Karlsruhe. 1986. 130 pp.

Для цитирования: Береснева Е.В., Галушкин Б.А., Горбунов С.В., Клочков В.Н., Рубцов В.И., Молоканов А.А. Имитационный подход при прогнозировании радиационной обстановки в случае лесных пожаров в зонах радиоактивного загрязнения // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 6. С. 21–26.

DOI: 10.12737/article\_5c0c1209d926d4.00249293

DOI: 10.12737/article\_5c0c1209d926d4.00249293

## Simulation Approach in Forecasting Radioactive Situation in Case of Forest Fires in Radioactive Contaminated Zones

E.V. Beresneva<sup>1</sup>, B.A. Galushkin<sup>2</sup>, S.V. Gorbunov<sup>3</sup>, V.N. Klochkov<sup>2</sup>, V.I. Rubtsov<sup>2</sup>, A.A. Molokanov<sup>2</sup>

1. Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russia;
2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;
3. All-Russian Research Institute of Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergency and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Moscow, Russia. E-mail: gorbunow1954@bk.ru.

E.V. Beresneva – Assoc. Prof., PhD Tech.; B.A. Galushkin – Leading Researcher, Dr. Sci. Tech, Prof.; S.V. Gorbunov – Chief Researcher, Dr. Sci. Tech.; V.N. Klochkov – Leading Researcher, Dr. Sci. Tech; V.I. Rubtsov – Head of the Lab., Dr. Sci. Tech.; A.A. Molokanov – Leading Researcher, PhD Tech.

### Abstract

**Purpose:** The accident at the Chernobyl NPP caused radioactive contamination of large areas, including forestry. For the last decades forest fires in the RF tend to increase and, more alarmingly, their burnt-out area significantly expands. So, the risk of large-scale forest fires in the area of radioactive contamination increases. Effectiveness of the measures for radiation protection of population and personnel involved in fire response is directly related to existence of valid methods of radiation situation prognostication. The work is aimed to develop a method of prognostication of radiation situation at forest fire in the area of radioactive contamination, taking into account random nature of atmospheric turbulence and a convective column over the body of fire, and to estimate validity of this method.

**Material and methods:** Methods of simulation modeling of mass transfer processes in the atmosphere (method of Bird) based on the molecular-kinetic theory and gas-dynamic theory were used when developing the prognostication method.

**Results:** The simulation model of formation, spreading and fall-out of radioactive cloud taking into account random nature of atmospheric turbulence and presence of a convective column over the body of fire has been developed; the method of prognostication of radiation situation at forest fire in the area of radioactive contamination has been developed and verified based on data of European experiment E1. The relative error of received values in the control points of radiation situation parameters based on data of experiment E1 did not exceed 0.25.

**Conclusion:** Use of modified method of Bird allowed developing 3D dynamic model of spreading of radioactive impurity into atmosphere at convective rising by heated air flow from underlying surface. This model takes into account random nature of atmospheric turbulence and presence of a convective column over the body of fire which significantly increases accuracy of the method of radiation situation prognostication.

**Key words:** forest fires, radiation situation, prognostication, method of Bird, dispersion of the Smith–Hosker, convective column, atmospheric turbulence

### REFERENCES

1. Techniques and decision making in the assessment of off-site consequences of an accident in a nuclear facility. Safety series 86. International Atomic Energy Agency. Vienna. 1987. 185 p.
2. Garger E. Resuspension of radioactive aerosol in the ground layer. NASU; Institute for NPP Safety. Chernobyl: Institute for Safety. 2008. 192 p. (Russian).
3. Bird GA. Molecular gas dynamics and direct simulation of gas flows. Oxford: Clarendon press. 1994.
4. Beresneva EV, Gorbunov SV. Prognostication of radiation situation at forest fires in areas of radioactive contamination. Scientific and educational issues of civil protection. Khimki: FSBI CPA of MES of Russia. 2016;3(30):76-80. (Russian).
5. Gusev NG, Belyaev VA. Radioactive emissions in biosphere: Reference book. 2<sup>nd</sup> edition, updated and revised. Moscow: Energoatomizdat. 1991. 256 p. (Russian).
6. Pasler-Sauer J. Comparative calculations and validation studies with atmospheric dispersion models. Karlsruhe. 1986. 130 p.

**For citation:** Beresneva EV, Galushkin BA, Gorbunov SV, Klochkov VN, Rubtsov VI, Molokanov AA. Simulation Approach in Forecasting Radioactive Situation in Case of Forest Fires in Radioactive Contaminated Zones. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(6):21-26. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5c0c1209d926d4.00249293

**Б.А. Галушкин<sup>1</sup>, С.В. Горбунов<sup>2</sup>, В.Н. Клочков<sup>1</sup>, В.И. Рубцов<sup>1</sup>, А.А. Молоканов<sup>1</sup>**

## **МЕТОДИЧЕСКИЙ АППАРАТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТИПОВЫХ СЦЕНАРИЕВ РАЗВИТИЯ ЗАПРОЕКТНЫХ АВАРИЙ НА АЭС С РЕАКТОРАМИ ВВЭР ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ПРОВЕДЕНИИ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: bag1350@mail.ru;  
2. ВНИИ по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России (Федеральный центр науки и высоких технологий), Москва.

Б.А. Галушкин – в.н.с., д.т.н., проф.; С.В. Горбунов – г.н.с., д.т.н.; В.Н. Клочков – в.н.с., д.т.н.; В.И. Рубцов – зав.лаб., д.т.н.; А.А. Молоканов – в.н.с., к.т.н.

### **Реферат**

**Цель:** Разработать простой методический аппарат для построения типовых сценариев развития запроектных аварий и оценки выбросов радиоактивных веществ на АЭС с реакторами ВВЭР при планировании и проведении защитных мероприятий для населения.

**Материал и методы:** Для построения типовых сценариев и модели выброса радионуклидов в окружающую среду в случае аварии использованы литературные экспериментальные данные по выходам радиоактивных веществ из топлива при его нагреве и плавлении, разрушении оболочек твэлов, использовании технических средств улавливания радиоактивных веществ в защитной оболочке реактора (сплинклерная система) и особенности их поведения в защитной оболочке (осаждение, сорбция и др.).

**Результаты:** Разработан математический аппарат для количественной оценки величины выбросов радиоактивных веществ на АЭС с реакторами ВВЭР в зависимости от времени для дозообразующих радионуклидов при мгновенном разрыве охлаждающих трубопроводов при наличии отказа систем безопасности АЭС. Величина выброса каждой детерминированной аварии соответствует уровню 4–7 шкалы INES. Выходы радионуклидов в окружающую среду вычислялись при следующих физико-химических процессах: нагревание и плавление топлива, разгерметизация оболочек твэлов, поведение радионуклидов в защитной оболочке (осаждение и др.), работа технических средств обеспечения радиационной безопасности и конструктивные неплотности сооружения. В качестве примера приведена оценка выброса радионуклидов в окружающую среду в зависимости от времени для 5-го уровня аварии шкалы INES.

**Заключение:** Методический аппарат может использоваться при построении типовых сценариев развития запроектных аварий и оценки выбросов радиоактивных веществ на АЭС с реакторами ВВЭР при планировании и проведении защитных мероприятий для населения и проведении аварийных учений и тренировок.

**Ключевые слова:** запроектные аварии, радионуклиды, реакторы ВВЭР, сценарии, твэлы, температура, плавление, выброс  
Поступила: 08.10.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

### **Введение**

Исчерпывающий анализ запроектных аварий является сложной проблемой, связанной с разработкой алгоритмов и вычислительных программ (кодов), адекватно описывающих многочисленные физико-химические процессы, происходящие при аварии на АЭС, а также с постановкой экспериментов на специально создаваемых крупномасштабных стендах [1, 2].

Неопределенности физико-химических параметров исходных данных для точного расчета поведения радиоактивных веществ (РВ) при повышении температуры активной зоны (АЗ) в помещениях АЭС приводят к существенным ошибкам в определении величин выброса РВ в атмосферу, которые, в свою очередь, зависят от сценария развития аварии во времени и исходных событий, вызвавших данную аварию. Поэтому в разработке возможных типовых сценариев развития запроектных аварий целесообразно использовать детерминированный подход, как это принято при установлении исходных событий проектных аварий. Кроме того, при разработке перечня аварий целесообразно использовать логарифмическую шкалу уровней аварий INES, рекомендованную МАГАТЭ, в которой каждый сценарий соответствует определенному уровню шкалы [3]. При этом следует заметить, что реально каждая авария идет по своему непредсказуемому развитию (ЧАЭС, Фукусима и др.)

Анализ исходных событий показывает, что наиболее тяжелые аварии могут произойти при потере тепло-

носителя в системе охлаждения реактора и при полной потере электроснабжения.

### **Методический аппарат для расчетов**

РВ из АЗ реактора поступают в помещения АЭС, а затем в окружающую среду. Вторичная утечка активности из помещений АЭС в окружающую среду зависит от первичной утечки РВ из АЭС (разрушения оболочек твэлов, выхода радионуклидов из топлива и др.), наличия защитной оболочки (ЗО), поведения технических удерживающих барьеров и естественных процессов сорбции, седиментации аэрозолей на ограждающих конструкциях и т.д.

Скорость изменения активности  $A$  радионуклидов в оболочке определяется следующим выражением:

$$\frac{dA}{dt} = -\lambda_1 A - \lambda_2 A - \lambda_3 A + p(t) \quad (1)$$

где:  $\lambda_1$  – постоянная утечки воздуха через неплотности из герметичных помещений в окружающую среду,  $\text{с}^{-1}$ ;  $\lambda_2$  – постоянная выведения радионуклидов из герметичных помещений техническими средствами,  $\text{с}^{-1}$ ;  $\lambda_3$  – постоянная выведения радионуклидов из герметичных помещений в результате естественных процессов, например, распада, конденсации и т.д.,  $\text{с}^{-1}$ ;  $p(t)$  – скорость поступления в результате первичной утечки РВ из АЗ, Бк/с.

Исходя из этих физико-химических процессов, активность выброса в атмосферу можно определить следующим образом:

Таблица 1

**Выходы радионуклидов из расплавленного топлива, %**

№ группы	1	2	3	4	5	6	7
Группа радионуклидов	Xe, Kr	I, Br	Cs, Rb	Sr, Ba	Te, Se	Ru, Tc	Zr, Nb, Ce
Авария	100	60	60	5	30	0,3	0,3
Разрушение	100	100	100	27	79	3	1,7

$$A_{в} = \sum A_{vi} = \sum A_i [e_{i0}(T^0)f_i(T^0) + e_{i1}(T^0) + e_{i2}(T^0)n] \alpha_t [1 - e^{-t(\lambda_{pi} + \lambda_{oi} + \lambda_{ci})}] \quad (2)$$

где:  $A_{vi}$  – активность выброса его радионуклидов в атмосферу, Бк;  $e_{i0}(T^0)$  – коэффициент выхода  $i$ -го радионуклида из топлива под оболочку твэла;  $A_i$  – активность  $i$ -го радионуклида в топливе, Бк;  $f_i(T^0)$  – коэффициент выхода  $i$ -го радионуклида из-под оболочки твэла при разгерметизации;  $e_{i1}(T^0)$  – выход  $i$ -го радионуклида из топлива при его нагреве;  $e_{i2}(T^0)$  – выход  $i$ -го радионуклида из расплава топлива;  $n$  – доля оплавленных твэлов в АЗ;  $\alpha_t$  – скорость утечки активности за сутки из объема герметичных помещений;  $\lambda_{pi} + \lambda_{oi} + \lambda_{ci}$  – постоянные радиоактивного распада, выведения осаждением в герметичных помещениях и в спринклерной (промывочной) системе  $i$ -го радионуклида соответственно,  $c^{-1}$ .

Накопление РВ в зазоре твэла представляет собой потенциальную утечку радионуклидов в помещения станции и окружающую среду и значительно зависит от срока службы рассматриваемого твэла в реакторе, а также от миграционных свойств различных продуктов деления в топливе (скорость диффузии, летучесть, химические свойства и т.д.). При этом активность в зазоре твэла не превышает 0,3 % от величины активности радионуклида в самом твэле.

Все основные радионуклиды обычно подразделяют по их физико-химическим свойствам на семь групп и оценивают выход каждой их группы из расплавленного топлива (табл. 1) [4]. При этом выход из-под оболочек твэлов при их разгерметизации принимается равным 100 % для инертных радиоактивных газов (ИРГ) и йода, 30 % – для легколетучих и не более 1 % – для малолетучих радионуклидов (рис. 1).

В зависимости от температуры продукты деления, аккумулированные в АЗ, выходят в помещения станции посредством различных физических процессов. Таким образом, различается утечка РВ в результате

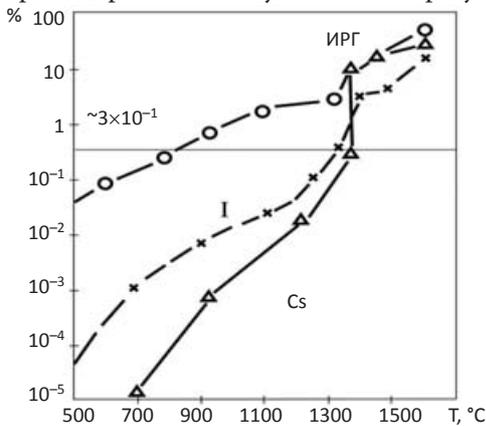


Рис. 1. Доли криптона (---), йода (--x--) и цезия (-Δ-), выходящих из топлива при его нагреве в % от содержания в твэлах; — выход из под оболочек твэлов

разгерметизации твэлов (выход продуктов деления из оболочек твэлов), нагрева и плавления, в т.ч. испарения и окисления продуктов деления топлива в АЗ. Оболочка твэлов разрушается при повышении температуры в АЗ до 800–1000 °C. Выход продуктов деления происходит под действием внутреннего давления под оболочкой твэла, которое возрастает с выгоранием топлива. Разрушение оболочки зависит от скорости повышения температуры, внутреннего давления газа и свойств материала оболочки. Выход из твэлов начинается примерно через 10–20 с после пережога твэлов и носит статистический характер из-за большого количества отдельных топливных стержней и неравномерности распределения температуры в АЗ. Величина активности, выходящей из разрушенных твэлов, зависит от двух факторов: количества продуктов деления, вышедших во время нормальной эксплуатации из топлива в зазор твэла, и доли накопленных продуктов деления в зазоре под оболочкой твэла во время развития аварии.

По мере дальнейшего увеличения температуры в АЗ реактора происходит увеличение выхода продуктов деления из топлива. Так, в интервале температур 1350–1400 °C наблюдается резкий скачок (с 0,3 до 10 %) выхода основных дозообразующих радионуклидов от полного содержания их в АЗ.

Оценки показывают [4–6], что при средней температуре АЗ 1200 °C в результате неравномерности выделения энергии в АЗ более 50 % твэлов будут иметь температуру до 1400 °C. Такому перегреву зоны соответствует не только повышенный выход ИРГ, галогенов и легколетучих радионуклидов, но и расплавление около 1 % наиболее энергонапряженных твэлов.

В отличие от выхода радионуклидов через оболочки твэлов, выход активности из расплавленного топлива происходит непрерывно и пропорционально количеству образующегося расплава топлива в АЗ реактора. Причиной этого является более высокая скорость диффузии продуктов деления в расплавленном топливе. Дальнейшее повышение температуры до 2400–2600 °C приводит к полному расплаву топлива, разрушению корпуса реактора и взаимодействию расплава топлива с бетоном. Относительная скорость выхода активности радионуклидов из АЗ реактора в зависимости от времени после начала аварии с быстрой потерей теплоносителя приведена на рис. 2.

Особенностью выхода активности является кратковременная утечка из поврежденной оболочки твэла (рис. 3). К ней примыкает промежуточная фаза с незначительной утечкой, во время которой еще испаряется теплоноситель в реакторе корпуса. Со временем АЗ нагревается до температуры разрушения. Плавление топлива уже начинается через 15–20 мин после начала аварии при средней температуре АЗ 1200 °C. При дальнейшем повышении температуры начинается утечка

радиоактивности в результате расплавления топлива (вплоть до температуры 2400–2600 °С), при которой практически полностью выходят инертные газы и галогены. После окончания процесса плавления утечка из топлива переходит в медленно протекающую фазу испарения и окисления. Выход активности снижается с увеличением времени после окончания расплавления АЗ. В более поздней фазе из расплава выходит остаточная активность ИРГ и галогенов путем испарения, протекающего относительно медленно, так что полная активность определяется радиоактивным распадом радионуклидов. Максимальная активность в ЗО ожидается не ранее, чем через час после начала аварии.

Из-за более высоких температур кипения тяжелые летучие и малолетучие продукты деления выходят в меньшем количестве постепенно по мере увеличения температуры АЗ. На рис. 4 это показано на примере радионуклидов цезия и йода.

Состояние ЗО во время аварийной ситуации оказывает решающее влияние на величину утечки активности и, таким образом, определяет радиационное воздействие на окружающую среду. Самым неблагоприятным случаем было бы полное разрушение оболочки уже на ранней фазе развития аварии в результате пароводородного взрыва. Однако этот случай маловероятен при аварии и возможен, скорее, только при активном внешнем воздействии на реактор. При аварии значительно более вероятным является частичное нарушение герметичности оболочки в связи с выходом из строя уплотнений на вводах, возникновением трещин в оболочке или выходом из строя запирающей газы арматуры и обрывом коммуникаций в результате термических и механических перегрузок. Проектное значение утечки при максимальной проектной аварии для ВВЭР-440 составляет 1 % в сутки от объема оболочки.

Утечка летучих и малолетучих продуктов деления из ЗО в окружающую среду существенно зависит от процессов переноса продуктов деления, выходящих из АЗ. При этом скорость утечки активности снижается на порядки величины благодаря химическим и физическим процессам. Важнейшие естественные механизмы снижения – это конденсация, осаждение, промывка, адсорбция и радиоактивный распад продуктов деления в ЗО. В зависимости от физического и химического состава отдельных продуктов деления влияние этих процессов различно, поэтому при рассмотрении утечки из ЗО рассматриваются отдельно группы радионуклидов с одинаковыми физико-химическими свойствами, определяющими уменьшение их активности (табл. 1).

Уменьшение величины активности ИРГ в ЗО происходит из-за их химических свойств лишь в результате их радиоактивного распада при медленной утечке в окружающую среду. Активность других радионуклидов, находящихся в объеме ЗО, со временем снижается еще и в результате оседания на внутреннюю поверхность ограждающих конструкций и работы специальных технических систем. Точные количественные данные относительно доли осаждаемых продуктов деления получить даже экспериментально достаточно трудно из-за многих протекающих одновременно про-

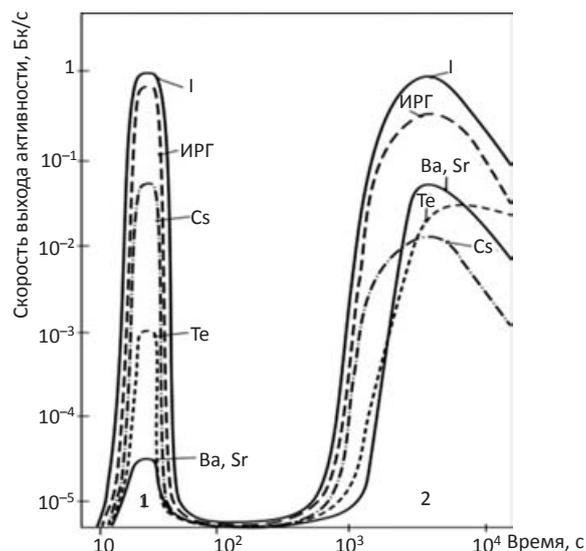


Рис. 2. Относительная скорость выхода активности радионуклидов из АЗ реактора в зависимости от времени после начала аварии с быстрой потерей теплоносителя; 1 – скорость выхода из разгерметизированных ТВЭЛов; 2 – скорость выхода при нагревании и плавлении топлива

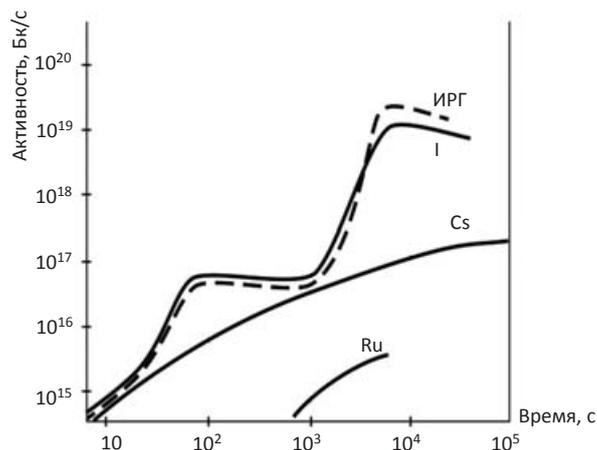


Рис. 3. Активности ИРГ, йода, цезия и рутения, поступающих в защитную оболочку при аварии с быстрой потерей теплоносителя в результате мгновенного разрыва трубопровода первого контура максимального диаметра

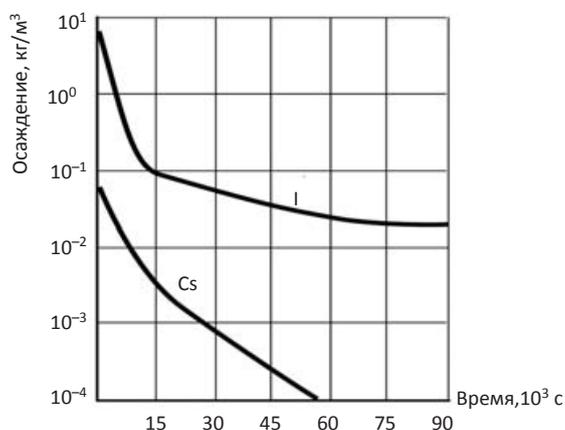


Рис. 4. Интегральная функция осаждения неорганического йода и цезия на поверхность защитной оболочки

цессов осаждения (адсорбция, конденсация, коагуляция и т.д.).

Интегральные функции осаждения для некоторых радионуклидов были получены экспериментально с помощью модельных исследований (рис. 4). Во время более ранней фазы выхода галогенов из АЗ, когда в оболочке имеется более высокая концентрация активности, происходит быстрое их осаждение в результате указанных физических процессов. С уменьшением концентрации уменьшается также скорость осаждения. Из рис. 4 следует, что если концентрация галогенов в объеме ЗО снизится до 1 % начальной концентрации (что происходит за время 3 ч), постоянная осаждения за время более 3 ч после аварийной ситуации уменьшается примерно в 10 раз.

Уменьшение способности к осаждению галогенов с увеличением времени нахождения в атмосфере оболочки объясняется тем, что устанавливается адсорбционно-десорбционное равновесие на поверхности ограждающих конструкций системы локализации активности. При этом необходимо учитывать, что в результате реакции йода с радиолитически расщепленными органическими соединениями внутри ЗО образуется порядка нескольких процентов метилйода, поведение которого из-за высокой летучести идентично поведению ИРГ.

Кроме ИРГ и галогенов, в объем ЗО выходят все прочие вещества, в том числе аэрозоли, механизмы снижения концентрации которых могут быть охарактеризованы следующим образом: инерционное осаждение, когда частицы вследствие своей инерционности не могут более следовать за газовым потоком и вступают в контакт с поверхностью; броуновская диффузия, которая ведет к столкновению частиц и к агломерации их; термофорез, при котором частицы следуют за перепадом концентрации и попадают на поверхность; седиментация – гравитационное осаждение.

Удержание в объеме ЗО других летучих и малолетучих радионуклидов (группы цезия, стронция, теллура и т.д.), приведенных в табл. 1, происходит в соответствии с указанными физико-химическими процессами, так как радионуклиды, вышедшие из АЗ реактора, в результате конвективного переноса попадают в более холодные зоны и оседают на аэрозолях. Интегральная функция осаждения для цезия представлена на рис. 4. Остальные летучие вещества оседают на внутреннюю поверхность ЗО аналогичным образом, при этом лишь учитывается величина первичной утечки активности из АЗ. В настоящее время для слаболетучих веществ из-за высоких температур плавления и кипения экспериментальных результатов о скоростях осаждения не

имеется, поэтому предполагают, что их осаждение происходит с такой же скоростью, как у цезия.

Эффективность конденсации радионуклидов может существенно увеличиваться за счет увеличения поверхности капелек аэрозолей, образующихся в результате работы спринклерной системы в объеме ЗО. Использование спринклерной системы для улавливания активности может уменьшить выброс в окружающую среду в несколько раз, характеризуемый постоянной выведения радионуклидов спринклерной системой. Значения этих параметров для количественной оценки выброса в окружающую среду приведены в табл. 2.

### Разработка сценариев постулируемых аварий

Оценки выбросов рассчитывались для радиационных характеристик облученного топлива с обогащением 3,6 и 4,4 % и компанией реактора 3 года с учетом параметров систем локализации аварии реакторов ВВЭР-440 и ВВЭР-1000, приведенных в табл. 2, и при выходе йода в форме метилйода не более нескольких процентов по отношению ко всем остальным формам йода (при проведении тренировок и учений концерном «Росэнергоатом» обычно принимается 5 %). Для разработки сценариев типовых аварий 4–7 уровня шкалы INES постулируются следующие события [7].

Исходное событие для возникновения постулированных запроектных аварий принимается таким же, как и для максимальной проектной аварии АЭС: быстрая потеря теплоносителя в результате мгновенного разрыва трубопровода первого контура максимального диаметра (Ду 500 и Ду 850 для ВВЭР-440 и ВВЭР-1000 соответственно). Давление в первом контуре реактора при этом упадет, и по сигналу давления сработает аварийная защита реактора. Через 3–5 с после снижения давления в контуре срабатывает пассивная система аварийного охлаждения для снятия остаточного тепловыделения с подачей воды из гидроаккумулирующих емкостей. Однако в отличие от проектного развития аварий, постулируется временная задержка последующего включения насосов активного аварийного охлаждения АЗ.

Для первой постулированной аварии эта задержка принимается как несколько минут. Это приводит к разгерметизации твэлов (температура АЗ превысит 800 °С) и выходу активности из-под оболочек твэлов в гермозону или ЗО (рис. 2). При аварии выход из-под оболочек твэлов при их разгерметизации принимался равным 100 % для ИРГ и галогенов, 30 % – для радионуклидов цезия и не более 1 % – для малолетучих ра-

Таблица 2

#### Параметры реакторов ВВЭР-440 и ВВЭР-1000 для оценки выброса радиоактивных веществ в атмосферу

№ п/п	Параметр	ВВЭР-440	ВВЭР-1000
1	Проектная скорость утечки воздуха из герметичных помещений, % объема-сут <sup>-1</sup>	1	0,3
2	Проектная постоянная осаждения аэрозолей, с <sup>-1</sup>	4,1×10 <sup>-4</sup>	2,2×10 <sup>-4</sup>
3	Проектная постоянная выведения аэрозолей спринклерной системой, с <sup>-1</sup>	3,5×10 <sup>-4</sup>	9,6×10 <sup>-3</sup>
4	Проектная постоянная осаждения молекулярного йода, с <sup>-1</sup>	4,1×10 <sup>-4</sup>	2,2×10 <sup>-4</sup>
5	Проектная постоянная выведения молекулярного йода спринклерной системой, с <sup>-1</sup>	4,7×10 <sup>-3</sup>	4,7×10 <sup>-3</sup>
6	Проектная постоянная осаждения иодистого метила, с <sup>-1</sup>	0,0	0,0
7	Проектная постоянная выведения иодистого метила спринклерной системой, с <sup>-1</sup>	1,5×10 <sup>-5</sup>	(5–20)×10 <sup>-7</sup>

дионуклидов. Спринклерная система не работает из-за полного обесточивания АЭС. Однако процесс перегрева топлива в данной постулированной аварии приостанавливается включением через несколько минут насосов низкого давления, подающих воду в АЗ. Выход активности в атмосферу из-за имеющихся технологических конструкций ЗО или гермозоны консервативно составлял при расчетах выброса РВ в атмосферу до 3 % для ВВЭР-1000 и 10 % для ВВЭР-440 в сутки. Таким образом, состояние первой постулированной запроектной аварии реактора типа ВВЭР характеризуется разгерметизацией оболочек всех твэлов в течение первых минут после разрыва трубопровода. Рассмотренную запроектную аварию по шкале INES можно отнести к уровню 4, а высота выброса РВ принимается равной средней геометрической высоте здания реакторной установки, т.е. 50 м.

Следующая рассматриваемая постулированная авария (5 уровень) протекает аналогично предыдущей за исключением того, что время задержки включения насосов аварийного охлаждения АЗ увеличивается до 15–20 мин для ВВЭР-440 и 60 мин для ВВЭР-1000. Спринклерная система из-за полного обесточивания АЭС и кратковременной задержки подачи аварийного электропитания от автономных источников (дизель-генераторы, аккумуляторы и т.д.) не работает. Вследствие этого произойдет разгерметизация твэлов, перегрев и частичное оплавление топлива, которое приостанавливается включением насосов низкого давления, подающих воду в АЗ. На этом этапе аварии из АЗ выйдут газообразные и летучие продукты деления в зависимости от температуры и количества оплавленных твэлов.

Оценки показывают, что при средней температуре АЗ 1200 °С в результате неравномерности выделения энергии более 50 % твэлов будут иметь температуру до 1400 °С. Такой нагрев АЗ соответствует повышенному выходу ИРГ, йода и цезия, в целом составляющего око-

ло 10 % полного содержания их в АЗ (рис. 1). При такой средней температуре АЗ может оплавиться около 1 % наиболее энергонапряженных твэлов.

В расчетах выхода РВ в атмосферу принималось, что в гермозону или ЗО реактора выходит активность, накопившаяся под оболочками твэлов, 10 % газообразных и летучих продуктов деления от их содержания в АЗ, и консервативно оценивалось, что около 2 % твэлов оплавится в АЗ. Выходы радионуклидов из расплавленного топлива принимались для первого часа после аварии до взаимодействия расплавленной АЗ с бетоном шахты реактора в соответствии с табл. 1. Спринклерная система в течение всей аварии не работает.

Высота выброса РВ принимается равной средней геометрической высоте здания реакторной установки, т.е. 50 м.

Третья постулированная авария (6 уровень) отличается от предыдущих тем, что вводится еще один дополнительный отказ: на длительное время невключение насосов аварийного охлаждения АЗ.

В результате быстрого истечения теплоносителя средняя температура топлива АЗ возрастает до 1200 °С примерно через 15–20 мин у ВВЭР-440 и 50–60 мин у ВВЭР-1000, а у наиболее энергонапряженных твэлов – до 2400–2600 °С, т.е. температуры плавления топлива. Дальнейшее повышение температуры за счет тепловыделения топлива приводит к полному его расплаву, разрушению корпуса реактора примерно через 2 часа и взаимодействию расплава топлива с бетоном шахты реактора.

Для такого развития аварии выходы радионуклидов из расплавленного топлива приведены в табл. 1. Все РВ поступают в гермозону или ЗО и постепенно выходят в атмосферу через технологические неплотности конструкции АЭС без разрушения барьеров, локализуя активность. Эта авария по шкале INES может быть отнесена к 6 уровню при высоте выброса РВ в ат-

Таблица 3

**Характеристики выброса радионуклидов при третьей постулированной аварии на АЭС с реактором ВВЭР-440 (проект В = 213) и ВВЭР-1000 в зависимости от времени, Бк\***

Радионуклид	Содержание в АЗ		Выход из АЗ в гермозону или защитную оболочку		Выброс в атмосферу за время ..., с							
					ВВЭР – 440				ВВЭР – 1000			
	ВВЭР-440	ВВЭР-1000	ВВЭР-440	ВВЭР-1000	3,6+3	2,2+4	4,3+4	8,6+4	3,6+3	2,2+4	4,3+4	8,6+4
Kr-85m	2,9+17	6,7+17	2,9+17	6,7+17	1,1+15	4,5+15	6,3+15	7,4+15	7,8+14	3,3+15	4,6+15	5,3+15
Kr-87	5,9+18	1,4+18	5,9+18	1,4+18	1,8+16	4,1+16	4,3+16	4,3+16	1,4+15	3,1+15	3,2+15	3,2+15
Kr-88	8,5+18	2,0+18	8,5+18	2,0+18	3,1+16	9,8+16	1,3+17	1,4+17	2,3+15	7,2+15	9,8+15	1,0+16
Xe-133	2,6+18	6,3+18	2,6+18	6,3+18	1,9+16	5,7+16	1,1+17	2,3+17	1,4+16	4,3+16	8,7+16	1,8+17
Xe-135	7,8+18	1,4+18	7,8+18	1,4+18	2,9+16	1,5+17	2,4+17	3,4+17	1,6+15	8,5+15	1,4+16	1,9+16
Xe-138	1,4+18	5,6+18	1,4+18	5,6+18	1,8+15	1,9+15	1,9+15	1,9+15	2,3+15	2,4+15	2,4+15	2,4+15
I-131	1,3+18	3,2+18	7,8+17	1,9+18	1,7+15	3,6+15	3,7+15	3,8+15	1,7+15	4,6+15	6,8+15	8,1+15
I-132	1,9+18	4,4+18	1,1+18	2,6+18	2,1+15	4,3+15	4,3+15	4,3+15	2,0+15	5,2+15	5,3+15	5,4+15
I-133	2,6+18	6,3+18	1,6+18	3,8+18	3,2+15	7,0+15	7,3+15	7,4+15	3,2+15	1,0+16	1,3+16	1,4+16
I-134	2,8+18	6,7+18	1,7+18	4,0+18	2,6+15	4,9+15	4,9+15	4,9+15	2,5+15	5,3+15	5,3+15	5,3+15
I-135	2,5+18	5,9+18	1,5+18	3,5+18	3,0+15	6,4+15	6,6+15	6,6+15	2,6+15	8,9+15	9,9+15	1,0+16
Ru-103	2,0+18	4,8+18	5,1+15	1,2+16	1,1+13	1,2+14	1,2+14	1,2+14	1,0+13	1,7+14	1,7+14	1,7+14
Ru-106	7,0+17	1,7+18	1,8+15	4,3+15	3,9+12	4,2+13	4,2+13	4,2+13	3,7+12	5,8+13	5,8+13	5,8+13
Cs-134	1,9+17	5,2+17	1,1+17	3,1+17	2,4+14	5,3+14	5,3+14	5,3+14	2,7+14	8,1+14	8,2+14	8,2+14
Cs-137	1,4+17	3,3+17	8,4+16	2,0+17	1,8+14	3,9+14	3,9+14	3,9+14	1,7+14	5,2+14	5,2+14	5,2+14
Ce-144	1,6+18	3,7+18	4,0+15	9,6+15	8,7+12	7,6+13	7,6+13	7,6+13	8,3+12	9,9+13	9,9+13	9,9+13
La-140	2,1+18	5,6+18	5,3+15	1,4+16	1,1+13	5,8+14	5,8+14	5,8+14	1,2+13	1,5+14	1,5+14	1,5+14
Sr-90	1,1+17	2,4+17	5,5+15	1,2+16	1,2+13	9,0+13	9,0+13	9,0+13	4,7+12	1,0+14	1,0+14	1,0+14

Примечание: Обозначение типа 2,9+17 означает 2,9×10<sup>17</sup>

мосфере 50 м. Следует заметить, при включении одной спринклерной установки, не имеющей ионообменных фильтров водоочистки от йода, радиоактивный йод, уловленный каплями спринклерной воды при ее многократном повторном использовании, вновь выделяется в воздух гермозоны или ЗО и выбрасывается в течение продолжительного (30–40 сут) времени в атмосферу. Кроме того, расчеты выбросов сделаны консервативно, т.к. не учитывалась задержка йода и аэрозольных радионуклидов при прохождении через барботажные тарелки барботажно-вакуумной системы, заполненные водой.

Для постулированных аварий на АЭС с реактором ВВЭР-440 (проект В-213) может наблюдаться в несколько раз большая, чем 10 % в сутки, утечка из гермообъема, которая для разных энергоблоков В-213 Кольской АЭС фактически составляет от 18 до 180 % в сутки. Поэтому величина выброса может измениться с учетом коэффициента, равного отношению скорости утечки, принятой в расчетах, к скорости утечки, реально наблюдаемой на конкретном энергоблоке. Для реакторов типа ВВЭР-440 (проекты В-230, В-179) в качестве исходного события принималась малая течь из первого контура через сечение с эквивалентным диаметром  $32 < \text{Ду} < 200$  с отказом аварийной подпитки на заданное время. Такое сочетание событий на АЭС приводит к последствиям, описанным выше для трех постулированных аварий, т.е. происходит разгерметизация твэлов, перегрев и плавление топлива.

Однако в этих проектах АЭС конструктивно имеют гермозону со сбросом давления через предохранительные клапаны, поэтому во время развития аварии из-за избыточного давления в гермозоне периодически открывается сбросочный клапан давления, что приводит к быстрому удалению РВ из воздуха гермозоны (100 % объема за 3–5 ч).

Для реактора ВВЭР-440 (проекты В-320, В-179) предполагается, что в результате процессов осаждения работает одна спринклерная установка и осуществляются процессы осаждения радионуклидов внутри гермозоны АЭС, в результате чего происходит ослабление выброса летучих продуктов деления топлива и аэрозолей.

Как другое наиболее тяжелое событие развития аварийной ситуации обычно рассматривается полная потеря электроснабжения в течение заданного, может быть, достаточно длительного интервала времени при невозможности использования автономных источников питания (дизель-генераторов). При этом идут те же процессы разгерметизации твэлов, перегрева и плавления топлива, что и при мгновенном разрыве трубопровода, только шкала времени выхода активности в ЗО или гермозону другая, так как полная потеря теплоносителя происходит за время 1,5–2 ч. Поэтому выход активности в ЗО начинается позднее, чем при аварии в случае потери теплоносителя, и, следовательно, появляется возможность получить дополнительное время для проведения мероприятий по защите населения. Задержка по времени наблюдается также при малой (разрыв трубопроводов Ду 30, 50, 70) или средней (разрыв трубопроводов Ду 100, 130, 180, 300) течи первого

контура при наложении отказов систем, принятых для указанных постулированных аварий. При введении оператором АЭС соответствующих развития аварии мер по управлению аварией, связанных с АЗ или системой локализации активности, выбросы РВ в атмосферу могут быть значительно меньше.

В результате внешнего воздействия на АЭС (например, стихийные бедствия) может произойти полное или частичное разрушение зданий и ограждающих конструкций АЭС, полное нарушение электроснабжения, потеря теплоносителя, разогрев и плавление топлива, разрушение АЗ и проплавление корпуса реактора, выход из строя всех технических систем безопасности и т.д.

При внешнем воздействии постулируются следующие возможные наиболее тяжелые аварийные ситуации:

- полный отказ электроснабжения АЭС, в т.ч. и резервированных автономных источников питания;
- частичное разрушение ЗО и мгновенный разрыв главного циркуляционного контура с одновременным отказом систем аварийного охлаждения АЗ и локализации аварии.

Поэтому в качестве исходного события принимается мгновенный разрыв главного циркуляционного контура и выход из строя системы аварийного охлаждения АЗ и других систем безопасности, а негерметичность ЗО характеризуется отверстием с эквивалентным сечением не менее  $3 \text{ м}^2$  (радиус отверстия разрушения не менее 1 м), что приводит при развитии аварии на АЭС к снижению давления внутри оболочки до атмосферного за короткое время. Тогда развитие аварийных процессов будет происходить аналогично постулированной аварии с полным расплавлением топлива, отличие состоит лишь в том, что выход РВ в атмосферу происходит без задержки в разгерметизированных помещениях АЭС, а величина выброса РВ может уменьшаться за счет сорбции на стенках помещений и обломках ограждающих конструкций (за исключением ИРТ). Из рис. 3 видно, что основная часть активности поступает из расплава топлива в атмосферу за 1–2 ч после начала аварии, в последующее время идет медленный процесс испарения продуктов деления с поверхности расплавленного топлива и незначительные поступления РВ в атмосферу. Выбросы РВ в атмосферу при таком развитии процессов представлены самые большие, а сама авария с разрушением АЭС относится к 7 уровню по шкале INES.

### Заключение

Приведенный методический аппарат оценки выбросов РВ в окружающую среду может быть использован для планирования необходимых мероприятий по защите населения и разработки необходимых сценариев для проведения учений и тренировок в случае аварии на АЭС с реакторами ВВЭР. Следует заметить, что используемые исходные данные, естественно, могут варьировать и изменяться в зависимости от введения новых элементов конструкции и систем защиты самой АЭС, локализации активности, введения дополнительных технических средств охлаждения АЗ и т.д.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Rasmussen N.C. Reactor Safety Study. An Assessment Of Accident Risks In US Commercial NPP. WASH-1400, (NUREG 75/014). US Regulatory Commission: October 1975, 142 pp.
2. Витоль С.А. Выход радиоактивных материалов из расплава активной зоны при тяжелой аварии АЭС. – СПб.: Автореф. дисс. канд. тех. наук. 2007. 23 с.
3. Международная шкала ядерных событий (ИНЕС). Руководство для пользователей (IAEA-INES-2001). – Вена: МАГАТЭ. 2001. 235 с.
4. Васильев Ю.С., Жданов В.С., Колодешников А.А. и соавт. Исследования процессов, сопровождающих тяжелые аварии энергетических реакторов с плавлением активной зоны. Отчет о НИР ИАЭ НЯЦ РК. Гос. Инв. № 0207РК911. 2006. 92 с.
5. Филиппов А.С., Дробышевский Н.И, Киселев А.Е. и соавт. Сократ/hefest: модели взаимодействия расплава активной зоны ВВЭР с конструкциями реактора при тяжелой аварии

// Известия Академии наук РФ. Серия Энергетика. 2010. № 3. С. 4–24.

6. Букринский А.М. Детермистское нормирование и вероятностное ориентирование // Ядерная и радиационная безопасность. 2013. № 1(67). С. 3–6.
7. Accident Source Terms for Lisch-Water Nuclear Power Plants L. Soffer, S. B. Burson, C. M. Ferrell et al. NUREG-1465 Division of Systems Technology Office of Nuclear Regulatory Research U.S. Nuclear Regulatory Commission. 1995. 30 pp.

**Для цитирования:** Галушкин Б.А., Горбунов С.В., Ключков В.Н., Рубцов В.И., Молоканов А.А. Методический аппарат для разработки типовых сценариев развития запроектных аварий на АЭС с реакторами ВВЭР при планировании и проведении защитных мероприятий для населения // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 6. С. 27–33.

DOI: 10.12737/article\_5c0c15499e8d84.42337847

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 6. P. 27–33

Radiation Safety

DOI: 10.12737/article\_5c0c15499e8d84.42337847

**Methodical Apparatus for the Development of Typical Scenarios of Beyond Design Basis Accidents with VVER Reactors in the Planning and Implementation of Protective Measures for the Population**

**B.A. Galushkin<sup>1</sup>, S.V. Gorbunov<sup>2</sup>, V.N. Klochkov<sup>1</sup>, V.I. Rubtsov<sup>1</sup>, A.A. Molokanov<sup>1</sup>**

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: bag1350@mail.ru;  
 2. All-Russian Research Institute of Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergency and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Moscow, Russia

B.A. Galushkin – Leading Researcher, Dr. Sci. Tech.; S.V. Gorbunov – Chief Researcher, Dr. Sci. Tech.; V.N. Klochkov – Leading Researcher, Dr. Sci. Tech.; V.I. Rubtsov – Head of Lab., Dr. Sci. Tech.; A.A. Molokanov – Leading Researcher, PhD Tech.

**Abstract**

**Purpose:** To develop a simple methodological apparatus for constructing typical scenarios of accidents and estimate of emissions of radioactive substances from nuclear power plants with VVER reactors in the planning and implementation of protective measures for the population.

**Material and methods:** To build the model of release of radionuclides into the environment in case of an accident used literary experimental data of outputs of the radioactive substances from the fuel when it is heating and melting, the destruction of the fuel rod cladding, the use of technical means retention of radioactive substances in the containment of the reactor and their behaviour in the containment (sedimentation, sorption, etc.).

**Results:** Mathematical apparatus has been developed to quantify the magnitude of emissions of radioactive substances at nuclear power plants with VVER reactors depending on the time for dose-forming radionuclides in the instantaneous rupture of cooling pipelines in the presence of additional failure of NPP safety systems. The amount of emission of each deterministic of an accident correspond to the level 4 to 7 of the INES scale. Radionuclide release into the environment was calculated in the following physical and chemical processes: heating and melting of fuel, depressurization of fuel rod claddings, peculiarities of the behavior of radionuclides in the containment shell (deposition, etc.) and operation of technical means to ensure radiation safety, structural leakages of the buildings. As an example, the assessment of the release of radionuclides into the environment depending on the time for level 5 of the INES accident scale is given.

**Conclusion:** Methodical apparatus can be used in the construction of typical scenarios for the development of basis accidents and assessment of radioactive emissions at nuclear power plants with VVER reactors in the planning and implementation of protective measures for the population and emergency exercises and training.

**Key words:** radiation accidents, radionuclides, VVER reactors, scenarios, nuclear fuel element, temperature, melting, emission

**REFERENCES**

1. Rasmussen NC. Reactor Safety Study. An Assessment of Accident Risks in US Commercial NPP. WASH-1400, (NUREG 75/014). US Regulatory Commission: October 1975. 142 p.
2. Vitol SA. Yield of radioactive materials from the melt of the core in a severe accident of the nuclear power plant. - SPb.: Autoref. Ph.D. 2007. 23 p. (Russian.)
3. International nuclear event scale (INES), User's Guide (IAEA-INES-2001). Vienna: IAEA. 2001. 235 pp.
4. Vasiliev Yu, Zhdanov V, Kolodeshnikov A, et al. Studies of the processes that accompany severe accidents of the nuclear power reactors. Research report IAE, State. Inv. № 0207RK911. 2006. 92 p. (Russian.)
5. Filippov A, Drobyshevsky N, Kiselev A, et al. Socrates/hefest: model of interaction of a melt of the active zone of VVER designs the reactor in a severe accident. Proc. Acad. Sci., series energy. 2010;(3):4-24. (Russian.)

6. Bukrinskiy A. Deterministic regulation and probabilistic of orientation. Nuclear and Radiation Safety. 2013;1(67):3-6. (Russian.)
7. Soffer L, Burson SB, Ferrell CM, et al. Accident Source Terms for Lisch-Water Nuclear Power Plants NUREG-1465 Division of Systems Technology Office of Nuclear Regulatory Research U.S. Nuclear Regulatory Commission. 1995. 30 p.

**For citation:** Galushkin BA, Gorbunov SV, Klochkov VN, Rubtsov VI, Molokanov AA. Methodical Apparatus for the Development of Typical Scenarios of Beyond Design Basis Accidents with VVER Reactors in the Planning and Implementation of Protective Measures for the Population. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(6):27-33. Russian.

DOI: 10.12737/article\_5c0c15499e8d84.42337847

**И.Л. Шафранский, А.Р. Туков, А.П. Бирюков, И.В. Сидорин, Л.А. Потапова, О.Н. Прохорова, А.М. Лягинская, В.Ю. Соловьев, Л.А. Ильин, Ю.Д. Удалов**

## **ОЦЕНКА ИЗБЫТОЧНОГО ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ – УЧАСТНИКОВ ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: atukov40@mail.ru

И.Л. Шафранский – с.н.с., к.м.н.; А.Р. Туков – зав. лаб., к.м.н.; А.П. Бирюков – зав. отд., д.м.н., проф.; И.В. Сидорин – с.н.с., к.ф.-м.н.; Л.А. Потапова – с.н.с., к.м.н.; О.Н. Прохорова – инженер-исследователь; Ю.Д. Удалов – к.м.н., врач высшей категории, зам. ген. директора; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН; А.М. Лягинская – д.б.н., проф.; В.Ю. Соловьев – д.б.н., к.т.н., зав. лаб.

### **Реферат**

**Цель:** Оценка избыточного относительного риска на базе материалов по заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) работников атомной промышленности – ликвидаторов аварии на ЧАЭС, а также части работников, работавших или продолжающих работать с источниками ионизирующего излучения.

**Материал и методы:** В работе использованы данные информационной базы Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Были использованы методы когортного анализа накопленной заболеваемости ЗНО, реализованные на базе пуассоновской регрессии и регрессии Кокса. Оценки ERR (Excess Relative Risk) на 1 Зв были рассчитаны как по традиционной схеме с использованием модуля AMFIT, так и по модифицированной формуле, предложенной Paretzke.

**Результаты:** Показано, что в ряде случаев оценки для рисков, полученных по модифицированной формуле, более реалистичны, в других случаях обе оценки имеют близкие значения. Показано, что использование суммарной дозы облучения дает более валидные оценки риска.

**Выводы:** Анализ заболеваемости солидными новообразованиями в когорте ликвидаторов показал:

1. На интервале доз менее 200 мЗв точечные оценки относительного риска, полученные по материалам Чернобыльского регистра, свидетельствуют о статистически незначимой связи риск – доза внешнего облучения.
2. В диапазоне малых доз для оценки рисков авторы предлагают использовать подход на основе модифицированной пуассоновской регрессии, свободной от специфики контроля.
3. Большей достоверностью дозового ответа характеризуются риски, полученные с использованием суммы доз профессионального облучения и доз, полученных ликвидаторами при работе в 30-км зоне.
4. Актуальной остаётся проблема расчёта риска возникновения радиационно-обусловленных заболеваний с использованием суммарной дозы, полученной человеком от всех видов облучения.

**Ключевые слова:** радиационный риск, злокачественные новообразования, дозы различных видов облучения, суммарная доза, авария на Чернобыльской АЭС, ликвидаторы

Поступила: 19.09.2017. Принята к публикации: 01.11.2018

### **Введение**

Чем дальше уходят в историю события апреля 1986 г., тем ценнее становится материал наблюдения за здоровьем лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Использование накопленной за этот период информации позволяет расширить наше понимание влияния малых доз радиации на здоровье ликвидаторов, и в первую очередь, на возникновение радиационно-индуцированных заболеваний, а также оценить динамику риска во времени.

К настоящему времени накоплен значительный фактический статистический материал по оценке рисков от внешнего облучения вообще. Существенный вклад в эту область исследования был внесен данными наблюдения за когортой лиц, пострадавших при атомной бомбардировке городов Хиросимы и Нагасаки, которые подверглись острому гамма-нейтронному облучению (когорта LSS).

Материалы исследования заболеваемости злокачественными новообразованиями в когорте LSS, анализ данных радиационных рисков, рассчитанных на основе материалов регистра ликвидаторов аварии на ЧАЭС, указывают, что оценка приращения относительного риска на 1 Зв не может быть предложена единой для всего дозового диапазона, поскольку не одинаковы приращения риска в дозовых интервалах [1–4]. Более

того, можно предположить, что тенденция изменения относительного риска (ОР) в диапазоне доз до 200 мЗв вообще не подчиняется никакой дозовой зависимости.

За годы, прошедшие с момента аварии на ЧАЭС, накоплено большое количество данных о заболеваемости и смертности среди ликвидаторов аварии. Значительная их часть собрана в Национальном радиационном эпидемиологическом регистре (НРЭР). Эти данные прошли неоднократную статистическую обработку, в результате чего были сделаны соответствующие выводы о характере рисков для этой когорты. Тем не менее, по прошествии уже более 30 лет после аварии представляет интерес оценка рисков заболеваемости для различных возрастных страт в динамике, изменение рисков на протяжении большого промежутка времени, определение влияния не только дозы внешнего облучения, полученной при ликвидации аварии, но также выявление воздействия профессиональных доз в совокупности с внешним аварийным облучением.

Большой интерес представляет не только собственно оценка риска по определенной группе заболеваний, но также динамика изменений риска по мере увеличения дозы. Наибольшей неопределенностью характеризуются риски в диапазоне малых доз, где часто имеет место некоторый пороговый уровень дозы или даже картина гормезиса. Регрессия Кокса более адекватно по сравнению с линейной регрессией позволяет учесть

эту особенность, поскольку в этом случае исследователь имеет дело не с группированными так или иначе по воле автора данными, а с исходными первичными наблюдениями [5]. Фракционирование диапазона в интервале малых доз, которое, хотя и имеет ряд недостатков, но достаточно объективно отражает поведение рисков в условиях низкодозового облучения [1, 6]. Динамика изменения рисков в пределах 200 мЗв ставит под сомнение линейную беспороговую модель. Так, анализ заболеваемости жителей Рамзара (северный Иран), проживающих в домах с повышенным естественным радиационным фоном с диапазоном доз 1–131 мЗв/год продемонстрировал снижение частоты сердечных и онкологических заболеваний по сравнению с остальным населением Ирана [7]. Позитивный эффект гормезиса часто объясняют усилением антиоксидантной защиты, репаративного потенциала в отношении повреждений ДНК, активацией иммунных функций, апоптозом дефектных клеток [8].

За пределами диапазона малых доз значения рисков могут также сильно колебаться, значительно отклоняясь от линейной и пуассоновской регрессий. Часто наблюдается картина достижения рисками какого-то пикового значения в определенном дозовом интервале, после чего они резко снижаются, иногда ниже уровня фона [9]. Подобная картина может быть обусловлена «выбраковкой» «слабых» организмов на уровнях более низких доз. В результате снижается неоднородность популяции, сопряженная с полученной дозой. Кроме того, в случае оценки рисков смерти необходимо учитывать влияние конкурирующих рисков, которые могут усиливаться пропорционально полученной дозе и уменьшать риски по анализируемой причине смертности. В случае пожилых лиц существует вероятность, что риск заболевания уже осуществился до момента воздействия изучаемого фактора. При анализе заболеваемости необходимо помнить, что смертность от другой причины не дает реализоваться риску по заболеваемости от данной причины. Было бы рационально рассматривать процесс здоровье – болезнь – смерть как марковский процесс, и правильно рассматривать эту цепочку как единый процесс вероятностных переходов из одного состояния в другое [10].

### Материал и методы

С 1987 г. в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России функционирует Отраслевой регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ОРЧ). В нем хранятся данные здоровья ликвидаторов, дозиметрического контроля, которые включают в себя дозовую нагрузку, полученную во время работы на ЧАЭС, и данные профессионального облучения. По результатам медицинского контроля, который включает ежегодные медицинские осмотры, производится обновление данных follow up периода, на их основе ежегодно пересчитываются радиационные риски по основным нозологиям. В первую очередь, интерес представляют риски заболевания радиационно-индуцированными болезнями.

В группу методов анализа риска включены алгоритмы регрессионного анализа, включающие анализ стратифицированных данных и анализ данных типа времени жизни, позволяющий учитывать тонкую структуру данных, т.е. индивидуальные записи.

Сопоставление этих результатов с оценками 10–15-летней давности расширяют наши знания о механизмах формирования радиационного риска.

В период наблюдения часть ликвидаторов продолжала трудиться на рабочих местах, связанных с радиационным воздействием. В настоящее время назрела необходимость совместного учета разных видов облучения. Дозы профессионального внешнего облучения имеет примерно четверть чернобыльской когорты, на данный момент данные собраны для 1300 человек.

Для сравнительной оценки риска когорты ликвидаторов разделена на 2 группы. Первая включает лиц, получивших только дозу внешнего облучения при ликвидации аварии на ЧАЭС, вторая – группа лиц численностью 1300 человек, имеющих и дозу профессионального внешнего облучения.

Структура представленных в статье материалов отвечает требованиям когортного анализа данных наблюдений за заболеваемостью лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, с целью оценки, в первую очередь, риска развития дополнительных ЗНО от воздействия внешнего гамма-облучения.

В анализ включены данные о ликвидаторах последствий аварии на ЧАЭС 1986–1987 гг. работы. Аргумент такого выбора – максимальная возрастная однородность по дозовым группам этой когорты (средний возраст мужчин на дату въезда в 30-км зону – 35,8 лет).

Структура ликвидаторов по возрастным группам на время первого посещения 30-км зоны следующая: до 29 лет – 27,2 %; 30–39 лет – 42,7 %; 40–49 лет – 21,9 %; 50–59 лет – 7,8 %; 60 лет и старше – 0,5 %.

Данные были стратифицированы по дозе внешнего облучения (ДВО). Дозы облучения у контингента лиц, включённых в ОРЧ, были измерены инструментально. Границы страт определялись путем варьирования дозовых интервалов с целью получить страты, максимально близкие по числу человеко-лет наблюдений.

Изучение формирования доз ионизирующего излучения при различных сценариях облучения, а также совершенствование методик их расчета, оценки риска возникновения радиационно-индуцированных заболеваний представляют собой важную задачу. Наиболее актуальным является изучение влияния суммы отдельных компонент дозовых нагрузок на человека при проведении радиационно-эпидемиологического анализа.

В настоящее время, в связи с тем, что ни один медико-дозиметрический регистр не соответствует требованиям директивных документов (НРБ/99–2009, Федеральный закон «О радиационной безопасности населения» (с изменениями на 19 июля 2011 г.), требующих суммарной дозы облучения от всех видов облучения для оценки риска), отсутствует возможность проведения корректных исследований по оценке риска возникновения радиационно-индуцированных заболе-

ваний при малых дозах облучения на базах существующих регистров как в стране, так и за рубежом.

На данном этапе работы проведена оценка риска развития ЗНО работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом», принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с учётом доз, полученных только при работе в 30-км зоне, а также суммы этой дозы и дозы, полученной при профессиональной деятельности.

Суть методики состоит в том, что кумулятивные дозы профессионального облучения распределены с учетом лет работы в отрасли путем деления на число лет, что приводит к ежегодным показателям дозовых нагрузок. Таким образом, на каждый цикл исследования для ликвидатора рассчитывалась текущая кумулятивная доза внешнего облучения.

Таким образом, впервые в контексте анализа радиационного риска для ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников атомной промышленности России, включена суммарная доза облучения от двух видов облучения.

По просьбе ФМБА России концерн «Росэнергоатом» предоставил ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России данные о дозах профессионального облучения работников основного производства 10 АЭС, состоящих на индивидуальном дозиметрическом контроле (ИДК), участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В разработку включены данные о дозах профессионального облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников Балаковской, Белоярской, Билибинской, Калининской, Кольской, Курской, Ленинградской, Нововоронежской, Ростовской и Смоленской АЭС.

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

Дозы профессионального облучения были представлены по годам работы с радиоактивными веществами (РВ) и источниками ионизирующего излучения (ИИИ) от начала работы на АЭС, предприятиях, организациях Госкорпорации «Росатом» по 2013 г. Рассчитаны годовые дозы профессионального облучения, которые были привязаны к участникам ликвидации аварии, включённых в Отраслевой регистр.

Данные о дозах внешнего облучения ликвидаторов различных годов пребывания в 30-км зоне ЧАЭС представлены в табл. 1.

Среди участников ликвидации последствий аварии мужчины составляют 84,7 %. Средний возраст ликвидаторов на 2013 г. составил у мужчин 61,5±0,1 года. Исследование проведено только для мужчин.

На рис. 1–3 представлена структура дозовых нагрузок внешнего облучения работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом», мужчин, участников ликвидации аварии на ЧАЭС.

Доля доз до 10 мЗв составляет 52 % в структуре доз внешнего облучения, полученных ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС, и 11 % – дозы свыше 50 мЗв.

Таблица 1

**Обеспеченность данными о дозах внешнего облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**

Годы въезда	Кол-во ликвидаторов	Из них есть данные о дозах		Среднее значение, мЗв
		Число лиц	Доля, %	
1986–1990	20678	13420	64	55,2
1986	12122	7537	62	68,5
1987	5530	3748	67	29,0
1988	1950	1426	73	23,7
1989	834	605	72	14,4
1990	242	104	64	12,7

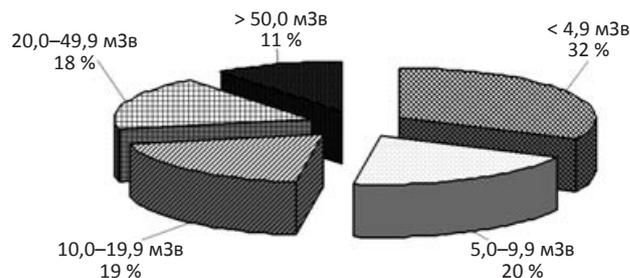


Рис. 1. Структура доз внешнего облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, полученных при работе в 30-км зоне (мужчины)

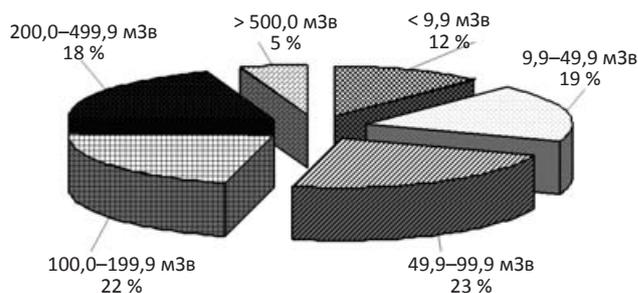


Рис. 2. Структура доз внешнего профессионального облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (мужчины)

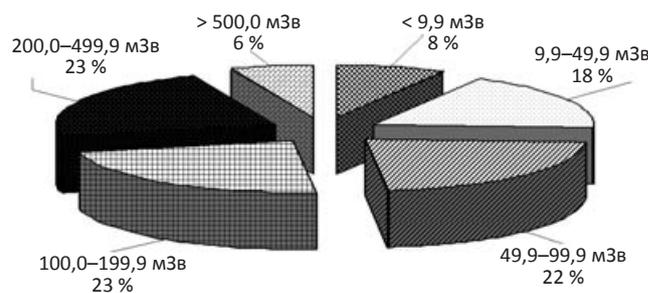


Рис. 3. Структура суммарных доз внешнего облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, полученных при профессиональной работе и работе в 30-км зоне (мужчины)

В структуре доз внешнего облучения ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, полученных в условиях профессиональной деятельности, дозы до 100 мЗв составили 54 %, дозы 500 мЗв и выше – 5 %.

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

Таблица 2

**Распределение доз облучения ликвидаторов в зависимости от места работы, мЗв**

Место получения дозы	Средняя доза	Минимальная доза	Максимальная доза
ЧАЭС	55,2	0,1	1478,5
АЭС и другие предприятия Госкорпорации «Росатом»	188,8	0,1	1832,4
Взвешенная сумма доз	133,4	0,2	1985,6

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

Дозы внешнего облучения, полученные ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС при работе в 30-км зоне, составили 15,5 % от доз, полученных этими же лицами в процессе своей профессиональной деятельности.

Можно было бы предположить, что работники предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» с большей дозой профессионального облучения получают большие дозы и при работе по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Однако такая связь не подтвердилась, коэффициент корреляции между рядами этих доз равен 0,076.

Для оценок риска по группированным данным, объединенным в возрастные, дозовые и страты «возраст на момент заболевания», был использован пакет прикладных статистических программ EPICURE (модуль AMFIT), широко применяемый в современной радиационно-эпидемиологической практике, а также модуль, в котором реализована регрессия Кокса.

Программа AMFIT является признанным стандартом для проведения радиационно-эпидемиологических исследований. Оценки радиационного риска среди персонала предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» были выполнены с использованием этой программы. Модель избыточного относительного риска в общем виде представлена как:

$$\lambda_0 = \lambda_d \times (1 + \beta \times d), \tag{1}$$

где  $\lambda$  – показатель заболеваемости,  $\beta$  – избыточный относительный риск,  $d$  – доза внешнего облучения, стратифицированная по циклам исследования.

$$\lambda_0 = \exp\{c_0 + c_1 \times \ln(\text{age}/\text{age}_0) + c_2 \times \ln^2(\text{age}/\text{age}_0)\}, \tag{2}$$

где  $\text{age}$  – возраст в текущей страте,  $c_0, c_1, c_2$  – константы.

Функция правдоподобия строится исходя из предположения, что числа случаев заболевания являются независимыми пуассоновскими случайными величинами. Функция правдоподобия в общем виде имеет следующий вид:

$$L = \sum \{Y_i \times \ln(P_i \times \lambda_i) - P_i \times \lambda_i\}, \tag{3}$$

где  $Y_i$  – случаи заболеваний,  $P_i$  – человеко-годы.

Для расчетов по программе AMFIT выполнена группировка данных в виде специальной таблицы и написан специальный командный файл (скрипт), содержащий выполняемые команды.

Отсутствие в настоящее время дозиметрических данных по медицинскому и природному облучению персонала предприятий атомной промышленности России не позволяет провести такие исследования с хорошей статистической достоверностью. Тем не менее,

представляется полезным, как предварительный этап, проведение таких исследований в рамках отдельного анализа заболеваемости персонала предприятий и организаций атомной промышленности только с учётом данных по профессиональному и аварийному облучению. Несмотря на ограничения таких исследований, они позволят более корректно оценить эффект облучения и возможность применения моделей НКДАР ООН при пролонгированном облучении. Наиболее целесообразно проведение таких исследований на объединенной когорте лиц, получивших пролонгированное облучение на предприятиях и организациях Госкорпорации «Росатом».

Наряду с традиционной линейной пуассоновской регрессией, в которой для дозовой зависимости относительного риска (ОР) используется однопараметрическая функция, реализован подход с использованием регрессии Кокса. Метод этот более предпочтителен, когда стратификация данных вводит искажающие помехи. Также при анализе была использована двухпараметрическая модель функции риска [11]. В этом варианте модели пуассоновской регрессии заболеваемость в дозовой группе имеет вид:

$$\lambda_D = \lambda_0 \times \alpha (1 + \beta \times D), \tag{4}$$

где  $D$  – средняя доза в страте,  $\beta$  – ERR на 1 Зв,  $\lambda_0$  – заболеваемость в контрольной группе,  $\lambda_D$  – заболеваемость в дозовой группе,  $\alpha$  – параметр модели.

Для описания фоновой функции спонтанной заболеваемости предложена трёхпараметрическая функция.

В данной работе для целей анализа были определены четыре возрастные группы: менее 39 лет; 30–39 лет; 40–49 лет; 49 лет и более на момент первого посещения 30-км зоны ЧАЭС. Были определены риски для всего периода наблюдения (1986–2015 гг.), первой половины этого периода (1986–2000 гг.) и второй половины периода наблюдения (2001–2015 гг.).

Для определения динамики рисков по мере роста полученной дозы профессионального облучения были произведены точечные оценки относительных рисков. Для каждой страты подсчитывались человеко-годы до момента заболевания или окончания наблюдения, включающего в себя одно из трёх событий: 1) последний год, когда данный индивидуум был доступен наблюдению; 2) 2015 г., когда наблюдение заканчивалось над всей когортой; 3) год выбытия из-под наблюдения (смерти).

Для расчета риска методом пуассоновской регрессии была введена также стратификация по возрасту на момент заболевания.

Расчет добавочного относительного риска проводился методом пуассоновской регрессии с использованием программы AMFIT.

### Результаты и обсуждение

По данным подострого облучения когорты ликвидаторов 1986–1987 гг. получены результаты, подтверждающие нашу гипотезу, высказанную в предыдущем исследовании [2], что воздействие малых доз редко-ионизирующего излучения характеризуется тем, что первая дозовая страта имеет заметно заниженный риск, тогда как риск в остальных дозовых стратах, хотя и значительно выше, но не меняется с ростом дозы.

В табл. 3 представлены данные стратификации по дозам внешнего облучения, полученным при ликвидации последствий аварии на ЧАЭС когортой ликвидаторов 1986–1987 гг. работы. Относительные риски (ОР) рассчитаны для заболевания ликвидаторов всеми солидными злокачественными новообразованиями в каждой дозовой страте. За контроль взята заболеваемость в первой дозовой страте.

Таблица 3

#### Точечные относительные риски когорты ликвидаторов, данные 1986–2012 гг.

Дозовый интервал, мЗв	Доза, мЗв	Относительный риск
<5	2,32	1,00
5,1–15,0	8,68	1,11
15,1–40,0	24,67	1,20
40,1–100,0	66,64	1,19
100,1–170,0	129,0	1,05
>170,0	229,5	0,98

Как следует из табл. 3, имеет место прирост ОР в ещё малых по величине дозах. В дальнейшем до некоторого уровня доз (~200 мЗв) значения ОР стабилизируются в достаточно узком диапазоне. Именно этот подъём рисков при обсчете с помощью модуля AMFIT дает значительную величину ERR на 1 Зв.

Подобные результаты имели место и при анализе рисков на предыдущем этапе исследования (1986–2005 гг.) [2].

При использовании линейной модели (модуль AMFIT пакета EPICURE) в диапазоне малых доз за счет случайных флуктуаций относительного риска исследователь может получить даже завышенные оценки риска (ERR/Sv) по сравнению с оценками, полученными по дозовому интервалу выше 200 мЗв.

Таким образом, даже в отсутствие значимого изменения ОР с ростом дозы применение традиционной оценки  $OP = 1 + \beta \times D$  дает завышенное значение ERR на 1 Зв, если имеет место превышение контроля (без внутреннего роста риска по дозе). В этом заложен один из подводных камней традиционного подхода к оценке риска.

Стратифицированные данные были обработаны с помощью модуля AMFIT (табл. 4).

Таблица 4

#### Значения ERR/Sv для заболеваемости солидными ЗНО, рассчитанные по AMFIT. Когорты ликвидаторов 1986–2005 гг., 1986–2012 гг.

	Ликвидаторы follow up 1986–2005 гг.	Ликвидаторы follow up 1986–2012 гг.
ERR/Sv	0,99	0,32
ДИ	2,19–4,19	2,51–3,24

Оценки ERR на 1 Зв для ликвидаторов, полученные на основе исследования 1986–2005 гг., очень высоки, но по причине малой выборки не достоверны. Их содержание отражает именно наличие так называемого контроль-ассоциированного риска, и при переходе к подобным оценкам по всему 30-летнему периоду наблюдения можно наблюдать значительное снижение величины этого риска на интервале до 200 мЗв, что отражает замещение контроль-ассоциированного риска так называемым дозово-ассоциированным риском в данном случае.

Модифицированная модель предлагает еще более радикальные оценки снижения риска при использовании в модели регрессии параметра  $\alpha$  (формула 4), что соответствует принципу ухода от привязки к единичному контролю. Этот подход снижает контроль-ассоциированное содержание в оценке риска и увеличивает дозово-ассоциированную составляющую в коэффициенте риска.

Одно из главных следствий анализа приведенных выше оценок состоит в том, что в целом можно говорить об условной линейности функции риска относительно дозы в диапазоне до 200 мЗв. При этом условность, заложенная в AMFIT-оценках, иногда не согласуется с реальными данными, что приводит к получению явно завышенных оценок риска и, следовательно, не может быть признана адекватной.

Выход радиогенных солидных раков в когорте ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС только приближается к своему максимуму, по материалам же RERF выход радиогенных раков характеризуется пожизненным риском с максимумом реализации после 15–20 лет после облучения, т.е. заболеваемость злокачественными новообразованиями у этих лиц во многом реализована.

Как было отмечено выше, в настоящее время особую актуальность в анализе риска приобретают суммарные дозы облучения, полученные работниками как в Чернобыле, так и процессе своей основной работы. Впервые нами получены результаты по оценке риска облучения от совокупной дозы двух видов облучения. Однако на данный момент процесс сбора полной информации находится в самом начале.

В связи с тем, что доза накапливалась в течение профессиональной деятельности, мы сочли важным представить риски заболевания ЗНО за три периода наблюдения: 1989–1996, 1997–2004, 2005–2012 гг. Это естественным образом было обусловлено тем фактом,

что каждому дозовому диапазону до некоторой степени соответствует свой интервал follow up периода.

Результаты расчета оценок ERR/Sv, полученные по модели Кокса, представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Значения ERR/Sv для заболеваемости солидными ЗНО, рассчитанные по регрессии Кокса. Когорты ликвидаторов-профессионалов**

Цикл исследования	Средняя доза, мЗв	ERR/Sv
1989–1996	107,05	0,48
1997–2004	137,87	0,61
2005–2012	159,44	0,70
1989–2012	133,40	0,65

Таким образом, если малые дозы, полученные в результате работ по ликвидации аварии на ЧАЭС (для лиц, не получивших дозы профессионального облучения), практически не обуславливают повышенного риска в силу своей малости, то дозы профессионального облучения уже реально позволяют зафиксировать превышение заболеваемости над спонтанной.

Следует отметить, что фоновая возрастная заболеваемость аппроксимировалась экспоненциальной функцией возраста.

Опыт 30-летнего ведения Регистра значительно расширил наши представления о влиянии малых доз редко-ионизирующего излучения на формирование ЗНО. По всей видимости, углубление наших представлений лежит в области специальных механизменных моделей, связанных как с клеточной кинетикой, так и спецификой канцерогенеза как случайного популяционного процесса.

## Выводы

Анализ заболеваемости солидными новообразованиями в когорте ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показал:

1. На интервале доз менее 200 мЗв точечные оценки относительного риска, полученные по материалам Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на ЧАЭС, свидетельствуют о статистически недостоверной связи риск – доза внешнего облучения.

2. В диапазоне малых доз для оценки рисков авторы предлагают использовать подход модифицированной пуассоновской регрессии, свободной от специфики контроля.

3. Достоверностью дозового ответа характеризуются риски, полученные с использованием дозы профессионального облучения.

4. Актуальной остаётся проблема расчёта риска возникновения радиационно-обусловленных заболеваний с использованием суммарной дозы, полученной человеком от всех видов облучения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heidenreich W., Paretzke H., Jacob P. No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in the atomic bomb survivors data // *Radiat. Environ. Biophys.* 1997. Vol. 36. № 3. P. 205–207.
2. Шафранский И.Л., Ильин Л.А., Туков А.Р., Рождественский Л.М. Сравнительный анализ рисков радиационно-индуцированной заболеваемости злокачественными новообразованиями работниками атомной промышленности – ликвидаторов аварии на ЧАЭС и лиц, переживших атомную бомбардировку – по данным исследования ISS // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2009. Т. 54. № 2. С. 33–37.
3. Oza K., Shimizu Y., Suyama A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 14: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 // *Radiat. Res.* 2009. Vol. 177. P. 229–243.
4. Preston D., Shimizu Y., Pierce D. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 160. P. 381–407.
5. Кокс Д.Р., Оукс Д. Анализ данных типа времени жизни. – М.: «Финансы и статистика». 1988.
6. Корыстов Ю.Н. Факторы, искажающие оценку канцерогенного риска малых доз радиации по эпидемиологическим данным // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2014. Т. 59. № 4. С. 41–47.
7. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека // *Радиация и риск.* 2012. Т. 21. № 1. С. 39–57.
8. Sakai K. Biological responses to low dose radiation-hormesis and adaptive responses // *Yakugaku Zasshi.* 2006. Vol. 126. № 10. P. 827–831.
9. Горский А.И., Максютов М.А., Туманов К.А. и соавт. Непараметрический анализ радиационных рисков смертности среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // *Радиационная биология. Радиозология.* 2016. Т. 56. № 2. С. 138–148.
10. Обеснюк В.Ф. Влияние конкурирующих потоков событий на когортные оценки рисков в радиационно-эпидемиологических исследованиях // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2010. Т. 55. № 6. С. 14–25.
11. Brenner D., Doll R., Goodhead D., Hall E. et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know // *PNAS.* 2003. Vol. 100. № 24. P. 13761–13766.

**Для цитирования:** Шафранский И.Л., Туков А.Р., Бирюков А.П., Сидорин И.В., Потапова Л.А., Прохорова О.Н., Удалов Ю.Д., Ильин Л.А., Лягинская А.М., Соловьев В.Ю. Оценка избыточного относительного риска заболевания злокачественными новообразованиями работниками атомной промышленности – участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 6. С. 34–40.

DOI: 10.12737/article\_5c0b8a6f16bcf5.47924988

## Estimation of the Excess Relative Risk of Malignant Neoplasms among Workers of the Nuclear Industry – Participants of the Accident Liquidation at the Chernobyl NPP

I.L. Shafransky, A.R. Tukov, A.P. Birukov, I.V. Sidorin, L.A. Potapova, O.N. Prokhorova, Yu.D. Udalov, L.A. Ilyin, A.M. Lyaginskaya, V.Yu. Soloviev

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: atukov40@mail.ru

I.L. Shafransky – Senior Researcher, PhD Med.; A.R. Tukov – Head of Lab., PhD Med.; A.P. Birukov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; I.V. Sidorin – Senior Researcher, PhD Phys.-Math.; L.A. Potapova – Senior Researcher, PhD Med.; O.N. Prokhorova – Engineer-Researcher; Yu.D. Udalov – Deputy Director General, PhD Med.; L.A. Ilyin – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS; A.M. Lyaginskaya – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.; V.Yu. Soloviev – Head of Lab., Dr. Sci. Biol., PhD Tech.

### Abstract

**Purpose:** To assess the excess relative risk in terms of 1 Sv on the basis of materials on the incidence of malignant neoplasms of workers in the nuclear industry – liquidators of the Chernobyl accident, as well as part of workers who worked or continue to work with sources of ionizing radiation.

**Material and methods:** The data base of the Industry Register of persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident (ORF) was used in the work. Methods of cohort analysis of the accumulated disease incidence were used, based on Poisson regression and Cox regression. Estimates of the ERR at 1 Sv were calculated using both the traditional scheme using the AMFIT module and the modified formula proposed by Paretzke.

**Results:** It is shown that in some cases, the risk estimates obtained by the modified formula are more realistic, in other cases both estimates have similar values.

**Conclusion:** Analysis of the incidence of solid neoplasms in the liquidator cohort showed:

1. At the dose range < 200 mSv, point estimates of relative risk indicate that there is no dose-associated risk.
2. In the low-dose range for risk assessment, a modified Poisson regression approach that is free of control specifics should be used.
3. The validity of a dose response is characterized by the risks obtained using a dose of occupational exposure.
4. An important issue is the calculation of the risk of radiation-caused diseases with the use of the total dose received by an individual from all types of radiation.

**Key words:** radiation risk, malignant neoplasms, doses of different types of radiation, total dose, Chernobyl accident, liquidators

### REFERENCES

1. Heidenreich W, Paretzke H, Jacob P. No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in the atomic bomb survivors data. *Radiat Environ Biophys.* 1997;36(3):205-7.
2. Shafranskiy IL, Ilin LA, Tukov AR, Rozhdestvenskiy LM. Comparative risk analysis of radiation-induced morbidity of malignant neoplasms of nuclear industry workers-liquidators of the Chernobyl accident and survivors of the atomic bombing – according to the study LSS. *Med Radiology and Radiation Safety.* 2009;54(2):33-7. (Russian).
3. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Eric J. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 14: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. *Radiat Res.* 2009;(177):229-43.
4. Preston D, Shimizu Y, Pierce D, Suyama A, Mabuchi K. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. *Radiat Res.* 2003;(160):381-407.
5. Koks DR, Ouks D. Analysis of life time type data. Moscow, Finance & statistic. 1988.
6. Koryistov YuN. Factors that distort the assessment of carcinogenic risk of low doses of radiation according to epidemiological data. *Med Radiology and Radiation Safety.* 2014;59(4):41-7. (Russian).
7. Petin VG, Pronkevich MD. Analysis of the effect of low doses of ionizing radiation on human cancer. *Radiat and risk.* 2012;21(1):39-57. (Russian).
8. Sakai K. Biological responses to low dose radiation-hormesis and adaptive responses. *Yakugaku Zasshi.* 2006 Oct;126(10):827-31.
9. Gorskiy AI, Maksyutov MA, Tumanov KA, Schukina NV, Chekin SYu, Ivanov VK. Nonparametric analysis of radiation risks of mortality among liquidators of the Chernobyl accident. *Radiation Biology. Radioecology.* 2016;56(2):138-48. (Russian).
10. Obesnyuk VF. The effect of competing streams of events in the cohort risk assessment of radiation-epidemiological studies. *Med Radiology and Radiation Safety.* 2010;55(6):14-25. (Russian).
11. Brenner D, Doll R, Goodhead D, Hall E, Land C, Little J, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *PNAS.* 2003;100(24):13761-6.

**For citation:** Shafransky IL, Tukov AR, Birukov AP, Sidorin IV, Potapova LA, Prokhorova ON, Udalov YuD, Ilyin LA, Lyaginskaya AM, Soloviev VYu. Estimation of the Excess Relative Risk of Malignant Neoplasms among Workers of the Nuclear Industry – Participants of the Accident Liquidation at the Chernobyl NPP. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(6):34-40. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5c0b8a6f16bcf5.47924988

DOI: 10.12737/article\_5c0b8d72a8bb98.40545646

**В.И. Чернов<sup>1,2</sup>, Е.А. Дудникова<sup>1</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>1</sup>, Т.Л. Кравчук<sup>1</sup>, А.В. Данилова<sup>1</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1</sup>,  
А.А. Медведева<sup>1</sup>, И.Г. Синилкин<sup>1</sup>, О.Д. Брагина<sup>1</sup>, Н.О. Попова<sup>1</sup>, А.В. Гольдберг<sup>1</sup>**

## **ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

1. Национальный исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск. E-mail: chernov@tnimc.ru;  
2. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

В.И. Чернов – зам. директора, зав.отделением, д.м.н., проф.; Е.А. Дудникова – м.н.с.; В.Е. Гольдберг – зам. директора, зав. отделением, д.м.н., проф.; Т.Л. Кравчук – врач-гематолог, к.м.н.; А.В. Данилова – врач-гематолог; Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.; О.Д. Брагина – м.н.с., к.м.н.; Н.О. Попова – с.н.с., к.м.н.; А.В. Гольдберг – м.н.с.

### **Реферат**

В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ входят в стандарты диагностики и мониторинга лимфопрولیферативных заболеваний. Для большинства лимфом характерно повышение метаболической активности и, как следствие этого, усиленная аккумуляция <sup>18</sup>F-ФДГ. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить стадию заболевания у 10–30 % пациентов, при этом чаще выявляются дополнительные опухолевые очаги, характерные для более распространенных стадий лимфом, что, в свою очередь, оказывает влияние на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Метод ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ обладает преимуществом перед другими методами лучевой диагностики при выявлении поражений костного мозга у больных лимфомами. Показано, что ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии, позволяет дифференцировать пациентов с благоприятным течением лимфомы, которым достаточно проведение стандартной терапии, и больных высокого риска, которым требуется более интенсивное лечение с применением высокодозных режимов химиотерапии.

После завершения стандартной программной терапии у более чем 60 % пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 40 % с агрессивными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) обнаруживается остаточная опухолевая масса, содержащая некротическую и/или фиброзную ткань и опухолевые клетки. Согласно литературным данным, ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ позволяет выявлять остаточный опухолевый объем как стойкое повышение метаболической активности у 30–64 % таких пациентов. При этом у 62–100 % пациентов с гиперметаболическими очагами наблюдается рецидив после первой линии химиотерапии. Выявление пациентов с частичным ответом на химиотерапию говорит о необходимости продолжения лечения.

На сегодняшний день ведутся разработки новых РФП для диагностики лимфом и оценки эффективности терапии. К таким перспективным РФП относится меченный фтором-18 фтортимидин, который отражает пролиферативную активность лимфомы и <sup>68</sup>Ga-CXCR4 тропный к хемокиновому пептиду CXCR4.

**Ключевые слова:** лимфопрولیферативные заболевания, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, ПЭТ/КТ, <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза, <sup>18</sup>F-фтортимидин, <sup>68</sup>Ga-CXCR4

Поступила: 27.06.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

### **Введение**

Ежегодно в РФ регистрируется более 13 тыс. случаев злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани, при этом за последние десять лет количество заболевших увеличилось на 20 % [1]. В структуре онкологической заболеваемости эта патология занимает 8-е ранговое место и составляет 4,8 %, уступая злокачественным новообразованиям кожи, молочной железы, легких, кишечника, предстательной железы и желудка. Наиболее часто среди лимфопрولیферативных заболеваний встречаются «агрессивные» лимфома Ходжкина (ЛХ) и В-диффузно крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), составляя 30 и 21–28 % от всех лимфом соответственно [2].

### **ПЭТ и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ**

До начала 2000-х гг. диагностика и стадирование лимфом основывались на результатах клинического исследования, данных КТ и биопсии [3]. При этом следует отметить, что диагностические возможности КТ ограничены при визуализации лимфатических узлов нормальных размеров, а также при наличии диффузного поражения печени, селезенки и костного мозга [2, 4]. Множество исследований показали убедительное превосходство ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ по сравнению с вы-

полненных изолированно ПЭТ или КТ с контрастированием в диагностике и стадировании лимфопрولیферативных заболеваний [4–6]. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить стадию заболевания у 10–30 % пациентов, при этом чаще выявляются дополнительные опухолевые очаги, характерные для более распространенных стадий лимфом, что, в свою очередь, оказывает влияние на выбор тактики лечения и прогноз заболевания [7].

Для большинства лимфом характерно повышение метаболической активности и, как следствие этого, – усиленная аккумуляция <sup>18</sup>F-ФДГ. По данным метаанализа 766 пациентов, в 100 % случаев ЛХ и у 97 % больных ДВКЛ отмечалось повышенное накопление <sup>18</sup>F-ФДГ при использовании метода ПЭТ/КТ [8].

Следует отметить, что при ЛХ неопластические клетки Ходжкина и Березовского–Рида–Штернберга составляют от 0,1 до 10 % клеточного инфильтрата, который преимущественно представлен лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами, плазматическими клетками и фибробластами в различных пропорциях [8]. Редким исключением является гистологический вариант лимфоидного истощения, встречающийся менее чем в 1 % случаев ЛХ, при которой в лимфоцитарном инфильтрате преобладают неопластические клетки [8]. Таким образом, при лим-

фомах, как и при воспалении,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ накапливается в активированных лимфоцитах, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитах, гистиоцитах и плазматических клетках.

В исследовании Swerdlow S.H. et al была изучена экспрессия белка-переносчика глюкозы 1 типа ( $\text{GLUT}_1$ ), участвующего в прохождении  $^{18}\text{F}$ -ФДГ через клеточную мембрану [9]. Было показано, что в 49 % неопластических клеток Ходжкина и Березовского–Рида–Штернберга отмечалась повышенная экспрессия  $\text{GLUT}_1$ , однако авторы не выявили корреляционной связи между указанной экспрессией и уровнем аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухолевых клетках [9]. При этом гиперэкспрессия  $\text{GLUT}_1$  наблюдалась также в реактивных В-клетках герминальных центров и гиперпластических фолликулах, что также подтверждает гипотезу о том, что клетки воспаления вносят значительный вклад в захват  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при ЛХ [9]. В исследовании Armitage J.O. et al сравнивалась экспрессия транспортных белков  $\text{GLUT}_1$  и  $\text{GLUT}_3$  с уровнем поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 31 пациента с ЛХ и НХЛ. Было показано, что хотя во всех случаях наблюдалась гиперэкспрессия  $\text{GLUT}_1$  и  $\text{GLUT}_3$ , только уровень  $\text{GLUT}_1$  коррелировал с аккумуляцией  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухоли [10]. При этом в 52 % случаев только неопухолевые клетки обладали выраженной экспрессией  $\text{GLUT}_1$  или  $\text{GLUT}_3$ , что также свидетельствует о важной роли реактивного инфильтрата в метаболической визуализации лимфом.

Клеточный состав фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы из клеток мантии (ЛКМ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) обычно характеризуется преобладанием неопластических лимфоидных клеток над клетками воспаления [8]. Исключением является довольно редкая (10 % от всех случаев ДВКЛ) первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома, для которой характерно небольшое количество рассеянных крупных неопластических В-клеток на фоне Т-клеток и гистиоцитов [11]. Активная аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обычно наблюдается при лимфоме Беркитта, ФЛ, ЛКМ и лимфомах Т-клеточного происхождения (Т-клеточная лимфома и анапластическая Т-крупноклеточная лимфома). Диагностическая значимость ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при кожных лимфомах, ЛКМ и экстранодальной лимфоме маргинальной зоны существенно ниже, поскольку частота встречаемости метаболически активных опухолей в этих случаях, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 83 % [8, 10].

Определение стадии у больных лимфомами осуществляется в соответствии с классификацией Ann Arbor (1971 г.) в модификации Cotswold, которая условно выделяет ограниченную (I и II) и распространенную (III и IV) группы [5]. Для установления стадии имеют значение поражение одной или нескольких лимфатических зон, экстралимфатического органа или ткани и их расположение по отношению к диафрагме [12]. От объема опухоли зависит установление стадии лимфопролиферативного заболевания и правильный выбор

тактики лечения. В диагнозе должны учитываться распространенность процесса, морфологическая верификация и ряд различных прогностических факторов. Большой объем опухоли является отрицательным прогностическим фактором на ранних стадиях ЛХ и ДВКЛ [13]. В настоящее время классификация Ann Arbor включает большинство показателей, имеющих прогностическое значение [14]. Тем не менее, методы визуализации остаются актуальными для определения групп риска пациентов с лимфомами и играют важную роль для выбора наилучшей тактики лечения, а также для оценки терапевтического эффекта.

Согласно рекомендациям Международного проекта по гармонизации (International Harmonization Project), ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ следует выполнять перед началом лечения метаболически активных и потенциально излечимых лимфом (например, ДВКЛ и ЛХ), с целью уточнения стадии заболевания [15]. При этом помимо визуальной оценки изображений ПЭТ и ПЭТ/КТ, оптимальным считается вычисление SUV. Для ПЭТ-семиотики агрессивных лимфом типичным считается наличие очагов повышения метаболической активности в лимфатических узлах и/или экстранодальных участках, в сочетании с диффузным увеличением поглощением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в селезенке, печени или костном мозге [15]. Следует отметить, что анализ КТ-изображений позволяет снизить число диагностических ошибок при сомнительных результатах ПЭТ, дает возможность точно определить размеры очагов поражения и оценить их изменения в ответ на лечение. В ряде случаев ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяют с целью определения наилучшего места для выполнения биопсии [15].

В связи с высоким физиологическим накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в сером веществе головного мозга, ПЭТ не используют для диагностики лимфом центральной нервной системы [5]. Методом выбора в этой клинической ситуации считается МРТ. Кроме того, не доказана клиническая эффективность применения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при индолентных лимфомах (например, ФЛ) и лимфопротеративных заболеваниях с невысокой частотой встречаемости метаболически активных опухолей: лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), хронического лимфоцитарного лейкоза а(ХЛЛ), лимфоплазмоцитарной лимфомы (макроглобулинемия Вальденстрема) и грибковидного микоза [5].

Метод ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает преимуществом перед КТ и остеосцинтиграфией с фосфатными комплексами в выявлении поражений костного мозга при лимфопротеративных заболеваниях [16]. Дело в том, что КТ позволяет визуализировать такие патологические изменения лишь при наличии деструкции костной ткани. Аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ дает возможность выявлять истинную метаболическую активность костного мозга, а анатомическая визуализация с помощью КТ позволяет исключить ложноположительный захват РФП, связанный с биопсией. В метаанализе Adams H.J. et al на основании исследования 955 пациентов с впервые установленным диагнозом ЛХ была

показана высокая чувствительность 96,9 % и специфичность 99,7 % при выявлении поражения костного мозга с помощью ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [17]. В аналогичном метаанализе, включающем 654 больных с ДВКЛ, было установлено, что чувствительность и специфичность метода в диагностике изменений костного мозга составили 88,7 и 99,8 % соответственно [18]. В метаанализе, проведенном Wu C.M. et al. у пациентов с ЛХ и НХЛ ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ показала чувствительность 91,6 % и специфичность 90,3 % при выявлении поражения костного мозга до начала терапии [19]. Также в данной работе было продемонстрировано преимущество ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ по сравнению с МРТ и самостоятельной ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Поражение костного мозга является одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз заболевания и тактику лечения у пациентов с лимфомой, и чаще встречается при индолентных НХЛ и ЛКМ (20–30 %) по сравнению с ЛХ (<10 %) или ДВКЛ (11–17 %) [18, 19]. На ранних стадиях у пациентов с ЛХ и ДВКЛ с отрицательными результатами ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ поражение костного мозга встречается редко, поэтому указанное исследование может явиться альтернативой биопсии костного мозга при данных заболеваниях [20, 21]. Сказанное в полной мере справедливо и для распространенных стадий ЛХ [22, 23], в то же время ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не позволяет заменить биопсию при распространенных стадиях ДВКЛ из-за высокой частоты (10–20 %) ложноотрицательных результатов при диффузном поражении костного мозга [19, 22, 24]. Следовательно, у пациентов с распространенной стадией ДВКЛ и отрицательными результатами ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ показана биопсия костного мозга для исключения его поражения и выбора оптимальной тактики лечения [19, 22]. Чувствительность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в выявлении диффузного поражения костного мозга при индолентных НХЛ невысока и составляет около 50 %, поэтому биопсия костного мозга с последующей иммуногистохимией и проточной цитометрией остается «золотым стандартом» диагностики этой патологии [5]. Литературные данные свидетельствуют о том, что сходный диагностический алгоритм следует применять и при лимфомах из клеток мантийной зоны [5].

Важно помнить о том, что диффузная гиперметаболическая активность костного мозга часто является последствием предшествующей химиотерапии и не должна приниматься за проявление лимфопролиферативного заболевания [5]. Кроме того, метаболическую активность костного мозга повышает введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), поэтому чтобы свести к минимуму риск получения ложноположительных результатов, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ следует проводить не ранее чем через 4–6 нед после терапии ГКСФ. Таким образом, для корректной интерпретации результатов исследования врач-радиолог должен тщательно проанализировать историю болезни и терапию, полученную пациентом.

После завершения терапии лимфопролиферативных заболеваний у более чем 60 % пациентов с ЛХ и

40 % с агрессивными НХЛ обнаруживается остаточная опухолевая масса, содержащая некротическую и/или фиброзную ткань и остаточные опухолевые клетки [25]. Согласно литературным данным, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет выявлять остаточный опухолевый объем как стойкое повышение метаболической активности у 30–64 % таких пациентов [25]. При этом у 62–100 % пациентов с гиперметаболическими очагами наблюдается рецидив после первой линии химиотерапии [26]. Выявление пациентов с частичным ответом на химиотерапию говорит о необходимости продолжения лечения. В то же время, пациентам, которым выполняется «терапия спасения» (индукционная терапия второй линии), рекомендуется проведение биопсии для подтверждения результатов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [26].

Согласно рекомендациям Интернациональной рабочей группы (International Working Group), ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает преимуществом перед КТ в оценке остаточного опухолевого объема при неподтвержденной полной ремиссии после проведения химиотерапии [27]. По данным мета-анализа Zijlstra J.M. et al, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при исследовании остаточного объема при ЛХ составляет 84 и 90 % соответственно, а для НХЛ эти показатели соответственно равняются 72 и 100 % [28]. Эти данные показывают, что отрицательные результаты ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ после проведенного лечения не исключают наличия минимального остаточного опухолевого процесса. По данным длительного наблюдения за пациентами, рецидив заболевания происходит у 16–25 % пациентов с полным метаболическим ответом на терапию [29]. Учитывая тот факт, что у 80 % пациентов рецидив происходит во вновь выявленном очаге, ПЭТ/КТ следует выполнять в режиме whole body (сканирование всего тела) [29].

Причиной ложноположительных результатов ПЭТ/КТ могут явиться состояния, которые не связаны с лимфопролиферативными процессами, но также сопровождаются повышенной метаболической активностью (воспаление, реактивная гиперплазия тимуса, гистиоцитарная инфильтрация, локальные и системные инфекции, введение ГКСФ, лучевая терапия, хирургические вмешательства и др.). Важно помнить о том, что ПЭТ/КТ следует выполнять не ранее чем через 4–6 нед после проведенного лечения, чтобы в процессе интерпретации исследования избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов [30].

Как правило, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не используют для регулярных контрольных обследований пациентов в динамике. Это связано с высокой вероятностью получения ложноположительных результатов (более 20 %), и, как следствие этого, – с ненужными обследованиями, дополнительным облучением больного и выполнением инвазивных процедур, включая биопсии, что, в свою очередь, повышает стоимость динамического наблюдения и вызывает психологический дискомфорт пациентов [31]. Несмотря на то, что теоретически такие регулярные исследования могут позволить обнаружить возникновение раннего рецидива у небольшой

группы пациентов, в клинической практике это не нашло подтверждения [32].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)), использование КТ предпочтительно для оценки эффективности терапии лимфопролиферативных заболеваний в случаях низкой метаболической активности лимфом или при отсутствии возможности выполнения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [13, 33]. В основу современных рекомендаций анализа ПЭТ-изображений с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с ЛХ и ДВКЛ легли критерий Deauville (5-балльная шкала для визуального анализа) [5]. При этом для сравнения аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухолевых очагах используется пул крови средостения и печени. Критерий Deauville широко применяется в клинической практике для предсказания ответа на лечение (промежуточная ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) и для определения метаболической активности остаточной опухолевой ткани после завершения терапии [34]. По данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выделяют 4 категории ответа у пациентов с лимфомой: полный метаболический ответ, частичный метаболический ответ, стабилизация и прогрессирование заболевания [5].

При лимфомах метаболическая активность опухоли изменяется довольно быстро после начала лечения, еще до того, как обнаруживается изменение размера опухоли [35]. Во многих исследованиях показано, что ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии (промежуточная ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ), позволяет предсказать эффективность лечения. В свою очередь, такая стратификация пациентов дает возможность персонализировать стратегию лечения и положительно влияет на исход заболевания [36]. У пациентов с лимфомой промежуточная ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обычно проводится после завершения от одного до четырех (чаще двух) курсов химиотерапии из шести – восьми запланированных циклов лечения. Промежуточная ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет дифференцировать пациентов с благоприятным течением лимфомы, которым достаточно выполнения стандартной терапии, и больных высокого риска, которым требуется более интенсивное лечение с применением высокодозных режимов химиотерапии. Метод хорошо зарекомендовал себя в определении чувствительности опухолевой ткани к химиотерапии, особенно у пациентов с распространенной стадией заболевания и неблагоприятным вариантом течения лимфопролиферативного процесса, которым показана дополнительная лучевая терапия. Кроме того, у больных низкого риска промежуточная ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет уменьшить побочные эффекты и избыточную токсичность, связанную с лечением, давая возможность выбрать наиболее щадящие протоколы и сократить количество курсов. Согласно рекомендациям ESMO, у пациентов с ЛХ промежуточная ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ уже после проведения 1–2 циклов химиотерапии позволяет выделить группу с высокой вероятностью достижения полного метаболического ответа после завершения лечения и отсутствием показаний к консолидирую-

щей лучевой терапии [36, 37]. На последующих этапах лечения указанный метод применяется с целью выявления пациентов, нуждающихся в изменении режима химиотерапии.

Согласно исследованию Radford J. et al. [36], выполненном на основе анализа результатов ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у 602 пациентов с ранней стадией ЛХ, получавших химиотерапию по схеме ABVD, было показано, что если после проведения 3 курсов не выявляется метаболическая активность в опухолевых очагах, то в дальнейшей лучевой терапии нет необходимости, при этом показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) остается неизменным. Ретроспективное исследование 260 пациентов с ЛХ, получавших терапию в режиме ABVD, подтвердило прогностическую роль промежуточной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с использованием критериев Deauville для прогнозирования ответа на лечение [38]. Наблюдение за больными с распространенной стадией ЛХ показало, что полный метаболический ответ опухоли после двух циклов химиотерапии по схеме ABVD имеет высокие уровни отрицательной прогностической значимости (ОПЗ) (94 %) и положительной прогностической значимости (ППЗ) (73 %) при предсказании 3-летней ВБП [39]. Сходные данные были представлены в статье Markova J. et al, в которой анализ результатов промежуточной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у больных с распространенными стадиями ЛХ после проведения 4 курсов химиотерапии по программе BEACOPP продемонстрировал, что полный метаболический ответ при прогнозировании 4-летней ВБП характеризуется уровнями ОПЗ и ППЗ 98 и 96 % соответственно [40]. Помимо высокого прогностического значения для оценки ВБП, промежуточная ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может использоваться для определения показаний к проведению консолидирующей лучевой терапии [42]. В нескольких исследованиях было показано, что больные ЛХ с медленным уменьшением опухолевого объема в ответ на лечение имеют более высокий риск прогрессирования заболевания или рецидива [5].

Комбинация химиотерапии с ритуксимабом (анти-CD20 моноклональные антитела) значительно улучшила клинический исход заболевания у больных с НХЛ [43]. У молодых и пожилых пациентов с благоприятным вариантом течения ДВКЛ (низкий и промежуточный риск в соответствии со скорректированным по возрасту Международным прогностическим индексом (age-adjusted International Prognostic Index)) доказана высокая эффективность химиотерапии первой линии R-CHOP с ритуксимабом. Метаанализ Zhu Y. et al подтвердил прогностическую ценность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациентов с ДВКЛ, получавших химиотерапию по программе R-CHOP [44]. В частности, было показано, что промежуточная ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может успешно использоваться для раннего выявления неэффективности терапии у пациентов и назначения им альтернативного лечения, например, высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга [44]. При агрессивных формах НХЛ ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ показала высокие уровни ОПЗ (80–100 %) и

ПЭТ (50–100 %) для прогнозирования исхода заболевания [45]. Тем не менее, остается не доказанным влияние смены режимов химиотерапии на прогноз лимфомы, основанный на результатах промежуточной ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

Остается дискуссионным вопрос об использовании количественного параметра SUV для определения эффективности лечения вместо или в дополнение к визуальному анализу изображения [30]. Такой подход требует дальнейшей стандартизации методологии ПЭТ. В частности, необходимо определить пороговое значение уменьшения SUV опухоли, которое могло бы предсказать эффективность терапии. Такое пороговое значение SUV, в свою очередь, может зависеть от типа заболевания, времени визуализации после терапии и режима лечения.

Определенные виды лимфом, такие как ФЛ, ЛМЗ и хронический лимфолейкоз, со временем могут прогрессировать и трансформироваться в ДВКЛ с сопутствующим увеличением скорости пролиферации клеток. Было показано, что клетки агрессивной лимфомы имеют более высокую скорость пролиферации и гликолиза по сравнению с индолентными подтипами, что приводит к более высокому уровню поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [46]. Кроме того, оказалось, что количественный уровень аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (SUV) коррелирует с пролиферативным индексом (Ki-67) как в пораженных лимфатических узлах, так и экстранодально у пациентов с НХЛ [47]. Трансформация обычно происходит в 5–10 % случаев индолентной лимфомы, что сопровождается увеличением метаболической активности опухоли. В клинической практике рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при постановке диагноза для того, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения метаболической активности при подозрении на агрессивную трансформацию индолентной лимфомы [48]. Ряд авторов указывает на то, что SUV, равный 14 и выше, свидетельствует о наличии злокачественной трансформации и является показанием для проведения биопсии с целью верификации диагноза [10].

### **ПЭТ/КТ с другими радиофармпрепаратами**

В настоящее время разработан ряд позитронно-излучающих радиофармпрепаратов, показавших свою эффективность для диагностики лимфом и оценки эффективности терапии. Одним из таких перспективных РФП стал меченный фтором-18 фтортимидин ( $^{18}\text{F}$ -ФЛТ). Поскольку тимидин непосредственно участвует в синтезе ДНК, аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФЛТ отражает пролиферативную активность опухоли, а уровень его поглощения клетками хорошо коррелирует с экспрессией Ki-67 [49]. В работе Wang R. M. et al было показано, что ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЛТ превосходит КТ в диагностике и стадировании ДВКЛ [50]. При исследовании с этим РФП реже встречаются ложноположительные результаты. Кроме того, метод позволяет выявлять раннюю трансформацию относительно доброкачественных лимфом в агрессивные формы и дифференцировать

индолентные и агрессивные лимфопрлиферативные заболевания [51].

Основной нишей применения  $^{18}\text{F}$ -ФЛТ является ранняя оценка терапевтического эффекта. В большей степени это касается современных таргетных препаратов (например, ритуксимаб), обладающих цитостатическим механизмом действия [51]. Кроме того, ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЛТ хорошо зарекомендовала себя в выявлении потенциально не восприимчивых к терапии R-СНОР агрессивных В-клеточных НХЛ, которые характеризуются высоким коэффициентом поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФЛТ, а, следовательно, активной пролиферацией опухолевых клеток [52, 53]. У таких пациентов метод позволяет скорректировать тактику лечения на более эффективную. Было показано, что быстрое снижение поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФЛТ при промежуточной ПЭТ/КТ является предиктором улучшения общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с агрессивными лимфомами [54]. При этом у пациентов с острым миелобластным лейкозом аккумуляция РФП в костном мозге снижается уже через два дня после начала химиотерапии [55].

Еще одним перспективным ПЭТ-индикатором является  $^{68}\text{Ga}$ -CXCR4 (Pentixafor), тропный к рецепторам CXCR4 [56]. Хемокиновый пептид CXCR4 участвует в регулировании хемотаксиса лимфоцитов. Активация этого рецептора, влияющего на канцерогенез, пролиферацию опухолевых клеток и метастазирование, имеет место как в солидных, так и гематологических злокачественных опухолях [51]. В частности, при лимфомах отмечается экспрессия рецепторов CXCR4. Этот факт лег в основу пилотного исследования, показавшего активное накопление  $^{68}\text{Ga}$ -CXCR4 у пациентов с такими диагнозами как CD30-положительная агрессивная Т-клеточная лимфома, рецидивирующая ДВКЛ, хронический лимфоцитарный лейкоз с подозрением на трансформацию в ДВКЛ и в множественную миелому (ММ) с обширным вовлечением в патологический процесс костного мозга. При этом в двух последних случаях аккумуляция  $^{68}\text{Ga}$ -CXCR4 была выше по сравнению с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [56]. В норме незначительное неспецифическое накопление  $^{68}\text{Ga}$ -CXCR4 отмечается в мышцах, легких, печени и красном костном мозге, поскольку CXCR4 играет определяющую роль в хоуминге гемопоэтических клеток. Низкая радиоактивность пула крови при исследовании с этим РФП позволяет получить высококонтрастное изображение патологических образований.

Еще в одном исследовании с  $^{68}\text{Ga}$ -CXCR4, выполненном на 14 пациентах с распространенной ММ, было показано, что использование этого РФП позволяет получить дополнительную информацию по сравнению с ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в 64 % случаев [57]. Этот факт свидетельствует о перспективности применения  $^{68}\text{Ga}$ -CXCR4 для неинвазивной визуализации экспрессии CXCR4 в опухолевых очагах, и, следовательно, для отбора пациентов на соответствующую таргетную терапию. Следует отметить быстрый клиренс этого РФП и его оптимальные фармакокинетические характери-

стики. Так, расчет лучевых нагрузок при использовании  $^{68}\text{Ga}$ -СХСР4 показал заметно более низкие эквивалентные дозы на критические органы (стенка мочевого пузыря, селезенка, почки) [58] по сравнению с часто используемыми агонистами и антагонистами соматостатиновых рецепторов, такими как  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. В настоящее время ведутся исследования по созданию тераностических РФП для таргетной радионуклидной терапии. При этом предлагается применение терапевтической дозы агонистов СХСР4, меченных  $\beta$ - или  $\alpha$ -излучающими радионуклидами, после количественной оценки экспрессии СХСР4 с использованием ПЭТ-изображений [58].

### Заключение

В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ широко используются на этапах диагностики и лечения лимфо-пролиферативных заболеваний [59]. Применение данного метода входит алгоритм обследования больных лимфомами согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России [60], Американской ассоциации клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology (ASCO)), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)), Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) и Интернациональной рабочей группы (International Working Group (IWG)). Для большинства лимфом характерно повышение метаболической активности и, как следствие этого, усиленная аккумуляция  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить стадию заболевания у 10–30 % пациентов, при этом чаще выявляются дополнительные опухолевые очаги, характерные для более распространенных стадий лимфом, что, в свою очередь, оказывает влияние на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Метод ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает преимуществом перед другими методами лучевой диагностики при выявлении поражений костного мозга у больных лимфомами.

Показано, что ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии, позволяет дифференцировать пациентов с благоприятным течением лимфомы, которым достаточно выполнения стандартной терапии, и больных высокого риска, которым требуется более интенсивное лечение с применением высокодозных режимов химиотерапии.

После завершения терапии лимфо-пролиферативных заболеваний у более чем 60 % пациентов с ЛХ и 40 % с агрессивными НХЛ обнаруживается остаточная опухолевая масса, содержащая некротическую и/или фиброзную ткань и остаточные опухолевые клетки. Согласно литературным данным, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет выявлять остаточный опухолевый объем как стойкое повышение метаболической активности у 30–64 % таких пациентов. При этом у 62–100 % пациентов с гиперметаболическими очагами наблюдается рецидив после первой линии химиотерапии. Выявление па-

циентов с частичным ответом на химиотерапию говорит о необходимости продолжения лечения.

На сегодняшний день ведутся разработки новых РФП для диагностики лимфом и оценки эффективности терапии. К таким перспективным РФП относится меченный фтором-18 фтортимидин, который отражает пролиферативную активность лимфомы, и  $^{68}\text{Ga}$ -СХСР4, тропный к хемокиновому пептиду СХСР4.

### Источник финансирования

Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы».

Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEF160117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с.
- Рукавицина О.А. Гематология: национальное руководство. – М.: Геотар-Медиа. 2015. 912 с.
- Pelosi E., Pregno P., Penna D. et al. Role of whole-body [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma // *Radiol. Med.* 2008. Vol. 113. P. 578–90.
- Новиков С.Н., Гиршович М.М. Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2007. Т. 8. № 2. С. 65–72.
- Valls L., Badve C., Avril S., et al. FDG-PET Imaging in hematological malignancies // *Blood Rev.* 2016. Vol. 30. № 4. P. 317–331.
- Elstrom R.L., Leonard J.P., Coleman M., Brown R.K. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 1770–1773.
- Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1844–1854.
- Weiler-Sagie M., Bushelev O., Epelbaum R. et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 25–30.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues // In: WHO Classification of Tumours. – Lyon: IARC. 2008.
- Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major

- histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2780–2795.
11. Lim M.S., Beatty M., Sorbara L. et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2002. Vol. 26. P. 1458–1466.
  12. Rosenberg S.A. Validity of the Ann. Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas // *Cancer Treat. Rep.* 1977. Vol. 61. P. 1023–1027.
  13. Eichenauer D.A., Engert A., Andre M. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 3. P. 70–75.
  14. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma // *Blood.* 2008. Vol. 111. P. 558–565.
  15. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 579–586.
  16. Moog F., Kotzerke J., Reske S.N. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. P. 1407–1413.
  17. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B. et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 921–927.
  18. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B. et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41. P. 565–574.
  19. Wu L.M., Chen F.Y., Jiang X.X. et al. <sup>18</sup>F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Radiol.* 2012. Vol. 81. P. 303–311.
  20. Adams H.J., de Klerk J.M., Fijnheer R. et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test? // *Acta Oncol.* 2015. Vol. 54. P. 67–72.
  21. Lim S.T., Tao M., Cheung Y.B. et al. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. P. 215–218.
  22. Berthet L., Cochet A., Kanoun S. et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 1244–1250.
  23. Richardson S.E., Sudak J., Warbey V. et al. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era // *Leuk. Lymphoma.* 2012. Vol. 53. P. 381–385.
  24. Adams H.J., Kwee T.C., Niveelstein R.A. Prognostic implications of imaging-based bone marrow assessment in lymphoma: <sup>18</sup>F-FDG PET, MR imaging, or <sup>18</sup>F-FDG PET/MR imaging? // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 2017–2018.
  25. Dupuis J., Berriolo-Riedinger A., Julian A. et al. Impact of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 4317–4322.
  26. Lowe V.J., Wiseman G.A. Assessment of Lymphoma Therapy Using <sup>18</sup>F-FDG PET // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43. P. 1028–1030.
  27. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project // *Blood.* 1997. Vol. 89. P. 3909–3918.
  28. Zijlstra J.M., Lindauer-van der Werf G., Hoekstra O.S. et al. <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review // *Haematologica.* 2006. Vol. 91. P. 522–529.
  29. Naumann R., Vaic A., Beuthien-Baumann B. et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *Brit. J. Haematol.* 2001. Vol. 115. P. 793–800.
  30. Jerusalem G., Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma // *Haematologica.* 2006. Vol. 91. P. 442–444.
  31. Thompson C.A., Ghesquieres H., Maurer M.J. et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3506–3512.
  32. Bodet-Milin C., Eugène T., Gastinne T. et al. The role of FDG-PET scanning in assessing lymphoma in 2012 // *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2013. Vol. 94. P. 158–168.
  33. Dreyling M., Ghielmini M., Marcus R. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 3. P. 76–82.
  34. Casasnovas R.O., Meignan M., Berriolo-Riedinger A. et al. SUV<sub>max</sub> reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma // *Blood.* 2011. Vol. 118. P. 37–43.
  35. Romer W., Hanauske A.R., Ziegler S. et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose // *Blood.* 1998. Vol. 91. P. 4464–4471.
  36. Radford J., Illidge T., Counsell N. et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma // *New Eng. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1598–1607.
  37. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A. et al. ESMO consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 857–877.
  38. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A. et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin's lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale // *Haematologica.* 2014. Vol. 99. P. 1107–1113.
  39. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 683–690.
  40. Markova J., Kahraman D., Kobe C. et al. Role of <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone // *Leuk. Lymphoma.* 2012. Vol. 53. P. 64–70.
  41. Kobe C., Kuhnert G., Kahraman D. et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 1776–1781.
  42. Safar V., Dupuis J., Itti E. et al. Interim <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 184–190.
  43. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trumper L. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 1013–1022.
  44. Zhu Y., Lu J., Wei X. et al. The predictive value of interim and final <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after rituximab-chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 275805.
  45. Nols N., Mounier N., Bouazza S. et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index

- is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. 2014. Vol. 55. P. 773–780.
46. Okada J., Oonishi H., Yoshikawa K. et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma // *Ann. Nucl. Med.* 1994. Vol. 8. P. 187–191.
47. Watanabe R., Tomita N., Takeuchi K. et al.  $SUV_{max}$  in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. 2010. Vol. 51. P. 279–283.
48. Tsimberidou A.M., Keating M.J. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies // *Cancer*. 2005. Vol. 103. P. 216–228.
49. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. A pilot study to evaluate 3'-deoxy-3'- $^{18}F$ -fluorothymidine PET for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1898–1902.
50. Wang R.M., Zhu H.Y., Li F. et al. Value of  $^{18}F$ -FLT positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of diffuse large B-cell lymphoma // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 20. P. 603–607.
51. Hummel S., Van Aken H., Zarbock A. Inhibitors of CXC chemokine receptor type 4: putative therapeutic approaches in inflammatory diseases // *Curr. Opin. Hematol.* 2014. Vol. 21. P. 29–36.
52. Hutchings M. Pre-transplant positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in relapsed Hodgkin's lymphoma: time to shift gears for PET-positive patients? // *Leuk. Lymphoma*. 2011. Vol. 52. P. 1615–1616.
53. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. Predictive value of initial  $^{18}F$ -FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 690–696.
54. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. Week one FLT-PET response predicts complete remission to R-CHOP and survival in DLBCL // *Oncotarget*. 2014. Vol. 5. P. 4050–4059.
55. Vanderhoek M., Juckett M.B., Perlman S.B. et al. Early assessment of treatment response in patients with AML using  $^{18}F$ -FLT PET imaging // *Leuk. Res.* 2011. Vol. 35. P. 310–316.
56. Gourni E., Demmer O., Schottelius M. et al. PET of CXCR4 expression by a  $^{68}Ga$ -labeled highly specific targeted contrast agent // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1803–1810.
57. Philipp-Abbrederis K., Herrmann K., Knop S. et al. *In vivo* molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma // *EMBO Mol. Med.* 2015. Vol. 7. P. 477–487.
58. Herrmann K., Lapa C., Wester H.J. et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe  $^{68}Ga$ -pentixafor // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 410–6.
59. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и соавт. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010. Т. 3. № 2. С. 119–129.
60. Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний // *Современная онкология*. 2014. № 3. С. 6–126.

**Для цитирования:** Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63. № 6. С. 42–50.

DOI: 10.12737/article\_5c0b8d72a8bb98.40545646

## Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas

**V.I. Chernov<sup>1,2</sup>, E.A. Dudnikova<sup>1</sup>, V.E. Goldberg<sup>1</sup>, T.L. Kravchuk<sup>1</sup>, A.V. Danilova<sup>1</sup>, R.V. Zelchan<sup>1</sup>, A.A. Medvedeva<sup>1</sup>, I.G. Sinilkin<sup>1</sup>, O.D. Bragina<sup>1</sup>, N.O. Popova<sup>1</sup>, A.V. Goldberg<sup>1</sup>**

1. Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru; 2. National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia.

V.I. Chernov – Deputy Director, Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; E.A. Dudnikova – Junior Researcher; V.E. Goldberg – Deputy Director, Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; T.L. Kravchuk – hematologist, PhD Med.; A.V. Danilova – hematologist; R.V. Zelchan – radiologist, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior Researcher, PhD Med.; O.D. Bragina Junior Researcher, PhD Med.; N.O. Popova – Senior Researcher, PhD Med.; A.V. Goldberg – Junior Researcher, PhD Med.

### Abstract

Currently,  $^{18}F$  FDG-PET and  $^{18}F$  FDG-PET/CT are widely used for diagnosis and monitoring of lymphomas. The majority of aggressive lymphomas are characterized by high glycolytic activity, which enables the visualization by using  $^{18}F$  FDG-PET/CT. The use of PET/CT makes it possible to clarify the stage of the disease in 10–30 % of patients, with additional tumor sites typical for advanced stage of lymphomas, which in turn effects on treatment and disease prognosis. The  $^{18}F$  FDG-PET/CT has the advantage over other methods of radiation diagnosis in detecting bone marrow lesions in patients with lymphomas. It has been shown that  $^{18}F$  FDG-PET/CT performed at early stages of chemotherapy allows differentiating patients with favorable lymphoma, which is sufficient for standard therapy and high-risk patients who require more intensive treatment with high-dose regimens of chemotherapy.

After completion of therapy over 60 % of patients with HL and 40 % with aggressive non-Hodgkin's lymphomas, have residual masses containing necrotic and/or fibrotic tissue and residual neoplastic cells.  $^{18}F$  FDG-PET and  $^{18}F$  FDG-PET/CT has been shown to be useful in identifying residual masses in 30–64 % of patients, by demonstration of persistent metabolic activity on FDG-PET. Between 62–100 % of patients with residual FDG-positive masses have been shown to relapse after first-line chemotherapy. Identification of patients with partial response to chemotherapy indicates the need for continued treatment.

New radiopharmaceuticals for the diagnosis of lymphoma and evaluation of therapy effectiveness are developed. Such promising radiopharmaceuticals are  $^{18}F$  fluorothymidine, a biomarker of cellular proliferation and Ga-68 CXCR4, a chemokine receptor imaging biomarker.

**Key words:** lymphomas, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, PET/CT,  $^{18}F$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}F$ -fluorothymidine,  $^{68}Ga$ -CXCR4

## REFERENCES

- Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). – Moscow. 2018. 250 p. (Russian).
- Rukavitsina OA. Hematology: national leadership. Moscow: Geotar-Media. 2015. 912 p. (Russian).
- Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandrei D, Chiappella A, Lime-rutti G, et al. Role of whole-body  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med*. 2008;113:578–90.
- Novikov SN, Girshovich MM. Diagnosis and staging of Hodgkin's lymphoma. Problems of tuberculosis and lung diseases. 2007;8(2):65–72. (Russian).
- Valls L, Badve C, Avril S, Herrmann K, Faulhaber P, O'Donnell J, Avril N. FDG-PET Imaging in Hematological Malignancies. *Blood Rev*. 2016;30(4):317–331.
- Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1770–3.
- Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1844–54.
- Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010;51:25–30.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Bosman, FT, Jaffe, ES, Lakhani, SR, Ohgaki, H, editors. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC. 2008.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16:2780–95.
- Lim MS, Beaty M, Sorbara L, Cheng RZ, Pittaluga S, Raffeld M, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1458–66.
- Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977;61:1023–7.
- Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(3):70–5.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558–65.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579–86.
- Moog F, Kotzerke J, Reske S.N. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 1999;40:1407–13.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Lit-tooij AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?. *Ann Oncol*. 2014;25:921–7.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:565–74.
- Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, Yin Y, Xu JR.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81:303–11.
- Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, Heggelman BG, Dubois SV, Nievelstein RA, et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test? *Acta Oncol*. 2015;54:67–72.
- Lim ST, Tao M, Cheung YB, Rajan S, Mann B. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? *Ann Oncol*. 2005;16:215–8.
- Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubeau M, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med*. 2013;54:1244–50.
- Richardson SE, Sudak J, Warbey V, Ramsay A, McNamara CJ. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:381–5.
- Adams HJ, Kwee TC, Nievelstein RA. Prognostic implications of imaging-based bone marrow assessment in lymphoma:  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, MR imaging, or  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/MR imaging? *J Nucl Med*. 2013;54:2017–8.
- Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychy-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immuno-chemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*. 2012;30:4317–22.
- Lowe VJ, Wiseman GA. Assessment of Lymphoma Therapy Using (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2002;43:1028–30.
- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89:3909–18.
- Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC.  $^{18}\text{F}$ -fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006;91:522–9.
- Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115:793–800.
- Jerusalem G, Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:442–4.
- Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:3506–12.
- Bodet-Milin C, Eugène T, Gastinne T, Bailly C, Le Gouill S, Dupas B, et al. The role of FDG-PET scanning in assessing lymphoma in 2012. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94:158–68.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;2(3):76–82.
- Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:37–43.
- Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998;91:4464–71.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:1598–607.

37. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:857–77.
38. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014;99:1107–13.
39. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013;54:683–90.
40. Markova J, Kahraman D, Kobe C, Skopalova M, Mocikova H, Klaskova K, et al. Role of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:64–70.
41. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:1776–81.
42. Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*. 2012;30:184–90.
43. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12:1013–22.
44. Zhu Y, Lu J, Wei X, Song S, Huang G. The predictive value of interim and final  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography after rituximab-chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:275805.
45. Nols N, Mounier N, Bouazza S, Lhommel R, Costantini S, Vander Borgh T, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:773–80.
46. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K, et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. *Ann Nucl Med*. 1994;8:187–91.
47. Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, et al.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:279–83.
48. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*. 2005;103:216–28.
49. Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Rudelius M, Wester HJ, Graf N, et al. A pilot study to evaluate  $3'$ -deoxy- $3'$ - $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine PET for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2011;52:1898–902.
50. Wang RM, Zhu HY, Li F, Liu CB, Guan ZW, Yao SL. Value of  $^{18}\text{F}$ -FLT positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of diffuse large B-cell lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012;20:603–7.
51. Hummel S, Van Aken H, Zarbock A. Inhibitors of CXC chemokine receptor type 4: putative therapeutic approaches in inflammatory diseases. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:29–36.
52. Hutchings M. Pre-transplant positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in relapsed Hodgkin lymphoma: time to shift gears for PET-positive patients? *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1615–6.
53. Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Junger A, Wieder HA, Graf N, et al. Predictive value of initial  $^{18}\text{F}$ -FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment. *J Nucl Med*. 2011;52:690–6.
54. Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Junger A, Wieder HA, Graf N, et al. Week one FLT-PET response predicts complete remission to R-CHOP and survival in DLBCL. *Oncotarget*. 2014;5:4050–9.
55. Vanderhoeck M, Juckett MB, Perlman SB, Nickles RJ, Jeraj R. Early assessment of treatment response in patients with AML using  $^{18}\text{F}$ -FLT PET imaging. *Leuk Res*. 2011;35:310–6.
56. Gourni E, Demmer O, Schottelius M, D'Alessandria C, Schulz S, Dijkgraaf I, et al. PET of CXCR4 expression by a  $^{68}\text{Ga}$ -labeled highly specific targeted contrast agent. *J Nucl Med*. 2011;52:1803–10.
57. Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, Schottelius M, Eiber M, Lucke K, et al. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med*. 2015;7:477–87.
58. Herrmann K, Lapa C, Wester HJ, Schottelius M, Schiepers C, Eberlein U, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor. *J Nucl Med*. 2015;56:410–6.
59. Aslanidi IP, Mukhortova OV, Shurupova IV, Derevyanko EP, Katunina TA, Pivnik AV, Stroyakovskii DL. Positron emission tomography: clarifying the stage of the disease in malignant lymphomas. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice*. 2010;3(2):119–129. (Russian).
60. Al-Radi LS, Baryakh EA, Belousova IE, Bessmeltsev SS, Vorobiev VI, Votyakova OM, et al. Russian Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. *Modern Oncology*. 2014;3:6–126. (Russian).

**For citation:** Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, Kravchuk TL, Danilova AV, Zelchan RV, Medvedeva AA, Similkin IG, Bragina OD, Popova NO, Goldberg AV. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(6):42–50. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5c0b8d72a8bb98.40545646

## MODERN TRENDS IN THE BREAST CANCER CONSERVING SURGERY AND ONCOPLASTIC BREAST SURGERY

A.D. Zikiryahodjaev<sup>1,2,3</sup>, M.V. Ermoshchenkova<sup>1,2</sup>, A.D. Kaprin<sup>1,3</sup>, V.I. Chissov<sup>1,2</sup>, G.M. Zapirova<sup>3</sup>

1. P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – the Branch of the National Medical Research Radiological Center;  
2. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Reconstructive Surgery. E-mail: maryerm@mail.ru;  
3. Medical Institute of RUDN University

A.D. Zikiryahodjaev – Dr. Sci. Med., Head of Dep., Professor, Assoc. Prof.; M.V. Ermoshchenkova – PhD Med., Research Worker, Surgeon, Assoc. Prof.; A.D. Kaprin – Dr. Sci. Med., Academician of RAS, General Director; V.I. Chissov – Dr. Sci. Med., Academician of RAS, Advisor to the General Director; G.M. Zapirova – PhD Med., Assoc. Prof.

### Abstract

**Introduction:** The highest priority for modern clinical oncology is functionally-sparing and organ-conserving treatment. In Russia, breast cancer (BC), among all malignant tumors, accounted for 21.1 % of women in 2017. Oncoplastic radical resections (OPS-BCS = oncoplastic surgery – breast conserving surgery) have been widely used. This term means resection of the breast for cancer using plastic surgery to restore the shape of the breast, in most cases with one-stage correction of the contralateral breast.

**Purpose:** It was the creation of various techniques of oncoplastic breast surgery, applicable for the appropriate localization of breast cancer and the evaluation of surgical, oncological and aesthetic results.

**Methods:** From 2013 to 2017, in the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, organ-conserving surgery were performed in 570 patients with BC with an average age of 54.2. Stage 0 was diagnosed in 4.6 %, I – 5.9 %, IIA – 28.7 %, IIB – 6 %, IIIA – 5.1 %, IIIC – 3.3 %, IIIB – 0.2 %, IV – 0.2 %. Radical resection in the standard version was performed in 290 patients with breast cancer, oncoplastic breast surgery in various modifications – in 280. All patients after the organ-conserving surgical treatment received radiation therapy. Patients received chemotherapy, targeted therapy and hormone therapy according to the indications in depending the disease stage and the immunohistochemical type of the tumor.

**Results:** After an urgent and planned morphological study positive margins of resection were revealed in 10 patients, which required re-resection of the edges to a negative state of them in case of an urgent intraoperative response and mastectomy – in case of a planned response. Within 4 years, local recurrences were detected in 4 patients (0.7 %), which required a mastectomy with a one-stage reconstruction. In 1 patient (0.2 %), the disease progressed as metastases to the lung – in this case lobectomy and a necessary chemotherapy were conducted. Cosmetic results were defined as excellent in 70 % cases, good – 25 %, satisfactory – 5 %.

**Conclusion:** If there are indications for organ-conserving treatment of breast cancer and the patient's decision concerning this surgery, the patient should be offered methods of oncoplastic surgery for the prevention of psychological and emotional stress, effective rehabilitation, and a quick return to active social life.

**Key words:** breast cancer, breast conserving surgery, oncoplastic surgery, oncoplastic resection, local recurrence

Поступила: 09.09.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

### Introduction

The highest priority for modern clinical oncology is functionally-sparing and organ-conserving treatment. In Russia, breast cancer (BC), among all malignant tumors, accounted for 21.1 % of women in 2017. Cumulative risk of developing breast cancer from 2007 to 2017 increased from 4.81 to 6.02 respectively. Among women belonging to the most socially active age category (those at the age from 20 to 59) 30818 cancer patients were diagnosed in 2017, i.e. 43.7 % of the total number (70569). In 2017, patients with I–II stages of the disease accounted for a greater number – 69.9 % compared with those with neglected forms of disease [1].

Invalidation of cancer patients is a consequence of functional, anatomical, aesthetic and psychological disorders due to the crippling radical treatment [2]. It is particularly important for young patients for whom the psychological trauma after such a radical type of surgery becomes a barrier to normal life [3]. The choice of the method of surgical treatment depends on the morphological characteristics of the tumor, somatic state, the age of a patient, constitutional factors, the size of the breast. Thus, G. Aurilio, V. Bagnardi [4] point out that, on the basis of immunological, histological and chemical characteristics of the tumor, careful selection of patients is required for a one-stage reconstruction.

The modern strategy of surgical treatment of breast cancer is aimed at solving the following oncological prob-

lem: to cure cancer and to create conditions for breast reconstruction [5, 6], which contributes to a more rapid recovery and rehabilitation of the patient.

At present, oncoplastic radical resections (OPS-BCS = oncoplastic surgery – breast conserving surgery) have been widely used. This term means resection of the breast for cancer using plastic surgery to restore the shape of the breast, in most cases with one-stage correction of the contralateral breast. The term “oncoplastic surgery” was first used by John Bostwick III in 1986 [7–9]. This method has been developed under Werner Audretsch at the Interdisciplinary Breast Cancer Clinic in Düsseldorf [10, 11].

In Russia, the term “oncoplastic resections” was not used; the term “radical resection of the breast with a one-stage reconstruction” was common. At the 2nd Annual Congress of the Russian Society of Oncology Experts September 4, 2015, the Council of Experts headed by the Academician V.F. Semiglazov and professor G.M. Manihas took a unanimous decision concerning the equivalence of the two terms and the eligibility of the application of the term “oncoplastic resection” in oncological institutions of the Russian Federation [12].

According to K.B. Clough, the advantage of the oncoplastic approach during breast-conserving operations is an increase in indications for breast-conserving surgery (BCS) to achieve the best aesthetic results. The disadvantages of this approach are as follows: a greater complexity and dura-

tion of the operation, as well as an increased risk of complications associated with it. However, “oncoplastic surgery is the so-called third way between standard organ-conserving operations and mastectomy” [13].

Currently, there are many options for oncoplastic resections [14, 15]. The technique and method of the operation is dictated by the oncological situation, the shape of the breast, specific features of the state of tissues, skills of the surgeon.

The development of specific methods for the mammaplasty using glandular tissue for various tumor localizations together with radical surgery is important in modern oncological surgery.

In our opinion, the advantage of oncoplastic breast surgery consists in the possibility of removing large volumes of glandular tissue if the breast are large and reconstructing the glandular shape using various techniques of reduction mammaplasty [16, 17, 28–32], which can also be used in patients after neoadjuvant therapy which results in partial or complete regression if the patient wishes to perform an organ-conserving treatment [18, 19]. For this type of surgery, morphological evaluation of the margins of the resection is mandatory [20–27].

Moreover, an important aspect here is that surgical intervention must be safe, because it is complemented by not only the reduction in the size of the gland, but also by the transfer of the nipple-areolar complex (NAC). “To achieve long-term aesthetic results by a safe way is the goal of reduction mammaplasty” [33]. In 1960, I. Pitanguy et al. [34] formulated the principles of safe reduction mammaplasty: en-bloc resection, skin detachment from the gland and gland detachment from the large pectoral muscle are minimal or absent, transfer of NAC to the dermoglandular pedicle, sufficient reduction in the size of the breast, minimal scarring, aesthetic long-term results. Therefore, when performing oncoplastic resections, the oncologist is facing two tasks simultaneously. They are: to carry out a radical oncological operation and to contribute to the achievement of stable aesthetic results. If it is not possible to perform BCS with an oncoplastic component – either due to small breast sizes or some unfavorable prognosis factors – reconstructive intervention using autologous flaps (TRAM, TDL) or artificial materials can be used when subcutaneous/ skin sparing mastectomy is necessary.

The purpose of our work was the creation of various techniques of oncoplastic breast surgery, applicable for the appropriate localization of breast cancer and the evaluation of surgical, oncological and aesthetic results.

### Material and methods

From 2013 to 2017, in the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, organ-conserving surgery were performed in 570 patients with BC with an average age of 54.2. Stage 0 was diagnosed in 26 cases (4.6 %), I T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 296 (51.9 %), IIA T<sub>0</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> – 1 (0.2 %), T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> – 79 (13.8 %), T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 84 (14.7 %), IIB T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> – 32 (5.6 %), IIB T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 2 (0.4 %), IIIA T<sub>1</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> – 19 (3.3 %), T<sub>2</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> – 7 (1.2 %), T<sub>3</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub> – 1 (0.2 %), T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> – 2 (0.4 %), IIIC T<sub>1</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> – 5 (0.9 %), T<sub>2</sub>N<sub>3</sub>M<sub>0</sub> – 14 (2.4 %), IIIB

T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – 1 (0.2 %), IV T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>1</sub> – 1 (0.2 %). Most patients were in menopause – 70.7 %. Breast cancer on the right side had 48.6 % of the patients, on the left side – 51.4 %. Neoadjuvant therapy was conducted in 31 cases, 4 of which had breast cancer antiestrogen hormone therapy. Partial regression (PR) was established in 91.4 % of cases, complete regression (CR) – 8.6 %. Tumor localization in the upper-outer quadrant was diagnosed in 248 patients (43.5 %), lower-outer – 48 (8.4 %), lower-inner in 25 (4.4 %), upper-inner – 58 (10.2 %), the central one – 30 (5.2 %), 71 (12.5 %) on the border of the upper quadrants, 28 (4.9 %) – on the border of the lower quadrants, 49 (8.6 %) – on the border of the outer quadrants, the border of internal – 13 (2.3 %).

All patients received ultrasound, mammography, trepan biopsy of the tumor with histological and immunohistochemical studies, puncture biopsy of lymph nodes according to indications, radiography or computed tomography of the chest, ultrasound of the abdomen, scintigraphy of the bones of the skeleton, clinical and biochemical studies of blood and urine as a comprehensive examination.

Radical resection in the standard version was performed in 290 patients with breast cancer, oncoplastic breast surgery in various modifications – in 280. Patient classification according to the type of OPS is presented in Table 1. Invasive cancer without signs of specificity was diagnosed in 468 (82.1 %) patients, invasive lobular – 42 (7.4 %), combined – 20 (3.5 %), other forms, including in situ – 40 (7 %). Simultaneous reduction mammaplasty on the contralateral side was performed on 83 patients (29.6 %) with OPS.

All patients after the organ-conserving surgical treatment received radiation therapy. Radiation therapy for the breast was carried out in a single focal dose 2.5 Gy to the total focal dose 45 Gy with a boost on the tumor bed in a single focal dose 3 Gy to the total focal dose 60 Gy. If necessary, radiotherapy of the regional areas was carried out in a single focal dose 2.5 Gy to the total focal dose 45 Gy. Patients received chemotherapy, targeted therapy and hormone therapy according to the indications in depending the disease stage and the immunohistochemical type of the tumor.

### Methods of oncoplastic breast surgery

The choice of the specific method of organ-conserving surgery depended on the location of the tumor, its size, immunological, chemical and histological type of tumor, breast size, tumor-to-breast volume ratio, patient’s decision. The types of OBS used in 280 cases are presented in Table 1.

Each procedure of oncoplastic resection is based on preoperative marking, which means that the median line, midline of the breast, lateral and medial meridians, submammary folds, medial and lateral horizontal lines of incisions, new location of the nipple-areola complex, and glandular pedicle are marked. Whatever method was applied, the breast sector with tumor was removed together with the fascia of the large pectoral muscle, urgent morphological examination of the edges of the resection was performed, the tumor bed was labeled with metal clips, an additional

**Table 1**  
**Distribution of patients according to the type of oncoplastic breast surgery**

Type of Resection		Number of Patients	
	Grandular Pedicle	The absolute number of patients	%
Method developed by E. Hall-Findlay	Upper-Medial	25	8.9
	Upper-Lateral	5	1.8
	Combined United	10	3.6
	Combined Dermal Grandular	11	3.9
	Combined Separate	9	3.2
T-invers method	Upper	26	9.3
	Combined United (Method Developed by McKissok)	3	1.1
	Lower	81	29
Method developed by Madlen Lejour	Upper	10	3.6
Method developed by Grisotti	Lower Dermal Grandular	4	1.4
Method developed by Hammond		2	0.7
Thoracoepigastral flap		2	0.7
SBW-plastic method		27	9.6
Round-Block method		35	12.5
Batwing method		18	6.4
Latissimus dorsi flap		5	1.8
Triangular sliding flap		7	2.5
<b>Total Number</b>		<b>280</b>	<b>100</b>

incision was made for lymphodissection, which is a generally accepted technique) and vacuum drainage of the wound. The volume of lymphadenectomy was determined depending on the presence or absence of metastatically altered lymph nodes according to clinical and instrumental examination and intraoperative examination of the sentinel lymph node.

**Oncoplastic breast surgery by M. Lejour**

The technique combined the use of the upper glandular pedicle to move the NAC, the central resection of the parenchyma, wide skin detachment from the vertical incisions. The operation was performed at a length of the lower slope of no more than 10 cm and it was terminated by the formation of a vertical postoperative scar (Fig. 1, 2).

**Oncoplastic breast surgery by an inverted T type on the upper glandular pedicle**

The technique included the use of the upper glandular pedicle to move the NAC, resection of the central and lower parts of the parenchyma. The operation was performed when the tumor was localized in the lower quadrants (Fig. 3), the length of the lower slope was over 10 cm and it was terminated by the formation of a scar of an inverted T pattern (Fig. 4). This technique was used in 26 cases of breast cancer.

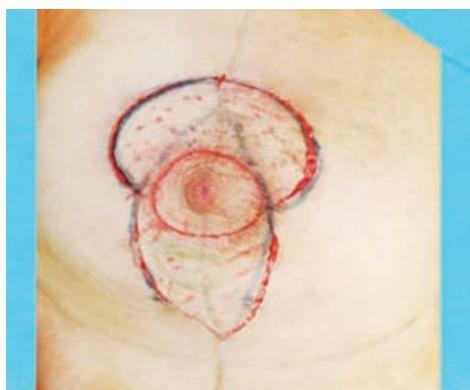


Fig. 1. Cutaneous incisions according to the preoperative marking (M. Lejour's technique)

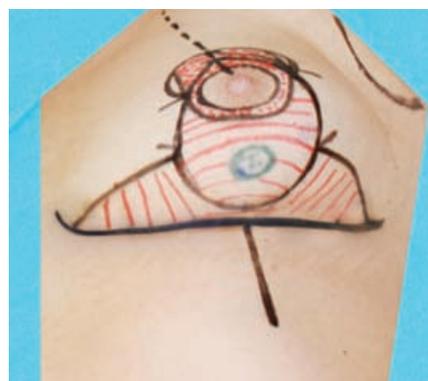


Fig. 3. Preoperative marking with the technique of an inverted T on the upper pedicle with the marking of the tumor area



Fig. 2. Type of postoperative wound (M. Lejour's technique)



Fig. 4. Type of postoperative wound after using the technique of an inverted T on the upper pedicle

**Oncoplastic breast surgery using an inverted T on the lower glandular pedicle**

The procedure included the use of the lower glandular pedicle to move the NAC (Fig. 5), the resection of the parenchyma of the border of the upper quadrants, the lower lateral and medial glandular triangles. The operation was performed when the tumor was localized on the border of the upper quadrants, the length of the lower slope was over 10 cm and it was terminated by the formation of a scar of an inverted T (Fig. 6). This type of oncoplastic resection was used in 81 cases of breast cancer patients.



Fig. 5. Lower de-epidermized glandular pedicle



Fig. 6. The view of the reconstructed breast

**Oncoplastic breast surgery by E. Hall-Findlay**

This method of mammoplasty in patients with breast cancer is based on the use of de-epidermal medial, upper medial or upper-lateral glandular pedicle (Fig. 7, 8). The use of this method of mammoplasty is advisable if there are I-IV perforators of the a. thoracica interna, the surface branch of the a. thoracica lateralis, blood supplying and providing a venous outflow from the used glandular tissues.

The operation in its various modifications was performed in 60 cases of BC.



Fig. 7. Operating wound. De-epidermal zone corresponds to the marking of the glandular pedicle (E. Hall-Findlay's modified technique)



Fig. 8. Type of postoperative wound

**Oncoplastic breast surgery by Round-block**

Preoperative marking included lines of the outer and inner incision and on the area between them epidermis was removed (Fig. 9). A section of breast with a tumor was separated, with margins of resection of not less than 5 mm in circumference. After the removal, the sector was sent for urgent morphological examination.

The technique was applied in 35 patients with BC.



Fig. 9. Type of surgical wound after the removal of the sector with the tumor at the border of the inner quadrants

**Oncoplastic breast surgery by the method of Batwing**

The preoperative marking is of the type “bat wings”; skin and subcutaneous tissue were dissected (Fig. 10), the central breast fragment with the nipple-areolar complex and the fascia of the muscle pectoralis major was excised and sent for urgent morphological investigation of the margins of resection.

The technique was used in 18 patients with BC.



Fig. 10. Comparison of the edges of the wound after oncoplastic resection using the “Batwing” technique

**Oncoplastic breast surgery by the method of Grisotti**

A special feature concerning this method consisted in the replacement of the volume of the removed breast with a lower dermal glandular pedicle, including a glandular fat flap from the lower quadrant of the breast with a rounded epidermis zone, an analogue of the nipple-areolar complex (Fig. 11).

The technique was applied in 4 cases of BC.



Fig. 11. Type of postoperative wound after oncoplastic resection of breast by Grisotti method

**Oncoplastic breast surgery by SBW-technique**

There are several modifications of this technique which depend on whether the line of the incision is S- or W-shaped (Fig. 12). These modifications are combined into a single term SBW-plastic surgery, introduced by Norbert K. Schönendorf. This technique does not only include the removal of the glandular tissue with the tumor, but also the skin flap over it in the form of a half-oval and circular de-epidermization of the skin around the nipple [6].



Fig. 12. Type of postoperative wound after oncoplastic resection of breast by SBW-technique

The technique was used in 27 patients with BC.

**Results and discussion**

After an urgent and planned morphological study positive margins of resection were revealed in 10 patients, which required resection of the edges to a negative state of them in case of an urgent intraoperative response and mastectomy – in case of a planned response. Within 4 years, local recurrences were detected in 4 patients (0.7 %), which required a mastectomy with a one-stage reconstruction. In 1 patient (0.2 %), the disease progressed as metastases to the lung – in this case lobectomy and a necessary chemotherapy were conducted.

In 100 % of patients in the postoperative period, lymphorrhea caused by regional lymphadenectomy was observed. There was a direct interdependence between the volume of lymphadenectomy and the indices (duration and volume) of lymphorrhea. In 1.1 % (6) cases, at the initial stages of the development of the techniques, marginal skin necrosis was observed when performing operations with scar formation of a pattern-invers, in 0.4 % (2) – marginal necroses of areola, of which 0.2 % had free autotransplantation of the nipple-areolar complex after reduction mam-moplasty on the contralateral side. Since 2013, all patients were under the supervision of an oncologist of the local polyclinic and an oncologist of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center. During the first year after the operation, follow-up examinations, ultrasound examination of the breast, regional areas and abdomen were performed once in 3 months, during the second year – once in 6 months, mammography – once a year. Aesthetic results were evaluated on the basis of both subjective and objective data. The parameters that were evaluated are as follows: the breast symmetry, the location and the look of the nipple-areolar complexes, the condition of the postoperative scars, the volume of the reconstructed breast, the presence or absence of defects in the reconstructed mammary glands, the patient’s and the surgeon’s satisfaction of the results of the operation. Cosmetic results were defined as excellent in 70 % cases, good – 25 %, satisfactory – 5 %.

**Conclusion**

Oncoplastic breast surgery in patients with BC is:

- 1) ablact surgery with a good cosmetic result;
- 2) unlike radical mastectomy with one-stage reconstruction, oncoplastic resection is less traumatic, requires less operation time, is characterized by less blood loss and a shorter postoperative rehabilitation period;
- 3) is an adequate alternative to radical mastectomy with reconstruction on condition of proper selection of breast cancer patients;
- 4) leads to a more rapid psychological recovery of patients due to the sense of the integrity of the organ.

**Recommendations**

If there are indications for organ-conserving treatment of breast cancer and the patient’s decision concerning this surgery, the patient should be offered methods of oncoplastic surgery for the prevention of psychological and emotional stress, effective rehabilitation, and a quick return to active social life.

**REFERENCES**

1. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (Morbidity and mortality) edited by Kaprin A.D, Starinsky V.V, Petrova G.V. – M. 2018. 250 p. (Russian).
2. Reshetov I. V, Chissov V. I. Plastic and reconstructive microsurgery in Oncology. – M/ 2001. 200 p. (Russian).
3. Agha-Mohammadi S, C.D.L. Cruz, Hurwitz D.J. Breast reconstruction with alloplastic implants. *Journal of Surgical Oncology*. Nov. 2006;94(6):471-78.
4. Aurilio G, Bagnardi V, Nolè F, Pruneri G, Graffeo R, Petit JY, et al. Outcome of Immediate Breast Reconstruction in Patients with Nonendocrine-Responsive Breast Cancer: A Monoinstitutional Case-Control Study. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(5):237-41. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.03.009.
5. Petit JY, Veronesi U, Rey P, Rotmensz N, Botteri E, Rietjens M, et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114(1):97-101.
6. Hamdi M, Hammond D, Nahai F. Vertical mammoplasty. – Moscow. Bioconcept. 2012. 150 p. (Russian).
7. Crown A, Wechter DG, Grumley J.W. et al. Oncoplastic Breast Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3363-8.
8. Franceschini G, Magno S, Fabbri C, et al. Conservative and radical oncoplastic approaches in the surgical treatment of breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;(12):387-96.
9. Munhoz AM, Montag E, Gemperli R. Oncoplastic breast surgery: indications, techniques and perspectives. *Gland Surg*. 2013;2(3):143-57.
10. Audretsch W, Kolotas Ch, Rezai M, et al. Conservative treatment for breast cancer. Complications requiring for breast cancer// Materials of IOPBS 3rd International Oncoplastic Breast Surgery Symposium (Tokyo). 2010;1:391-2.
11. Rezai M, Darsow M, Kramer S, et al. Principles and standards in oncoplastic breast conserving surgery – the Duesseldorf experience. 2009. P. 25-34.
12. Zikiryakhodzaev AD, Ermoshchenkova MV. Oncoplastic breast surgery. Clinical guidelines of the Russian Public Organization “Russian Society of Oncomammology” for the diagnosis and treatment of breast cancer. – Saint-Petersburg, 2017. P. 155-179. (Russian).
13. Clough. KB, Kaufman GJ, Nos C. et al. Improving Breast Cancer Surgery: A Classification and Quadrant per Quadrant Atlas for Oncoplastic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010:1-17.
14. Rezai M, Knispel S, Kellersmann S, Lax H, Kimmig R, Kern P. Systematization of Oncoplastic Surgery: Selection of Surgical

- Techniques and Patient-Reported Outcome in a Cohort of 1,035 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb 12.
15. Asgierrson K.S, Rasheed T, McCulley S.J, Macmillian R.D. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conderving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(8):817-23.
16. Zikiryakhodzaev A.D. Oncoplastic Breast Surgery. 5-7 June 2015, Saint-Petersburg – ICTPS (International Course-Training for Plastic Surgeons). (Russian).
17. Ismagilov AKh, Vanesyan, AS, Khamitov RA, Kamaletdinov IF. Oncoplastic breast surgery: fundamentals, classification, algorithm of execution. Tumors of the female reproductive system. 2014(4):37-45. (Russian).
18. Emiroglu M, Sert I, Karaali C, Aksoy SO, Ugurlu L, Aydin C. The effectiveness of simultaneous oncoplastic breast surgery in patients with locally advanced breast cancer. *Breast Cancer*. 2015 Jan 14:463-70.
19. Silverstein MJ, Savalia N, Khan S, Ryan J. Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *Breast J*. 2015;21(1):52-9.
20. England D.W, Chan S.Y, Stonelake P.S, Lee M.J.: Assessment of excision margins following wide local excision for breast carcinoma using specimen scrape cytology and tumour bed biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 1994;20:425-9.
21. MacMillan RD, Purushotham AD, Mallon E, Love JG, George WD. Tumour bed positivity predicts outcome after breast-conserving surgery. *Brit J Surg*. 1997;84:1559-62.
22. Cao D, Lin C, Woo SH, Vang R, Tsangaris TN, Argani P. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions. *Amer J Surg Pathol*. 2005;29:1625-32.
23. Cendán JC, Coco D, Copeland EM. 3rd. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomybed margins. *J Amer Coll Surg*. 2005;201:194-8.
24. Huston TL, Pigalarga R, Osborne MP, Tousimis E. The influence of additional surgical margins on the total specimen volume excised and the reoperative rate after breast-conserving surgery. *Amer J Surg*. 2006;192:509-12.
25. Janes SE, Stankhe M, Singh S, Isgar B. Systematic cavity shaves reduces close margins and re-excision rates in breast conserving surgery. *Breast*. 2006;15:326-30.
26. Hewes JC, Imkampe A, Haji A, Bates T. Importance of routine cavity sampling in breast conservation surgery. *Brit J Surg*. 2009;96:47-53.
27. Tengher-Barna I, Hequet D, Reboul-Marty J, Frassati-Biaggi A, Seince N, Rodrigues-Faure A, et al. Prevalence and predictive factors for the detection of carcinoma in cavity margin performed at the time of breast lumpectomy. *Mod Pathol*. 2009;22:299-305.
28. Hall-Findley EJ. *Aesthetic Breast Surgery. Concepts and techniques*. St. Louis. 2011. 706 p.
29. Hammond DC. Short scar periareolar inferior pedcle reduction (SPAIR) mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 103. 1999. P. 890.
30. Grisotti, A, Calabrese C. Conservative treatment of breast cancer: Reconstructive problems. In, Spear SL (Ed). *Surgery of the breast: Principles and Art* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006. P. 147-78.
31. Lejour M, Abboud M. Vertical mammoplasty without inframammary scar and with breast liposuction. *Perspect Plast Surg*. 4. 1996. P. 67.
32. Wise R. A preliminary report on a method of planning the mammoplasty // *Plast. Reconstr. Surg*. 15. 1956. P. 367.
33. Claude Lassus. Long-term results of vertical mammoplasty // In: *Vertical Mammoplasty* Ed by Moustapha Hamdi, Dennis C. Hammond, Foad Nahai. Moscow. 2012. P. 17-22.
34. Pitanguy I. Breast hypertrophy. In: transactions of the International Society of Plastic Surgeons, 2nd Congress, London. Livingstone, Edinburgh, UK (1960). 509 p.

**For citation:** Zikiryakhodzaev AD, Ermoshchenkova MV, Kaprin AD, Chissov VI, Zapirov GM. Modern Trends in the Breast Cancer Conserving Surgery and Oncoplastic Breast Surgery. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(6):51-58. DOI: 10.12737/article\_5c0eb1e48ccda8.47993356

## Современные направления органосохраняющего лечения и онкопластическая хирургия у больных раком молочной железы

А.Д. Зикирходжаев<sup>1,2,3</sup>, М.В. Ермощенко<sup>1,2</sup>, А.Д. Каприн<sup>1,3</sup>, В.И. Чиссов<sup>1,2</sup>, Г.М. Запиров<sup>3</sup>

1. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава РФ;

2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и реконструктивной хирургии. E-mail: maryerm@mail.ru; 3. Медицинский институт Российского университета Дружбы народов

А.Д. Зикирходжаев – д.м.н., руководитель отделения, профессор, доцент; М.В. Ермощенко – к.м.н., ассистент; А.Д. Каприн – д.м.н., академик РАН, генеральный директор; В.И. Чиссов – д.м.н., академик РАН, главный советник генерального директора; Г.М. Запиров – к.м.н., доцент

### Реферат

**Введение:** Приоритетное направление современной клинической онкологии – функционально-щадящее и органосохраняющее лечение. В структуре злокачественных новообразований у женщин рак молочной железы в 2017 г. составил 21,1 %. В настоящее время широкое внедрение в практику получили онкопластические радикальные резекции. Данный термин подразумевает резекцию молочной железы по поводу рака с использованием методов пластической хирургии для восстановления формы молочной железы, в большинстве случаев с одномоментной коррекцией контралатеральной молочной железы.

**Цель работы:** Разработка различных методов онкопластических резекций, применимых для соответствующих локализаций рака молочной железы и оценка полученных хирургических, онкологических и эстетических результатов.

**Материал и методы:** С 2013 по 2017 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена органосохраняющие операции выполнены 570 больным РМЖ средним возрастом 54,2. 0 стадия диагностирована в 4,6 %, I – 51,9 %, IIА – 28,7 %, IIВ – 6 %, IIIА – 5,1 %, IIIВ – 0,2 %, IIIС – 3,3 %, IV – 0,2 %. Радикальные резекции в классическом варианте были выполнены у 290 больных РМЖ, онкопластические резекции в различных модификациях – 280. Всем больным после операции выполнена лучевая терапия.

**Результаты:** У 10 пациенток при срочном и плановом морфологическом исследовании были выявлены позитивные края резекции, что потребовало ререзекции краев до негативного состояния в случае получения срочного интраоперационного ответа и мастэктомии – в случае получения планового ответа. В течение 4 лет локальные рецидивы были выявлены у 4 пациенток (0,7 %), что потребовало выполнения мастэктомии с одномоментной реконструкцией. У 1 пациентки (0,2 %) диагностировано прогрессирование заболевания в виде метастазов в легкое. Косметические результаты отмечены как отличные в 70 % случаев, хорошие – 25 %, удовлетворительные – 5 %.

**Выводы:** При наличии показаний к органосохраняющему лечению РМЖ и желании больной на хирургическом этапе лечения пациентке должны быть предложены методики онкопластической хирургии с целью эффективной реабилитации, профилактики психоэмоциональных стрессов и быстрого возвращения к активной социальной жизни.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, органосохраняющее лечение, онкопластическая хирургия, онкопластические резекции, местные рецидивы

Поступила: 09.09.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (Заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М., 2018. 250 с.
2. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. – М. 2001. 200 с.
3. Agha-Mohammadi S., C.D.L. Cruz, Hurwitz D.J. Breast reconstruction with alloplastic implants // J. Surg. Oncol. Nov. 2006. Vol. 94. № 6. P. 471–478.
4. Aurilio G., Bagnardi V., Nolè F. et al. Outcome of immediate breast reconstruction in patients with nonendocrine-responsive breast cancer: a monoinstitutional case-control study // Clin. Breast. Cancer. 2015. Vol. 15. № 5. P. 237–241. DOI: 10.1016/j.clbc.2015.03.009.
5. Petit J.Y., Veronesi U., Rey P. et al. Nipple-sparing mastectomy: risk of nipple-areolar recurrences in a series of 579 cases // Breast. Cancer Res. Treat. 2009. Mar. Vol. 114. № 1. P. 97–101.
6. Хамди М., Хаммонд Д., Нахаи Ф. Вертикальная маммопластика. – Москва. ООО “Биоконцепт”. 2012. 150 с.
7. Crown A., Wechter D.G., Grumley J.W. et al. Oncoplastic breast conserving surgery reduces mastectomy and postoperative re-excision rates // Ann. Surg. Oncol. 2015. Vol. 22. № 10. P. 3363–3368.
8. Franceschini G., Magno S. Fabbri C. et al. Conservative and radical oncoplastic approaches in the surgical treatment of breast cancer // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2008. № 12. P. 387–396.
9. Munhoz A.M., Montag E., Gemperli R. Oncoplastic breast surgery: indications, techniques and perspectives // Gland Surg. 2013. Vol. 2. № 3. P. 143–157.
10. Audretsch W., Kolotas Ch., Rezaei M. et al. Conservative treatment for breast cancer. Complications requiring for breast cancer // Materials of IOPBS 3rd International Oncoplastic Breast Surgery Symposium (Tokyo). 2010. Vol. 1. P. 391–392.
11. Rezaei M., Darsow M., S. Kramer et al. Principles and standards in oncoplastic breast conserving surgery – the Duesseldorf experience. 2009. P. 25–34.
12. Зикирходжаев А.Д., Ермощенко М.В. Клинические рекомендации общероссийской общественной организации “Российское общество онкомаммологов” по диагностике и лечению рака молочной железы. – СПб, 2017. С. 155–179.
13. Clough. K.B., Kaufman G.J., Nos C. et al. Improving Breast Cancer Surgery: A Classification and Quadrant per Quadrant Atlas for Oncoplastic Surgery // Ann. Surg. Oncol. 2010. P. 1–17.
14. Rezaei M., Knispel S., Kellersmann S. et al. Systematization of oncoplastic surgery: selection of surgical techniques and patient-reported outcome in a cohort of 1.035 patients // Ann. Surg. Oncol. 2015. P. 3730–3737.
15. Asgierrson K.S., Rasheed T., McCulley S.J., Macmillian R.D. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery // Eur. J. Surg. Oncol. 2005. Vol. 31. № 8. P. 817–823.
16. Зикирходжаев А.Д. Онкопластическая хирургия молочной железы. 5-7 июня 2015 г. Санкт-Петербург – V Международный обучающий курс по пластической хирургии.
17. Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хамитов А.Р., Камалетдинов И.Ф. Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2014. № 4. С. 37–45.
18. Emiroglu M., Sert I., Karaali C. et al. The effectiveness of simultaneous oncoplastic breast surgery in patients with locally advanced breast cancer // Breast Cancer. 2015. P. 463–470.
19. Silverstein M.J., Savalia N., Khan S., Ryan J. Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy // Breast J. 2015. Vol. 21. № 1. P. 52–59.

20. England D.W., Chan S.Y., Stonelake P.S., Lee M.J.: Assessment of excision margins following wide local excision for breast carcinoma using specimen scrape cytology and tumour bed biopsy // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1994. Vol. 20. P. 425–429.
  21. MacMillan R.D., Purushotham A.D., Mallon E. et al. Tumour bed positivity predicts outcome after breast-conserving surgery // *Brit. J. Surg.* 1997. Vol. 84. P. 1559–1562.
  22. Cao D., Lin C., Woo S.H. et al. Separate cavity margin sampling at the time of initial breast lumpectomy significantly reduces the need for reexcisions // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2005. Vol. 29. P. 1625–1632.
  23. Cendán J.C., Coco D., Copeland E.M.3rd. Accuracy of intraoperative frozen-section analysis of breast cancer lumpectomy bed margins // *J. Amer. Coll. Surg.* 2005. Vol. 201. P. 194–198.
  24. Huston T.L., Pigalarga R., Osborne M.P., Tousimis E. The influence of additional surgical margins on the total specimen volume excised and the reoperative rate after breast-conserving surgery // *Amer. J. Surg.* 2006. Vol. 192. P. 509–512.
  25. Janes S.E., Stankhe M., Singh S., Isgar B. Systematic cavity shaves reduces close margins and re-excision rates in breast conserving surgery // *Breast.* 2006. Vol. 15. P. 326–330.
  26. Hewes J.C., Imkampe A., Haji A., Bates T. Importance of routine cavity sampling in breast conservation surgery // *Brit. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 47–53.
  27. Tenger-Barna I., Hequet D., Reboul-Marty J. et al. Prevalence and predictive factors for the detection of carcinoma in cavity margin performed at the time of breast lumpectomy // *Mod. Pathol.* 2009. Vol. 22. P. 299–305.
  28. Hall-Findley E.J. *Aesthetic Breast Surgery. Concepts and techniques.* – St. Louis. 2011. 706 pp.
  29. Hammond D.C. Short scar periareolar inferior pedicle reduction (SPAIR) mammaplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 1999. Vol. 103. P. 890.
  30. Grisotti A., Calabrese C. Conservative treatment of breast cancer: Reconstructive problems // In: Spear SL (Ed). *Surgery of the breast: Principles and Art.* – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006. P. 147–178.
  31. Lejour M., Abboud M. Vertical mammaplasty without inframammary scar and with breast liposuction // *Perspect. Plast. Surg.* 1996. Vol. 4. P. 67–72.
  32. Wise R. A preliminary report on a method of planning the mammaplasty // *Plast. Reconstr. Surg.* 1956. Vol. 15. P. 367–370.
  33. Claude Lassus. Долгосрочные результаты вертикальной маммопластики // *Вертикальная маммопластика под ред. Moustapha Hamdi, Dennis C. Hammond, Foad Nahai.* – М. ООО “Биоконцепт”. 2012. С. 17–22.
  34. Pitanguy I. Breast hypertrophy. In: *Transactions of the International Society of Plastic Surgeons, 2<sup>nd</sup> Congress, London.* Livingstone, Edinburgh, UK. 1960. P. 509.
- Для цитирования:** Зирияходжаев А.Д., Ермощенко М.В., Каприн А.Д., Чиссов В.И., Запиров Г.М. Современные направления органосохраняющего лечения и онкопластическая хирургия у больных раком молочной железы // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 6. С. 51–58. (Англ.)  
DOI: 10.12737/article\_5c0eb1e48ccda8.47993356

**В.А. Солодкий, В.М. Сотников, С.Д. Троценко, В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, Н.В. Нуднов, Г.А. Паньшин, А.А. Моргунов**

## **РЕЦИДИВЫ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ**

Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ, г. Москва. E-mail: trotsenkod87@mail.ru

В.А. Солодкий – директор, д.м.н., проф., академик РАН; В.М. Сотников – зав. лабораторией, д.м.н., проф.; С.Д. Троценко – к.м.н., врач-радиолог; В.П. Харченко – д.м.н., проф., академик РАН, научный руководитель; В.Д. Чхиквадзе – д.м.н., проф., руководитель отдела; Н.В. Нуднов – д.м.н., проф., зам. директора; Г.А. Паньшин – д.м.н., проф., руководитель отдела; А.А. Моргунов – с.н.с.

### **Реферат**

**Цель:** Сравнительный анализ характеристик рецидивов при хирургическом и комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ).

**Материал и методы:** Проведена сравнительная оценка рецидивов у 528 больных НМРЛ IA–IIIВ стадией после хирургического лечения ( $n = 174$ ) и комбинированного лечения ( $n = 354$ ) с использованием ПОЛТ в режиме среднего фракционирования (РОД 3 Гр, 5 раз в неделю, СОД 36–39 Гр (EQD2 = 43,2–46,8 Гр,  $\alpha/\beta = 3$ ) и классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 раз в неделю, СОД 44 Гр).

**Результаты:** У всех пациентов местные и региональные рецидивы развились через 2–59 мес после лечения, чаще всего в первые три года наблюдения (медиана 15 мес). Местные и региональные рецидивы статистически значимо чаще встречались в группе хирургического лечения (19,5 % vs 5,4 % и 21,8 % vs 4,5 % соответственно). Частота отдаленных метастазов в обеих группах статистически значимо не отличалась, однако в группе хирургического лечения, отдаленные метастазы чаще сочетались с локорегионарными рецидивами (18,4 % vs 4,5 %). Проведение ПОЛТ, по сравнению с только хирургическим лечением, снижало частоту локорегионарных рецидивов при центральном раке (8,8 % vs 40,0 %), периферическом раке (5,2 % vs 26,0 %), при плоскоклеточном раке (8,4 % vs 37,5 %) и аденокарциноме (4,6 % vs 26,4 %), а также независимо от объема хирургического лечения (пневмонэктомия – 7,0 % vs 47,1 %, лоб-билобэктомия – 7,1 % vs 20,6 %, сегментэктомия – 7,1 % vs 50,0 %). В подгруппе пациентов, которым проводилась адьювантная химиотерапия и ПОЛТ, локальные рецидивы, регионарные рецидивы и локорегионарное рецидивирование в целом встречались статистически значимо реже по сравнению с группой больных, которым проводилась только адьювантная химиотерапия (3,9 % vs 17,5 %; 5,4 % vs 23,8 %; 6,2 % vs 36,5 %, соответственно). Количество комбинированных рецидивов (локальные и/или регионарные рецидивы + отдаленные метастазы) было фактически в 4 раза меньше также во всех подгруппах больных с ПОЛТ.

**Выводы:** Проведение ПОЛТ при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого статистически значимо снижает частоту развития локальных, регионарных, локорегионарных и комбинированных рецидивов при плоскоклеточном и железистом гистологическом типе опухоли, центральной и периферической локализации рака легкого, при хирургическом лечении в объеме пневмон-, лоб-, билоб- и сегментэктомии. Адьювантная химиотерапия не влияет существенно на частоту локорегионарных рецидивов и должна дополняться ПОЛТ.

**Ключевые слова:** рак легкого, хирургическое лечение, комбинированное лечение, послеоперационная лучевая терапия, характеристика рецидивов

Поступила: 12.09.2017. Принята к публикации: 16.11.2018

### **Введение**

Радикальное хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) позволяет добиться показателей общей пятилетней выживаемости на уровне 70–75 % при начальных стадиях заболевания [1]. Но даже у этих пациентов ведущими причинами смерти является развитие не только отдаленного метастазирования, но и локорегионарного рецидивирования заболевания. Проведение послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) при НМРЛ повышает показатели

общей выживаемости при стадии IA–IIIВ НМРЛ [2–4]. В нашей предыдущей работе [5] был представлен сравнительный анализ структуры рецидивов НМРЛ после хирургического и комбинированного лечения с использованием ПОЛТ по группам больных с идентичной стадией заболевания. Оказалось, что после комбинированного лечения частота локорегионарных рецидивов статистически значимо ниже у больных НМРЛ стадиями IA–IIIВ (табл. 1).

Однако влияние ПОЛТ на характеристики рецидивов при различных объемах хирургического вме-

Таблица 1

### **Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого IA–IIIВ стадии по группам исследования**

Стадия НМРЛ	Виды рецидивов	Хирургическое лечение $n$ (%)	ПОЛТ $n$ (%)	$p$
IA–IV	Локальные	13 (16,6 %)	4 (4,2 %)	0,0071
	Регионарные	10 (13,0 %)	4 (4,2 %)	0,0373
	Все локорегионарные	16 (20,8 %)	5 (5,3 %)	0,0024
IIA–IIIB	Локальные	9 (18,4 %)	8 (4,7 %)	0,0024
	Регионарные	13 (26,5 %)	5 (3,5 %)	0,0000
	Все локорегионарные	17 (34,7 %)	10 (7,0 %)	0,0000
IIIA–IIIV	Локальные	12 (25,0 %)	7 (6,7 %)	0,0181
	Регионарные	15 (31,3 %)	6 (5,7 %)	0,0000
	Все локорегионарные	22 (45,8 %)	9 (8,6 %)	0,0000

шатательства, морфологических типах и локализации опухоли, при сочетании ПОЛТ с адьювантной химиотерапией изучено недостаточно, а детальное описание характеристик рецидивов у больных этих категорий должно позволить более точно оценить роль ПОЛТ в лечении НМРЛ.

### Материал и методы

В исследование включено 528 больных НМРЛ IA–IIIВ стадий, которым в РНЦРР с 1995 по 2014 гг. было выполнено радикальное хирургическое лечение. В зависимости от вида проводимой терапии пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 174 больных НМРЛ, которым выполнялось только хирургическое лечение. Вторую группу (группа ПОЛТ) составили 354 пациента, которым после радикального хирургического лечения проводился курс ПОЛТ в режиме классического фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 44 Гр или гипофракционирования с РОД 3 Гр до СОД 36–39 Гр (43,2–46,8 Гр в пересчете по линейно-квадратичной модели при  $\alpha/\beta = 3$ ). Методика проведения хирургического лечения в обеих группах была идентична. В группе хирургического лечения женщин было статистически значимо больше, а мужчин – меньше, по сравнению с группой ПОЛТ; кроме того, эта группа имела преимущество по общему статусу пациентов (табл. 2).

В группе хирургического лечения пациентов с размером первичной опухоли до 3 см ( $pT_1$ ), без поражения регионарных лимфатических узлов ( $pN_0$ ) и с I ста-

дией заболевания было статистически значимо больше по сравнению с группой ПОЛТ (табл. 2).

При сравнении групп исследования по морфологическому типу и локализации первичной опухоли также отмечались статистически значимые различия, но они не влияли на объективность оценки полученных данных, поскольку сравнительный анализ структуры рецидивов проводился отдельно по подгруппам. Статистически значимых различий между группами по объему хирургического лечения, а также по частоте проведения адьювантной химиотерапии выявлено не было.

При описании рецидивов НМРЛ использовалась следующая терминология: а) локальный рецидив – рецидив в области культи бронха; б) регионарный рецидив – рецидив в лимфатических узлах ипсилатерального корня легкого и/или средостения и/или в надключичных лимфатических узлах; в) локорегионарный рецидив – любой случай прогрессирования в культе бронха и/или регионарных лимфатических узлах; г) отдаленные метастазы; д) комбинированный рецидив – сочетание локального и/или регионарного рецидива с отдаленными метастазами.

### Результаты

Сравнительная характеристика структуры рецидивов в целом по группам исследования представлена в табл. 3.

Локальные и регионарные рецидивы статистически значимо чаще развивались в группе хирургического лечения. Частота отдаленных метастазов в группах

Таблица 2

#### Клинико-демографические характеристики исследуемых групп больных немелкоклеточным раком легкого

Показатель		I группа. Хирургическое лечение, <i>n</i> = 174	II группа. Хирургическое лечение+ПОЛТ, <i>n</i> = 354	Достоверность различия, <i>p</i>
Пол	Мужчины	136 (78 %)	309 (87 %)	0,01
	Женщины	38 (22 %)	45 (13 %)	0,01
Возраст (медиана)		27-77 (59,0)	29-78 (58,0)	
Индекс Карновского в начале лечения	100–90	127 (73 %)	205 (62 %)	0,01
	80–70	47 (27 %)	149 (38 %)	0,01
Сроки наблюдения		0,33–6,0 М – 2,17 года	0,42–17,6 М – 2,35 года	
$pT_1$		51 (29 %)	55 (16 %)	0,00
$pT_2$		85 (49 %)	216 (61 %)	0,01
$pT_3$ – $T_4$		38 (22 %)	83 (23 %)	0,61
$pN_0$		102 (58 %)	173 (49 %)	0,05
$pN_1$		36 (21 %)	100 (28 %)	0,08
$pN_2$		36 (21 %)	81 (23 %)	0,60
Стадия IA–IB		77 (44 %)	95 (27 %)	0,00
Стадия IIA–IIIB		49 (28 %)	154 (43 %)	0,00
Стадия IIIA–IIIB		48 (28 %)	105 (30 %)	0,64
Плоскоклеточный рак		80 (46 %)	209 (59 %)	0,01
Аденокарцинома		53 (30 %)	108 (31 %)	0,81
Другие		41 (24 %)	37 (10 %)	0,00
Пневмонэктомия		51 (29 %)	129 (36 %)	0,11
Билобэктомия		10 (6 %)	18 (5 %)	0,63
Лобэктомия		97 (56 %)	179 (51 %)	0,28
Сегментэктомия		16 (9 %)	28 (8 %)	0,70
Центральный рак		70 (40 %)	182 (51 %)	0,02
Периферический рак		104 (60 %)	172 (49 %)	0,02
Адьювантная ПХТ		63 (36 %)	129 (36 %)	1,00

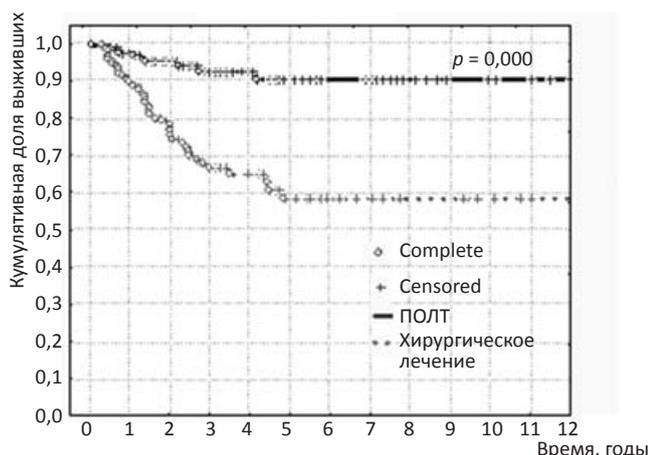


Рис. 1. Выживаемость без локорегионарного рецидива больных НМРЛ в целом по группам хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией

статистически не различалась, однако в группе хирургического лечения отдаленные метастазы чаще сочетались с локорегионарными рецидивами. Следует отметить, что у всех пациентов локальные и регионарные рецидивы развивались в сроки от 2 до 59 мес после лечения, наиболее часто – в первые три года наблюдения (медиана – 15 мес) (рис. 1).

Сравнительный анализ структуры рецидивов в зависимости от локализации опухоли показал, что ПОЛТ снижает частоту появления локальных и регионарных рецидивов как при центральном (табл. 4), так и при периферическом раке легкого (табл. 5), за счет чего снижалось частота комбинированных рецидивов и общее их число.

При сравнительном анализе характеристики рецидивов в зависимости от морфологического типа опухоли было выявлено, что ПОЛТ снижает частоту

Таблица 4  
Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого при центральной локализации опухоли

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 70 n (%)	ПОЛТ, n = 182 n (%)	p
Локальные	16 (22,9 %)	12 (6,6 %)	0,000
Регионарные	18 (25,7 %)	11 (6,0 %)	0,000
Все локорегионарные	28 (40,0 %)	16 (8,8 %)	0,000
Отдаленные метастазы	33 (47,1 %)	81 (44,5 %)	0,709
Комбинированные	16 (22,9 %)	10 (5,5 %)	0,000
Всего рецидивов	45 (64,3 %)	87 (47,8 %)	0,023

Таблица 5  
Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого при периферической локализации опухоли

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 104 n (%)	ПОЛТ, n = 172 n (%)	p
Локальные	18 (17,3 %)	7 (4,1 %)	0,000
Регионарные	20 (19,2 %)	5 (2,9 %)	0,000
Все локорегионарные	27 (26,0 %)	9 (5,2 %)	0,000
Отдаленные метастазы	48 (46,2 %)	69 (40,1 %)	0,320
Комбинированные	16 (15,4 %)	6 (3,5 %)	0,001
Всего рецидивов	59 (56,7 %)	72 (41,9 %)	0,021

Таблица 3

Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого по группам исследования

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, 174 больных n (%)	ПОЛТ, 354 больных n (%)	p
Локальные	34 (19,5 %)	19 (5,4 %)	0,00
Регионарные	38 (21,8 %)	16(4,5 %)	0,00
Все локорегионарные	55 (31,6 %)	25(7,1 %)	0,00
Отдаленные метастазы	81 (46,6 %)	150(42,3 %)	0,35
Комбинированные	32 (18,4 %)	16 (4,5 %)	0,00
Всего рецидивов	104 (59,8 %)	159(44,9 %)	0,00

появления локальных и регионарных рецидивов как при плоскоклеточном раке легкого (табл. 6), так и при аденокарциноме (табл. 7).

Отмечается тенденция к снижению общего количества отдаленных метастазов при плоскоклеточном РЛ в группе ПОЛТ при отсутствии различий по их частоте при аденокарциноме. Учитывая данные [6], необходимо отметить, что при плоскоклеточном РЛ локорегионарные рецидивы возникают чаще по сравнению с аденокарциномой, в связи с чем представляется возможным, что ПОЛТ при плоскоклеточном раке, вследствие предотвращения части локорегионарных рецидивов, позволяет снижать частоту каскадного метастазирования из зоны локорегионарного рецидива.

После хирургического лечения в объеме пневмонэктомии локальные и регионарные рецидивы статистически значимо чаще развивались в группе хирур-

Таблица 6  
Характеристика рецидивов плоскоклеточного рака легкого

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 80 n (%)	ПОЛТ, n = 209 n (%)	p
Локальные	16 (20,0 %)	12 (5,7 %)	0,000
Регионарные	19 (23,8 %)	11 (5,3 %)	0,000
Все локорегионарные	30 (37,5 %)	17 (8,4 %)	0,000
Отдаленные метастазы	39 (48,8 %)	79 (37,8 %)	0,094
Комбинированные	15 (18,8 %)	9 (4,3 %)	0,000
Всего рецидивов	54 (67,5 %)	87 (41.6 %)	0,000

Таблица 7  
Характеристика рецидивов аденокарциномы легкого

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 53 n (%)	ПОЛТ, n = 108 n (%)	p
Локальные	12 (22,6 %)	4 (3,7 %)	0,000
Регионарные	11 (20,8 %)	3 (2,8 %)	0,000
Все локорегионарные	14 (26,4 %)	5 (4,6 %)	0,000
Отдаленные метастазы	25 (47,2 %)	55 (50,9 %)	0,659
Комбинированные	8 (15,1 %)	5 (4,6 %)	0,023
Всего рецидивов	31 (58,5 %)	55 (50,9 %)	0,372

Таблица 8

**Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения в объеме пневмонэктомии**

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 51 n (%)	ПОЛТ, n = 129 n (%)	p
Локальные	13 (25,5 %)	6 (4,7 %)	0,000
Регионарные	15 (29,4 %)	7 (5,4 %)	0,000
Все локорегионарные	24 (47,1 %)	9 (7,0 %)	0,000
Отдаленные метастазы	31 (60,8 %)	69 (55,3 %)	0,376
Комбинированные	15 (29,4 %)	6 (4,7 %)	0,000
Всего рецидивов	40 (78,4 %)	72 (55,8 %)	0,005

Таблица 10

**Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения в объеме сегмент-эктомии**

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 16 n (%)	ПОЛТ, n = 28 n (%)	p
Локальные	8 (50,0 %)	2 (7,1 %)	0,002
Регионарные	6 (37,5 %)	2 (7,1 %)	0,016
Все локорегионарные	8 (50,0 %)	2 (7,1 %)	0,002
Отдаленные метастазы	7 (43,8 %)	9 (32,1 %)	0,442
Комбинированные	4 (25,0 %)	0 (0 %)	0,008
Всего рецидивов	11 (68,8 %)	11 (39,5 %)	0,067

гического лечения, равно как и комбинированные рецидивы (табл. 8).

В группе ПОЛТ при хирургическом лечении в объеме лоб- билобэктомии (табл. 9), а также сегмент-эктомии (табл. 10) частота местного прогрессирования заболевания была статистически значимо меньше по сравнению с группой хирургического лечения, однако статистических различий по частоте появления отдаленных метастазов в группах не отмечалось.

Дополнительно было проведено сравнение характеристик рецидивов в подгруппах пациентов с адьювантной химиотерапией с и без ПОЛТ (табл. 11).

Учитывая статистически значимые различия в частоте локальных и регионарных рецидивов между этими группами, можно сделать вывод, что ПОЛТ оказывает более выраженное влияние на уровень локорегионарного контроля заболевания в сравнении с адьювантной химиотерапией. Снижение общего числа рецидивов в группе ПОЛТ+химиотерапия практически полностью обусловлено эффектом ПОЛТ.

**Обсуждение**

Общепризнано, что для пациентов с НМРЛ радикальная операция является наиболее эффективным методом лечения [7, 8]. Однако частота развития как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов после радикального хирургического лечения остается достаточно высокой, а риск рецидива НМРЛ

Таблица 9

**Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического лечения в объеме лоб- билобэктомии**

Виды рецидивов	Хирургическое лечение, n = 107 n (%)	ПОЛТ, n = 197 n (%)	p
Локальные	13 (12,1 %)	10 (5,1 %)	0,028
Регионарные	16 (15,0 %)	8 (4,1 %)	0,001
Все локорегионарные	22 (20,6 %)	14 (7,1 %)	0,001
Отдаленные метастазы	43 (40,2 %)	72 (36,5 %)	0,525
Комбинированные	12 (11,2 %)	10 (5,1 %)	0,077
Всего рецидивов	53 (49,5 %)	76 (38,6 %)	0,067

Таблица 11

**Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого при проведении адьювантной химиотерапии**

Виды рецидивов	Хирургическое лечение с ПХТ, n = 63 n (%)	ПОЛТ с ПХТ, n = 129 n (%)	p
Локальные	11 (17,5 %)	5 (3,9 %)	0,002
Регионарные	15 (23,8 %)	7 (5,4 %)	0,000
Все локорегионарные	23 (36,5 %)	8 (6,2 %)	0,000
Отдаленные метастазы	35 (55,6 %)	69 (53,5 %)	0,781
Комбинированные	13 (20,6 %)	6 (4,7 %)	0,001
Всего рецидивов	45 (71,4 %)	71 (55,0 %)	0,030

возрастает по мере увеличения стадии заболевания [9, 10]. Применение ПОЛТ при комбинированном лечении больных НМРЛ позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов при любой стадии заболевания, но повышение общей выживаемости, наблюдалось только при II и III стадии [2, 11]. Для более детальной оценки роли ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ в нашем исследовании было изучено возможное влияние на её эффективность локализации и гистологического типа опухоли, объема хирургического лечения и адьювантной химиотерапии.

Установлено, что ПОЛТ не только снижает частоту локальных и регионарных рецидивов при центральном и при периферическом НМРЛ, но и в значительной мере нивелирует различия в их частоте между двумя этими типами НМРЛ. Такой же эффект наблюдается при плоскоклеточном раке и аденокарциноме. Большая частота локорегионарных рецидивов после хирургического лечения при плоскоклеточном РЛ отмечена и другими авторами [6]. Независимо от объема выполненной операции, количество локальных и регионарных рецидивов было статистически значимо меньше в подгруппах ПОЛТ по сравнению с подгруппами хирургического лечения, при этом существенные различия в хирургической группе по частоте локальных и регионарных рецидивов после различных операций не наблюдались в группе ПОЛТ.

По данным литературы, проведение химиотерапии увеличивает общую выживаемость больных НМРЛ, но

не влияет на частоту локальных и регионарных рецидивов [12]. В нашем исследовании в группе пациентов, которым проводилась адьювантная химиотерапия и ПОЛТ, локорегионарное прогрессирование заболевания встречалось статистически значимо реже по сравнению с группой пациентов, которым проводилась только адьювантная химиотерапия. Эти результаты также свидетельствуют о более значимой роли ПОЛТ в локорегионарном контроле заболевания.

В ряде публикаций было отмечено, что общая выживаемость больных НМРЛ с комбинированными рецидивами достоверно меньше, чем при наличии только отдаленных метастазов [3, 13]. По результатам нашей работы, во всех подгруппах пациентов, которым проводилась ПОЛТ, частота комбинированных рецидивов была статистически значимо ниже по сравнению с подгруппами хирургического лечения.

### Заключение

Безусловно, основным критерием эффективности любой программы лечения немелкоклеточного рака легкого является общая выживаемость, которая позволяет дать интегральную оценку баланса ее терапевтического эффекта и ятрогенного повреждения жизненно важных органов. В данном случае, персонализация комбинированного и комплексного лечения НМРЛ диктует необходимость тщательного анализа подгрупп больных с I–II стадией заболевания, для которых применение ПОЛТ не считается обоснованным. Возможно, дальнейший многофакторный анализ совокупности клинических и морфологических факторов (локализация и размер опухоли, классификация ее по системе TNM, морфологический вариант и степень дифференцировки опухоли), а также объема и особенностей хирургического вмешательства позволит выделить в когорте больных ранним и локализованным НМРЛ такие индивидуальные сочетания этих факторов, при наличии которых ПОЛТ позволит увеличить не только локорегионарный контроль заболевания, но и общую выживаемость. Исследование продолжается, и авторы планируют провести такой анализ в недалеком будущем на основе обновленной базы данных.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IICC International Union Against Cancer: Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. // In: TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Chichester: Wiley-Blackwell. 2009. P. 138–146.
2. Billiet C., Peeters S., Decaluwé H. et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? // *Cancer Treat. Rev.* 2016. Vol. 51. P. 417–425.
3. Vansteenkiste J., De Ruyscher D., Eberhardt W.E. et al. and the ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. № 6. P. 89–98.
4. De Ruyscher D., Belderbos J., Reymen B. et al. State of the art radiation therapy for lung cancer 2012: a glimpse of the future // *Clin. Lung Cancer.* 2013. Vol. 14. № 2. P. 89–95.
5. Солодкий В.А., Сотников В.М., Троценко С.Д. и соавт. Характеристика рецидивов после хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого // *Вопросы онкологии.* 2017. Т. 63. № 4. С. 639–644.
6. Matthews M.J., Kanhouwa S., Pickren J., Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer // *Cancer Chemother. Rep.* 1973. Vol. 4. № 2. P. 63–67.
7. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гавришвили А.А., Васильев О.А. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого // *Вестник РУДН. Серия Медицина.* 2005. Т. 29. № 1. С. 13–16.
8. Varlotto J.M., Yao A.N., DeCamp M.M. et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 91. № 4. P. 765–773.
9. Robinson C.G., Patel A. P., Bradley J.D. et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N<sub>2</sub> non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the national cancer data base // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 8. P. 870–876.
10. Su S., Scott W.J., Allen M.S. et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. Vol. 147. № 2. P. 747–752.
11. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого // *Вопросы онкологии.* 2009. Т. 55. № 4. С. 455–458.
12. Shen W., Ji J., Zuo Y. et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110. № 1. P. 120–125.
13. Warren M., Webster G., Ryder D. et al. An isotoxic planning comparison study for stage II–III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? // *Clin. Oncol.* 2014. Vol. 26. № 8. P. 461–467.

**Для цитирования:** Солодкий В.А., Сотников В.М., Троценко С.Д., Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Нуднов Н.В., Паньшин Г.А., Моргунов А.А. Структура рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 6. С. 59–64.

DOI: 10.12737/article\_5c0b90d10ff212.78053112

## Non-Small Cell Lung Cancer Recurrences After Surgical and Combined Modality Treatment with Postoperative Radiation Therapy

V.A. Solodkiy, V.M. Sotnikov, S.D. Trotsenko, V.P. Kharchenko, V.D. Chkhikvadze, N.V. Nudnov, G.A. Panshin, A.A. Morgunov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia. E-mail: trotsenkod87@mail.ru

V.A. Solodkiy – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS, Director; V.M. Sotnikov – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Lab.; S.D. Trotsenko – PhD Med., Radiologist; V.P. Kharchenko – Dr. Sci. Med., Prof., Academician of RAS, Scientific Supervisor; V.D. Chkhikvadze – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Dep.; N.V. Nudnov – Dr. Sci. Med., Prof., Deputy Director; G.A. Panshin – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Dep.; A.A. Morgunov – Senior Researcher

### Abstract

**Purpose:** To compare the patterns of the relapses after the surgical and combined modality treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with the postoperative radiotherapy (PORT).

**Material and methods:** The comparative evaluation of the patterns of the relapses was carried out in 528 NSCLC patients with the IA–IIIB stage after surgical treatment ( $n = 174$ ) and combined modality treatment ( $n = 354$ ) using PORT in the hypofractionation regimen 3 Gy/fraction, 5 times a week, TD 36–39 Gy (EQD2 = 43.2–46.8 Gy,  $\alpha/\beta = 3$ ) and classical fractionation 2 Gy/fraction, 5 times a week, TD 44 Gy.

**Results:** The local and the regional relapses developed from 2 to 59 months after treatment, most often in the first three years of follow-up (median 15 months). The local and the regional relapses were statistically significantly more frequent in the surgical treatment group (31.6 % vs 7.1 %). The frequency of the distant metastases in the both groups was not statistically different (46.6 % vs 42.3 %), however, in the surgical treatment group, the distant metastases were more often combined with the locoregional relapses (18.4 % vs 4.5 %). Surgery+PORT in comparison with surgical treatment alone reduces the incidence of locoregional recurrence at the central location of the tumor (8.8 % vs 40.0 %), peripheral non-small cell lung cancer (5.2 % vs 26.0 %), with squamous histological type of tumor (8.4 % vs 37.5 %) and in adenocarcinoma (4.6 % vs 26.4 %), regardless of the volume of surgical treatment (pneumonectomy – 7.0 % vs 47, 1 %,  $p = 0.0002$ , lobectomy and bilobectomy – 7.1 % vs 20.6 %,  $p = 0.001$ , segmentectomy – 7.1 % vs 50.0 %,  $p = 0.0001$ ). In the subgroup of patients undergoing adjuvant chemotherapy and PORT, the local, regional and locoregional relapses were statistically significantly less common than in the group of non-small cell lung cancer patients who received only adjuvant chemotherapy (3.9 % vs 17.5 %,  $p = 0.002$ , 5.4 % vs 23.8 %,  $p = 0.001$ , 6.2 % vs 36.5 %,  $p = 0.0001$ ). The number of combined relapses (local and/or regional relapses + distant metastases) was actually four times less in all subgroups of patients with PORT (4.7 % vs 20.6 %,  $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** PORT as the part of combined treatment of non-small cell lung cancer statistically significantly reduces the incidence of the local, regional, locoregional and combined relapses in the squamous cell lung cancer and adenocarcinoma, central and peripheral localization of the tumor, after surgical treatment in the volume of pneumonectomy, lob-bilobectomy and segmentectomy, and when using with or without adjuvant chemotherapy.

**Key words:** lung cancer, surgical treatment, combined modality treatment, postoperative radiation therapy, the characteristic of recurrences

### REFERENCES

1. UICC International Union Against Cancer: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. // In: TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Chichester: Wiley-Blackwell. 2009:138-46.
2. Billiet C, Peeters S, Decaluwé H, et al. Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? *Cancer Treat Rev.* 2016;51:417-25.
3. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6):89-98.
4. De Ruyscher D, Belderbos J, Reymen B, et al. State of the art radiation therapy for lung cancer 2012: a glimpse of the future. *Clin Lung Cancer.* 2013;14(2):89-95.
5. Solodky VA, Sotnikov VM, Trotsenko SD, et al. Characteristics of recurrences after surgical and combined treatment of non-small cell lung cancer. *Problems in Oncology.* 2017;63(4):639-44. (Russian).
6. Matthews MJ, Kanhouwa S, Pickren J, Robinette D. Frequency of residual and metastatic tumor in patients undergoing curative surgical resection for lung cancer. *Cancer Chemother Rep.* 1973;(4)2:63-7.
7. Kharchenko VP, Chkhikvadze VD, Gvarishvili AA, Vasilyev OA. Surgical and combined treatment of non-small cell lung cancer. *Vestnik RUDN. Seria Medicina.* 2005;29(1):13-16. (Russian).
8. Varlotto JM, Yao AN, DeCamp MM, et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(4):765-73.
9. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):870-6.
10. Su S, Scott WJ, Allen MS, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non-small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(2):747-52.
11. Kharchenko VP, Chkhikvadze VD. Surgical and combined treatment of non-small cell lung cancer. *Problems in Oncology.* 2009;55(4):455-8. (Russian).
12. Shen W, Ji J, Zuo Y, et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology.* 2014;110(1):120-5.
13. Warren M, Webster G, Ryder D, et al. An isotoxic planning comparison study for stage II–III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? *Clinical Oncology.* 2014;26(8):461-7.

**For citation:** Solodkiy VA, Sotnikov VM, Trotsenko SD, Kharchenko VP, Chkhikvadze VD, Nudnov NV, Panshin GA, Morgunov AA. Non-Small Cell Lung Cancer Recurrences After Surgical and Combined Modality Treatment with Postoperative Radiation Therapy. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(6):59-64. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5c0b90d10ff212.78053112

**А.О. Лисовская<sup>1,2</sup>, А.А. Логинова<sup>1</sup>, К.А. Галич<sup>2</sup>, В.Н. Беляев<sup>2</sup>, А.В. Нечеснюк<sup>1</sup>****ОЦЕНКА ИНДЕКСА ДОЗЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТОКОЛОВ  
СКАНИРОВАНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОНИЧЕСКОМ ПУЧКЕ  
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА**

1. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва. E-mail: nastya\_lis95@mail.ru;

2. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

А.О. Лисовская – медицинский физик, аспирант; А.А. Логинова – старший медицинский физик; К.А. Галич – студентка; В.Н. Беляев – д.ф.-м.н., проф.; А.В. Нечеснюк – зав. отделением лучевой терапии, к.м.н.

**Реферат**

**Цель:** Оценить индексы дозы в фантомах различных размеров при стандартных режимах компьютерной томографии в коническом пучке (конКТ).

**Материал и методы:** Использована методика, основанная на абсолютных и относительных измерениях дозового распределения для протоколов сканирования конКТ. Измерения абсолютной дозы проводились на периферии и в центре фантома FREEPOINT (CIRS) с помощью камеры фермеровского типа FC65-P для каждого из исследуемых протоколов сканирования. Фантом FREEPOINT высотой 20 см, шириной 30 см и длиной 30 см использовался для имитации грудной клетки и таза большого размера, внутренний вкладыш диаметром 16 см – для таза малого размера и для головы–шеи. С помощью двумерной матрицы детекторов GmRT MatriXX (IBA) измеряли профили дозы, полученные результаты обрабатывали по программе OmniPro-GmRT, а затем рассчитывали индексы дозы DLP (произведение длина–доза).

**Результаты:** Были определены индексы дозы для пяти протоколов, соответствующих трем областям сканирования (голова–шея, грудная клетка и таз). Для протоколов сканирования области головы и шеи Head and Neck S20 и Head and Neck M20 значения индексов дозы составили 51,82 и 90,25 мГр×см соответственно. Наименьший индекс дозы получили для протокола головы и шеи Fast Head and Neck S20 (13,28 мГр×см).

Было установлено, что размер сканируемого объекта сильно влияет на величину индекса дозы и, как следствие, на итоговую дозовую нагрузку на пациента. Так, для протокола области грудной клетки Chest M20 при сканировании фантома малого размера индекс дозы составил 305,42 мГр×см, а фантома большого размера – 187,53 мГр×см. Аналогичные результаты были получены для протокола сканирования тазовой области Pelvis M15. Максимальный индекс дозы был получен для фантома малого размера – 846,93 мГр×см, в то время как индекс дозы для фантома большого размера составил 563,79 мГр×см.

Было показано, что для педиатрических пациентов необходимо использовать несколько протоколов, соответствующих областям сканирования. Использование протокола Pelvis M15 для тазовой области при сканировании головы может увеличить дозу в 96 раз по сравнению со стандартным низкодозным протоколом Fast Head and Neck S20.

**Заключение:** Рутинное использование конКТ в клинической практике требует осмысленного выбора протокола сканирования исходя из полученных результатов оценки индекса дозы.

**Ключевые слова:** лучевая терапия с контролем по изображениям (ЛТКИ), компьютерная томография в коническом пучке излучения, протокол сканирования, индекс дозы, дозовая нагрузка

Поступила: 25.09.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

**Список сокращений**

ЛТ – лучевая терапия

конКТ – компьютерная томография в коническом пучке

КТ – компьютерная томография

XVI (X-ray Volume Imaging system) – запатентованное название ускорителя ELEKTA SYNERGY с конКТ

ТЛД – термолюминисцентный дозиметр

TG 111 – рабочая группа № 111 Американской ассоциации медицинских физиков

КТ – компьютерная томография

DLI – интегральная доза вдоль всей области сканирования

DLP – произведение доза×длина, параметр, характеризующий поглощенную дозу за всю процедуру визуализации с учетом протяженности области сканирования

**Введение**

Для увеличения точности подведения дозы к мишени при проведении лучевой терапии (ЛТ) используются различные способы верификации положения пациента на лечебном столе ускорителя: порталные

изображения, рентгенография в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, лазерное сканирование поверхности тела пациента, компьютерная томография в коническом пучке (конКТ). Информация, полученная с помощью конКТ, позволяет ориентироваться не только на рентгеноконтрастные, но и на мягкотканые структуры, дифференцируемые при стандартных КТ-исследованиях. С помощью конКТ возможно контролировать не только расположение больного, но и движение его внутренних органов как перед сеансом ЛТ, так и непосредственно во время его проведения.

Однако, несмотря на очевидные преимущества компьютерной визуализации, большинство методов имеют серьезный недостаток, заключающийся в дополнительной дозовой нагрузке на пациента. Одним из таких методов, в основе которого лежит применение рентгеновского излучения, является конКТ. Это незаменимый инструмент для точного позиционирования больного перед сеансом ЛТ во многих клинических случаях, но существуют исследования, показывающие, что при ежедневной визуализации пациента с помощью конКТ, в частности с использованием системы XVI (X-Ray Volume Imaging), на протяжении всего курса лечения дополнительная суммарная дозовая на-

грузка на сканируемый участок тела может достигать 1 Гр [1].

При этом необходимо отметить, что доза, которую получает больной во время такого сканирования, формально не является ни диагностической, ни терапевтической и, как правило, не контролируется и не учитывается. Однако неоспорим тот факт, что очень важно иметь представление о доставляемой пациенту дозе при подобных процедурах визуализации. Общее мнение специалистов по этому поводу заключается в том, что любое радиационное воздействие должно тщательно контролироваться [2]. Особенно важен контроль отдельных групп пациентов, таких как дети, подверженных повышенным рискам [3]. К одной из причин, по которым медицинское облучение детей необходимо рассматривать в качестве конкретной области исследования, относится более длительная продолжительность жизни пациентов – латентный период многих видов онкологических заболеваний достигает 20–25 лет, и, следовательно, возникает необходимость сведения лучевой нагрузки к минимуму. Также важной особенностью у детей является повышенная радиочувствительность отдельных органов и тканей, которая зависит от пола и возраста пациентов [4, 5].

Получение достоверной информации о распределении дозы внутри тела пациента при проведении процедуры КТ-визуализации является нетривиальной задачей. Особая сложность заключается в том, что результат существенно зависит не только от условий сканирования, но и от размеров объекта визуализации. Существуют различные подходы к оценке распределения дозы, наиболее точными из которых являются концепции, основанные на расчете методом Монте-Карло [6] и на измерениях с помощью термолюминесцентных дозиметров (ТЛД) в антропоморфных фантомах [7]. Однако сложность и ресурсоемкость осуществления делают их применение невозможным в рутинной клинической практике.

Доступной альтернативой является оценка дозовой нагрузки на больного при использовании протоколов сканирования конКТ с помощью индексов, характеризующих реально получаемую пациентом дозу при достаточной воспроизводимости эксперимента. Удобство использования таких индексов для оценки дозовой нагрузки пациента подтверждается рядом работ [7–14].

Дозу, доставляемую пациентам во время визуализации с помощью ионизирующего излучения, необходимо учитывать и минимизировать, насколько это возможно [14].

Целью данной работы является оценка индекса дозы при применении различных клинических протоколов сканирования конКТ с учетом размера объекта визуализации.

### Материал и методы

В данной работе использовалась методика TG 111, основанная на абсолютных и относительных измерениях дозового распределения для протоколов сканирования конКТ [14]. Метод TG 111 заключается в проведении измерений с помощью небольшой цилиндрической ионизационной камеры в фантомах, имитирующих тело пациента. Такой способ измерения позволяет учитывать вклад рассеяния излучения, что дает наиболее точный результат по сравнению с другими методами.

Измерения абсолютной дозы проводились с помощью камеры фермеровского типа FC65-P для каждого из протоколов сканирования, представленных в табл. 1, на фантоме FREEPOINT (CIRS).

Фантом FREEPOINT (CIRS) высотой 20 см, шириной 30 см и длиной 30 см использовался для имитации грудной клетки и таза большого размера, внутренний вкладыш диаметром 16 см – для таза малого размера и головы-шеи (рис. 1). Для всех протоколов сканирования измерения проводились путем размещения ионизационной камеры в центре фантомов малого и большого размеров на глубинах 8 и 15 см соответственно и в четырех периферических точках на глубинах 2 и 5 см соответственно. Каждое измерение было проведено по три раза.

Учет формы пучка киловольтного излучения можно обеспечить измерениями профилей дозы. Для создания адекватного соотношения сигнал/шум были составлены протоколы, в которых экспозиция, влияющая на дозу линейно, была увеличена до 1000 мАс. Это приводило к быстрому нагреванию рентгеновской трубки после каждого сканирования, из-за чего большую часть времени эксперимента занимало ожидание остывания трубки до приемлемой температуры.

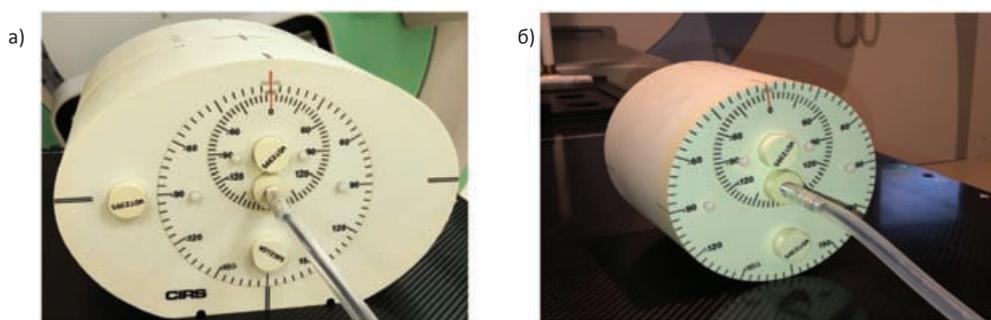


Рис. 1. а) Фантом FREEPOINT большого размера, имитирующий тело полного пациента; б) внутренний вкладыш фантома FREEPOINT, имитирующий тело ребенка, а также область головы-шеи

Таблица 1

**Исследованные протоколы сканирования XVI (Elekta Synergy) для трех областей сканирования**

Протокол	Fast Head and Neck S20	Head and Neck S20	Head and Neck M20	Chest M20	Pelvis M15
Напряжение, кВ	100	100	120	120	120
Ток, мА	10	10	10	20	40
Время экспозиции кадра, мс	10	10	10	20	40
Коллиматор	S20	S20	M20	M20	M15
Количество кадров	183	660	660	660	660
Фильтр	F0	F0	F0	F1	F1
Начальный угол, град	-40	-180	-180	-180	-180
Конечный угол, град	160	180	180	180	180
Угол вращения, град	200	360	360	360	360

С помощью двумерной матрицы детекторов ГmRT MatriXX (IBA) (рис. 2) и программного обеспечения OmniPro-ГmRT для всех протоколов сканирования (табл. 1) были измерены и построены профили дозы. Относительные измерения по протоколам сканирования головы и шеи, а также грудной клетки и таза малого размера проводились на глубине 8 см в твердой воде SP34 (IBA), а для протоколов грудной клетки и области таза большого размера – 15 см, в соответствии с размером фантома (рис. 2).

Полученные профили из относительных единиц были нормализованы до абсолютной дозы в центре профиля пучка и проинтегрированы, чтобы сформировать DLI (интеграл линии дозы), после чего согласно формуле (1) вычислялся индекс дозы DLP<sub>СВСТ</sub> для всех исследуемых протоколов сканирования [14].

$$DLP_{СВСТ} = \frac{1}{3} DLI_{Center} + \frac{2}{3} DLI_{Perif}, \quad (1)$$

где  $DLI_{Center}$  – интеграл линии дозы в центре пучка,  $DLI_{Perif}$  – интеграл линии дозы на периферии пучка.

**Результаты и обсуждение**

Пример полученного профиля для протокола сканирования Head and Neck M20 области головы и шеи (коллиматор M20, фильтр F0) приведен на рис. 3. Абсолютные дозы в центре и на периферии фантома



Рис. 2. Матрица детекторов ГmRT MatrixX

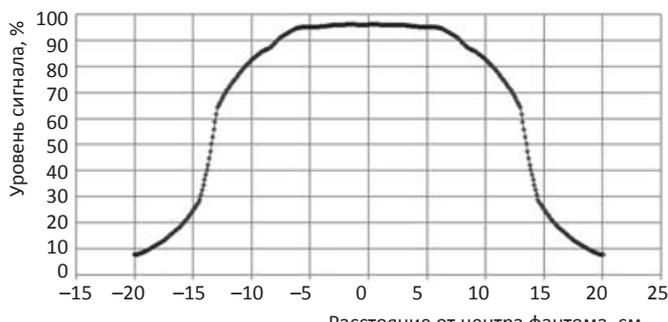


Рис. 3. Профиль дозы вдоль центральной оси вращения источника киловольтного излучения

Таблица 2

**Средняя абсолютная доза в контрольных точках для пяти протоколов сканирования и двух размеров фантома, мГр**

Протокол / Положение	Fast Head and Neck S20	Head and Neck S20	Head and Neck M20	Chest M20 (малый)	Chest M20 (большой)	Pelvis M15 (малый)	Pelvis M15 (большой)
Центр	0,46±0,08	1,80±0,01	3,01±0,04	10,96±0,05	6,71±0,09	43,89±0,07	26,87±0,09
90°	0,68±0,02	2,05±0,04	3,43±0,05	11,43±0,03	6,54±0,06	45,42±0,08	25,52±0,09
180°	0,68±0,03	2,18±0,01	3,40±0,05	10,88±0,01	7,24±0,07	44,76±0,09	29,37±0,08
270°	0,47±0,01	2,23±0,04	3,58±0,03	11,13±0,03	7,36±0,03	47,91±0,05	29,07±0,07
360°	0,37±0,02	1,81±0,02	3,55±0,03	11,95±0,01	7,98±0,02	47,31±0,07	32,40±0,09

Таблица 3

**Индексы дозы для клинических протоколов сканирования конКТ ускорителя ELEKTA SYNERGY**

Протокол	Fast Head and Neck S20	Head and Neck S20	Head and Neck M20	Chest M20 (малый)	Chest M20 (большой)	Pelvis M15 (малый)	Pelvis M15 (большой)
Абсолютная доза в центре, мГр	0,46	0,51	3,01	10,96	6,71	43,89	26,77
Средняя абсолютная доза на периферии, мГр	0,55	2,15	3,49	11,35	7,31	34,52	29,08
DLI <sub>Center</sub> , мГр×см	11,74	45,70	81,57	298,29	176,98	816,43	533,12
DLI <sub>Perif</sub> , мГр×см	14,04	54,89	94,58	308,95	192,80	862,19	579,13
DLP <sub>СВСТ</sub> , мГр×см	13,28	51,82	90,25	305,42	187,53	846,93	563,79

Таблица 4

**Индекс дозы DLP для протоколов сканирования XVI**

Область сканирования	Голова и шея	Грудная клетка
DLP в нашей работе, мГр×см	13,28	187,53
DLP в работе Scandurra D. et al, мГр×см	28,20	665,10

FREEPOINT для каждого из протоколов представлены в табл. 2.

Расчетные индексы DLI и DLP приведены в итоговой табл. 3. По результатам измерений видно, что наименьший индекс дозы был получен для протоколов головы и шеи, в особенности Fast Head and Neck S20 (13,28 мГр×см). Это можно объяснить использованием неполной ротации гантри (200°) и невысокими, по сравнению с другими протоколами, значениями экспозиции. Таким образом, этот протокол оптимален для сканирования области головы и шеи пациентов детского возраста благодаря не только небольшому времени сканирования и приемлемому качеству изображения, достаточному для верификации положения больного на лечебном столе ускорителя перед началом лечения, но и минимальной дозовой нагрузке.

Дозовый индекс для фантомов как малого, так и большого размера при использовании протоколов сканирования грудной клетки возрастает на порядок (305,42 и 187,53 мГр×см соответственно), так как увеличивается не только поле обзора конКТ, но и общее количество кадров, ток и напряжение на трубке.

Результаты, сопоставимые с нашими, получили Scandurra D. et al (табл. 4) [15].

Более высокие значения индексов в работе [15] вполне объяснимы отличием некоторых параметров протоколов. Так, в протоколе Scandurra D. et al для области головы используется большее количество кадров, а в протоколе для области грудной клетки – более высокие значения экспозиции кадра.

Максимальную дозу пациент может получить при сканировании тазовой области по протоколу Pelvis M15. Величина индекса дозы за одну процедуру сканирования для фантома малого размера в таком случае достигает 846,93 мГр×см, а для фантома большого размера – 563,79 мГр×см, что коррелирует с результатами, полученными в работе Liao X. et al. Было установлено, что при сканировании фантома диаметром 32 см (напряжение на трубке 120 кВ, полное вращение гантри, 40 мА, 25 мс, коллиматор S20) значение DLP достигает 567,6 мГр×см, а для коллиматора M10 – 214,1 мГр×см [16].

Очевидно, что размер сканируемого объекта сильно влияет на величину индекса дозы и, как следствие, на итоговую дозовую нагрузку на пациента. В качестве примера рассмотрим облучение детей с медуллобластомой. В соответствии с протоколом таким пациентам было показано краниоспинальное терапевтическое облучение в суммарной дозе 40 Гр за 40 фракций. Дополнительная доза КТ-визуализации при проведении XVI перед каждым сеансом лечения в центре ска-

нируемой области таза составит 1,76 Гр для больных в возрасте 3–8 лет и 1,07 Гр для больных в возрасте 13–17 лет. С учетом поправок на область визуализации и на возраст, эффективная доза, полученная этими пациентами при сканировании области таза по протоколу Pelvis M15 за весь курс лечения, составит 1,03 Зв для первой группы больных и 0,47 Зв – для второй [17].

Также стоит отметить необходимость наличия в клинике нескольких протоколов для сканирования разных областей. Невозможно создать единственный протокол с минимальными дозовыми характеристиками, подходящий по качеству получаемого изображения для областей головы и таза одновременно. В качестве примера можно рассмотреть облучение пациента с эпендимомой в дозе 54 Гр за 30 фракций. Дополнительная доза в центре сканируемого объема при ежедневной визуализации области головы по низкодозному протоколу Fast Head and Neck S20 за весь курс ЛТ составит 13,8 мГр. При использовании протокола Pelvis M15 доза КТ-визуализации увеличится в 96 раз и составит 1,3 Гр.

Дополнительная доза облучения представляет собой две потенциальные опасности для здоровья – риск детерминированных радиационно-индуцированных повреждений, таких как лучевые ожоги кожи и катаракты, и вероятностный стохастический риск возникновения вторичного рака или генетических дефектов. И если в случае детерминированных эффектов существует определенный порог, ниже которого ионизирующее излучение не представляет угрозы для организма, то стохастический риск, являющийся результатом воздействия как сопутствующей дозы от терапевтического пучка, так и от процедур визуализации, носит вероятностный характер. Отрицательное влияние облучения на педиатрических пациентов может быть оказано даже при подведении низких доз, поэтому необходимо тщательно подбирать параметры протоколов сканирования (диапазон углов ротации гантри, ток, напряжение на трубке, количество кадров, время экспозиции кадра) в соответствии с индивидуальными особенностями пациента с целью минимизации детерминированных и стохастических эффектов [18, 19].

### Заключение

Была произведена оценка индексов дозы при использовании различных клинических протоколов сканирования конКТ с учетом размера объекта визуализации. Полученные результаты демонстрируют, что рутинное использование конКТ в клинической практике требует обоснованного выбора протокола сканирования для каждого конкретного пациента.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Islam M., Purdie T., Norrlinger B. et. al. Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy // Med. Phys. 2006. Vol. 33. P. 1573–1582. DOI: 10.1118/1.2198169.
- Хоружик С.А., Михайлов А.Н. Доза облучения при компьютерно-томографических исследованиях: дозиметрические

- параметры, измерение, способы снижения, радиационный риск // Вестник рентгенол. и радиол. 2007. № 6. С. 53–62.
3. Alaei P., Spezi E. Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. // *Physica Medica*. 2015. Vol. 31. № 7. P. 647–658. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.06.003.
  4. Ding G., Munro P., Pawlowski J. et al. Reducing radiation exposure to patients from kV-CBCT imaging // *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 97. № 3. P. 585–592. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.005.
  5. Brenner D. Induced second cancers after prostate-cancer radiotherapy: no cause for concern // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65. P. 637–639. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.005.
  6. Murphy M.-J., Balter J., BenComo J. et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of AAPM Task Group 75 // *Med. Phys.* 2007. Vol. 34. P. 4041–4063. DOI: 10.1118/1.2775667.
  7. Календер В. Компьютерная томография. Основы, техника, качество изображений и области клинического использования. – М.: Техносфера, 2006. 344 с.
  8. Marks L., Yorke E., Jackson A. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. № 3. P. 10–19. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
  9. Marchant T., Joshi K. Comprehensive Monte-Carlo study of patient doses from cone-beam CT imaging in radiotherapy // *J. Radiol. Prot.* 2017. Vol. 37. № 1. P. 13–30. DOI: 10.1088/1361-6498/37/1/13.
  10. Groves A., Owen K., Courtney H. et al. 16-detector multislice CT: dosimetry estimation by TLD measurement compared with Monte-Carlo simulation // *Brit. J. Radiol.* 2004. Vol. 77. P. 662–665. DOI: 10.1259/bjr/48307881.
  11. Amer A., Marchant T., Sykes J.R. et al. Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system // *Brit. J. Radiol.* 2007. Vol. 80. P. 476–482. DOI: 10.1259/bjr/80446730.
  12. Buckley J., Wilkinson D., Malaroda A., Metcalf P. Investigation of the radiation dose from cone beam CT for image guided radiotherapy: a comparison of methodologies // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2018. Vol. 19. № 1. P. 174–183. DOI: 10.1002/acm2.12239.
  13. Chair C.-M., Coffey C., DeWerd L. et al. AAPM protocol for 40–300 kV X-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology // *Med. Phys.* 2001. Vol. 28. № 6. P. 868–893. DOI: 10.1118/1.1374247.
  14. Dixon R., Anderson A., Bakalyar D. et al. Comprehensive Methodology for the Evaluation of Radiation Dose in X-Ray Computed Tomography. Report of AAPM Task Group. No. 111. 2010. P. 20740–23846.
  15. Scandurra D., Lawford C. A dosimetry technique for measuring kilovoltage cone-beam CT dose on a linear accelerator using radiotherapy equipment // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 80–91. DOI: 10.1120/jacmp.v15i4.4658.
  16. Liao X., Wang Y., Lang J. et al. Variation of patient imaging doses with scanning parameters for linac-integrated kilovoltage cone beam CT // *Bio-Med. Mater. Engin.* 2015. Vol. 26. P. 1659–1667. DOI: 10.3233/BME-151465.
  17. Song W., Kamath S., Ozawaet. S. et al. A dose comparison study between XVI and OBI CBCT systems. // *Med. Phys.* 2008. Vol. 35. № 2. P. 480–486. DOI: 10.1118/1.2825619.
  18. Ding G., Alaei P., Curran B. et al. Image guidance doses to radiotherapy patients // *Med. Phys.* 2018. Vol. 45. № 5. P. 84–99. DOI: 10.1002/mp.12824.
  19. 2.6.1.2944–11. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований. 2011.
- Для цитирования:** Лисовская А.О., Логинова А.А., Галич К.А., Беляев В.Н., Нечеснюк А.В. Оценка индекса дозы при использовании протоколов сканирования компьютерной томографии в коническом пучке для пациентов детского возраста // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63. № 6. С. 65–70. DOI: 10.12737/article\_5c0e7486915d55.10064971

## Evaluation of the Dose Index Using Cone-Beam Computed Tomography for Pediatric Patients

A.O. Lisovskaya<sup>1,2</sup>, A.A. Loginova<sup>1</sup>, K.A. Galich<sup>2</sup>, V.N. Belyaev<sup>2</sup>, A.V. Nechesnyuk<sup>1</sup>

1. Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia.

E-mail: nastya\_lis95@mail.ru;

2. National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

A.O. Lisovskaya – Medical Physicist, Post-Graduate Student; A.A. Loginova – Senior Medical Physicist, PhD Applicant; K.A. Galich – Student; V.N. Belyaev – Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; A.V. Nechesnyuk – Head of Dep., PhD Med.

### Abstract

**Purpose:** Cone-beam computed tomography (CBCT) is an indispensable procedure for accurate patient positioning during radiation therapy (RT) in many clinical cases. However, the patients get an additional dose using CBCT. This dose is neither therapeutic nor diagnostic. It is very difficult to obtain the reliable information about the dose distribution within the patient using the CBCT. Despite this, there is a need to control the additional dose for the pediatric patients and reduce it. There are different approaches of imaging dose evaluation. Most accurate methods are based on the Monte-Carlo calculation and thermoluminescent dosimeters-based measurements. However, the implementation of these methods is complex and cumbersome, that makes impossible their application in routine clinical practice. The evaluation of dose indexes is an accessible and convenient alternative. The purpose of this study is evaluation of the cone beam computed tomography dose indexes for different imaging protocols and object sizes.

**Material and methods:** The technique based on absolute and relative dose measurements for CBCT was used in this study. Absolute dose measurements were performed at the periphery and center of the FREEPOINT (CIRS) phantom using the Farmer type chamber FC65-P for each CBCT protocols. FREEPOINT (20 cm height, 30 cm width, 30 cm length) was used for imitation big chest and pelvis. Inner insert (16 cm diameter) of the phantom was used for imitation head, small chest and pelvis. The dose profiles were measured using I'mRT MatriXX (IBA) and analyzed by OmniPro-I'mRT software, dose indexes DLP (dose-length product) were calculated.

**Results:** The dose indexes were identified for five protocols corresponding three scanning areas (Head and Neck, Chest and Pelvis). The dose indexes were 51.82 and 90.25 mGy×cm using Head and Neck S20 and Head and Neck M20 protocols respectively. The lowest dose index was obtained 13.28 mGy×cm for Fast Head and Neck S20.

It was established that the scanning object size strongly affects on the dose index values and, as result, on the absorbed dose within the patient. The dose indexes were 305.42 and 187.53 mGy×cm using scanning protocol Chest M20 for small and big phantoms respectively. The similar results were obtained for scanning protocol Pelvis M15. The highest dose index was obtained 846.93 mGy×cm for the small phantom, while the dose index was 563.79 mGy×cm for the big phantom.

The necessity of several clinical protocols to scan different areas was shown. Using of the Pelvis M15 protocol for head scanning may increase the additional point dose 96 times in comparison with Fast Head and Neck S20 protocol.

**Conclusion:** The dose indexes were evaluated taking into account the size of the scanning object for different imaging protocols. Routine use of CBCT in clinical practice requires a sensible choice of the scanning protocol based on the results of the dose index estimation.

**Key words:** IGRT, CTCB, dose index, scanning protocols, visualization dose

## REFERENCES

1. Islam M, Purdie T, Norrlinger B, et al. Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy. *Med Phys.* 2006;33:1573-82. DOI: 10.1118/1.2198169.
2. Khoruzhik SA, Mikhailov AN. Radiation dose during computed tomographic studies: dosimetric parameters, measurement, modes of reduction, radiation risk. *J Radiol Nucl Med.* 2007;6:53-63. (Russian).
3. Alaei P, Spezi E. Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. *Physica Medica.* 2015;31(7):647-58. DOI: 10.1016/j.ejmp.2015.06.003.
4. Ding G, Munro P, Pawlowski J, et al. Reducing radiation exposure to patients from kV-CBCT imaging. *Radiotherapy and Oncology.* 2010;97(3):585-92. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.005.
5. Brenner D. Induced second cancers after prostate-cancer radiotherapy: no cause for concern. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;65:637-39. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.005.
6. Murphy MJ, Balter J, BenComo J et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of AAPM Task Group 75. *Med Phys.* 2007;34:4041-63. DOI: 10.1118/1.2775667.
7. Kalender WA. *Computer Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications.* Moscow: Technosphaera. 2006. 344 p. (Russian).
8. Marks L, Yorke E, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010;76(3):10-19. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
9. Marchant T, Joshi K. Comprehensive Monte-Carlo study of patient doses from cone-beam CT imaging in radiotherapy. *J Radiol Prot.* 2017;37(1):13-30. DOI: 10.1088/1361-6498/37/1/13.
10. Groves A, Owen K, Courtney H, et al. 16-detector multislice CT: dosimetry estimation by TLD measurement compared with Monte-Carlo simulation. *BJR.* 2004;77:662-65. DOI: 10.1259/bjr/48307881.
11. Amer A, Marchant T, Sykes JR, et al. Imaging doses from the Elekta Synergy X-ray cone beam CT system. *BJR.* 2007;80:476-82. DOI: 10.1259/bjr/80446730.
12. Buckley J, Wilkinson D, Malaroda A, Metcalf P. Investigation of the radiation dose from cone beam CT for image guided radiotherapy: a comparison of methodologies. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2018;19(1):174-83. DOI: 10.1002/acm2.12239.
13. Chair CM, Coffey C, DeWerd L, et al. AAPM protocol for 40-300 kV X-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. *Med Phys.* 2001;28(6):868-93. DOI: 10.1118/1.1374247.
14. Dixon R, Anderson A, Bakalyar D, et al. Comprehensive Methodology for the Evaluation of Radiation Dose in X-Ray Computed Tomography. Report of AAPM Task Group. 2010;111: 20740-3846.
15. Scandurra D, Lawford C. A dosimetry technique for measuring kilovoltage cone-beam CT dose on a linear accelerator using radiotherapy equipment. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2014;15(4):80-91. DOI: 10.1120/jacmp.v15i4.4658.
16. Liao X, Wang Y, Lang J, et al. Variation of patient imaging doses with scanning parameters for linac-integrated kilovoltage cone beam CT. *Bio-Med. Mater. Engin.* 2015;26:1659-67. DOI: 10.3233/BME-151465.
17. Song W, Kamath S, Ozawaet. S, et al. A dose comparison study between XVI and OBI CBCT systems. *Med Phys.* 2008;35(2): 480-6. DOI: 10.1118/1.2825619.
18. Ding G, Alaei P, Curran B, et al. Image Guidance Doses to Radiotherapy Patients. *Med Phys.* 2018;45(5):84-99. DOI: 10.1002/mp.12824.
19. Golikov VY, Kalnitsky SA, Sarychev SS, Bratilova AA. Guidelines. 2.6.1.2944-11. Ionizing radiation, radiation safety. Control of effective radiation doses of patients during medical X-ray examinations. 2011. (Russian).

**For citation:** Lisovskaya AO, Loginova AA, Galich KA, Belyaev VN, Nechesnyuk AV. Evaluation of the Dose Index Using Cone-Beam Computed Tomography for Pediatric Patients. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(6):65-70. (Russian).

DOI: 10.12737/article\_5c0e7486915d55.10064971

**М.В. Васин<sup>1</sup>, В.Ю. Соловьев<sup>2</sup>, В.Н. Мальцев<sup>2</sup>, И.Е. Андрианова<sup>2</sup>, С.Н. Лукьянова<sup>2</sup>****ПЕРВИЧНЫЙ РАДИАЦИОННЫЙ СТРЕСС, ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ И МЕХАНИЗМ РАНИХ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЯХ**

1. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru; 2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

М.В. Васин – проф. кафедры, д.м.н., проф.; В.Ю. Соловьев – д.б.н., к.т.н., зав. лаб.; В.Н. Мальцев – г.н.с., д.б.н., проф.; И.Е. Андрианова – в.н.с., д.м.н.; С.Н. Лукьянова – г.н.с., д.б.н., проф.

**Реферат**

Высвобождаемые из клеточных компартментов в результате процессов радиолитического распада под действием ионизирующего излучения высокомолекулярные группы белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные низкой плотности липопротеиды вызывают через паттерн распознающих рецепторов стресс-сигнальную активацию в облученных тканях с запуском каскада p53 и NF-κB провоспалительных путей, ведущих к экспрессии провоспалительных генов, стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1.

Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса ограничивается синтезом противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, а также антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF-β. Г-КСФ и МГ-КСФ. Индуцированные действием провоспалительных цитокинов, они обладают противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, способными понижать содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α.

Глюкокортикоиды участвуют в регуляции первичного радиационного стресса, подавляя чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи при повышении уровня ИЛ-1 стимулируется секреция кортикостерона. В свою очередь, аднергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1β.

Механизм радиационного апоптоза стволовых клеток реализуется через путь p53-Rp70, который блокирует взаимодействие антиапоптотических белков Bcl-2 с проапоптотическими белками BAX и BAK. После высвобождения из митохондрий цитохрома C и апоптоз-индуцирующего фактора происходит активация эффекторных каспаз: через каспазу 9 каспазы 3, 6 и 7, и окончательное разрушение клетки.

Путь Wnt является критически важным для регенерации тканей после лучевого поражения. Потенциал регенеративного ответа кроветворной ткани на лучевое поражение зависит от содержания катенина и способности Wnt-пути стимулировать восстановление костного мозга после облучения. Мезенхиальные стволовые клетки (МСК) костного мозга играют большую роль в пострадиационной регенерации кроветворной ткани. Основное их действие на регенерацию костного мозга осуществляется через рецепторы TLR2 and TLR4.

Мобилизация кроветворных стволовых клеток связана с высвобождением из костного мозга протеаз, включая нейтрофильную эластазу и катепсин G, а также матрикс металлопротеиназы-9.

Противолучевые свойства экзогенного ИЛ-1 не исчерпываются только повышенной продукцией Г-КСФ и МГ-КСФ. Большую роль в противолучевой защите играет реакция на воздействие ИЛ-1 в виде обратной связи с продукцией антиапоптотических и противовоспалительных факторов. Первичный радиационный стресс ограничивает продолжительность радиомитигирующего эффекта ИЛ-1 1–2 ч при его применении после облучения.

**Ключевые слова:** *первичный радиационный стресс, провоспалительные цитокины, интерлейкин-1β, противовоспалительные цитокины, гранулоцит-колонию стимулирующий фактор, пострадиационное восстановление кроветворения*

Поступила: 20.10.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

**Введение**

Перспективным направлением в разработке противолучевых лекарственных средств являются радиомитигаторы, которые проявляют свою эффективность при применении после облучения, как правило, в ранние сроки до начала клинического проявления лучевого поражения. В настоящее время как радиомитигатор применяется бета-лейкин, отечественный препарат, представляющий человеческий рекомбинантный интерлейкин-1β [1].

В инструкции по применению бета-лейкин рассматривается как гемостимулятор миелоидного ряда за счет индукции ростовых факторов гранулоцит-колонию стимулирующего фактора (Г-КСФ) и макрофагального гранулоцит-колонию стимулирующего фактора (МГ-КСФ). Тем не менее, данный механизм действия ИЛ-1 полностью не исчерпывает его потенциальные возможности как средства ранней терапии. ИЛ-1 способен также снижать лучевое поражение кишечника [2].

Известно также, что радиопротектор индралин обладает радиомитигирующими свойствами, в том числе на крупных животных (собаках) [3, 4], причем эти свойства сохраняются при сверхсмертельных дозах

облучения в условиях неравномерного облучения (при экранировании области живота) [5]. Кроме того, в экспериментах на обезьянах установлены радиомитигирующие свойства у интерлейкина 12, [6], на собаках – у тромбopoэтина [7]. Эффект радиомитигаторов может суммироваться с противолучевым действием радиопротекторов [8, 9].

Бета-лейкин проявляет свое действие на системном уровне, моделируя одно из ключевых звеньев патофизиологического воспалительного процесса, которое имеет место при лучевом поражении клеток и целостного организма. По этой причине реализация противолучевых свойств радиомитигаторов обусловлена влиянием исходного функционального состояния организма. На более радиочувствительных животных их эффект более выражен, чем на радиорезистентных линиях [10]. Реализация его действия может также зависеть от состояния антиоксидантной системы организма, от наличия и выраженности проявления воспалительных реакций в организме различной природы, от реализации первичного радиационного стресса, от дозы и мощности дозы ионизирующего излучения, от степени

тяжести лучевого поражения, от состояния нейроиммунноэндокринной регуляции организма.

Знание интимных механизмов первичного радиационного стресса и воспалительной реакции позволяет исследовать многообразие разносторонних проявлений цитогенетических эффектов провоспалительных цитокинов. Эти процессы необходимо изучать, поскольку действие применяемых экзогенных цитокинов накладываются на реакцию эндогенных цитокинов при радиационных поражениях тканей.

В настоящем обзоре рассмотрены механизмы первичных процессов, лежащих в основе развития первичной воспалительной реакции на радиационное повреждение тканей и реализации первичного радиационного стресса на уровне клетки, тканей и целостного организма, а также их влияние на развитие пострадиационного восстановительных процессов, включая репаративные процессы при регенерации поврежденных тканей.

### **Первичный радиационный стресс и его место в патогенезе лучевого поражения организма**

Первичные перекисные пострадиационные процессы в клеточных мембранах вызывают вследствие их повреждения высвобождение из тканей биогенных аминов и антигенов различной природы. В их состав входит высокомолекулярная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные липопротеиды низкой плотности [11]. Высокомолекулярные структуры элиминируются из кровотока иммунными комплексами, которые подвергаются в последующем фагоцитозу, что приводит к их полному исчезновению в ближайшие минуты после облучения [12]. Данные вещества вызывают стресс-сигнальную активацию и через паттерн распознающих рецепторов индуцируют воспалительные реакции в поврежденных тканях [13, 14].

Радиационное поражение тканей организма вызывает генерацию митохондриальных активных форм кислорода, которые запускают каскад p53 и NF-κB провоспалительных путей, вызывающих экспрессию провоспалительных генов и стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1 (ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-33), в том числе, через активацию макрофагов, способных усиливать тканевое повреждение за счет индукции апоптоза клеток [15, 16]. Рассматривается вероятность того, что помимо пассивного высвобождения ИЛ-1 из поврежденных тканей, ИЛ-1 может выступать как сенсор повреждения ДНК клетки радиацией. ИЛ-1, выделяясь из поврежденной ДНК, действует как сигнал генотоксического стресса и может являться триггером каскада воспалительной реакции при сохранении целостности клетки [17].

Ключевым компонентом воспалительной реакции являются инфламмосомы, которые содержат каспазу-1. Выход каспазы-1 из инфламмосом под действием радиации приводит к активации и созреванию про-ИЛ-1 и ИЛ-18. ИЛ-1 продуцируется моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами и естественными киллерами. Активированные ИЛ-1 и ИЛ-18 через рецепторы Toll-like сигнальную систему вызывает патологические

воспалительные реакции. Через экспрессию циклооксигеназы COX-2 ИЛ-1 усиливает эти процессы. ИЛ-18 активирует транскрипционные факторы NFκB, JNK/AP-1, MAPK киназы, тем самым усиливая воспалительные сигнальные пути, стимулирует миграцию нейтрофилов, активирует дифференциацию лимфоцитов и секрецию ИЛ-2, ИЛ-12, ГМ-КСФ [18]. Воспалительные реакции в облученных тканях через выброс провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-6 и ИЛ-12 способны усиливать лучевое повреждение, вызывая самостоятельно апоптоз и некроз клеток. Активированные радиацией инфламмосомы и высвобождение каспазы-1 играют в этих процессах ключевую роль [19]. Каспаза-1 протеолитически переводит предшественники ИЛ-1 и ИЛ-18 в активную форму и индуцирует специфическую воспалительную форму литической гибели клетки, называемой пироптозисом [20]. Инфламмосомы также вовлечены в индукцию клеточной гибели в виде апоптоза и пиронекроза [21, 22]. Дозозависимое повышение ИЛ-18 в крови обнаружено через 1–2 сут и продолжалось до 2 нед после облучения в смертельных дозах в опытах на мышах, мини-свинках и обезьянах [23]. Существует тесная корреляция между уровнем в крови ИЛ-18 и степенью снижения в крови нейтрофилов и лимфоцитов.

Существуют механизмы, препятствующие развитию воспалительной реакции на апоптоз. Апоптотические клетки в ответ на генотоксическое повреждение способны выделять антагонисты рецептора ИЛ-1 и осуществлять иммуносупрессивное действие, препятствуя индукции ИЛ-1 и ИЛ-6 [24]. Развитие апоптоза может быть заблокировано антагонистами рецептора ИЛ-1 [25]. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса в природе ограничивается синтезом противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF-β [26]. Активность ИЛ-18 ограничивается природным антагонистом ИЛ-18, препятствующим его взаимодействию с его рецептором. Дисбаланс между ИЛ-18 и его антагонистом приводит к усилению воспаления и тяжести заболевания.

Большую роль играют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые мигрируют в очаги воспаления и секретируют локально противовоспалительные цитокины и трофические факторы. Под воздействием провоспалительного цитокина ИЛ-1 МСК увеличивают секрецию Г-КСФ и ИЛ-10 [27]. В свою очередь, Г-КСФ обладает противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, понижая содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухолей (ФНО) [28]. Максимальный уровень Г-КСФ в крови мышей достигается через 8 ч после облучения [29]. Таким образом, при развитии первичного радиационного стресса имеет место активация как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, соотношение которых, выраженность реакции и временные параметры ее развития определяют конечный результат их влияния на развитие ранних процессов радиационного поражения.

### **Радиационный стресс и нейроиммуноэндокринная регуляция**

Воздействие ионизирующего излучения приводит к развитию феномена эндокринной дезинтеграции. Уже с первых минут после облучения в сублетальных дозах имеет место гиперсекреция нейрогипофизарных гормонов. Возрастает антидиуретическая, вазопрессорная и окситотическая активность экстрактов гипоталамуса при отсутствии подобных сдвигов в крови. Содержание кортиколиберина в гипоталамусе и уровень АКТГ в гипофизе увеличиваются соответственно через 3–4 мин и через 2 ч после облучения. Отмечаются явления нарушения выведения гормонов в кровь. Надпочечники реагируют на облучение развитием неспецифической адаптивной реакции, которая синхронизирована по своей направленности с гиперсекрецией гормонов гипоталамуса и гипофиза после облучения. Первая фаза активации функции коры надпочечников отмечается через несколько минут после облучения и продолжается в течение нескольких часов. Она характерна для первичной лучевой реакции, и ее проявление выделяется как первичный гиперкортицизм. Умеренное повышение концентрации кортикостероидов в крови в этот период весьма важно для формирования радиорезистентного состояния организма. Глюкокортикоиды могут в определенной степени регулировать первичный радиационный стресс, связанный с развитием воспалительной реакцией поврежденных тканей, в том числе подавлять чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи при повышенном уровне ИЛ-1 стимулируется секреция кортикостерона [30]. В свою очередь, адренергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1 $\beta$  [31].

Щитовидная железа в реакции на облучение занимает важное место при формировании пострадиационной эндокринной дезинтеграции. При сублетальных дозах радиации в латентный период заболевания отмечается стимуляция функции щитовидной железы, которая поддерживается гиперсекрецией тиреотропного гормона.

Действие ионизирующего излучения на иммунитет выявляется как в ближайшие, так и отдаленные сроки после лучевого воздействия. Известно, что наибольшей радиочувствительностью в организме отличается лимфоидная ткань. Гибель отдельных субпопуляций лимфоцитов возможна уже при дозе 0,5 Гр. Страдает прежде всего супрессорное и хелперное звено Т-иммунной регуляции. Гуморальный иммунитет более устойчив. Эффекторное и киллерное звено иммунного ответа может быть функционально активизировано. В ранние сроки после облучения выявлено уменьшение титра тимического сывороточного фактора в 1,5 раза, снижение содержания и пролиферативной активности Т-лимфоцитов, их миграционных свойств, способности инактивировать несингенные КОЕ с резким сокращением фракции Т-супрессоров [32, 33].

Это представляет потенциальную опасность в виде усиления лучевого повреждения тканей при ослаблении регуляторных механизмов со стороны Т-иммунитета. Гормональная активность тимуса необходима для репа-

рации радиационных повреждений стволовых клеток радиочувствительных тканей [34]. Снижение функции тимуса после облучения появляется вследствие как прямого, так и опосредованного эффекта радиации. До камбиальных и зрелых эпителиальных клеток тимуса составляет 2,3 и 9–10 Гр соответственно. Тимус как эндокринный орган функционирует в организме в условиях тесной взаимосвязи с железами внутренней секреции [35, 36]. Существуют конкурентные отношения между гипоталамус-гипофиз-адреналовой осью и гипоталамус-гипофиз-тимической осью регуляции жизнедеятельности организма. Поэтому состояние первичного и вторичного пострадиационного гиперкортицизма неизбежно затрагивает функционирование тимуса как эндокринного органа. Экспериментальные данные свидетельствуют о преобладающем влиянии пострадиационного гиперкортицизма в отмечаемом нарушении функции тимуса после облучения [37].

### **Механизм радиационного поражения радиочувствительных тканей**

Радиационное поражение кроветворных стволовых клеток (КСК) является патогенетической основой развития типичной формы острой лучевой болезни, влекущей при тяжелой степени заболевания гибель животных и человека. Механизм радиационного поражения КСК включает индукцию апоптоза КСК через путь p53-Rp106 (1), промоцию дифференциации (2), индукцию старения КСК через путь p38 (3) и повреждение ниши КСК (4) [38]. Первичный процесс радиационного поражения КСК, ведущий к снижению количества КСК за счет гибели клеток и развитию типичной формы острой лучевой болезни, связан в основном с процессом апоптоза КСК, а не их некроза [39].

Процесс апоптоза связан с активацией p53, вызванной двунитиевыми разрывами ДНК КСК под действием радиации. Реакция со стороны митохондрий на данные процессы проявляется усилением прохождения Ca<sup>+2</sup> в митохондрии, повышенной продукцией активных форм кислорода, влекущей к открытию пор внутренней мембраны митохондрий с дальнейшей деполяризацией потенциала митохондриальных мембран, сопровождающейся набуханием митохондрий, расщеплением окислительного фосфорилирования и снижением синтеза АТФ, что все предшествует неизбежной гибели клеток [40, 41].

Семейство антиапоптотических белков Bcl-2 занимает ключевую роль в контроле за развитием процесса апоптоза как первичных регуляторов проницаемости мембран митохондрий [42, 43]. Белок Mcl-1 из семейства Bcl-2 блокирует транслокацию BAX в митохондриях, где он соединяется с BAK или DLD. Образование данного комплекса усиливает проницаемость митохондриальной мембраны с последующим выходом из митохондрий цитохрома С через образовавшиеся поры. Большую роль в данных процессах занимает композиция митохондрий с эндоплазматическим ретикулулом [44]. Освобожденный из ретикулула Ca<sup>+2</sup> при стрессорных стимулах (радиации) через данный комплекс поступает и накапливается в митохондриях, что через ре-

цепторы P13 приводит к активации клеточного дыхания с повышенной продукцией активных форм кислорода. Это приводит к активации BAX с последующим развитием апоптоза.

Путь p53-Puma играет исключительную роль в реализации апоптоза КСК [45, 46]. Puma способна блокировать взаимодействие антиапоптотических белков Bcl-2 с проапоптотическими белками BAX и BAK. Это приводит к нарушению структуры митохондрий с высвобождением из них цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора. Эти белки запускают формирование каспаза-активированного комплекса – апоптосомы, которые вызывают активацию эффекторных каспаз – через каспазы 9 и каспазы 3, 6 и 7, что приводит к окончательному разрушению клетки. Активация MEK/ERK-пути способна селективно тормозить потерю митохондриального мембранного потенциала под действием радиации и гибель клетки от апоптоза [47].

Стимуляция радиацией дифференциации КСК ведет дополнительно к истощению пула КСК. Радиационное повреждение стромальных клеток костного мозга и ниш КСК еще в большей степени усложняют репаративные процессы кроветворной ткани.

### **Регеративные процессы в поврежденных радиацией тканях**

Стволовые клетки радиочувствительных тканей характеризуются двумя свойствами: способностью к самовоспроизведению и к дифференцировке в различные типы клеток. Эти свойства регулируются различными факторами роста, в том числе белками Wnt. Сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенина занимает ключевую роль в этих процессах. Канонический путь Wnt обуславливает аккумуляцию  $\beta$ -катенина в ядре клетки, который может взаимодействовать с семейством связанных с ДНК белков Tcf/Lef, тем самым активизируя транскрипцию генов, ответственных за синтез белков Wnt [48]. Рецептор Wnt поддерживает стволовые клетки в недифференцированном и плюрипотентном состоянии [49].

Для поддержания пула КСК в данном состоянии играет большую роль транскрипционный фактор Foxo3a [50].  $\beta$ -катенин, прямо связываясь с фактором Foxo, повышает его транскрипционную активность [51]. Foxo3a вызывает экспрессию гена CITED2, тем самым подавляя активность NIF-1 $\alpha$  и мобилизацию КСК. Путь Wnt является критически важным для регенерации тканей после лучевого поражения. Радиация способна активизировать канонический Wnt/катенин-сигнальный путь в КСК и клетках-предшественниках. Потенциал регенеративного ответа кроветворной ткани на лучевое поражение зависит от содержания катенина и способности пути Wnt стимулировать восстановление костного мозга после облучения [52]. Известно, что тромбоспондин-1, который является отрицательным регулятором митохондриального биогенеза, через рецептор CD47 ограничивает способность клеточно-восстановления при экстенсивном радиационном повреждении ДНК [53]. Активация CD47 подавляет

функцию регулятора клеточного метаболизма с-Мус, усиливающего гликолиз и продукцию лактата, поддерживающего уровень клеточного глутатиона и защиту от окислительного стресса [54].

### **Пострадиационная регенерация кроветворной ткани**

Структурная микроединица костного мозга (так называемая ниша), где анатомически находятся и воспроизводятся КСК, представляет собой комплексную трехмерную структуру микросреды костного мозга, состоящую из стромальных клеток и капиллярного эндотелия синусоидального пространства и обеспечивающую длительную пролиферацию КСК. Ниша также действует как барьер, регулирующий траффик и хоуминг КСК. Критическую роль в удержании и сохранении КСК в нише играет связь хемокина SDF-1 (фактор-1 стромального происхождения) с его рецептором CXCR4, экспрессируемым эндотелиальными и различными стромальными клетками в костном мозге, селезенке и других органах, но не гемопоэтическими клетками. Уровень концентрации SDF-1 и экспрессия рецепторов CXCR4 определяют пролиферацию гемопоэтических и стромальных предшественников в нише костного мозга [55]. При нормальных физиологических условиях регулятором гранулоцитопозеза является Г-КСФ. Он стимулирует пролиферацию миелоидного ряда кроветворной ткани, повышая скорость продукции нейтрофилов. При воспалении время созревания нейтрофила укорачивается до 1–2 сут вместо 4–6 сут в обычных условиях.

МСК костного мозга играют большую роль в пострадиационной регенерации кроветворной ткани. МСК увеличивают пролиферацию КСК и промотируют их на дифференциацию и образование колоний за счет повышенной продукции ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-11, Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ, Kit-лиганда-фактора стволовых клеток и лиганда Flk-2. Основное действие МСК на регенерацию костного мозга осуществляется через рецепторы TLR2 and TLR4 [56]. Большую роль в этих процессах играют также клетки эндотелия ниш костного мозга, которые повышают пролиферацию и дифференциацию грануло-моноцитарной линии CD34+, образование колоний при индуцированной радиацией повышенной продукции ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ и ГМ-КСФ [57]. Лучевое повреждение эндотелиальных клеток также проявляется повышенным высвобождением внутриклеточных молекул адгезии (sICAM)-1 и (PECAM)-1.

Из внешних регуляторов функционирования ниш костного мозга критическую роль занимает протеаза MT1-MMP, которая через активацию фактора NIF-1 $\alpha$  вызывает экспрессию SDF-1 $\alpha$ /CXCL12, эритропоэтина, Kit-лиганда/фактора стволовых клеток и ИЛ-7, тем самым поддерживая пролиферацию пула КСК, их дифференциацию и миграцию [58]. MT1-MMP необходим для индуцируемой Г-КСФ мобилизации и миграции КСК.

## Механизм реализации противолучевого действия ростовых факторов

Способность к миграции по кровеносному руслу является одним из важнейших отличительных свойств у КСК, позволившая разработать количественный метод обнаружения стволовых кроветворных клеток по росту экзогенных колоний в селезенке облученных мышей после трансплантации донорского костного мозга [59]. Физиологическое значение миграционного процесса КСК связано с возмещением пораженных участков кроветворной системы под действием радиации или химиотерапевтических средств путем репопуляции в опустошенных нишах кроветворной ткани, что способствует более быстрому восстановлению функционирования всей системы.

Г-КСФ, помимо того, что повышает продукцию коммитированных на миелопоэз клеток, занимает исключительную роль основного фактора мобилизации КСК из костного мозга. Г-КСФ косвенно подавляет экспрессию рецептора CXCR4 в миелоидных клетках, снижая их ответ на SDF-1, а также экспрессию SDF-1 mRNA на остеобластах, таким образом усиливая мобилизацию КСК. Реализация мобилизационного потенциала Г-КСФ происходит во взаимодействии с комплексом факторов. В данный процесс предварительно вовлекается цитоадгезивные молекулы VCAM,  $\beta$ 1-интегрин, ростовой фактор стволовых клеток и его рецептор c-Kit, хемокин SDF-1/CXCL12 и его рецептор CXCR4. Под действием адренергической стимуляции усиливается мобилизация КСК через G-протеин-сцепленные рецепторы. Мобилизация КСК связана с высвобождением из костного мозга протеаз, включая нейтрофильную эластазу и катепсин G, а также матрикса металлопротеиназы-9 (MMP-9). Локальное повышение протеолитической активности вызывает разрушение взаимодействия между микроокружением костного мозга и КСК. Во время мобилизации КСК под действием Г-КСФ эластазы разрушают SDF-1. Норадреналин через NF-карраВ повышает функциональную активность остеокластов, которые расщепляют SDF-1 на остеобластах, тем самым устраняя ограничения на выход КСК из костного мозга. Г-КСФ стимулирует миграцию КСК через расположенные на них рецепторы для Г-КСФ через синтез и активацию протеиназы MMP-2 [60] при участии пути PI3K/mTOR [61]. HIF-1 $\alpha$  при развитии гипоксии также облегчает миграцию КСК [62].

Прямой клеточный контакт между КСК и эндотелием играет критическую роль в миграции и пролиферации КСК [63]. На первом этапе, чтобы проникнуть в костный мозг, циркулирующие в крови КСК вступают во взаимодействие с селектинами E и P и прилипают к поверхности эндотелия костномозговых капилляров через связь с молекулами адгезии, расположенными на их поверхности. Проникновение через базальную мембрану сосудов КСК осуществляют при взаимодействии интегрина VLA-4 и VLA-5 с рецептором фибронектина. После проникновения в костный мозг КСК связываются с SDF-1 и, приобретая хемотаксическую активность, поступают в нишу костного мозга, синтезирующую лиганды фибронектин и VCAM-1 (адгезивная молеку-

ла сосудистых клеток). Регуляция процесса миграции КСК в костный мозг может быть связана с экспрессией и супрессией генов КСК, осуществляющих смену различных изоформ интегринов и их концентрацию на поверхности клеток, а также за счет смены синтеза адгезивных молекул до тех пор, пока КСК не достигнут своей ниши [64]. В целом, реализация процесса миграции КСК осуществляется за счет градиента по хемотаксическому фактору SDF-1 из места мобилизации КСК, где под действием факторов мобилизации осуществляется подавление оси SDF-1/CXCR4 в местах пораженных тканей, где происходит активация продукции SDF-1 и осуществляется интенсивно хоминг КСК. На завершающем этапе для прохождения КСК через клеточную мембрану сосудов необходимы литические ферменты, такие как металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9, растворяющие коллаген и желатин базальной мембраны клеточной стенки [65]. Металлопротеиназы секретируются как проэнзимы и активизируются под контролем тканевого ингибитора металлопротеиназы-1.

Большую роль в данных процессах имеет активация под действием радиации ретикулоэндотелиальной ткани. М.Н. Gaugler et al [57] обнаружили, что облучение эндотелиальных клеток костного мозга в дозе 10 Гр приводит к усилению миграции гематопоэтических клеток при участии молекулы PECAM-1, экспрессия генов которых повышалась на эндотелиальных клетках после облучения. Летальное облучение реципиентов является фактором, усиливающим процессы миграции КСК после их трансплантации. Физиологическое значение миграционного процесса КСК может быть связано с возмещением поражения кроветворной системы, например, вследствие действия радиации, путем ее репопуляции в опустошенных нишах кроветворной ткани, что способствует более быстрому восстановлению функционирования всей системы.

## Фармакодинамика радиомодифицирующего действия экзогенных провоспалительных цитокинов при развитии первичного радиационного стресса

К провоспалительным иммуномодуляторам относятся цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , а также интерфероны и агонисты рецепторов Toll-like. Впервые радиозащитные свойства провоспалительных цитокинов были выявлены Neta et al [66–68] и в дальнейшем подтверждены, в т.ч. в опытах на крупных животных [69, 70]. В отличие от радиопротекторов, противолучевое действие иммуномодуляторов развивается не сразу после применения, а не ранее чем через 1 ч с максимальным эффектом, близким к 1 сут, до воздействия радиации. Эффективное время элиминации  $T_{50}$  экзогенного ИЛ-1 не превышает 1 ч и через несколько часов практически полностью исчезает из организма [71]. Таким образом, основное проявление противолучевого действия ИЛ-1 происходит при его отсутствии в организме, т.е. за счет индуцированной им цепи событий развития воспалительного процесса и защитной реакции организма по ограничению интенсивности ее проявления. Радиозащитный эффект цитокина успешно суммиру-

ется с противолучевым действием радиопротектора [8, 9, 72].

Наибольшая эффективность ИЛ-1 достигается при типичной форме острой лучевой болезни [73]. В ранние сроки после облучения ИЛ-1 обладает терапевтическим действием [1, 69, 70, 74]. Радиомитигирующий эффект ИЛ-1 реализуется только в течение 1–2 ч его применения после облучения и существенно уступает по своей выраженности его противолучевым свойствам при его применении до воздействия радиации [75]. В отведенные 2 ч цитокин не может проявить полностью свой противолучевой потенциал. В данном случае основное действие экзогенного ИЛ-1 накладывается на время проявления первичного радиационного стресса и воспалительного процесса с повышенной продукцией эндогенного ИЛ-1. Известно, что максимальная концентрация индуцированного радиацией (8 Гр) эндогенного ИЛ-1 достигает через 3 ч и сохраняется до 12 ч после общего облучения [76].

Экзогенный ИЛ-1 вызывает повышенную экспрессию собственных генов [77]. Возможно, что подобная активация генов под действием экзогенного ИЛ-1 крайне ограничена или невозможна при предварительной радиационной активации тех же генов. Кроме того, может иметь место десенситизация рецепторов ИЛ-1 к экзогенному цитокину при предшествующей их активации эндогенным ИЛ-1 $\beta$  при развитии радиационного стресса [47].

Реализация противолучевого и радиомитигирующего действия иммуномодуляторов подвержена сильному влиянию исходной радиочувствительности организма, стресс-индуцированной провоспалительной реакции на лучевое поражение тканей, состоянию реактивности нейроиммуногормонального ответа на лучевое поражение [10]. Принимая во внимание, что ИЛ-1 может вызывать с учетом его фармакодинамики как апоптотический, так и антиапоптотический эффект, в определенных условиях применения экзогенного цитокина возможна существенная модуляция его эффекта. Так, при больших дозах облучения, вызывающих кишечный синдром острой лучевой болезни, противолучевые свойства иммуномодулятора снижаются или они отсутствуют [78]. При комбинированных поражениях экзогенный ИЛ-1 может оказывать радиосенсибилизирующий эффект [79]. По-видимому, это связано с чрезмерной продукцией эндогенного ИЛ-1 в этих условиях [77].

Возможно, что сочетанное применение ИЛ-1 с природными антиоксидантами, обладающими противовоспалительными свойствами, в период первичной реакции на облучение может смягчить или устранить отмеченные негативные эффекты применения цитокина [80–82]. Примером может служить благоприятное воздействие кверцетина на проявление радиомитигирующего действия индралина при его применении после облучения [83].

Благоприятный эффект иммуномодуляторов провоспалительного типа действия на пострadiационную регенерацию кроветворной ткани связан со способностью ИЛ-1 вызывать повышенную секрецию Г-КСФ и

ГМ-КСФ стромальными клетками костного мозга [30, 84–86]. Радиомитигирующий эффект человеческого рекомбинантного Г-КСФ в опытах на мышах при ежедневном применении после облучения в течение 2 нед составил по показателю ФУД 1,2 [87]. Г-КСФ обладает также терапевтическим действием при острой лучевой болезни, в том числе у крупных животных и у человека [88–91]. Противолучевые свойства экзогенного ИЛ-1, по-видимому, не исчерпываются только индукцией повышенной продукции Г-КСФ и ГМ-КСФ. Большую роль, по всей вероятности, что мало изучено в плане противолучевой защиты, играет реакция на воздействие ИЛ-1 в виде обратной связи, о чем шла речь выше, с продукцией антиапоптотических и противовоспалительных факторов.

Исследование влияния данных факторов необходимо для мониторинга новых эффективных средств ранней терапии острой лучевой болезни, прежде всего, их комбинаций, в условиях реализации первичных радиационных эффектов на уровне клетки и всего организма.

## Выводы

1. Высвобождаемые из клеточных компартментов в результате процессов радиолитиза под действием ионизирующего излучения высокомолекулярные группы белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные липопротеиды низкой плотности вызывают через паттерн распознающих рецепторов стресс-сигнальную активацию в облученных тканях с запуском каскада p53 и NF- $\kappa$ B провоспалительных путей, ведущих к экспрессии провоспалительных генов, стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1, в том числе, через активацию макрофагов, что в целом усиливает радиационный апоптоз клеток.

2. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса ограничивается как синтезом в МСК противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, так и антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF- $\beta$ . Г-КСФ и МГ-КСФ, индуцированные действием провоспалительных цитокинов, обладают противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, способными понижать содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО.

3. Глюкокортикоиды участвуют в регуляции первичного радиационного стресса, подавляя чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи повышенный уровень ИЛ-1 стимулирует секрецию кортикостерона. В свою очередь, адренергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1.

4. Механизм радиационного апоптоза КСК реализуется через путь p53-Rp70, который блокирует взаимодействие антиапоптотических белков Bcl-2 с проапоптотическими белками BAX и BAK. После высвобождения из митохондрий цитохрома C и апоптоз-индуцирующего фактора происходит активация эффекторных каспаз и окончательное разрушение клетки.

5. Путь Wnt является критически важным для регенерации тканей после лучевого поражения. Потенциал регенеративного ответа кроветворной ткани на лучевое

поражение зависит от содержания катенина и способности пути Wnt стимулировать восстановление костного мозга после облучения.

6. МСК костного мозга играют большую роль в пострадиационной регенерации кроветворной ткани. МСК увеличивают пролиферацию КСК и промотируют их на дифференциацию и образование колоний за счет повышенной продукции ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-11, Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ, Kit-лиганда/фактора стволовых клеток и лиганда Flk-2. Основное действие МСК на регенерацию костного мозга осуществляется через рецепторы TLR2 and TLR4.

7. Мобилизация КСК связана с высвобождением из костного мозга протеаз, включая нейтрофильную эластазу, катепсин G, и матрикс металлопротеиназы-9. Локальное повышение протеолитической активности вызывает разрушение взаимодействия между микроокружением костного мозга и КСК.

8. Основное время проявления противолучевого действия ИЛ-1 происходит при его пропадании в организме, т.е. за счет индуцированной им цепи событий развития воспалительного процесса и защитной реакции организма по ограничению интенсивности ее проявления. Противолучевые свойства экзогенного ИЛ-1 не исчерпываются только индукцией повышенной продукции Г-КСФ и ГМ-КСФ. Большую роль в противолучевой защите играет реакция на воздействие ИЛ-1 в виде обратной связи с продукцией антиапоптотических и противовоспалительных факторов. Первичный радиационный стресс ограничивает продолжительность радиомитигирующего эффекта ИЛ-1 через 1–2 ч после облучения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1. – СПб.: Фолиант. 2012. 216 с.
- Wu S.G., Miyamoto T. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 alpha // *Radiat. Res.* 1990. Vol. 123. № 1. P. 112–115.
- Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н и соавт. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. – М. 1994. 436 с.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Характеристика противолучевых свойств радиопротектора Б-190 при его применении после облучения // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2008. Т. 48. № 6. С. 730–733.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Противолучевые свойства радиопротектора экстренного действия индралина при его применении после облучения в условиях частичного экранирования живота крыс // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2008. Т. 48. № 2. С. 199–201.
- Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A. Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure // *Amer. J. Hematol.* 2014. Vol. 89. № 9. P. 868–873.
- Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Щеголева Р.А. и соавт. Оценка противолучевой лечебной эффективности рекомбинантного тромбопоэтина на собаках по критериям показателей кроветворения и выживаемости // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 3. С. 280–289.
- Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Аксенова Н.В. и соавт. Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1 $\beta$  на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2010. Т. 50. № 4. С. 175–180.
- Jang S.S., Park W.Y. The combined effects of amifostine and Interleukin 1 beta (IL-1beta) on radiation-induced gastrointestinal and hematopoietic injury // *Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 35. № 6. P. 528–532.
- Лукашин Б.П., Софронов Г.А. Радиозащитное действие цистамина и гепарина в опытах на мышах с различной резистентностью // *Бюлл. экп. биол. и мед.* 1996. Т. 121. № 5. С. 544–546.
- Venereau E., Ceriotti C., Bianchi M.E. DAMPs from cell death to new life // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 422.
- Васин М.В., Чернов Ю.Н. Влияние облучения на циркулирующие иммунные комплексы в крови крыс // *Радиобиология.* 1991. Т. 31. № 3. С. 365–367.
- Schaue D., Kachikwu E.L., McBride W.H. Cytokines in radiobiological responses: a review // *Radiat. Res.* 2012. Vol. 178. № 6. P. 505–523.
- Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury // *Health Phys.* 2016. Vol. 111. № 2. P. 212–217.
- Kim S.J., Choe H., Lee G.J. et al. Ionizing radiation induces innate immune responses in macrophages by generation of mitochondrial reactive oxygen species // *Radiat. Res.* 2017. Vol. 187. № 1. P. 32–41.
- Linard C., Marquette C., Mathieu J. et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58. № 2. P. 427–434.
- Cohen I., Rider P., Vornov E. et al. IL-1 $\alpha$  is a DNA damage sensor linking genotoxic stress signaling to sterile inflammation and innate immunity // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 147–156.
- Carta S., Lavieri R., Rubartelli A. Different members of the IL-1 family come out in different ways: DAMPs vs. cytokines? // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 123–130.
- Stoecklein V.M., Osuka A., Ishikawa S. et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194. № 3. P. 1178–1189.
- Vince J.E., Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73. № 11–12. P. 2349–2367.
- de Vasconcelos N.M., Van Opdenbosch N., Lamkanfi M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73. № 11–12. P. 2335–2347.
- Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation // *J. Cell Biol.* 2016. Vol. 213. № 6. P. 617–629.
- Moroni M., Lombardini E., Salber R. et al. Hematological changes as prognostic indicators of survival: similarities between Göttingen minipigs, humans, and other large animal models // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. e25210.
- Chwee J.Y., Khatoo M., Tan N.Y.J., Gasser S. Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress // *Cancer Immunol. Res.* 2016. Vol. 4. № 4. P. 294–302.
- Shonai T., Adachi M., Sakata K. et al. MEK/ERK pathway protects ionizing radiation-induced loss of mitochondrial membrane potential and cell death in lymphocytic leukemia cells // *Cell Death Differ.* 2002. Vol. 9. № 9. P. 963–971.
- Di Maggio F.M., Minafra L., Forte G.I. et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment // *J. Inflamm. (Lond).* 2015. Vol. 12. P. 14–19.
- Redondo-Castro E., Cunningham C., Miller J. et al. Interleukin-1 primes human mesenchymal stem cells towards an anti-inflammatory and pro-trophic phenotype *in vitro* // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 79. DOI: 10.1186/s13287-017-0531-4.
- Kim J.S., Yang M., Lee C.G. et al. *In vitro* and *in vivo* protective effects of granulocyte colony-stimulating factor against radiation-induced intestinal injury // *Arch. Pharm. Res.* 2013. Vol. 36. № 10. P. 1252–1261. DOI: 10.1007/s12272-013-0164-9.
- Singh V.K., Fatanmi O.O., Singh P.K., Whitnall M.H. Role of radiation-induced granulocyte colony-stimulating factor in recovery from whole body gamma-irradiation // *Cytokine.* 2012. Vol. 58. № 3. P. 406–4014. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.011.
- Beetz A., Messer G., Oppel T. et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. Vol. 72. № 1. P. 33–43.
- Morrissey P.J., Charrier K., Alpert A., L. Bressler L. *In vivo* administration of IL-1 induces thymic hypoplasia and increased levels of serum corticosterone. [in 3 h] // *J. Immunol.* 1988. Vol. 141. № 5. P. 1456–1463.
- Петров П.В. Роль гормонов и медиаторов в функционировании иммунной системы // *Вест. АМН СССР.* 1980. № 8. С. 3–9.

33. Bodey B. Neuroendocrine influence on thymic haematopoiesis via the reticulo-epithelial cellular network // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2002. Vol. 6. № 1. P. 57–72.
34. von Vietinghoff S., Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181. № 8. P. 5183–5188.
35. Marković L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2004. Vol. 132. № 5–6. P. 187–193.
36. Bodey B. Thymic reticulo-epithelial cells: key cells of neuroendocrine regulation // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7. № 7. P. 939–949.
37. Безин Г.И., Мороз Б.Б. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. Модификация действия эндогенных глюкокортикоидов на миграцию КОЕ у Т-дефицитных мышей // *Радиобиология.* 1983. Т. 23. № 3. С. 328–331.
38. Shao L., Luo Y., Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation // *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Vol. 20. № 9. P. 1447–1462. DOI: 10.1089/ars.2013.5635.
39. Meng A., Wang Y., Brown S.A. et al. Ionizing radiation and bisulfan inhibit murine bone marrow cell hematopoietic function via apoptosis-dependent and -independent mechanisms // *Exp. Hematol.* 2003. Vol. 31. № 12. P. 1348–1356.
40. Halestrap A.P. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die // *Biochem. Soc. Trans.* 2006. Vol. 34. Pt. 2. P. 232–237.
41. Green D.R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death // *Science.* 2004. Vol. 305. № 5684. P. 626–629.
42. Michels J., Johnson P.W., Packham G. Mcl-1 // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37. № 2. P. 267–271.
43. Germain M., Milburn J., Duronio V. MCL-1 inhibits BAX in the absence of MCL-1/BAX Interaction // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 10. P. 384–392.
44. Giorgi C., Missiroli S., Patergnani S. et al. Mitochondria-associated membranes: composition, molecular mechanisms, and physiopathological implications // *Antioxid. Red. Signaling.* 2015. Vol. 22. № 12. P. 995–1019.
45. Shao L., Sun Y., Zhang Z. et al. Deletion of proapoptotic Puma selectively protects hematopoietic stem and progenitor cells against high-dose radiation // *Blood.* 2010. Vol. 115. № 23. P. 4707–4714.
46. Yu H., Shen H., Yuan Y. et al. Deletion of Puma protects hematopoietic stem cells and confers long-term survival in response to high-dose gamma-irradiation // *Blood.* 2010. Vol. 115. № 17. P. 3472–3480.
47. Friedlander R.M., Gagliardini V., Rotello R.J., Yuan J. Functional role of interleukin 1 beta [IL-1 beta] in IL-1 beta-converting enzyme-mediated apoptosis // *J. Exp. Med.* 1996. Vol. 184. № 2. P. 717–724.
48. Mulroy T., McMahon J.A., Burakoff S.J. et al. Wnt-1 and Wnt-4 regulate thymic cellularity // *Eur. J. Immunol.* 2002. Vol. 32. № 4. P. 967–971.
49. Fernandez A., Huggins I.J., Perna L. et al. The WNT receptor FZD7 is required for maintenance of the pluripotent state in human embryonic stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111. № 4. P. 1409–1414.
50. Miyamoto K., Araki K.Y., Naka K. et al. Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool // *Cell Stem Cell.* 2007. Vol. 1 № 1. P. 101–112.
51. Essers M.A., de Vries-Smits L.M., Barker N. et al. Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling // *Science.* 2005. Vol. 308. № 5725. P. 1181–1184.
52. Lento W., Ito T., Zhao C. et al. Loss of  $\beta$ -catenin triggers oxidative stress and impairs hematopoietic regeneration // *Genes Dev.* 2014. Vol. 28. № 9. P. 995–1004. DOI: 10.1101/gad.231944.113.
53. Miller T.W., Soto-Pantoja D.R., Schwartz A.L. et al. CD47 receptor globally regulates metabolic pathways that control resistance to ionizing radiation // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290. № 41. P. 24858–24874. DOI: 10.1074/jbc.M115.665752.
54. Kozlov V.A. Intracellular factors regulating activity of hemopoietic stem cells // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005. Vol. 139. № 1. P. 106–113.
55. Steingen C., Brenig F., Baumgartner L. et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008. Vol. 44. № 6. P. 1072–1084. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.010
56. Gao P., Tchernyshyov I., Chang T.C. et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism // *Nature.* 2009. Vol. 458. № 7239. P. 762–765.
57. Gaugler M.H., Squiban C., Mouthon M.A. et al. Irradiation enhances the support of haemopoietic cell transmigration, proliferation and differentiation by endothelial cells // *Brit. J. Haematol.* 2001. Vol. 113. № 4. P. 940–950.
58. Nishida C., Kusubata K., Tashiro Y. et al. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemokine/cytokine gene transcription within niche cells // *Blood.* 2012. Vol. 119. № 23. P. 5405–5416. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390849.
59. Till J.E., McCullouch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // *Radiat. Res.* Vol. 14. № 2. P. 213–222.
60. Ponte A.L., Ribeiro-Fleury T., Chabot V. et al. Granulocyte-colony-stimulating factor stimulation of marrow mesenchymal stromal cells promotes CD34+ Cell migration via a matrix metalloproteinase-2-dependent mechanism // *Stem Cells Dev.* 2012. Vol. 21. № 17. P. 3162–3172. DOI: 10.1089/scd.2012.0048
61. Porter S.N., Cluster A.S., Signer R.A.J. et al. Cell autonomously modulates the hematopoietic stem cell response to inflammatory cytokine // *Stem Cell Reports.* 2016. Vol. 6. № 6. P. 806–914.
62. Nowlan B., Futrega K., Brunck M.E. et al. HIF-1 $\alpha$  stabilizing agent FG-4497 rescues human CD34+ cell mobilization in response to G-CSF in immuno-deficient mice // *Exp. Hematol.* 2017. Vol. 52. P. 50–55. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.05.004.
63. Rafii S., Mohle R., Shapiro F. et al. Regulation of hematopoiesis by microvascular endothelium // *Leuk. Lymphoma.* 1997. Vol. 27. № 5–6. P. 375–386.
64. Heissig B., Ohki Y., Sato Y. et al. A role for niches in hematopoietic cell development // *Hematology.* 2005. Vol. 10. № 3. P. 247–253.
65. Wang X., Cheng Q., Li L. et al. Toll-like receptors 2 and 4 mediate the capacity of mesenchymal stromal cells to support the proliferation and differentiation of CD34+ cells // *Exp. Cell Res.* 2012. Vol. 318. № 3. P. 196–206. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.11.001.
66. Neta R., Vogel S.N., Oppenheim J.J., Douches S.D. Cytokines in radioprotection. Comparison of the radioprotective effects of IL-1 to IL-2, GM-CSF and IFN gamma. *Lymphokine Res.* 1986. Vol. 5. Suppl 1. P. 105–110.
67. Neta R., Oppenheim J.J., Douches S.D. Interdependence of the radioprotective effects of human recombinant interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha, granulocyte colony-stimulating factor, and murine recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *J. Immunol.* 1988. Vol. 140. № 1. P. 108–111.
68. Neta R., Oppenheim J.J. Cytokines in therapy of radiation injury // *Blood.* 1988. Vol. 72. № 3. P. 1093–1095.
69. Легеца В.И., Чигарева Н.Г., Абдуль Ю.А., Галеев И.Ш. Цитокины как средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений. Их эффективность и механизм действия // *Радиац. Биол. Радиоэкол.* 2000. Т. 40. № 4. С. 420–424.
70. Рождественский Л.М., Коровкина Э.П., Дешевой Ю.Б. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1бета (беталейкин) для лечения острой лучевой болезни тяжелой степени у собак // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2008. Т. 48. № 2. С. 185–194.
71. Reimers J., Wogensen L.D., Welinder B. et al. The pharmacokinetics, distribution and degradation of human recombinant interleukin 1 beta in normal rats // *Scand. J. Immunol.* 1991. Vol. 34. № 5. P. 597–610.
72. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н. Влияние препарата Б-190 и интерлейкина-1бета на динамику количества клеток периферической крови и функциональный статус нейтрофилов облученных мышей // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 3. С. 290–295.
73. van Os R., Lamont C., Witsell A., Mauch P.M. Radioprotection of bone marrow stem cell subsets by interleukin-1 and kit-ligand: implications for CFU-S as the responsible target cell population // *Exp. Hematol.* 1997. Vol. 25. № 3. P. 205–210.
74. Легеца В.И., Чигарева Н.Г., Петкевич Н.В. и соавт. Экспериментальное изучение эффективности интерлейкина-1бета при радиационных поражениях // *Гематол. Трансфузиол.* 1995. Т. 40. № 3. 10–13.
75. Рождественский Л.М., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Нестерова Т.А. Зависимость терапевтического эффективности интерлейкина-1 $\beta$  от времени применения препарата мышам после воздействия ионизирующего излучения // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2002. Т. 42. № 1. С. 65–69.
76. Linard C., Marquette C., Clarençon D. et al. Acute ileal inflammatory cytokine response induced by irradiation is modulated by subdiaphragmatic vagotomy // *J. Neuroimmunol.* 2005. Vol. 168. № 1–2. P. 83–95.

77. Bigildeev A.E., Zezina E.A., Drize N.J. The effects of interleukin-1 beta and gamma-quantum braking radiation on mesenchymal progenitor cells // *Mol. Biol.* 2017. Vol. 51. № 3. P. 393–403.
78. Hancock S.L., Chung R.T., Cox R.S., Kallman R.F. Interleukin 1 beta initially sensitizes and subsequently protects murine intestinal stem cells exposed to photon radiation // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. № 9. P. 2280–2285.
79. Ульянова Л.П., Кетлинский С.А., Будагов Р.С. Исследование эффективности интерлейкина-1бета при лечении комбинированных радиационно-термических поражениях // *Радиационная биология. Радиоэкол.* 1997. Т. 37. № 2. С. 175–181.
80. Fu Y., Wang Y., Du L. et al. Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14. № 7. P. 14105–14118. DOI: 10.3390/ijms140714105.
81. Singh V.K., Grace M.B., Parekh V.I. et al. Effects of genistein administration on cytokine induction in whole-body gamma irradiated mice // *Int. Immunopharmacol.* 2009. Vol. 9. № 12. P. 1401–1410. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.08.012.
82. Ha C.T., Li X.H., Fu D. et al. Genistein nanoparticles protect mouse hematopoietic system and prevent proinflammatory factors after gamma irradiation // *Radiat. Res.* 2013. Vol. 180. № 3. P. 316–325. DOI: 10.1667/RR3326.1.
83. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Влияние сочетанного применения кверцетина и индралина на процессы пострadiационного восстановления системы кроветворения при острой лучевой болезни // *Радиационная биология. Радиоэкол.* 2011. Т. 51. № 2. С. 247–251.
84. Fibbe W.E., van Damme J., Billiau A. et al. Interleukin 1 induces human marrow stromal cells in long-term culture to produce granulocyte colony-stimulating factor and macrophage colony-stimulating factor // *Blood.* 1988. Vol. 71. № 2. P. 430–435.
85. Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.В., Рождественский Л.М. Исследование механизма противолучевого действия интерлейкина-1β на длительной культуре костного мозга // *Радиационная биология. Радиоэкол.* 2002. Т. 42. № 1. С. 60–64.
86. Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.В., Лыршикова А.В. Изучение роли гемопоэзиндуцирующего микроокружения в механизме радиозащитного действия интерлейкина-1β на модели длительных культур костного мозга // *Радиационная биология. Радиоэкол.* 2004. Т. 44. № 2. С. 170–175.
87. Hosoi Y., Kurishita A., Ono T., Sakamoto K. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on survival in lethally irradiated mice // *Acta Oncol.* 1992. Vol. 31. № 1. P. 59–63.
88. Рождественский Л.М., Щёголева Р.А., Дешевой Ю.В. и соавт. Сравнительная оценка лечебной эффективности разных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в опытах на облученных мышах // *Радиационная биология. Радиоэкол.* 2012. Т. 52. № 5. С. 503–509.
89. Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Щёголева Р.А. и соавт. Оценка лечебной эффективности отечественных препаратов Г-КСФ в опытах на облученных собаках // *Радиационная биология. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 1. С. 47–54.
90. Farese A.M., Cohen M.V., Katz B.P. et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179. № 1. P. 89–100. DOI: 10.1667/RR3049.1.
91. Селидовкин Г.Д., Барабанова А.В. Лечение острой лучевой болезни от равномерного и неравномерного облучения // В кн.: *Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина.* – М.: Изд. АТ. 2001. Т. 2. С. 108–129.

**Для цитирования:** Васин М.В., Соловьев В.Ю., Мальцев В.Н., Андрианова И.Е., Лукьянова С.Н. Первичный радиационный стресс, воспалительная реакция и механизм ранних пострadiационных репаративных процессов в облученных тканях // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 6. С. 71–81.  
DOI: 10.12737/article\_5c0eb50d2316f4.12478307

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 6. P. 71–81

Review

DOI: 10.12737/article\_5c0eb50d2316f4.12478307

## Primary Radiation Stress, Inflammatory Reaction and the Mechanism of Early Postradiation Reparative Processes in Irradiated Tissues

M.V. Vasin<sup>1</sup>, V.Yu. Solov'ev<sup>2</sup>, V.N. Mal'tsev<sup>2</sup>, I.E. Andrianova<sup>2</sup>, S.N. Luk'yanova

1. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru;  
2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: govoriga@inbox.ru

M.V. Vasin – Prof. of the Department, Dr. Sci. Med., Prof.; V.Yu. Soloviev – Head of Lab., Dr. Sci. Biol., PhD Tech.;  
V.N. Mal'tsev – Leading Researcher, Dr. Sci. Med., Prof.; I.E. Andrianova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.;  
S.N. Luk'yanova – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.;

### Abstract

The products of radiolysis released from cellular compartment under the influence of ionizing radiation: highly mobile groups of proteins, damaged nuclear and mitochondrial DNA, extracellular ATP and oxidized low density lipoproteins, cause stress activation in irradiated tissues through a pattern of the receptors with start of the cascade r53 and NF-κB of pro-inflammatory ways conducting to an expression of pro-inflammatory genes stimulating synthesis of cytokines of the IL-1 family. Excessive activation of pro-inflammatory way under the influence of a radioactive stress is limited to synthesis, anti-inflammatory cytokines: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 and also antagonists of IL-1 receptor and TGF-β. G-CSF and MG-CSF induced by action of pro-inflammatory cytokines have anti-inflammatory and anti-apoptotic properties decreasing level of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF. Glucocorticoids participate in regulation of primary radioactive stress, suppressing an excessive expression of genes of pro-inflammatory cytokines. Increased IL-1 level stimulates secretion of corticosteroids through mechanism of feedback. Adrenergic stimulation is capable to raise a gene IL-1β expression.

The mechanism of radiation apoptosis of stem cells is implemented through p53-Puma way which blocks interaction anti-apoptotic proteins of Bcl-2 with pro-apoptotic proteins of Bax and Bak. After release from mitochondrion of cytochrome C and apoptosis-inducing factor there is an activation of effector caspases: caspases 3, 6 and 7 through caspase 9, and final cell destruction.

Wnt way is crucial for post-radiation repair. Potential of the regenerative response of hemopoietic tissue to radiation injury depends on catenin and ability of Wnt way to stimulate post-radiation bone marrow reparation. Mesenchymal stem cells of bone marrow play a large role in post-radiation regeneration of hemopoietic tissue. Their main action is carried out through TLR2 and TLR4 receptors. Mobilization of hemopoietic stem cells is bound to release proteases from bone marrow, including neutrophil elastase and cathepsin G, and a matrix metalproteinase-9.

Radioprotective properties of exogenous IL-1 aren't limited only by induction of raised G-CSF and GM-CSF production. The larger role in radiation protection is played by the reaction induced by IL-1 in the form of feedback with production anti-apoptotic and anti-inflammatory factors. Primary radioactive stress limits time of radiomitigable effect of IL-1 by 1–2 h after its application after radiation.

**Key words:** primary radiation stress, proinflammatory cytokines, interleukin-1β, anti-inflammatory cytokines, granulocyte-colony stimulating factor, postradiation blood reparation

## REFERENCES

- Grebenyuk AN, Legeza VI. Radioprotective properties of interleukin-1. Saint-Petersburg: Foliant. 2012. 216 p. (Russian).
- Wu SG, Miyamoto T. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 alpha. *Radiat Res.* 1990;123(1):12-115.
- Ilyin LA, Rudnii NM, Suvorov NN, et al. Indralin – radioprotector of emergency action. Radioprotective properties, pharmacology, mechanism of the action, clinic. Moscow. 1994. 436 p. (Russian).
- Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun VYu, et al. The characteristic of radioprotective properties of radioprotector B-190 at its administration after irradiation. *Radiation Biology. Radioecology.* 2008;48(6):730-3. (Russian).
- Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun VYu, et al. Radioprotective properties of radioprotector of indralin emergency action at its administration after irradiation in the condition of partial shielding of rat abdomen. *Radiation Biology. Radioecology.* 2008;48(2):199-201. (Russian).
- Gluzman-Poltorak Z, Vainstein V, Basile LA. Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure. *Amer J Hematol.* 2014;89(9):868-73.
- Rozhdestvenskii LM, Shliakova TG, Schegoleva RA, et al. The estimation of radioprotective medical efficacy of recombinant thrombopoietin in dogs by criteria of hemopoiesis and survival. *Radiation Biology. Radioecology.* 2013;53(3):280-9. (Russian).
- Grebenyuk AN, Zatsepin VV, Aksenova NV, et al. The influence of serial application of B-190 and interleukin-1 $\beta$  to survival and bone marrow hemopoiesis of irradiated mice. *Radiation Biology. Radioecology.* 2010;50(4):175-80. (Russian).
- Jang SS, Park WY. The combined effects of amifostine and Interleukin 1 beta (IL-1beta) on radiation-induced gastrointestinal and hematopoietic injury. *Cancer Res. Treat.* 2003;35(6):528-32.
- Lukashin BP, Sofronov GA. Radioprotective effect of cystamine and heparin in experiments on mice with different resistance. *Bull. exp. biol. med.* 1996;121(5):544-6. (Russian).
- Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Front. Immunol.* 2015;6:422.
- Vasin MV, Chernov YuN. Radiation influence to circulative immune complex in rats' blood. *Radiobiology.* 1991;31(3):365-7. (Russian).
- Schae D, Kachikwu EL, McBride WH. Cytokines in radiobiological responses: a review. *Radiat Res.* 2012;178(6):505-23.
- Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury. *Health Phys.* 2016;111(2):212-7.
- Kim SJ, Choe H, Lee GJ, et al. Ionizing radiation induces innate immune responses in macrophages by generation of mitochondrial reactive oxygen species. *Radiat Res.* 2017;187(1):32-41.
- Linard C, Marquette C, Mathieu J, et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(2):427-34.
- Cohen I, Rider P, Vornov E, et al. IL-1 $\alpha$  is a DNA damage sensor linking genotoxic stress signaling to sterile inflammation and innate immunity. *Sci Rep.* 2015;5:14756.
- Carta S, Lavieri R, Rubartelli A. Different members of the IL-1 family come out in different ways: DAMPs vs. cytokines? *Front. Immunol.* 2013;4:123-30.
- Stoecklein VM, Osuka A, Ishikawa S, et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells. *J. Immunol.* 2015;194(3):1178-89.
- Vince JE, Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(11-12):2349-67.
- de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(11-12):2335-47.
- Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol.* 2016;213(6):617-29.
- Moroni M, Lombardini E, Salber R, et al. Hematological changes as prognostic indicators of survival: similarities between Göttingen minipigs, humans, and other large animal models. *PLoS ONE.* 2011;6, e25210
- Chwee JY, Khatoo M, Tan NYJ, Gasser S. Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(4):294-302.
- Shonai T, Adachi M, Sakata K, et al. MEK/ERK pathway protects ionizing radiation-induced loss of mitochondrial membrane potential and cell death in lymphocytic leukemia cells. *Cell Death Differ.* 2002;9(9):963-71.
- Di Maggio FM, Minafra L, Forte GI, et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *J Inflamm. (Lond).* 2015;12:14-9.
- Redondo-Castro E, Cunningham C, Miller J, et al. Interleukin-1 primes human mesenchymal stem cells towards an anti-inflammatory and pro-trophic phenotype *in vitro*. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):79. DOI: 10.1186/s13287-017-0531-4.
- Kim JS, Yang M, Lee CG, et al. *In vitro* and *in vivo* protective effects of granulocyte colony-stimulating factor against radiation-induced intestinal injury. *Arch Pharm Res.* 2013;36(10):1252-61. DOI: 10.1007/s12272-013-0164-9.
- Singh VK, Fatanmi OO, Singh PK, Whitnall MH. Role of radiation-induced granulocyte colony-stimulating factor in recovery from whole body gamma-irradiation. *Cytokine.* 2012;58(3):406-14. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.03.011.
- Beetz A, Messer G, Opiel T, et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids. *Int J Radiat Biol.* 1997;72(1):33-43.
- Morrissey PJ, Charrier K, Alpert A, Bressler L. *In vivo* administration of IL-1 induces thymic hypoplasia and increased levels of serum corticosterone. [in 3 h]. *J Immunol.* 1988;141(5):1456-63.
- Petrov RV. The role of hormone and mediators in immune system function. *Vest. AMN USSR.* 1980(8):3-9. (Russian).
- Bodey B. Neuroendocrine influence on thymic haematopoiesis via the reticulo-epithelial cellular network. *Expert Opin Biol Ther.* 2002;6(1):57-72.
- von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol.* 2008;181(8):5183-8.
- Marković L. [Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones]. *Srp Arh Celok Lek.* 2004. Vol. 132(5-6):187-93.
- Bodey B. Thymic reticulo-epithelial cells: key cells of neuroendocrine regulation. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(7):939-49.
- Bezin GI, Moroz BB. The factors controlled stem cell recirculation. The modification of endogenous glucocorticoid effect on CFU migration with T-defect mice. *Radiobiology.* 1983;23(3):328-31. (Russian).
- Shao L, Luo Y, Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(9):1447-62. DOI: 10.1089/ars.2013.5635.
- Meng A, Wang Y, Brown S.A, et al. Ionizing radiation and bisulfan inhibit murine bone marrow cell hematopoietic function via apoptosis-dependent and -independent mechanisms. *Exp Hematol.* 2003;31(12):1348-56.
- Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans.* 2006;34. Pt 2:232-7.
- Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science.* 2004;305(5684):626-9.
- Michels J, Johnson PW, Packham G. Mcl-1. *Int J Biochem. Cell Biol.* 2005;37(2):267-71.
- Germain M, Milburn J, Duronio V. MCL-1 inhibits BAX in the absence of MCL-1/BAX Interaction. *J Biol Chem.* 2008;283(10):384-92.
- Giorgi C, Missiroli S, Patergnani S, et al. Mitochondria-Associated Membranes: Composition, Molecular Mechanisms, and Physiopathological Implications. *Antioxid Red Signaling.* 2015;22(12):995-1019.
- Shao L, Sun Y, Zhang Z, et al. Deletion of proapoptotic Puma selectively protects hematopoietic stem and progenitor cells against high-dose radiation. *Blood.* 2010;115(23):4707-14.
- Yu H, Shen H, Yuan Y, et al. Deletion of Puma protects hematopoietic stem cells and confers long-term survival in response to high-dose gamma-irradiation. *Blood.* 2010;115(17):3472-80.
- Friedlander RM, Gagliardini V, Rotello RJ, Yuan J. Functional role of interleukin 1 beta [IL-1 beta] in IL-1 beta-converting enzyme-mediated apoptosis. *J Exp Med.* 1996;184(2):717-24.
- Mulroy T, McMahon JA, Burakoff SJ, et al. Wnt-1 and Wnt-4 regulate thymic cellularity. *Eur J Immunol.* 2002;32(4):967-71.
- Fernandez A, Huggins IJ, Perna L, et al. The WNT receptor FZD7 is required for maintenance of the pluripotent state in human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad. Sci. USA.* 2014;111(4):1409-14.
- Miyamoto K, Araki KY, Naka K, et al. Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool. *Cell Stem Cell.* 2007;1(1):101-12.

51. Essers MA, de Vries-Smits LM, Barker N, et al. Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling. *Science*. 2005;308(5725):1181-4.
52. Lento W, Ito T, Zhao C, et al. Loss of  $\beta$ -catenin triggers oxidative stress and impairs hematopoietic regeneration. *Genes Dev*. 2014;28(9):995-1004. DOI: 10.1101/gad.231944.113.
53. Miller TW, Soto-Pantoja DR, Schwartz AL, et al. CD47 receptor globally regulates metabolic pathways that control resistance to ionizing radiation. *J Biol Chem*. 2015;290(41):24858-74. DOI: 10.1074/jbc.M115.665752.
54. Kozlov VA. Intracellular factors regulating activity of hemopoietic stem cells. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(1):106-13.
55. Steingen C, Brenig F, Baumgartner L, et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(6):1072-84. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.010
56. Gao P, Tchernyshyov I, Chang T.C, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*. 2009;458(7239):762-5.
57. Gaugler MH, Squiban C, Mouthon MA, et al. Irradiation enhances the support of haemopoietic cell transmigration, proliferation and differentiation by endothelial cells. *Br J Haematol*. 2001;113(4):940-50.
58. Nishida C, Kusubata K, Tashiro Y, et al. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemokine/cytokine gene transcription within niche cells. *Blood*. 2012;119(23):5405-16. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390849.
59. Till JE, McCullouch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res*. 1961;14(2):213-22.
60. Ponte AL, Ribeiro-Fleury T, Chabot V, et al. Granulocyte-Colony-Stimulating Factor Stimulation of Marrow Mesenchymal Stromal Cells Promotes CD34+ Cell Migration Via a Matrix Metalloproteinase-2-Dependent Mechanism. *Stem Cells Dev*. 2012;21(17):3162-72. DOI: 10.1089/scd.2012.0048
61. Porter SN, Cluster AS, Signer RAJ, et al. Cell Autonomously Modulates the Hematopoietic Stem Cell Response to Inflammatory Cytokine. *Stem Cell Reports*. 2016;6(6):806-914.
62. Nowlan B, Futrega K, Brunck M.E, et al. HIF-1 $\alpha$  stabilizing agent FG-4497 rescues human CD34+ cell mobilization in response to G-CSF in immuno-deficient mice. *Exp. Hematol*. 2017;52:50-5. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.05.004.
63. Rafii S, Mohle R, Shapiro F, et al. Regulation of hematopoiesis by microvascular endothelium. *Leuk. Lymphoma*. 1997;27(5-6):375-86.
64. Heissig B, Ohki Y, Sato Y, et al. A role for niches in hematopoietic cell development. *Hematology*. 2005;10(3):247-53.
65. Wang X, Cheng Q, Li L, et al. Toll-like receptors 2 and 4 mediate the capacity of mesenchymal stromal cells to support the proliferation and differentiation of CD34+ cells. *Exp. Cell Res*. 2012;318(3):196-206. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.11.001.
66. Neta R, Vogel SN, Oppenheim JJ, Douches SD. Cytokines in radioprotection. Comparison of the radioprotective effects of IL-1 to IL-2, GM-CSF and IFN gamma. *Lymphokine Res*. 1986;5. Suppl 1:105-10.
67. Neta R, Oppenheim JJ, Douches SD. Interdependence of the radioprotective effects of human recombinant interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha, granulocyte colony-stimulating factor, and murine recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol*. 1988;140(1):108-11.
68. Neta R, Oppenheim JJ. Cytokines in therapy of radiation injury. *Blood*. 1988;72(3):1093-5.
69. Legeza VI, Chigareva NG, Abdul YuA, Galeev ISH. Cytokines as agents of early pathogenesis therapy of radiation injuries. Their efficacy and mechanism of action. *Radiation Biology. Radioecology*. 2000;40(4):420-4. (Russian).
70. Rozhdestvenskiy LM, Korovkina EP, Deshovoy YuB. The application of recombinant human interleukin-1beta (betaleukin) for a treatment of heavy degree of acute radiation syndrome with dogs. *Radiation Biology. Radioecology*. 2008;48(2):185-94. (Russian).
71. Reimers J, Wogensens LD, Welinder B, et al. The pharmacokinetics, distribution and degradation of human recombinant interleukin 1 beta in normal rats. *Scand. J. Immunol*. 1991;34(5):597-610.
72. Grebenyuk AN, Aksenova NV, Zastepin VV, et al. The influence of B-190 and interleukin to a dynamic of peripheral blood cell count and function status of neutrophil of irradiated mice. *Radiation Biology. Radioecology*. 2013;53(3):290-5. (Russian).
73. van Os R, Lamont C, Witsell A, Mauch P.M. Radioprotection of bone marrow stem cell subsets by interleukin-1 and kit-ligand: implications for CFU-S as the responsible target cell population. *Exp. Hematol*. 1997;25(3):205-10.
74. Legeza VI, Chigareva VI, Petkevich IV, et al. Experimental study of interleukin-1beta efficacy at radiation injuries. *Hematol. Transfusiol*. 1995;40(3):10-13. (Russian).
75. Rozhdestvenskiy LM, Deshovoy YuB, Lebedev VG, Nesterova T.A. The dependence of therapy efficacy of interleukin-1 $\beta$  from time of its administration on mice after ionizing irradiation. *Radiation Biology. Radioecology*. 2002;42(1):65-9. (Russian).
76. Linard C, Marquette C, Clarençon D, et al. Acute ileal inflammatory cytokine response induced by irradiation is modulated by subdiaphragmatic vagotomy. *J Neuroimmunol*. 2005;168(1-2):83-95.
77. Bigildeev AE, Zezina EA, Drize NJ. The effects of interleukin-1 beta and gamma-quantum braking radiation on mesenchymal progenitor cells. *Mol Biol*. 2017;51(3):393-403.
78. Hancock SL, Chung RT, Cox RS, Kallman RF. Interleukin 1 beta initially sensitizes and subsequently protects murine intestinal stem cells exposed to photon radiation. *Cancer Res*. 1991;51(9):2280-5.
79. Ulyanova LP, Ketlinskiy SA, Budagov RS. The study of interleukin-1beta efficacy with treatment of combined radiation-thermic injuries. *Radiation Biology. Radioecology*. 1997;37(2):175-81. (Russian).
80. Fu Y, Wang Y, Du L, et al. Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14105-18. DOI: 10.3390/ijms140714105.
81. Singh VK, Grace MB, Parekh VI, et al. Effects of genistein administration on cytokine induction in whole-body gamma irradiated mice. *Int. Immunopharmacol*. 2009;9(12):1401-10. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.08.012.
82. Ha CT, Li XH, Fu D, et al. Genistein nanoparticles protect mouse hematopoietic system and prevent proinflammatory factors after gamma irradiation. *Radiat Res*. 2013;180(3):316-25. DOI: 10.1667/RR3326.1.
83. Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun VYu, et al. The influence of combined application of quercetin and indralin to post-radiation repair of hemopoiesis with acute radiation syndrome. *Radiation Biology. Radioecology*. 2011;51(2):247-51. (Russian).
84. Fibbe WE, van Damme J, Billiau A, et al. Interleukin 1 induces human marrow stromal cells in long-term culture to produce granulocyte colony-stimulating factor and macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1988;71(2):430-5.
85. Lebedev VG, Moroz BB, Deshovoy YuB, Rozhdestvenskiy LM. The study of radioprotective effect of mechanism of radioprotective effect of interleukin-1 $\beta$  with long-lived-culture of bone marrow. *Radiation Biology. Radioecology*. 2002;42(1):60-4. (Russian).
86. Lebedev VG, Moroz BB, Deshovoy YuB, Lyrschikova AV. The study of hemopoiesis-induced microenvironment in the mechanism of radioprotective action of interleukin-1 $\beta$  on the model of long-lived culture of bone marrow. *Radiation Biology. Radioecology*. 2004;44(2):170-5. (Russian).
87. Hosoi Y, Kurishita A, Ono T, Sakamoto K. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on survival in lethally irradiated mice. *Acta Oncol*. 1992;31(1):59-63.
88. Rozhdestvenskiy LM, Schegoleva RA, Deshovoy YuB, et al. Comparative assessment of medical efficacy of different preparations of granulocyte colony-stimulated factor in experiments on irradiated mice. *Radiation Biology. Radioecology*. 2012;52(5):503-509. (Russian).
89. Rozhdestvenskiy LM, Shliakova TG, Schegoleva RA, et al. Assessment of medical efficacy of domestic agents of G-CSF in experiment on irradiated dogs. *Radiation Biology. Radioecology*. 2013;(1):47-54. (Russian).
90. Farese AM, Cohen MV, Katz BP, et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates. *Radiat Res*. 2013;179(1):89-100. DOI: 10.1667/RR3049.1.
91. Seligovkin GD, Barabanova AV. Therapy of acute radiation syndrome from uniform and non-uniform irradiation. *Radiation medicine. Ed. L.A. Ilyin. - Moscow: Izd.AT*. 2001. Vol. 2. P. 108-29. (Russian).

**For citation:** Vasin MV, Solov'ev VYu, Mal'tsev VN, Andrianova IE, Luk'yanova SN. Primary Radiation Stress, Inflammatory Reaction and Mechanism of Early Postradiation Reparative Processes in Irradiated Tissues. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(6):71-81. (Russian). DOI: 10.12737/article\_5c0eb50d2316f4.12478307

**А.Р. Туков, О.Г. Каширина**

**К СТАТЬЕ АЗИЗОВОЙ Т.В., БРАГИНА Е.В., ХАМАДА Н., БАННИКОВОЙ М.В.  
«ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СТАРЧЕСКОЙ КАТАРАКТОЙ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ  
АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ПО «МАЯК»**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: atukov40@mail.ru  
А.Р. Туков – зав. лабораторией, к.м.н.; О.Г. Каширина – в.н.с., к.м.н.

Поступила: 13.09.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

Работа посвящена актуальной проблеме – оценке риска возникновения катаракт у лиц, подвергавшихся пролонгированному радиационному облучению. Влияние малых доз на хрусталик до сих пор вызывает массу споров среди офтальмологов-профпатологов, причём многие авторы указывают на развитие именно лучевых катаракт.

Старческая катаракта является результатом непосредственного старения хрусталика глаза и напрямую связана с возрастом пациента. Чем больше возраст, тем более плотным, мутным становится хрусталик, и это – естественный физиологический процесс, который зависит прежде всего от генетического фактора.

Усугублять процесс помутнения хрусталика могут различные неблагоприятные факторы, как внешние – различные виды ионизирующих и неионизирующих излучений, травмы, – так и внутренние – эндогенные факторы, различные заболевания глаз, соматические заболевания организма, приём химических (лекарственных) препаратов, вредное питание и др. Но во всех этих случаях целесообразно говорить о развитии осложнённой катаракты, особенно если речь идёт о молодом возрасте пациента при сохранности всех его возрастных функций.

Как правило, у большинства пациентов естественная старческая катаракта начинает развиваться с 60 лет, что и подтверждают авторы статьи. По данным авторов, средний возраст на момент установления диагноза старческой катаракты у мужчин составил  $63,1 \pm 0,15$  лет, у женщин  $64,8 \pm 0,19$  лет, что соответствует возрастной инволюции хрусталика. Говорить о старческой катаракте у пациентов до 40 лет и в возрастной группе от 40 до 60 лет считаем не корректным. Если в молодом возрасте обнаруживается помутнение в хрусталике под воздействием каких-либо неблагоприятных факторов, следует говорить о развитии осложнённой катаракты, в случае воздействия ионизирующего излучения – о развитии лучевой катаракты.

Непосредственное облучение герменативной зоны хрусталика вызывает в нем развитие специфического помутнения, коррелирующего с дозой, латентным периодом, и которое определяется как «лучевая катаракта».

Что касается воздействия малых доз излучения на хрусталик, то при наблюдении таких пациентов в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России раннего или ускоренного старения хрусталика отмечено не было. Также была проанализирована группа лиц, подвергшихся гамма-бета-облучению в дозах 13–70 сГр. Спусти годы, более 30 лет, у них не отмечалось развития ни лучевых катаракт, ни каких-то заметных отклонений в развитии

сенильных катаракт. Кроме того, под наблюдением находились пациенты, перенёсшие острую лучевую болезнь, у которых вследствие облучения развились через определённое время лучевые катаракты 1 стадии, которые достигли стабилизации. Сенильные катаракты у данных пациентов развивались постепенно, в соответствии с возрастом.

Таким образом, принципиальные положения, высказываемые авторами, противоречат всему мировому научному опыту: радиация вызывает лучевую катаракту, но никак не старческую.

Вывод авторов «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» обусловлен несовершенством Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ). К сожалению, и в МКБ-9, и в МКБ-10 отсутствуют коды для шифрования диагноза лучевой катаракты, из-за чего эти диагнозы приходится шифровать кодом Т66 – «Неуточнённые эффекты излучения», но онкологи на местах шифруют этот диагноз ошибочно кодом Н25 – «старческая катаракта».

Поэтому в статье должны быть следующие выводы и рекомендации: 1) выявленная статистически значимая линейная зависимость заболеваемости старческой катарактой от суммарной дозы внешнего гамма-облучения обусловлена несовершенством МКБ; 2) неправомерное включение лучевых в старческие катаракты; 3) в связи с отсутствием в исследовании данных о дозах медицинского и природного облучения, результаты работы представить как предварительные; 4) рекомендовать комитету по разработке классификации болезней (Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко) включить в МКБ код диагноза «Лучевая катаракта».

Можно рекомендовать авторам пересмотр данных по катарактам у ныне живущих лиц, состоящих на учёте в регистре ПО «Маяк» специалистами именно по лучевым катарактам.

**Для цитирования:** Туков А.Р., Каширина О.Г. К статье Азизовой Т.В., Брагина Е.В., Хамада Н., Банниковой М.В. «Заболеваемость старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 6. С. 82.  
DOI: 10.12737/article\_5c0b8b4bcd76d1.44560283

**To the article of T.V. Azizova, E.V. Bragin, N. Hamada, M.V. Bannikova «Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association»**

**A.R. Tukov, O.G. Kashirina**

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: atukov40@mail.ru  
A.R. Tukov – Head of Lab., PhD Med.; O.G. Kashirina – Leading Researcher, PhD Med.

**For citation:** Tukov AR, Kashirina OG. To the article of T.V. Azizova, E.V. Bragin, N. Hamada, M.V. Bannikova «Risk Assessment of Senile Cataract Incidence in a Cohort of Nuclear Workers of Mayak Production Association». Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(6):82. (Russian). DOI: 10.12737/article\_5c0b8b4bcd76d1.44560283

**В.Ю. Соловьев, В.И. Краснюк****О ВОЗМОЖНЫХ ОШИБКАХ В ОЦЕНКЕ РАДИАЦИОННОГО РИСКА НЕОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО «МАЯК»**

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: soloviev.fmcb@gmail.com

В.Ю. Соловьев – д.б.н., к.т.н., зав. лаб.; В.И. Краснюк – д.м.н., проф., зав. отд.

Поступила: 13.09.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

С небольшим промежутком времени практически одним и тем же авторским коллективом сотрудников клинического отдела Южно-Уральского института биофизики ФМБА России были опубликованы две статьи [1, 3], посвященные оценке риска заболеваемости старческой катарактой у работников ПО «Маяк», подвергавшихся длительному профессиональному облучению. При сопоставлении текстов этих публикаций можно заметить, что они практически повторяют друг друга. В обеих публикациях авторы приходят к выводу о том, что относительный риск заболеваемости старческой катарактой у работников предприятия атомной промышленности возрастал по мере накопления работниками дозы профессионального облучения.

Констатируя усиливающее влияние профессионального облучения работников ПО «Маяк» на заболеваемость старческой катарактой, в более ранней публикации [3] авторы отмечают, что в исследуемой ими когорте не было выявлено влияния сахарного диабета на заболеваемость катарактой.

Отсутствие влияния сахарного диабета на заболеваемость катарактами противоречит как современным представлениям о патогенезе этого заболевания, так и данным обширных эпидемиологических исследований, посвященных встречаемости катаракт у больных сахарным диабетом. При диабете второго типа катаракты выявляются при осмотре окулиста у от 12 % до 50 % больных [2]. Несмотря на это, в первой из опубликованных статей [3] авторы, констатируя факт отсутствия влияния сахарного диабета на катаракты, не дают никаких объяснений выявленному ими феномену, поскольку, вероятно, преследуют цель доказать влияние именно радиационного фактора на заболеваемость старческой катарактой.

Возможно, потому что выявленный в ходе эпидемиологического исследования странный факт не остался незамеченным редакцией или читателями журнала «Вестник офтальмологии», в следующей статье, подготовленной для журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность», авторы, анализируя влияние на заболеваемость катарактой тех же радиационных и нерадиационных факторов на той же группе работников ПО «Маяк» с использованием тех же методов исследования, решили вообще ничего не сообщать об отсутствии влияния сахарного диабета на заболеваемость катарактой.

С нашей точки зрения, отсутствию влияния сахарного диабета на заболеваемость катарактой могут быть даны два объяснения. Во-первых, можно выдвинуть гипотезу о том, что воздействие радиации нивелировало влияние сахарного диабета на заболеваемость старческой катарактой. Если это предположение справедливо, то следующим шагом может быть нелепая рекомендация облучать больных сахарным диабетом для профилактики его осложнений на орган зрения. Второе объяснение рассматриваемого феномена носит более «приземленный» характер. Отсутствие влияния сахарного диабета на заболеваемость катарактой свидетельствует о том, что в изученной авторами когорте работников ПО «Маяк» некорректно учтена встречаемость сахарного диабета, а возможно, и других

атерогенных факторов, что влечет за собой некорректный вывод о влиянии профессионального облучения на заболеваемость старческой катарактой. О возможности такого рода ошибок при оценке пожизненного риска для здоровья у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, предупреждала А.К. Гуськова [4].

Вторая часть замечаний относится к используемой методологии оценки составляющей совокупного риска развития старческой катаракты в зависимости от одного из факторов – радиационного.

В работе [1] таблицы 1–6, 8 дают представление только о некоторых характеристиках многофакторного распределения случаев заболевания катарактой отдельно для мужчин и женщин и для обоих полов вместе от: возраста на момент найма на ПО «Маяк» (табл. 1), возраста на момент установления диагноза катаракты (табл. 2), возраста на конец периода наблюдения (табл. 3), продолжительности работы на ПО «Маяк» (табл. 4), суммарной дозы внешнего гамма-облучения (табл. 5), суммарной дозы нейтронного облучения (табл. 6), пола и достигнутого возраста работников (табл. 8).

При этом табл. 5 вообще лишена какого-либо смысла. Представление информации о распределении контингента в зависимости от суммарной дозы нейтронного облучения может иметь смысл только при прогнозировании *дополнительного риска*, создаваемого нейтронной компонентой излучения и то, когда имеется согласованная и утвержденная модель прогнозирования эффекта от рассматриваемого вида излучения. В условиях, когда решается обратная задача, а именно оценка зависимости коэффициента риска от дозы, абсолютно неправомерно использовать нейтронную составляющую дозы облучения как один из факторов риска. Речь может идти только о зависимости от *суммарной дозы* гамма-нейтронного облучения.

Если рассматривать в качестве основной цели авторов приведение указанных выше таблиц только для того, чтобы показать, что рассмотренные распределения близки для мужчин и женщин и можно использовать для анализа совокупные данные для обоих полов, то, как следует из представленных распределений, это не совсем так. Это видно на примере табл. 3. Более 40 % наблюдалось до 40-летнего возраста, когда старческая катаракта имела место только у 0,5 % работников (табл. 8). Для заявленной в статье цели эта часть регистра является практически бесполезной и только вносит дополнительный «шум» при корректных расчетах. Более того, в дальнейшем, все данные снова «перемешиваются» и приведенные на рис. 3 и табл. 5 результаты учитывают все данные регистра, в т.ч. и данную, практически бесполезную для получения результата, часть. Кроме того, следует отметить различную структуру распределения эффекта для мужчин и женщин старшего возраста (60+) у мужчин – около 25 %, у женщин – около 43 %. По этому критерию рассмотрение обоих полов (табл. 9) некорректно, т.к. распределения сильно различаются.

К сожалению, вывод, который напрашивается из анализа материала, следующий. Экспертиза результатов

представленного исследования затруднена, если вообще возможна, т.к. исходный материал (регистр персонала ПО «Маяк») находится только в оперативной обработке самими авторами. Результаты анализа изложены таким образом, что вся технология проведения оценок скрыта, и экспертам приходится либо доверять результатам исследования авторов, либо искать определенные «точки сверки», по которым можно судить о корректности представленных результатов и сделанных выводов. Вопрос о выделении значимости одного из факторов, влияющих на результат, и, тем более, о выделении зависимости совокупного риска воздействия одного из множества факторов (при этом, не самого важного) является достаточно сложной процедурой и требует гораздо больше доказательной базы, чем приведено авторами в статье.

К сожалению, публикации указанным коллективом авторов анализа зависимости исследуемых эффектов от дозы в когорте персонала ПО «Маяк» не впервые страдают указанным недостатком. В связи с этим, приходится высказать аналогичные претензии и к другим публикациям. Так, в работе [5] авторы проводят результаты оценки риска заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) в зависимости от дозы. Обращают на себя внимание следующие моменты. Авторы не нашли влияния смертности от ЦВЗ в зависимости от дозы, в то же время, по заболеваемости приведена довольно-таки гладкая зависимость ЦВЗ от дозы. При анализе использован классификатор болезней МКБ-9 (коды 430–438). В эту кодировку входят также позиции с нечеткой формулировкой: код 437 «Другие и неточно обозначенные цереброваскулярные болезни» и код 438 «Отдаленные последствия цереброваскулярной болезни». Информация о структуре заболеваний по кодировке МКБ-9 в статье отсутствует и нет возможности выделить случаи с четкой диагностикой.

Второе, более важное замечание по тому же поводу. Известно, что существенную роль в развитии ЦВЗ играют условия труда. Нет необходимости дополнительно комментировать тот факт, что условия труда в субкогорте персонала ПО «Маяк», нанятого на работу в первые годы (1948–1953) были намного более тяжелые, чем в последующие годы. И именно различие в условиях труда, а также фактор большого количества бывших фронтовиков в этой субкогорте могли стать основными причинами различия в частоте встречаемости ЦВЗ. В то же время, при смешивании этой субкогорты с субкогортами последующих лет найма меньшие дозы получали именно представители других субкогорт, нанятые на работу в последующие годы. Этот факт мог создать иллюзию зависимости ЦВЗ от дозы, т.к. в первой субкогорте, естественно, накопленные дозы были существенно большими. И именно представители субкогорт найма последующих лет, в основном, могли попасть в контрольную группу. Таким образом, именно в результате смешивания когорт искусственно сформировалась ситуация, которая позволила авторам сделать заключение о зависимости частоты ЦВЗ от дозы. Такое утверждение в условиях многофакторности причин рас-

сматриваемого заболевания нуждается в очень скрупулезном анализе, который, к сожалению, недоступен экспертам из-за закрытости самого анализируемого материала.

В качестве заключения следует отметить, что анализ публикаций, подготовленных под руководством и с участием Т.В. Азизовой, свидетельствует о желании авторов вернуться к дискуссии о влиянии ионизирующего излучения на старение организма, которая существовала в радиобиологии несколько десятков лет назад и в итоге завершилась отрицанием существования этого эффекта. Старческая катаракта – одно из заболеваний, тесно ассоциированных с возрастом. Если заболеваемость старческой катарактой растет с ростом дозы профессионального облучения, то это свидетельствует о его влиянии на процессы старения, а, следовательно, профессиональное облучение должно негативно сказываться на продолжительности жизни исследуемого контингента, но такой эффект облучения статистически не подтверждается. Старческая катаракта относится к часто встречающимся заболеваниям во всех странах. Заболеваемость ею у различных групп населения и категорий работников различных производств хорошо изучена многими исследователями в нашей стране и за рубежом, которые показали вклад в эту заболеваемость различных нерадиационных факторов, включая сахарный диабет, влияние которого является несомненным. Отсутствие этого влияния в эпидемиологическом исследовании репрезентативной группы персонала ПО «Маяк» не может быть обойдено молчанием, как это попытались сделать его авторы во второй публикации [1] по этой теме. Это свидетельствует о тенденциозности изложения результатов исследования, что недопустимо при отсутствии доступа других исследователей к когорте ПО «Маяк» и отсутствии других когорт, имевших аналогичный характер профессионального облучения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизова Т.В., Брагин Е.В., Хамада Н., Банникова М.В. Заболеваемость старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 15–21.
2. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. – СПб. 2012. 396 с.
3. Брагин Е.В., Азизова Т.В., Банникова М.В. Риск заболеваемости старческой катарактой у работников предприятия атомной промышленности // Вестник офтальмологии. 2017. Т. 133. № 2. С. 57–63.
4. Гуськова А.К. Основные источники ошибок в оценке пожизненного риска для здоровья у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 3. С. 26–31.
5. Азизова Т.В., Хейлок Р., Мосеева М.Б., Пикулина М.В., Григорьева Е.С. Риск заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников ПО «Маяк» 1948–1982 // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 4. С. 43–61.

**Для цитирования:** Соловьев В.Ю., Краснюк В.И. О возможных ошибках в оценке радиационного риска неонкологических последствий у работников предприятия ПО «Маяк» // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 6. С. 83–84. DOI: 10.12737/article\_5c0bdefea14005.22956834

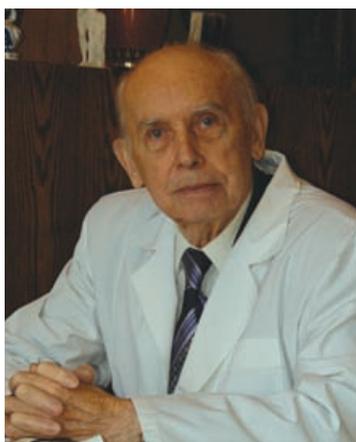
### On Possible Mistakes in the Estimation of Radiation Risk Non-Cancer Effects in Mayak Plant Workers

V.Yu. Soloviev, V.I. Krasnyuk

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

V.Yu. Soloviev – Dr. Sci. Biol., PhD Tech., Head of Lab.; V.I. Krasnyuk – Dr. Sci. Med., Prof., Head of Dep.

**For citation:** Soloviev VYu, Krasnyuk VI. On Possible Mistakes in the Estimation of Radiation Risk Non-Cancer Effects in Mayak Plant Workers. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(6):83-84. Russian. DOI: 10.12737/article\_5c0bdefea14005.22956834



20 ноября на 99-м году жизни скончался наш многолетний сотрудник и учитель, бывший заведующий кафедрой радиотерапии и радиологии академик РАН Александр Сергеевич Павлов (23.06.1920–20.11.2018).

А.С. Павлов один из основателей теории и практики лучевой терапии злокачественных опухолей. В течение

46 лет в системе последипломного образования врачей он руководил кафедрой клинической радиологии. А.С. Павлов создал российскую школу радиационных онкологов. Практически в любом онкологическом учреждении России и СНГ есть его ученики.

А.С. Павлов стоял у истоков развития радиационной онкологии и становления лучевой терапии как специальности в нашей стране. Он автор более 350 научных публикаций и изобретений, 6 монографий, один из авторов первого в стране учебника по рентгенологии и радиологии для студентов. Под его научным руководством подготовлено более 40 докторов и кандидатов медицинских наук, многие из которых в настоящее время руководят кафедрами ВУЗов, отделами НИИ и отделений радиотерапии онкологических диспансеров.

С именем А.С. Павлова связан революционный переход отечественных лучевых терапевтов с киловольтной рентгенотерапии на мегавольтный режим облучения. При непосредственном участии А.С. Павлова разрабатывались научное обоснование и техническая база метода, осуществлялась подготовка кадров. На основе мегавольтного облучения были разработаны и внедрены в практику лечебных учреждений методики радикальной лучевой терапии различных злокачественных новообразований.

Академик РАН А.С. Павлов разработал и внедрил в клиническую практику оригинальную методику последовательного введения эндостатов и источников ионизирующих излучений при внутрисполостной и интратканевой лучевой терапии злокачественных опухолей. Под его руководством проведены исследования по моделированию облучения с использованием полей сложной конфигурации (конформное облучение), работы по защите нормальных тканей при дистанционной лучевой терапии, работы по лучевому лечению в условиях радиомодификации методом гипербарической оксигенации, аналогами пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот и др. Благодаря этому увеличилось число больных, успешно излеченных от злокачественных заболеваний.

Александр Сергеевич в 1938 г. поступил в I Московский медицинский институт. В 1942 г. был направлен в действующую армию начальником медслужбы гвардейского танкового полка. Участвовал в боях под Сталинградом, на Курской дуге, при форсировании Днепра. На правом берегу Днепра был ранен.

После лечения в госпитале Павлов А.С. был зачислен адъюнктом в Военно-медицинскую академию на кафедру хирургии, где работал под руководством заместителя главного хирурга Красной Армии профессора Левита В.С.

## ПАМЯТИ А.С. ПАВЛОВА

Кандидатская диссертация была посвящена лечению огнестрельных ранений груди.

В 1948–1949 гг. работал сначала старшим экспертом, а затем начальником отдела медицины и медицинской промышленности Гостехники СССР, при этом продолжал работать хирургом в клинике профессора В.С. Левита. В 1949 г. избран на должность старшего научного сотрудника Московского рентгенорадиологического института. В 1954 г. назначен доцентом вновь образованной кафедры рентгенорадиологии Московского медицинского стоматологического института.

С 1951 по 1962 гг. клиническую работу в хирургической и радиационной онкологии А.С. Павлов совмещал с исполнением обязанностей заместителя директора по научной работе Научно-исследовательской лаборатории при Мавзолее В.И. Ленина, совершенствовал знания в области радиационной онкологии во время длительных зарубежных командировок – в 1954 г. в Англию, в 1962 г. в США. Он ознакомился с работой крупнейших в то время радиологических центров мира в Оксфорде, Кембридже, Манчестере, Нью-Йорке, Пало-Альто, Стэнфорде и Хьюстоне.

В 1963 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Внутритканевая гамма- и бета-терапия злокачественных опухолей». В 1971–1976 гг. работал заместителем Генерального директора ВОЗ, где отвечал за проблемы радиологии, онкологии и за издательскую деятельность. В 1976 г. назначен Председателем ученого медицинского совета МЗ СССР, был членом редколлегии «Большой медицинской энциклопедии». В течение многих лет возглавлял Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (1967–1971), Московский научно-исследовательский институт рентгенорадиологии (1982–1987), в 1976–1981 гг. был вице-президентом АМН СССР.

Академик А.С. Павлов внёс большой вклад в организацию радиологической службы нашей страны. В течение ряда лет он выполнял обязанности Главного радиолога Минздрава СССР, Председателя научного Совета по радиологии Минздрава СССР, являлся членом коллегии Минздрава, более 10 лет был Председателем Всесоюзного общества рентгенологов и радиологов. Он – основатель научного общества онкологов РСФСР и первый его председатель.

Славный трудовой и боевой путь Александра Сергеевича отмечен правительственными наградами. За вклад в победу над Германией А.С. Павлов награждён орденами Отечественной войны I и II степени. В послевоенное время за трудовые успехи награждён орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, Октябрьской революции, Дружбы народов. Он также имеет государственные награды Болгарии и Чехословакии.

А.С. Павлов является Лауреатом премии Совета Министров СССР, награждён Почётной грамотой Верховного Совета РСФСР. За особый вклад в организацию проведения международного онкологического конгресса в Испании в 1973 г. награждён золотой медалью международного оргкомитета.

*Коллектив РМАНПО МЗ РФ и кафедры радиотерапии и радиологии*

*Редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

## УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ» В 2018 ГОДУ

### Радиационная биология

И.К. Беляев, Е.С. Жорова, В.С. Калистратова, И.М. Парфенова, Г.С. Тищенко. Диоксид плутония-239 в легких. Сообщение 3: Разнонаправленность влияния витаминов А, С и бета-каротина на отдаленные последствия инкорпорации. 63. № 2. С. 5–14.

И.К. Беляев, А.С. Самойлов. Защита сперматогенеза бета-каротином при радиационных воздействиях. Сообщение 1. Однократное острое внешнее гамма-облучение. Краткосрочное назначение каротиноида. 63. № 4. С. 5–14.

Н.Ю. Воробьева, В.В. Уйба, О.А. Кочетков, Т.А. Астрелина, М.В. Пустовалова, А.К. Грехова, Т.М. Блохина, Е.И. Яшкина, Д.И. Кабанов, В.А. Никитина, Ю.Б. Сучкова, И.В. Кобзева, А.Н. Осипов. Влияние <sup>3</sup>H-тимидина на индукцию двунетевых разрывов ДНК в мезенхимальных стволовых клеток человека. 63. № 1. С. 28–34.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, А.П. Бирюков. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков и собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных. 63. № 1. С. 5–27.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, А.П. Бирюков, А.С. Самойлов. Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида «крыса». 63. № 2. С. 15–17.

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, И.Е. Андрианова, С.Н. Лукьянская, А.М. Лягинская, В.Н. Мальцев, Л.А. Ильин, А.С. Самойлов, В.В. Уйба. Акселерация лабораторных крыс: синтетическое исследование данных за столетие в аспекте возможной связи с радиочувствительностью. 63. № 6. С. 5–20.

А.А. Темнов, Т.А. Астрелина, К.А. Рогов, В.Г. Лебедев, Т.А. Насонова, А.В. Лырщикова, Ю.Б. Дешевой, О.А. Добрынина, А.В. Мелерзанов, А.С. Самойлов, А.Ю. Бушманов, Б.Б. Мороз. Исследование влияния факторов кондиционной среды, полученной при культивировании мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи у крыс. 63. № 1. С. 35–39.

### Радиационная безопасность

Е.В. Береснева, Б.А. Галушкин, С.В. Горбунов, В.Н. Клочков, В.И. Рубцов, А.А. Молоканов. Имитационный подход при прогнозировании радиационной обстановки при лесных пожарах в зонах радиоактивного загрязнения. 63. № 6. С. 21–26.

А.Ф. Бобров, В.В. Иванов, М.Ю. Калинина, Т.М. Новикова, В.В. Ратаева, В.И. Седин, В.Ю. Щербанов, Е.С. Щелканова, А.С. Самойлов. Инновационная технология предменного психофизиологического обследования персонала как средство повышения радиационной безопасности. 63. № 5. С. 5–10.

Б.А. Галушкин, С.В. Горбунов, В.Н. Клочков, В.И. Рубцов, А.А. Молоканов. Методический аппарат для разработки типовых сценариев развития запроектных аварий и оценки выбросов радиоактивных веществ в окружающую среду в случае аварии на АЭС с реактором

ВВВР при планировании и проведении защитных мероприятий для населения. 63. № 6. С. 27–33

П.К. Казымбет, М.М. Бахтин, Е.Т. Кашкинбаев, Д. Джанабаев, Ж.С. Даутбаева, М.К. Шарипов. Радиационная обстановка на хвостохранилище Степногорского горно-химического комбината и прилегающих территориях. Сообщение 1. 63. № 1. С. 40–47.

И.А. Куприянова, М.Н. Каткова. Представление архивной информации о ликвидации последствий радиационных аварий на Интернет-портале. 63. № 2. С. 18–24.

### Радиационная медицина

Т.В. Азизова, Е.В. Брагин, Н. Хамада, М.В. Банникова. Оценка риска заболеваемости старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк». 63. № 4. С. 15–21.

А.А. Косенков. Психологические предпосылки стабильности кадрового состава при работе на объектах после радиационных аварий. 63. № 3. С. 12–18.

Н.А. Метляева, А.Ю. Бушманов, В.И. Краснюк, А.А. Давтян, О.В. Щербатых, Л.А. Юнанова, В.В. Кореньков, Д.С. Юнанов. Психофизиологическая адаптация больных с местными лучевыми поражениями. 63. № 5. С. 11–18.

М.Б. Мосеева, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева. Показатели заболеваемости и смертности от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению. 63. № 3. С. 5–11.

В.С. Никифоров, А.В. Аклев. Транскрипционная активность генов TP53 и MDM2 в отдаленный период у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. 63. № 4. С. 33–39.

Ю.Д. Удалов, И.В. Васильева, А.В. Гордиенко, С.А. Бахарев. Математическая модель и программное обеспечение для прогнозирования вероятности летального исхода онкохирургических пациентов, подвергавшихся радиационному воздействию в условиях производства. 63. № 2. С. 25–32.

И.Б. Ушаков, В.П. Федоров. Воздействие факторов Чернобыльской аварии на психоневрологический статус ликвидаторов-вертолетчиков. 63. № 4. С. 22–32.

### Радиационная эпидемиология

В.Ф. Демин, А.П. Бирюков, М.В. Забелин, В.Ю. Соловьев. Проблемы установления зависимости доза – эффект для радиационного канцерогенеза. 63. № 3. С. 19–27.

С.В. Осовец, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева. Оценка риска и дозовых порогов при плутониевом пневмосклерозе. 63. № 2. С. 33–40.

И.Л. Шафранский, А.Р. Туков, А.П. Бирюков, И.В. Сидорин, Л.А. Потапова, О.Н. Прохорова, А.М. Лягинская, В.Ю. Соловьев, Л.А. Ильин, Ю.Д. Удалов. Оценка избыточного относительного риска заболевания злокачественными новообразованиями работников атомной промышленности – участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. 63. № 6. С. 34–40.

### Неионизирующее излучение

Ю.Г. Григорьев. От электромагнитного смога до электромагнитного хаоса. К оценке опасности мобильной связи для здоровья населения. 63. № 3. С. 28–33.

Ю.Г. Григорьев, Н.В. Чуешова, [Г.Г. Верещако]. Состояние репродуктивной системы крыс-самцов в ряду поко-

лений, полученных от облученных родителей и подвергнутых электромагнитному воздействию от мобильного телефона. 63. № 5. С. 33–40.

С.П. Драган, А.С. Прокофьева, О.А. Григорьев, Е.А. Кондратьева, А.Д. Котляр-Шапиров, Д.Б. Комаров. Экспериментально-теоретические исследования закономерностей электроакустических импедансных характеристик головного мозга биологических объектов. 63. № 1. С. 78–82.

M.S. Markov. Electromagnetic Fields in Biosphere Benefit and Hazard. 63. № 4. С. 63–75.

М. Марков (США). Электромагнитные поля в биосфере: преимущества и опасность. 63. № 4. С. 63–75.

### Лучевая диагностика

Н.С. Воротынцева, И.П. Мошуров, М.С. Ганзя. Дифференциальная рентгенодиагностика липомастии, гинекомастии и рака молочной железы у мужчин. 63. № 4. С. 40–49.

V.Ye. Zaichick. Levels of Trace Elements in the Affected Area of Bone in the Diagnosis of Osteomyelitis and Osteogenic Sarcoma. 63. № 3. С. 34–43.

В.Е. Зайчик. Уровни содержания микроэлементов в пораженном участке кости в диагностике остеомиелита и остеогенной саркомы. 63. № 3. С. 34–43.

П.С. Кызласов, Ю.Д. Удалов, А.Г. Мартов, А.Н. Башков, А.А. Кажера, Е.А. Гринь, И.Н. Орлов, Б.Г. Касымов, М.В. Забелин. Применение рентгенологического метода исследования в предоперационном планировании пациентов с веногенной эрктальной дисфункцией. 63. № 1. С. 48–52.

А.Д. Рыжков, А.С. Крылов, А.Б. Блудов, С.В. Ширяев. Остеосцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей. 63. № 2. С. 41–46.

В.И. Чернов, Е.А. Дудникова, В.Е. Гольдберг, Т.Л. Кравчук, А.В. Данилова, Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, Н.О. Попова, А.В. Гольдберг. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. 63. № 6. С. 41–50.

### Лучевая терапия

В.А. Лисин. О некоторых методических вопросах исследования цитогенетических эффектов у пациентов со злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии на циклотроне У-120. 63. № 2. С. 47–54.

Е.В. Тимошкина, С.И. Ткачев, А.В. Назаренко, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, С.М. Иванов, Т.Н. Борисова. Результаты комплексного лечения больных раком молочной железы, включающего реконструктивно-пластическую операцию с применением синтетических материалов, химиотерапию и конформную лучевую терапию. 63. № 5. С. 19–25.

A.D. Zikiryahodjaev, M.V. Ermoshchenkova, A.D. Karin, V.I. Chissov, G.M. Zapirov. Modern Trends in the Breast Cancer Conserving Surgery and Oncoplastic Breast Surgery. 63. № 6. С. 51–58.

А.Д. Зирияходжаев, М.В. Ермошченкова, А.Д. Каприн, В.И. Чиссов, Г.М. Запиров. Современные направления органосохраняющего лечения и онкопластическая хирургия у больных раком молочной железы. 63. № 6. С. 51–58.

В.А. Солодкий, В.М. Сотников, С.Д. Троценко, В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, Н.В. Нуднов, Г.А. Паншин, А.А. Моргунов. Структура рецидивов немелкоклеточного рака легкого после хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией. 63. № 6. С. 59–64.

### Ядерная медицина

Н.А. Костеников, О.Ю. Миролюбова, В.Ф. Дубровская, О.В. Клестова, Е.Г. Кованько, Н.Н. Изотова, Ю.Р. Илющенко, А.А. Станжевский. Возможности использования «натрия фторида,  $^{18}\text{F}$ » при неопухолевых поражениях костной ткани (экспериментальное исследование). 63. № 1. С. 53–56.

А.А. Маркович, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров, А.С. Крылов, Д.А. Комановская, А.Д. Рыжков. Оценка эффективности скинтиграфии рецепторов соматостатина с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом в диагностике нейроэндокринных опухолей. 63. № 3. С. 44–51.

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. Скитинграфия и ОФЭКТ/КТ сторожевых лимфатических узлов в планировании оперативного вмешательства при раке молочной железы. 63. № 4. С. 50–57.

А.Д. Рыжков, Л.П. Яковлева, А.С. Крылов, С.В. Ширяев, М.А. Кропотков, В.А. Соболевский, Ю.Ю. Диков, Р.Б. Азимова, В.Ю. Ивашков. ОФЭКТ/КТ в послеоперационной диагностике функционального состояния аутогенных трансплантатов челюстно-лицевой области. 63. № 5. С. 26–32.

А.В. Тултаев, В.Н. Корсунский, А.А. Лабушкина, М.В. Забелин. Остеотропный диагностический радиофармацевтический лекарственный препарат на основе золедроновой кислоты «Резоскан,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ » Предварительные результаты сравнительных клинических исследований. 63. № 4. С. 58–62.

### Радиационная физика, техника и дозиметрия

А.В. Белоусов, Г.А. Крусанов, А.П. Черняев. Оценка неопределенности ОБЭ рентгеновского излучения, связанной с определением поглощенной дозы в радиобиологических экспериментах. 63. № 2. С. 62–69.

Y.A. Kurachenko, N.I. Sanzharova, G.V. Kozmin, V.A. Budarkov, E.N. Denisova, A.S. Snegirev. Cattle's Thyroid Dose Estimation with Compartmental Model of Iodine Metabolism and Monte Carlo Transport Technique. 63. № 5. С. 47–53.

Ю.А. Кураченко, Н.И. Санжарова, Г.В. Козьмин, В.А. Бударков, Э.Н. Денисова, А.С. Снегирев. Оценка дозы в щитовидной железе крупного рогатого скота с помощью камерной модели метаболизма йода и расчета транспорта излучений методом Монте-Карло. 63. № 5. С. 48–54.

В.А. Лисин. Линейно-квадратичная модель в планировании нейтронной терапии на циклотроне У-120. 63. № 5. С. 41–47.

А.О. Лисовская, А.А. Логинова, К.А. Галич, В.Н. Беляев, А.В. Нечеснюк. Оценка индекса дозы при использовании протоколов сканирования компьютерной томографии в коническом пучке для пациентов детского возраста. 63. № 6. С. 65–70.

А.А. Логинова, Д.А. Тевмасын, А.П. Черняев, С.М. Варзарь, Д.А. Кобызева, А.В. Нечеснюк. Методика стыковки полей при тотальном облучении тела с использованием технологии томотерапии. 63. № 2. С. 55–61.

### Обзор

М.В. Васин, В.Ю. Соловьев, В.Н. Мальцев, И.Е. Андрианова, С.Н. Лукьянова. Первичный радиационный стресс, воспалительная реакция и механизм ранних пострадиационных репаративных процессов в облученных тканях. 63. № 6. С. 71–81.

О.К. Курпешев, J.van der Zee. Экспериментальные основы применения гипертермии в онкологии. 63. № 1. С. 57–77.

О.К. Курпешев, J.van der Zee. Анализ результатов рандомизированных исследований по гипертермии в онкологии. 63. № 3. С. 52–67.

### Подготовка лучевых специалистов

Б.Я. Наркевич, Т.Г. Ратнер, А.Н. Моисеев. Краткий словарь дискуссионных терминов по медицинской радиологии, радиационной безопасности и медицинской физике. 63. № 5. С. 54–64.

А.П. Черняев, П.Ю. Борщеговская, С.М. Варзарь, М.В. Желтоножская, Е.Н. Лыкова, С.У. Нисимов, В.В. Розанов. Программа профессиональной переподготовки кадров медицинских физиков для лучевой терапии. 63. № 3. С. 68–73.

### Дискуссия

С.Ф. Гончаров, Г.М. Аветисов. Проблемы обеспечения радиационной безопасности населения при радиационных авариях. 63. № 3. С. 74–82.

А.Р. Туков, О.Г. Каширина. К статье Азизовой Т.В., Брагина Е.В., Хамада Н., Банниковой М.В. «Заболваемость старческой катарактой в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк». 63. № 6. С. 82.

В.Ю. Соловьев, В.И. Краснюк. О возможных ошибках в оценке радиационного риска неонкологических последствий у работников предприятия ПО «Маяк». 63. № 6. С. 83–84.

### Рецензии

М.И. Балонов, И.А. Звонова. «Радиационная гигиена» (Издание 5–е, дополненное и переработанное). Авторы Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич. 63. № 3. С. 83–84.

Б.Я. Наркевич. Рецензия на книгу А.В. Хмелева «Ядерная медицина, физика, оборудование, технологии». 63. № 5. С. 65–67.

И.Г. Тарутин. Рецензия на книгу: Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич «Радиационная гигиена». 63. № 1. С. 83–85.

И.Б. Ушаков. Рецензия на книгу «Радиационная гигиена». (Издание 5–е, дополненное и переработанное). Авторы Л.А. Ильин, И.П. Коренков, Б.Я. Наркевич. 63. № 2. С. 73–75.

Н.К. Шандала, С.М. Киселев, А.С. Самойлов. Рецензия на монографию «Лучшие зарубежные практики вывода из эксплуатации ядерных установок и реабилитации загрязненных территорий. Том 1 и 2. Под редакцией И.И. Линге и А.А. Абрамова. 63. № 2. С. 70–72.

### Хроника

А.Ю. Бушманов. Итоги работы Международной научно-практической конференции «Ядерная медицина и лучевая терапия. Отрасль ждет прорыв». Москва, 7 декабря 2017 г. 63. № 1. С. 86–86.

А.С. Крылов. Курсы подготовки инструкторов для обучения лиц, ответственных за радиационную защиту медицинских и промышленных установок в рамках проекта МАГАТЭ TN-RER9142–1801516. 63. № 4. С. 78–80.

А.В. Рожко, А.П. Бирюков. Международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», г. Гомель, Республика Белоруссия, 26–27 апреля 2018 г. 63. № 4. С. 76–77.

N.K. Shandala, M.P. Semenova, V.A. Seregin, A.V. Grigoryev, M.K. Sneve, E. Lazo. The state-of the art in radiation safety regulation at the nuclear legacy site on the Kola Peninsula of the Russian Federation: the point of view of Russian and foreign experts. 63. № 5. С. 68–72.

Н.К. Шандала, М.П. Семенова, В.А. Серегин, А.В. Григорьев, М.К. Сневе, Э. Лазо. Современное состояние проблемы регулирования радиационной безопасности на объекте ядерного наследия на Кольском полуострове. 63. № 5. С. 73–76.

В.В. Уйба, А.В. Аклеев, Т.В. Азизова, В.К. Иванов, Д.Ф.Ильясов, Л.А. Карпикова, С.М. Киселев, А.И. Крышев, С.Г. Михеенко, С.А. Романов, В.Ю. Усольцев, С.М. Шинкарев. Итоги 65–й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР ООН) (Вена, 11–14 июня 2018 г.). 63. № 5. С. 77–88.

### В помощь практическому врачу

А.Н. Башков, Ю.Д. Удалов, Ж.В. Шейх, С.Э. Восканян, А.П. Дунаев, Е.В. Найденев, О.О. Григорьев, Д.А. Шикунев. Клинический случай: компьютерная томография с 3D реконструкцией в планировании двухэтапной резекции печени ALPPS по поводу альвеококкоза. 63. № 4. С. 81–86.

### Информация

К выходу нового научно-технического журнала «Радиоактивные отходы». Главный редактор журнала «РАО» академик Л.А. Большов. 63. № 2. С. 76–77.

### Юбилей

К 60-летию А.В. Важенина. 63. № 2. С. 78–79.

К 90-летию Л.А. Ильина. 63. № 1. С. 87–88.

К 75-летию В.Е. Зайчика. 63. № 3. С. 86–87.

К 95-летию Н.А. Корнеева. 63. № 3. С. 85–85.

К 80-летию Б.Я. Наркевича. 63. № 4. С. 87–88.

К 60-летию В.В. Уйбы. 63. № 5

### Некролог

Памяти Р.М. Алексахина. 63. № 3. С. 88.

Памяти А.С. Павлова. 63. № 6. С. 88.

Памяти В.Ф. Хохлова. 63. № 2. С. 80.

### Библиография

Правила оформления статей для публикации в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность». 63. № 2. С. 81–84.

Article Submission Guidelines for Publication in the Journal «Medical Radiology and Radiation Safety». 63. № 2. С. 85–88.

Указатель статей, опубликованных в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в 2018 году. 63. № 6. С. 86–88.