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

2019 Том 64 № 1

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, проф. РАН; 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 05.02.2019. 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, Prof. of RAS; 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. Oganesyan – 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 05.02.2019. Format 60 × 88/8
Offset printing. 11,0 conv.printed sheet. 1000 copies. Order #
Printed by SRC-FMBC
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2019

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	**Злокачественная трансформация мезенхимальных стволовых клеток из разных тканей мыши после смешанного гамма-нейтронного облучения *in vitro*** *Ю.П. Семочкина, А.В. Родина, Е.Ю. Москалева, Е.С. Жорова, В.П. Сапрыкин, С.С. Арзуманов, В.В. Сафронов*
	15	**Защита сперматогенеза β-каротином при радиационных воздействиях. Сообщение 2: Обогащение каротиноидом рациона при однократном остром внешнем γ-облучении** *И.К. Беляев*
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	21	**Состояние репродуктивного здоровья мужчин персонала Курской АЭС** *И.М. Петоян, А.М. Лягинская, А.П. Ермалицкий, В.В. Купцов, Н.М. Карелина, А.Г. Цовьянов, А.С. Самойлов*
	26	**Возможные критерии установления диагноза профессионального рака легкого у работников урановых шахт** *И.А. Галстян, А.С. Кретов, Л.А. Мерзликин, И.В. Власова, А.Ю. Бушманов, Ю.Д. Удалов*
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	31	**Лучевое обследование новорожденных при общей терапевтической гипотермии** *Н.С. Воротынцева, В.В. Орлова*
	38	**Снижение дозовой нагрузки при проведении компьютерной томографии у детей** *К.А. Хасанова, И.Е. Тюрин, С.А. Рыжов, Е.В. Кижаев*
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	45	**Дозиметрическая оценка различных методик сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки** *Е.С. Сухих, Л.Г. Сухих, О.Ю. Аникеева, П.В. Ижевский, И.Н. Шейно*
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	53	**Исследование возможности получения радионуклида ^{131}Cs для брахитерапии фотоядерным способом** *А.В. Белоусов, М.В. Желтоножская, Е.Н. Лыкова, П.Д. Ремизов, А.П. Черняев, В.Н. Яценко*
ПОДГОТОВКА ЛУЧЕВЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ	58	**Образовательные интернет-ресурсы для подготовки врачей-рентгенологов** *Е.И. Маткевич, В.Е. Синицын, И.В. Иванов*
РЕЦЕНЗИЯ	67	**Рецензия на монографию Казакова С.В., Уткина С.С. «Исследование проблем обеспечения радиационной безопасности водных экосистем»** *Ю.Г. Мокров*
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	69	**Роль ОФЭКТ/КТ и МРТ в дифференциальной диагностике поражения скелета (клинический случай)** *А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, А.С. Неред, А.Б. Блудов, С.В. Ширяев*
	74	**Слот-рентгенография. Новые возможности лучевой диагностики** *А.А. Левитов, В.И. Дога, Г.С. Белицкая*
БИБЛИОГРАФИЯ	80	**Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на русском языке)**
	85	**Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (на английском языке)**

CONTENTS No. 1 – 2019

RADIATION BIOLOGY	*5*	**Malignant Transformation of Mesenchymal Stem Cells from Different Mouse Tissues after Mixed Gamma-Neutron Irradiation *in vitro*** *Yu.P. Semochkina, A.V. Rodina, E.Yu. Moskaleva, E.S. Zhorova, V.P. Saprykin, S.S. Arzumanov, V.V. Safronov*
	15	**Protection of Spermatogenesis with β-Carothin in Radiation Exposure. Message 2: Carotenoid Enrichment of Diet with Single Acute External γ-Irradiation** *I.K. Belyaev*
RADIATION MEDICINE	*21*	**The Reproductive Health of Male Staff of the Kursk Nuclear Power Plant** *I.M. Petoyan, A.M. Lyaginskaya, A.P. Ermalitskiy, V.V. Kuptsov, N.M. Karelina, A.G. Tsoviyanov, A.S. Samoylov*
	26	**Possible Criteria of the Diagnosis of Occupational Lung Cancer in Workers of Uranium Mines** *I.A. Galstyan, A.S. Kretov, L.A. Merzlikin, I.V. Vlasova, A.Yu. Bushmanov, Yu.D. Udalov*
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	*31*	**Radiation Examination of Newborns with General Therapeutic Hypothermia** *N.S. Vorotyntseva, V.V. Orlova*
	38	**Radiation Dose Reduction in Pediatric Computed Tomography** *K.A. Khasanova, I.E. Tyurin, S.A. Ryzhov, E.V. Kizhayev*
RADIATION THERAPY	*45*	**Dosimetric Evaluation for Various Methods of Combined Radiotherapy of Cervical Cancer** *E.S. Sukhikh, L.G. Sukhikh, O.Yu. Anikeeva, P.V. Izhevsky, I.N. Sheino*
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	*53*	**Research of ^{131}Cs Radionuclide Production for Brachytherapy with Photonuclear Method** *A.V. Belousov, M.V. Zheltonozhskaya, E.N. Lykova, P.D. Remisov, A.P. Chernyaev, V.N. Iatsenko*
TRAINING OF RADIOLOGICAL SPECIALISTS	*58*	**Educational Internet-Resources for Training of Radiologist** *E.I. Matkevich, V.E. Sinitsyn, I.V. Ivanov*
REVIEW	*67*	**Review of the Monograph Kazakov S.V., Utkin S.S. «Research into the Problems of Radiation Safety Assurance of Aquatic Ecosystems»** *Yu.G. Mokrov*
MEDICAL PRACTICE ISSUE	*69*	**The Role of SPECT/CT and MRI in the Differential Diagnosis of Skeletal Damage (Case Report)** *A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, Y.A Shchipakhina, A.S. Nered, A.B. Bludov, S.V. Shiryaev*
	74	**Slot-Radiography. New Possibilities of Radiation Diagnostics** *A.A. Levitov, V.I. Doga, G.S. Belitskaya*
BIBLIOGRAPHY	*80*	**Article Submission Guidelines for Publication in the Journal «Medical Radiology and Radiation Safety» (Russian)**
	85	**Article Submission Guidelines for Publication in the Journal «Medical Radiology and Radiation Safety» (English)**

DOI: 10.12737/article_5c55fb17a02054.31513592

Ю.П. Семочкина[1], А.В. Родина[1], Е.Ю. Москалева[1], Е.С. Жорова[2], В.П. Сапрыкин[2], С.С. Арзуманов[1], В.В. Сафронов[3]

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ РАЗНЫХ ТКАНЕЙ МЫШИ ПОСЛЕ СМЕШАННОГО ГАММА-НЕЙТРОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ *IN VITRO*

1. Научно-исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва. E-mail: Moskaleva_EY@nrcki.ru;
2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
3. Лаборатория космического материаловедения, Калуга, Россия

Ю.П. Семочкина – м.н.с.; А.В. Родина – в.н.с., к.б.н.; Е.Ю. Москалева – в.н.с., д.б.н., проф., член Европейского общества по радиационным исследованиям (ERRS); Е.С. Жорова – в.н.с., к.б.н.; В.П. Сапрыкин – в.н.с., д.м.н.; С.С. Арзуманов – зам. руководителя отдела, к.ф.-м.н.; В.В. Сафронов – с.н.с., к.ф.-м.н.

Реферат

Цель: Изучение возможности злокачественной трансформации контрольных и облученных мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МСК) из костного (КМ) и головного (ГМ) мозга и из жировой ткани (ЖТ) мыши и секреции ряда цитокинов этими клетками при действии смешанного γ-нейтронного (γ,n) излучения и γ-излучения.

Материал и методы: МСК выделяли и культивировали по общепринятым протоколам. γ,n-облучение проводили коллимированным пучком нейтронов и гамма-квантов на специальной станции ядерного реактора ИР-8. МСК облучали на 29 пассаже в дозах 0,05; 0,5 и 2 Гр, культивировали на протяжении 10 пассажей и трансплантировали подкожно по 1×10^6 клеток сингенным мышам линии C57BL/6. γ-облучение МСК проводили на гамма-установке ГУТ-200М в дозах 0,1–6 Гр. Уровень цитокинов в культуральной среде МСК определяли с помощью иммуноферментного метода.

Результаты: Обнаружено уменьшение ОБЭ при увеличении дозы облучения от 0,5 до 2,0 Гр. Максимальное среднее для всех МСК значение ОБЭ, равное 5,5, наблюдали при дозе 0,5 Гр. При увеличении дозы до 2 Гр ОБЭ в среднем снижалась до 2,5, а при увеличении дозы γ-излучения до 4,0 Гр – до 2,0. Действие γ,n-излучения на МСК из костного мозга мыши в дозах 0,05–2 Гр приводит к их злокачественной трансформации, а трансплантация облученных МСК КМ сингенным мышам вызывает развитие фибросарком с активной пролиферацией клеток. При введении контрольных МСК КМ и контрольных и облученных МСК ГМ и МСК ЖТ опухоли обнаружены не были. При подкожном введении МСК ЖТ, как и в случае МСК ГМ, после действия γ-излучения в дозах 0,1, 1 и 6 Гр, в отличие от МСК КМ, опухоли обнаружены не были. Опухоли содержали включения из производных тканей мезенхимного происхождения – мышечной, жировой, хрящевой и костной. В случае опухоли, развившейся после трансплантации подвергнутых γ,n-облучению в дозе 0,05 Гр МСК КМ, был обнаружен метастаз в плечо с проникновением опухолевых клеток между мышечными волокнами. Из опухолей получены линии клеток перевиваемой фибросаркомы мыши. При анализе уровня цитокинов TGFβ, VEGF, HGF и IL6 их наиболее высокий уровень обнаружен в культуральной среде МСК ЖТ. При действии γ,n-излучения и γ-излучения имеет место изменение профиля секреции исследованных цитокинов.

Заключение: Показана высокая чувствительность МСК КМ к злокачественной трансформации при действии γ,n-излучения и устойчивость к трансформации МСК ГМ и МСК ЖТ мыши к действию γ- и γ,n-излучения. Наиболее высокий уровень секреции цитокинов TGFβ, VEGF, HGF и IL6 МСК обнаружен в культуральной среде МСК ЖТ. Изменение профиля секреции цитокинов после облучения зависело от дозы и типа облучения.

Ключевые слов: *мезенхимальные стволовые клетки, злокачественная трансформация, радиационный канцерогенез, γ,n-излучение, γ-излучение, нейтроны, костный мозг, головной мозг, жировая ткань, цитокины, мыши*

Поступила: 03.08.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

Прогресс в развитии лучевой терапии связан с использованием ускоренных частиц – протонов и тяжелых ионов [1], а также получаемых на ядерных реакторах нейтронов [2]. При облучении опухоли протонными пучками в пике Брегга на нормальные ткани пациента в поле облучения и рядом с ним действуют нейтроны, которые образуются в результате взаимодействия протонов с оборудованием и с тканями тела пациента. Аналогичная ситуация будет иметь место и в космических кораблях при дальних космических полетах. Действие таких нейтронов может приводить к развитию вторичных опухолей, риск развития которых в настоящее время неизвестен [3, 4].

Мезенхимальные стромальные стволовые клетки (МСК) – долгоживущие клетки, присутствующие практически во всех органах и тканях. Поэтому полагают, что велика вероятность того, что МСК могут трансформироваться в опухолевые стволовые клетки в результате накопления спонтанных и индуцированных мутаций и тем самым инициировать рост опухолей [5]. Ранее мы показали возможность развития опухолей из облученных *in vitro* в дозах 1 и 6 Гр МСК костного мозга (КМ) после их подкожного введения сингенным мышам и отсутствие опухолей при введении контрольных и облученных МСК из головного мозга (ГМ) мыши при действии γ-излучения [6]. Из МСК КМ, облученных в дозе 0,1 Гр, опухоли не развивались. При гистологическом исследовании радиационно-индуцированных опухолей они были классифицированы как многокомпонентные мезенхимомы [7].

Развитие адронной терапии, сопровождающейся действием вторичных нейтронов на нормальные ткани, и гамма-нейтронной терапии опухолей [2] делает актуальным изучение особенностей действия такого излучения на нормальные клетки, в том числе на стволовые клетки, для оценки возможности их злокачественной трансформации, особенно при действии γ,n-излучения в области малых доз. В связи с этим

целью настоящей работы являются определение ОБЭ γ,n-изучения реактора ИР-8 и исследование возможности злокачественной трансформации контрольных и облученных МСК из КМ и ГМ мыши при действии смешанного γ,n-излучения, а МСК из жировой ткани (ЖТ) – при действии и γ- и γ,n-излучения.

Материал и методы

Выделение и культивирование МСК

МСК выделяли из костного и головного мозга мышей линии C57BL/6 в возрасте 1–2 мес после умерщвления животных путем цервикальной дислокации, как описано ранее [6]. Головной мозг извлекали, промывали культуральной средой DMEM/F12 и измельчали скальпелем в чашке Петри в той же среде. Клетки собирали центрифугированием (400g, 10 мин), осадок дважды промывали средой, ресуспендировали в среде DMEM/F12, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (ФБС) и 50 мкг/мл гентамицина (LifeTechnologies, США) и переносили суспензию клеток в культуральные флаконы. Через сутки проводили смену культуральной среды, удаляя не прикрепившиеся клетки. МСК ГМ культивировали в CO_2-инкубаторе при 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5 % CO_2 в среде DMEM/F12, содержащей 10 % ФБС и 50 мкг/мл гентамицина. По достижении 80–85 % конфлюентности клетки рассевали, используя раствор трипсин-ЭДТА (Sigma, США), содержащий 0,05 % трипсина и 0,02 % ЭДТА.

Для выделения МСК КМ костный мозг получали из бедренных и большеберцовых костей путем промывания полости фосфатно-солевым буфером (ФСБ), содержащим 50 ед/мл гепарина и 25 мкг/мл гентамицина с помощью иглы 18G. Суспензию клеток центрифугировали 5 мин при 200g. Супернатант удаляли, клеточный осадок ресуспендировали в культуральной среде DMEM/F12, содержащей 10 % ФБС и 50 мкг/мл гентамицина и переносили в культуральные флаконы 25 $см^2$ в плотности 40 тысяч клеток/$см^2$ на 24 ч для прикрепления к пластиковой поверхности. Через 24 ч неприкрепившиеся клетки удаляли, прикрепившиеся клетки, которые составляли популяцию МСК КМ, промывали 2 раза ФСБ и культивировали до достижения субконфлюентного состояния в CO_2-инкубаторе, после чего пересевали с помощью раствора трипсин-ЭДТА и использовали в экспериментах после 25-го пассажа.

МСК выделяли из ЖТ мышей линии C57BL/6 в возрасте 2 мес, как описано в работе [8]. Фрагменты ЖТ измельчали ножницами, затем гомогенизировали в среде DMEM/F12 (Gibco, США) без сыворотки. К суспензии фрагментов жировой ткани в среде добавляли раствор коллагеназы (Sigma, США) (конечная концентрация 0,08 %) и инкубировали суспензию при перемешивании 1 ч при 37 °С. Собирали клетки с помощью центрифугирования (1200 об/мин, 10 мин). Осадок клеток ресуспендировали в среде DMEM/F12 с 10 % ФБС (HyClone, США) для нейтрализации коллагеназы, собирали клетки с помощью центрифугирования (1200 об/мин, 10 мин), ресуспендировали в среде DMEM/F12 с 10 % ФБС и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco, США) и переносили в культуральный флакон с площадью 75 $см^2$ (Corning, США). После прикрепления (через 24 ч) клетки промывали ФСБ (Sigma, США), вносили культуральную среду и культивировали до достижения субконфлуентного состояния при 37 °С, в увлажненной атмосфере 5 % CO_2. По достижении 80–85 % конфлюентности клетки рассевали, используя раствор трипсин-ЭДТА (Gibco, США), содержащий 0,05 % трипсина и 0,02 % ЭДТА.

Аналогичным образом выделяли опухолевые МСК из опухолей, развившихся из облученных МСК КМ, но вместо коллагеназы использовали раствор аккутазы.

Облучение и расчет доз облучения клеток при действии смешанного γ,n-излучения реактора ИР-8

Облучение образцов проводилось в коллимированном пучке нейтронов и γ-квантов ядерного реактора. Условия облучения и расчет поглощенных доз подробно изложены в работе [9]. Плотность нейтронного потока, приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась $(0{,}71 \pm 0{,}07)\times10^7$ $см^{-2}с^{-1}$. Энергетический диапазон нейтронов – от 0,5 эВ до 10 МэВ. Энергетический спектр этих нейтронов – это спектр Ферми, для которого зависимость нейтронного потока $N(E)$ от энергии нейтронов E имеет вид $N(E) \sim 1/E$. При облучении γ-квантами мощность амбиентного эквивалента дозы, также приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась 1,14 ± 0,23 Зв/час. Энергетический диапазон γ-квантов – от 0,1 до 4,0 МэВ. Зависимость плотности потока γ-квантов от энергии приведена в работе [9]. В разных сериях облучения мощность реактора менялась от 4,5 до 6,5 МВт. Полагалось, что в этом диапазоне плотности нейтронного и γ-потоков пропорциональны мощности реактора. Расчетная (с использованием программного пакета Geant4) мощность поглощенной в образце дозы, приведенная к 1 МВт мощности реактора, равнялась 0,6 ± 0,1 Гр/ч. Из них 0,2 Гр/ч обусловлено облучением нейтронами, а 0,4 Гр/ч – γ-квантами. МСК облучали на 29 пассаже в дозах 0,05; 0,5 и 2 Гр.

Облучение клеток при действии γ-излучения

Клетки в культуральной среде подвергали действию γ-излучения от источника кобальт-60 на установке «ГУТ-200М» при комнатной температуре в дозе 0,1 Гр при мощности дозы 0,01 Гр/мин, а в дозах 1–6 Гр – при мощности дозы 0,75 Гр/мин.

Определение клоногенной активности МСК

МСК снимали с подложки с использованием раствора трипсин-ЭДТА 0,05 % (Gibco, США) и облучали в полной культуральной среде в суспензии при комнатной температуре. Сразу после воздействия необлученные МСК из разных тканей и МСК после действия γ,n-излучения в дозах 0,05; 0,5 и 2 Гр высевали в 6-луночные платы (Corning, США) в количестве 100 клеток на лунку. После действия γ-излучения в дозе

4 Гр МСК высевали по 200 клеток на лунку в среде DMEM/F12, содержащей 10 % ФБС, и культивировали на протяжении 14 сут. Перед окрашиванием колоний культуральную среду удаляли, клетки промывали ФСБ, окрашивали колонии 0,5 % раствором кристаллвиолета в метаноле в течение 10 мин, промывали ФСБ, высушивали на воздухе, сканировали и подсчитывали количество колоний.

Исследование туморогенной активности МСК

МСК культивировали до достижения 29 пассажа, подвергали действию γ,n-излучения в дозах 0,05; 0,5 и 2 Гр и затем культивировали *in vitro* еще в течение 10 пассажей для того, чтобы в клеточной популяции могли накопиться трансформированные клетки с онкогенным потенциалом в соответствии с выбранным ранее протоколом [2, 3]. Клетки культур контрольных и облученных МСК из КМ, ГМ и ЖТ вводили сингенным мышам линии C57BL/6 массой тела 18–20 г (по 5 мышей в группе) подкожно в область правой лопатки в количестве 1 млн в 0,2 мл раствора ФСБ. В случае МСК ЖТ, кроме того, исследовали таким же образом туморогенную активность контрольных и облученных МСК после действия γ-излучения в дозах 0,1; 1 и 6 Гр, как это было сделано ранее в отношении МСК КМ и ГМ [2]. Животных наблюдали в течение 6 мес при еженедельном осмотре и пальпации области введения МСК.

Мыши находились в виварии Курчатовского комплекса НБИКС-технологий по 5 животных в клетке в обычных условиях на стандартном рационе (Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований).

Гистологическое исследование

После развития опухолей размером не менее 1 см в диаметре животных умерщвляли с помощью цервикальной дислокации, вскрывали, извлекали опухоли и анализировали внутренние органы для выявления метастазов. Для гистологического исследования кусочки опухолей фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине, затем подвергали обычной гистологической обработке с заливкой в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Микроскопию препаратов проводили на микроскопе AxioImager D2 (CarlZeiss, Германия).

Приготовление культуральной среды, кондиционированной МСК

Для сбора кондиционированной среды МСК культивировали в чашках Петри диаметром 10 см. При достижении 90 % конфлюентности, культуральную среду заменяли на среду с содержанием 5 % ФБС, через 48 ч среду собирали, аликвотировали и хранили при –80 °С. МСК снимали с подложки и подсчитывали количество клеток.

Определение содержания цитокинов в культуральной среде, кондиционированной МСК

Определение уровня цитокинов VEGF, HGF, IL-6, G-CSF, TGFβ, FGF и IL-10 в КС МСК проводили с помощью иммуноферментного анализа при использовании наборов фирмы R&D Systems в соответствии с указаниями фирмы и выражали в единицах пг/мл/млн клеток.

Статистическая обработка

Статистическую обработку результатов определения клоногенной активности проводили по критерию Стьюдента с использованием компьютерной программы Origin. Данные представляли в виде средних значений и стандартной погрешности среднего. Статистическую обработку результатов определения частоты злокачественной трансформации МСК КМ проводили с использованием непараметрического теста Т Шеллинга–Вольфейля [10]. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Дозовые зависимости выживаемости МСК разных типов, оцениваемой по клоногенной активности клеток, при действии γ- и γ,n-излучения представлены на рис. 1.

По этим данным были определены равноэффективные дозы γ- и γ,n-излучения для клоногенной активности МСК, выделенных из разных органов, и

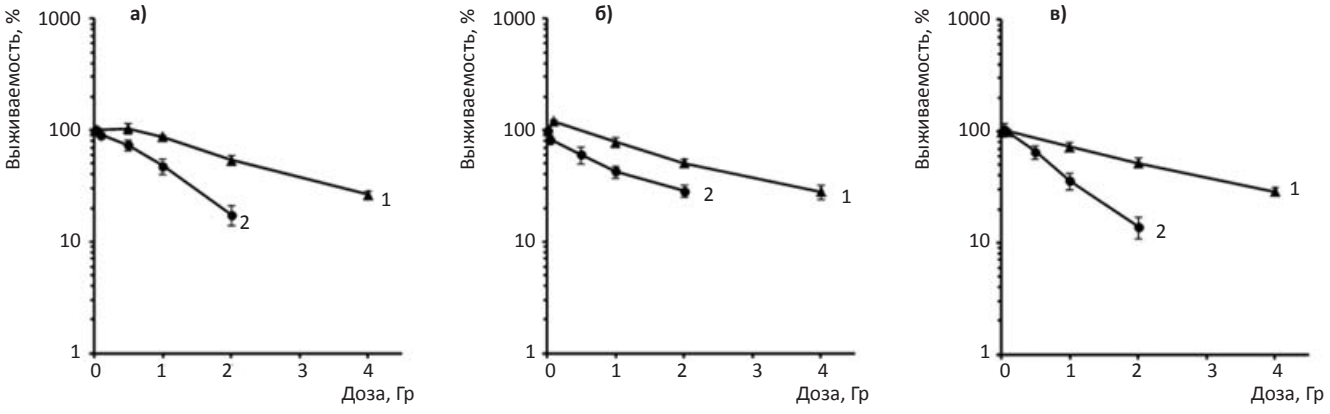

Рис. 1. Зависимости выживаемости культивируемых *in vitro* МСК из костного (а) и головного мозга (б) и из жировой ткани (в) мышей от дозы γ- (1) и γ,n-облучения (2)

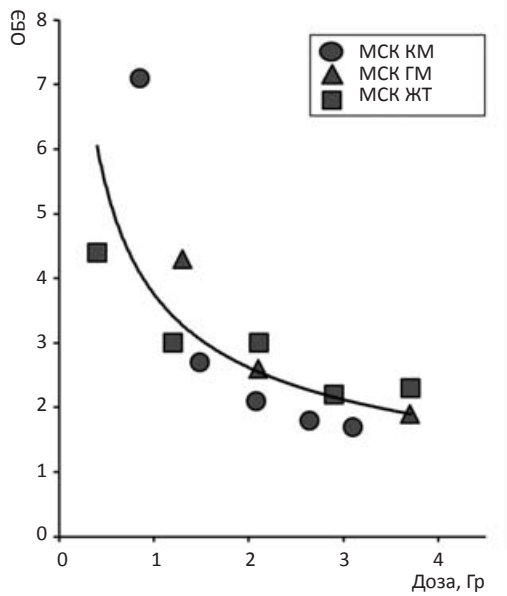

Рис. 2. Значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) γ,n-излучения для МСК из костного (кружки) и головного (треугольники) мозга и из жировой ткани (квадраты) мышей

Таблица 1

Частота и время появления опухолей у мышей после подкожного введения контрольных и облученных МСК КМ, МСК ГМ и МСК ЖТ

МСК	Доза, Гр	Время развития опухоли, мес	Частота развития опухолей*
МСК-КМ	0	–	0/5
γ,n-излучение	0,05	5	1/5
	0,5	5	3/5**
	2	5	1/5
МСК-ГМ	0	–	0/5
γ,n-излучение	0,05	–	0/5
	0,5	–	0/5
	2	–	0/5
МСК-ЖТ	0	–	0/5
γ,n-излучение	0,05	–	0/5
	0,5	–	0/5
	2	–	0/5
МСК-ЖТ	0	–	0/5
γ-излучение	0,1	–	0/5
	1	–	0/5
	6	–	0/5

Примечание:* – в числителе количество мышей с опухолями, в знаменателе – количество мышей в группе; ** – отличия от контроля статистически значимы по критерию Т Шеллинга–Вольфейля, $p \le 0,05$

найдена величина ОБЭ смешанного γ,n-излучения. Значение (коэффициент) ОБЭ рассчитывали как отношение дозы γ-излучения к поглощенной дозе γ,n-излучения, вызывающей равное снижение выживаемости МСК. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Обнаружено уменьшение ОБЭ с увеличением дозы излучения в диапазоне от 0,5 до 4,0 Гр. Максимальное усредненное для всех МСК значение ОБЭ, равное 5,5, наблюдали при дозе 0,5 Гр. При увеличении дозы до 2 Гр ОБЭ в среднем снижалась до 2,5, а при увеличении до 4,0 Гр – до 2,0.

Исходя из полученных значений ОБЭ, для изучения туморогенного действия γ,n-излучения были выбраны дозы близкой биологической эффективности – 0,05; 0,5 и 2 Гр. Необлученные клетки служили контролем. Туморогенную активность МСК ЖТ при действии γ-излучения изучали после облучения МСК в дозах 0,1; 1 и 6 Гр, выбранных ранее при исследовании МСК КМ и МСК ГМ [6, 7]. Данные о частоте и времени появления опухолей представлены в табл. 1.

При действии γ,n-излучения за 6 мес наблюдения опухоли были обнаружены только при трансплантации облученных МСК КМ: у 1 из 5 мышей, облученных в дозе 0,05 Гр, у 3 из 5 мышей, облученных в дозе 0,5 Гр, и у 1 из 5 мышей, облученных в дозе 2 Гр, при этом ни у одной из контрольных мышей опухоли обнаружены не были (табл. 1). Результаты, касающиеся частоты появления опухолей у мышей при трансплантации облученных МСК КМ, мы рассматриваем как предварительные, требующие дальнейших исследований для установления количественных закономерностей развития таких опухолей от дозы γ,n-облучения МСК КМ. При введении контрольных и облученных во всех исследованных дозах МСК ГМ и МСК ЖТ опухоли обнаружены не были ни при действии γ,n-излучения (табл. 1), ни при действии γ-излучения [6, 7 и табл. 1 для МСК ЖТ].

Таким образом, при действии как γ,n-излучения, так и γ-излучения на МСК мыши в близком по влиянию на их выживаемость диапазоне доз, развитие опухолей из этих клеток обнаружено только у мышей, которым вводили облученные МСК КМ. При введении контрольных МСК КМ в одном из четырех независимых экспериментов, проведенных в различное время в течение двух лет, было обнаружено развитие опухоли у 1 из 5 мышей в одной серии опытов, т. е. у 1 из 20 мышей.

Новообразования, развившиеся из облученных МСК КМ, представляли собой инкапсулированные узлы, локализованные в подкожной клетчатке. В одном случае при введении МСК КМ после действия γ,n-излучения в дозе 0,05 Гр, были обнаружены 2 узла, один из которых представлял собой опухоль, а второй – гипертрофированное плечо правой передней лапы (рис. 3а, б).

При гистологическом исследовании показано, что мышцы этого плеча инфильтрированы опухолевыми клетками (рис. 3в). Возможно, это контактный метастаз, при котором клетки распространяются по серозным оболочкам, прилежащим к узлу опухоли. Это предположение подтверждается тем, что, как было показано ранее, при введении мышам МСК КМ, облученных в дозе 6 Гр при действии γ-излучения, обнаруживали цепочку расположенных рядом опухолевых узлов [7]. С другой стороны, нельзя исключить и проникновение опухолевых клеток в мышцу плеча по кровеносным или лимфатическим сосудам. Ранее ни при подкожном, ни при внутривенном ведении МСК при

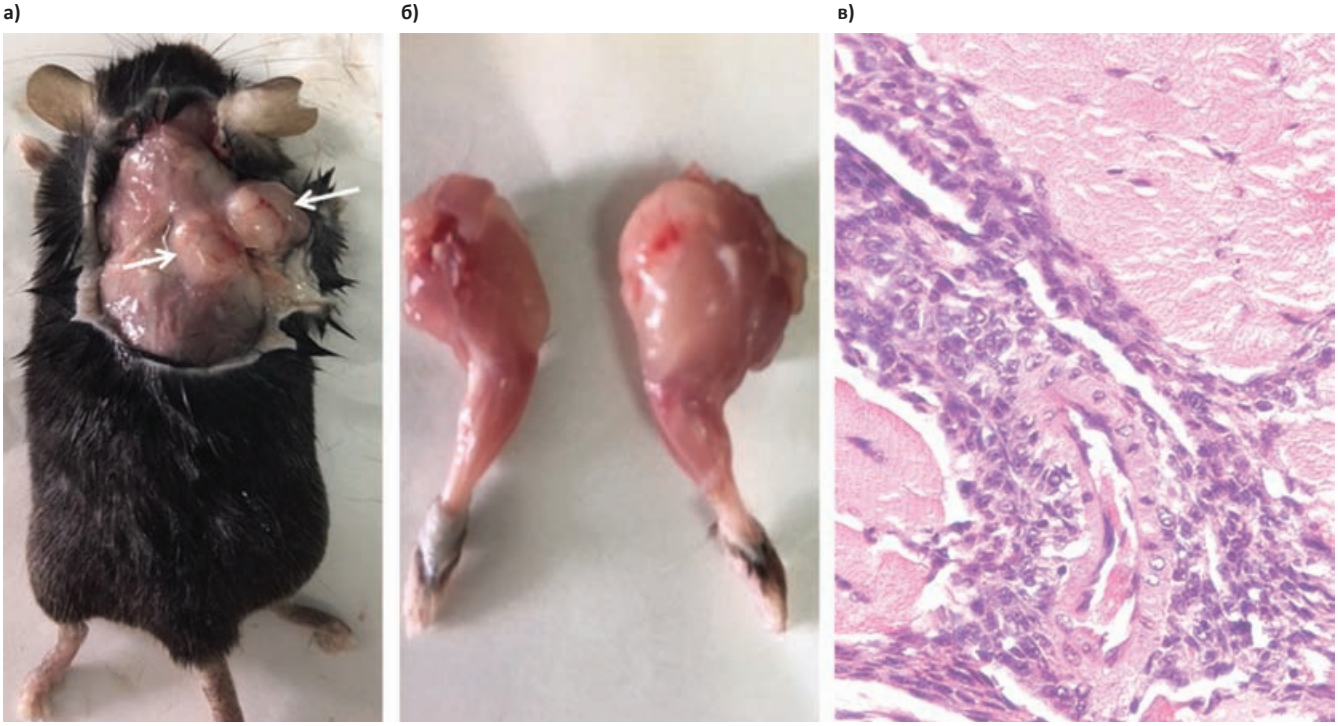

Рис. 3. Опухоль (а, слева) и метастаз в плечо (а и б, справа), развившиеся у мыши из введенных подкожно МСК КМ после γ,n-облучения; б – слева здоровая левая передняя лапа, справа – инфильтрированная опухолевыми клетками правая передняя лапа; в – инфильтрат опухолевых клеток между мышцами плеча и вокруг кровеносного сосуда

макроскопическом исследовании животных образования метастазов не наблюдали.

При гистологическом исследовании обнаружено, что большую часть в исследованных опухолях занимают участки переплетающихся клеточно-волокнистых тяжей с признаками низкодифференцированной фибросаркомы, которые состоят из незрелых фибробластоподобных клеток и коллагеновых волокон (рис. 4а). В этих участках клетки преимущественно веретеновидные с узкой цитоплазмой. Соотношение клеточных и волокнистых структур варьирует с преобладанием клеточного компонента. Опухоль характеризуется скорее мономорфизмом, чем полиморфизмом. Умеренно выраженный полиморфизм клеток проявляется в размере, форме, интенсивности окраски ядер и соотношении размеров ядра и цитоплазмы. Как правило, в ядрах наблюдается четко структурированный хроматин и оформленные четкие 1–2 ядрышка. Об активной пролиферации клеток опухоли свидетельствует множество митозов – до 10 на поле зрения при ув. 400 (рис. 4а). Различные формы патологических митозов демонстрируют высокую степень малигнизации опухоли (рис. 5).

В областях с более выраженным полиморфизмом опухолевые клетки иногда крупные, неправильных очертаний с ядрами разнообразной формы и размеров с четкой ядерной мембраной. Цитоплазма клеток бледная, пенистая, или вакуолизированная. Встречаются участки с дегенеративными изменениями клеток – набухание и пикноз ядер (рис. 4б).

В опухолях имеются включения из производных нескольких тканей мезенхимного происхождения. Жировой компонент опухолей представлен вкраплениями жировых клеток или их скоплениями (рис. 4в). В структуре опухолей наблюдаются элементы мышечной ткани. Это одиночные мышечные волокна, возникшие, вероятно, из МСК, тяжи, пронизывающие опухоль или пучки волокон (рис. 4г). Встречаются участки образования хрящевой и костной ткани (рис. 4 д, е) и участки недифференцированной мезенхимоподобной ткани. Она представлена полиморфными клетками – звездчатыми, веретенообразными, овальными, заключенными в аморфную миксоматозную основную субстанцию с небольшим количеством сосудов капиллярного или синусоидного типа. Клетки образуют синцитий.

В одном из опухолевых узлов среди мышечных волокон обнаружена микроскопическая трубчатая косточка длиной 1,5 мм с диафизом, двумя эпифизами, отчетливой хрящевой метафизарной пластинкой и полостями, заполненными не идентифицированным клеточным содержимым (рис. 6).

Из опухолей, развившихся при трансплантации подвергнутых γ,n-облучению в дозе 0,5 Гр МСК КМ сингенным мышам, были получены линии опухолевых клеток, точно так, как ранее такие же линии были получены из опухолей, развившихся из γ-облученных в дозах 1 и 6 Гр МСК КМ [6]. Трансплантация таких опухолевых МСК сингенным мышам при подкожном введении (по 5 мышей в группе) приводила к развитию опухолей у 100 % животных уже через 2 нед после введения.

При гистологическом исследовании все развившиеся из опухолевых МСК опухоли имели признаки низ-

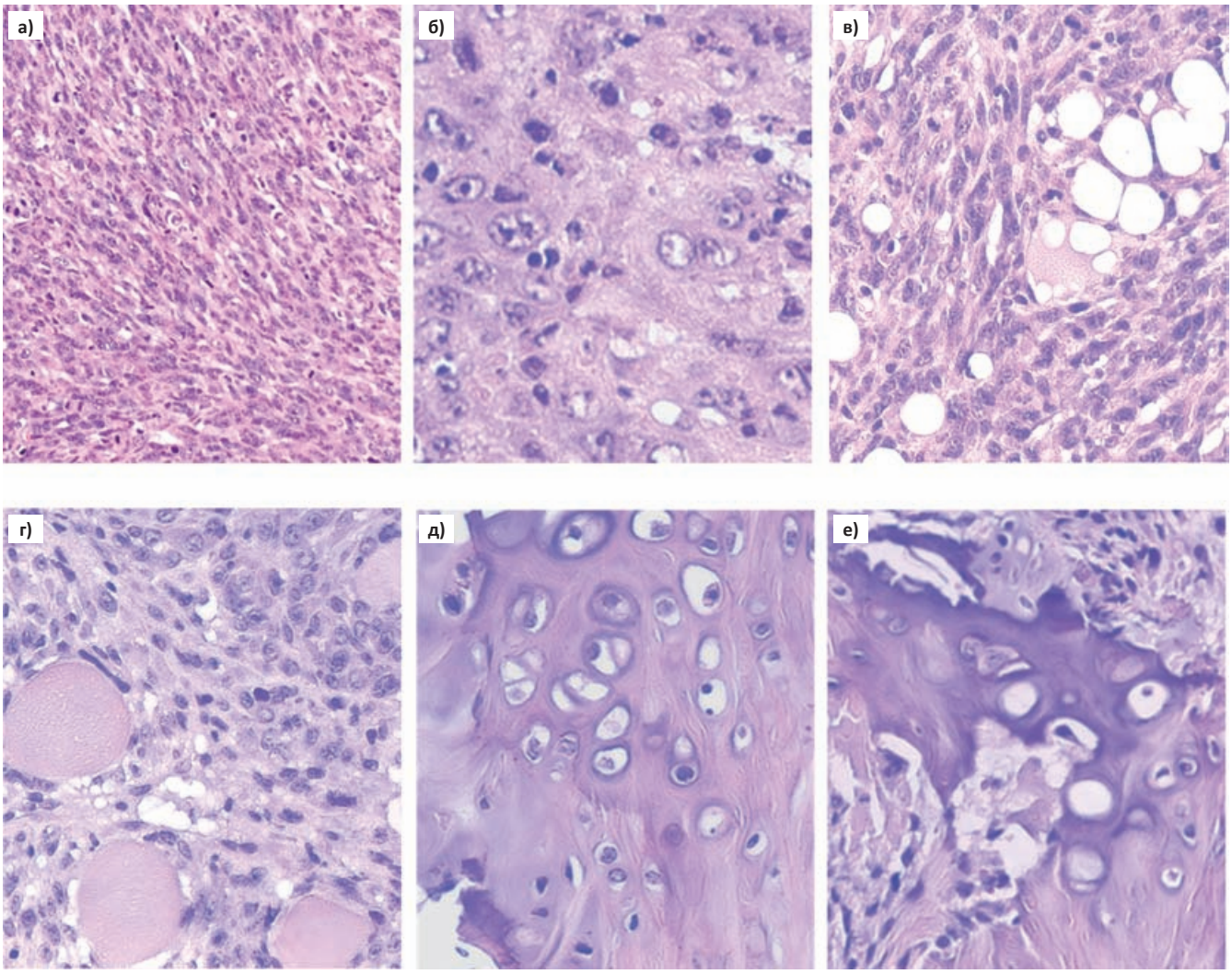

Рис. 4. Строение опухолей, развившихся при подкожном введении облученных *in vitro* при действии γ,n-излучения МСК костного мозга. (а) – участок фибросаркомы; (б) – клетки опухоли с признаками полиморфизма и дегенеративных изменений; (в) – жировые клетки в опухоли; (г) – образование в опухоли мышечных волокон; (д), (е – очаги образования хрящевой и костной ткани

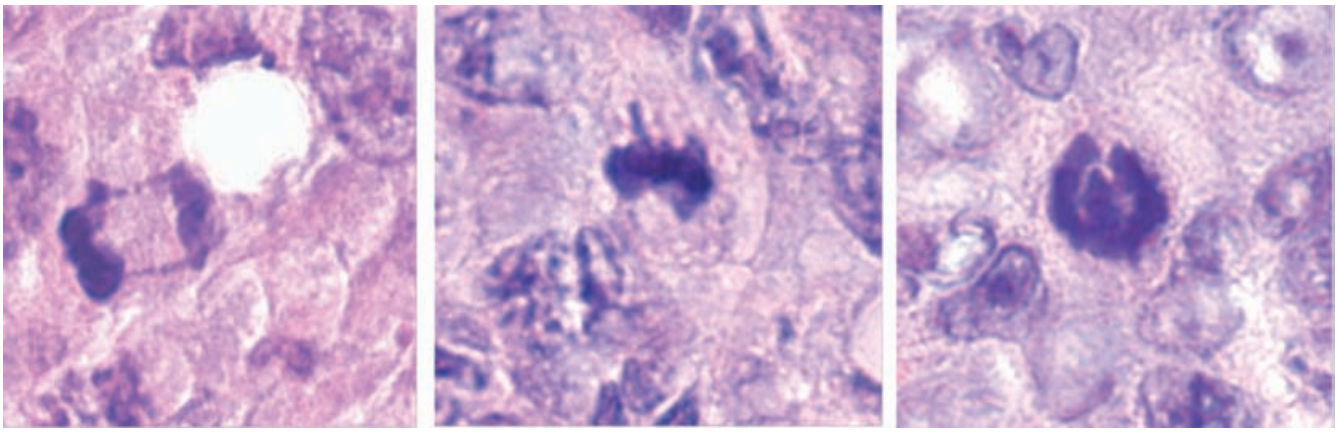

Рис. 5. Патологические митозы в клетках опухоли, развившейся из облученных при действии γ,n-излучения в дозе 0,5 Гр МСК костного мозга после их подкожной трансплантации сингенным мышам

кодифференцированной фибросаркомы. Элементы мезенхимоподобной ткани и включения в виде мышечных волокон, элементов хрящевой и костной ткани в таких опухолях отсутствовали (рис. 7). Это позволяет полагать, что наблюдаемые в опухолях из облученных МСК КМ производные тканей мезенхимного происхождения (рис. 5) происходят из нетрансформированных нормальных МСК, сохраняющих способность к пролиферации и дифференцировке в микроокружении опухоли.

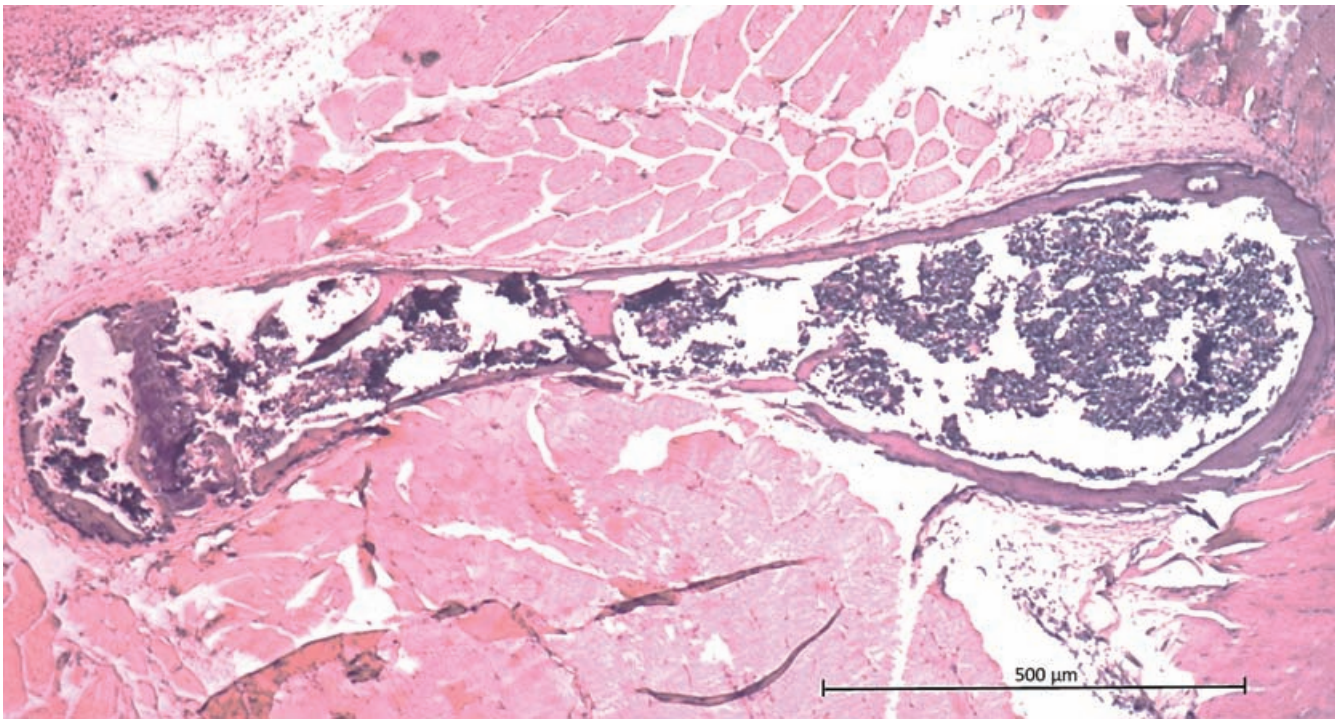

Рис. 6. Микроскопическая трубчатая косточка с диафизом, двумя эпифизами, одной хрящевой метафизарной пластинкой и полостями, заполненными красным костным мозгом, обнаруженная в одном из опухолевых узлов среди мышечных волокон

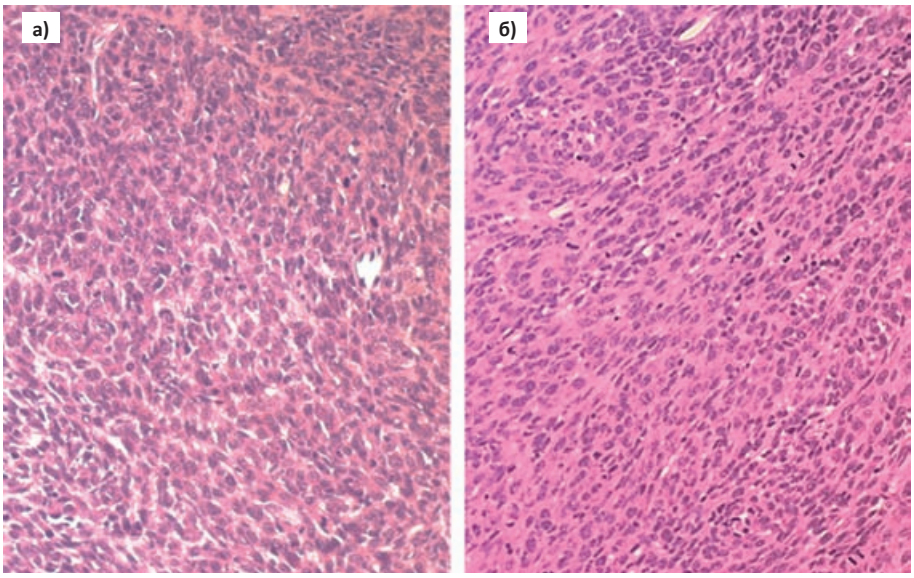

Рис. 7. Фибросаркомы, сформировавшиеся через 2 нед после подкожного введения сингенным мышам культур МСК, полученных из опухолей, развившихся из подвергнутых γ,n-облучению в дозе 0,5 Гр (а) и γ-облучению в дозе 6 Гр (б) МСК из костного мозга

Для исследования особенностей ответа МСК из разных тканей мыши на действие γ- и γ,n-излучения было проведено определение уровня секреции ряда цитокинов контрольными и облученными МСК. Данные о концентрации цитокинов в культуральной среде, кондиционированной МСК КМ, ГМ и ЖТ, представлены в табл. 2, а их изменения через 10 пассажей после облучения – в табл. 3.

При анализе уровня цитокинов в МСК разного происхождения обнаружено (табл. 2), что при длительном культивировании уровень секреции TGFβ для всех исследованных МСК практически одинаков. В то же время уровень секреции цитокинов VEGF и HGF был максимальным в МСК ЖТ. Уровень VEGF в культуральной среде, кондиционированной МСК ЖТ, был в 10 раз выше, чем в среде МСК КМ и в 20 раз выше, чем в среде МСК ГМ.

Аналогичная ситуация имела место в отношении фактора HGF: его секреция в МСК ЖТ была в 8 раз выше, чем в МСК КМ и в 3,7 раза выше, чем в МСК ГМ. Максимальный уровень секреции IL6 обнаружен в МСК ГМ: он был в 34 раза выше, чем в МСК КМ, и в 2 раза выше, чем в МСК ЖТ. Цитокины G-CSF, FGF и IL-10 в культуральной среде контрольных и облученных МСК из КМ, ГМ и ЖТ мыши обнаружены не были.

Таблица 2

Уровень секреции цитокинов МСК, полученными из разных тканей контрольных мышей

Цитокин	Концентрация цитокинов, пг/мл/млн клеток		
	МСК КМ	МСК ЖТ	МСК ГМ
VEGF	346,3 ± 26,7*	3602,7 ± 450,1	181,8 ± 85,1*
HGF	760,0 ± 292,1*	5992,0 ± 1540,3	1631,0 ± 668,2
IL6	30,0 ± 4,7* #	578,7 ± 154,2	1015,7 ± 339,2
TGFβ	136,0 ± 62,1	144,7 ± 50,8	141,4 ± 73,1

Примечание: * – отличие от МСК ЖТ достоверно, $p < 0,05$; # – отличие от МСК ГМ, достоверно, $p < 0,05$

Таблица 3

Изменение уровня секреции цитокинов МСК, полученными из разных тканей мышей, после действия γ- и γ,n-излучения

Цитокин	Доза, Гр		Концентрация цитокинов #, %		
			МСК КМ	МСК ЖТ	МСК ГМ
VEGF	γ-излучение	0	100±10	100±5	100±8
		0,1	83±8	87±7	124±19
		1,0	110±17	85±13	189±33
		6,0	169±6*	74±4*	166±27
HGF		0	100±9	100±6	100±9
		0,1	105±5	77±23	181±38
		1,0	125±9	53±13*	321±44*
		6,0	108±27	111±12	262±95
IL6		0	100±8	100±7	100±11
		0,1	142±44	102±7	142±17
		1,0	150±29	88±26	192±44
		6,0	99±21	194±82	180±42
TGFβ		0	100±11	100±5	100±7
		0,1	99±11	96±8	99±2
		1,0	118±6	105±19	190±67
		6,0	109±15	123±32	152±49
VEGF	γ,n-излучение	0	100±10	100±5	100±8
		0,05	242±6*	91±11	60±9*
		0,5	314±11*	99±10	54±11*
		1,0	284±10*	98±12	74±7*
HGF		0	100±9	100±6	100±9
		0,05	278±12*	59±6*	120±9
		0,5	99±14	93±11	51±6*
		1,0	82±8	92±12	86±7
IL6		0	100±8	100±7	100±11
		0,05	0±0*	164±10*	0±0*
		0,5	0±0*	123±8	59±6*
		1,0	0±0*	144±15*	86±7
TGFβ		0	100±11	100±5	100±7
		0,05	211±6*	0±0	600±25*
		0,5	273±5*	70±5*	1236±35*
		1,0	303±10*	100±5	327±21*

Примечание: # – уровень секреции цитокинов контрольными МСК приведен в табл. 2; * – отличие от контроля достоверно, $p < 0,05$

Действие γ,n-излучения приводило к повышению уровня секреции VEGF в МСК КМ и его снижению МСК ГМ. В МСК ЖТ уровень секреции этого цитокина не изменялся. При действии γ-излучения имела место аналогичная тенденция в отношении VEGF в МСК КМ, но в МСК ЖТ его уровень снижался, а в МСК ГМ – возрастал.

После γ,n-излучения в дозе 0,05 Гр отмечено увеличение уровня HGF в МСК КМ и его снижение в МСК ЖТ. При остальных дозах наблюдалось снижение уровня этого цитокина в МСК ГМ. При действии γ-излучения уровень секреции этого цитокина в МСК КМ не менялся, в МСК ЖТ – снижался, а в МСК ГМ – возрастал.

При действии γ,n-излучения обнаружены эффекты снижения секреции IL6 в МСК КМ и в МСК ГМ при всех дозах (в МСК КМ – до 0) и повышения в МСК ЖТ. При действии γ-излучения имеет место тенденция к увеличению секреции IL6 в МСК КМ и МСК ГМ при постоянстве его уровня в МСК ЖТ.

Таким образом, при γ,n-облучении обнаружено более выраженное, чем при γ-облучении, изменение уровня секреции цитокинов: повышение уровня VEGF и TGFβ и снижение уровня IL6 в МСК КМ, а также повышение уровня TGFβ и снижение уровня IL6 в МСК ГМ.

Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что действие γ,n-излучения на МСК КМ мыши может приводить к их злокачественной трансформации, а трансплантация облученных в дозах 0,05–2 Гр МСК КМ сингенным мышам сопровождается развитием злокачественных опухолей с признаками низкодифференцированной фибросаркомы. При этом статистически значимые различия в количестве развившихся после γ,n-облучения опухолей обнаружены только при облучении МСК КМ в дозе 0,5 Гр. При дозе 0,05 Гр обнаружено 2 опухоли только у 1 из 5 мышей, при отсутствии опухолей из контрольных клеток у 5 мышей ($p > 0,05$ по сравнению с контролем). Однако этот случай оказался уникальным, поскольку развитие опухоли сопровождалось появлением контактного метастаза (второй опухоли) в мышцу плеча мыши. И, даже если допустить, что эта опухоль – результат спонтанной злокачественной трансформации МСК КМ, этот случай уникален и интересен даже как case report, поскольку это явление обнаружено впервые при анализе более чем 25 опухолей, развившихся из облученных в разных дозах МСК КМ при их трансплантации сингенным животным, и ранее не описано в литературе. Полученные результаты коррелируют с данными о высокой частоте развития опухолей при действии нейтронов [11–13]. Дальнейшие исследования будут направлены, в первую очередь, на изучение количественных закономерностей частоты развития опухолей от дозы γ,n-облучения МСК КМ в диапазоне низких доз.

Обнаруженное присутствие недифференцированной мезенхимоподобной ткани и элементов включения из производных тканей мезенхимного происхождения – мышечных волокон, элементов жировой, хрящевой и костной ткани – по-видимому, свиде-

тельствует о сохранении в использованных МСК КМ наряду с трансформированными клетками и полноценных МСК, которые сохраняют способность пролиферировать и дифференцироваться в микроокружении опухоли.

Важно подчеркнуть, что МСК ГМ и МСК ЖТ оказались устойчивыми к злокачественной трансформации при действии как γ,n-излучения, так и γ-излучения, т. к. развитие опухолей было обнаружено при введении только облученных МСК КМ. Ни из контрольных, ни из облученных МСК ГМ и МСК ЖТ опухоли не развивались. Причины высокой устойчивости этих клеток к злокачественной трансформации пока не ясны.

Следует отметить, что при действии как γ,n-излучения, так и γ-излучения имеет место изменение профиля секреции исследованных цитокинов, зависящее как от дозы излучения, так и от типа излучения. Не обнаружено корреляции развития опухолей из МСК КМ с особенностями секреции цитокинов в этих клетках по сравнению с МСК ГМ и ЖТ. При этом можно отметить значительно более низкий уровень секреции цитокинов VEGF, HGF и IL6 в МСК КМ по сравнению с МСК ГМ и, особенно, с МСК ЖТ. Логично было ожидать более высокого уровня образования опухолей из МСК с более высоким уровнем секреции VEGF, обеспечивающего рост сосудов в опухоли, и с более высоким уровнем активности факторов роста, которой обладают цитокины VEGF, HGF и IL6, наблюдаемом в МСК ЖТ и ГМ. Однако связи туморогенной активности МСК с уровнем секреции этих цитокинов не установлено. Возможно, сочетание низкого уровня секреции указанных цитокинов в МСК КМ при высоком уровне секреции иммуносупрессирующего фактора TGFβ обеспечивает поддержание жизнеспособности и роста трансформированных МСК в организме сингенных мышей.

Выводы

1. Для МСК мышей обнаружено уменьшение величины ОБЭ смешанного реакторного γ,n-излучения от 5,5 до 2,0 при увеличении поглощенной дозы от 0,5 до 4,0 Гр.
2. Действие γ,n-излучения на МСК из костного мозга мыши в дозах 0,05–2 Гр приводит к их злокачественной трансформации, а трансплантация облученных МСК костного мозга сингенным мышам вызывает развитие фибросарком.
3. Обнаружена устойчивость МСК из головного мозга и из жировой ткани мышей к злокачественной трансформации при действии как γ-, так и γ,n-излучения.
4. В МСК из костного мозга обнаружен низкий уровень секреции цитокинов HGF и IL6 по сравнению с МСК из головного мозга и жировой ткани. Действие и γ-, и γ,n-излучения приводит к изменению профиля секреции цитокинов, зависящему от дозы и от типа излучения.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ №15-29-01234.

This work was partially supported by RFBR grant № 15-29-01234

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zacharatou Jarlskog C., Paganetti H. Risk of developing second cancer from neutron dose in proton therapy as function of field characteristics, organ, and patient age // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol.72. № 1. P. 228–235. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.069.
2. Мусабаева Л.И., Головков В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 88–94.
3. Taddei P.J., Mirkovic D., Fontenot J.D. et al. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams // Phys. Med. Biol. 2009. Vol. 54. № 8. P. 2259–2275. DOI: 10.1088/0031-9155/54/8/001.
4. Newhauser W.D., Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2011. Vol. 11. № 6. P. 438–448. DOI: 10.1038/nrc3069.
5. Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection // ICRP Publication 131 // Ann. ICRP. Vol. 44. № 3/4. P. 7–357. DOI: 10.1177/0146645315595585.
6. Москалева Е.Ю., Семочкина Ю.П., Родина А.В. и соавт. Влияние облучения на мезенхимальные стволовые клетки костного и головного и мозга мыши и их способность индуцировать опухоли // Радиац. биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 3. С. 245–256.
7. Moskaleva E.Yu., Zhorova E.S., Semochkina Yu.P. et al. Characteristics of tumors that have developed in mice injected with syngenic irradiated mesenchymal stem cells of bone marrow // Cell Tissue Biol. 2017. Vol. 11. № 5. P. 381–388.
8. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // Tissue Eng. 2001. Vol. 7. № 2. P. 211–228. DOI: 10.1089/107632701300062859.
9. Арзуманов С.С., Сафронов В.В., Стрепетов А.Н. Определение поглощенной в биологическом образце дозы при смешанном гамма-нейтронном облучении // Журнал техн. физики. 2018. Т. 8. № 10. С. 1581–1584.
10. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине. – М.: МГУ. 1982. 178 с.
11. Wolf C., Lafuma J., Masse R. et al. Neutron RBE for induction of tumors with high lethality in Sprague-Dawley rats // Radiat. Res. 2000. Vol. 154. № 4. P. 412–420.
12. Broerse J.J., van Bekkum D.W., Zoetelief J., Zurcher C. Relative biological effectiveness for neutron carcinogenesis in monkeys and rats // Radiat. Res. 1991. Vol. 128. (Suppl 1). P. S128–S135.
13. Kamiya K., Inoh A., Fujii Y. et al. High mammary carcinogenicity of neutron irradiation in rats and its promotion by prolactin // Jpn. J. Cancer Res. 1985. Vol. 76. № 6. P. 449–456.

Для цитирования: Семочкина Ю.П., Родина А.В., Москалева Е.Ю., Жорова Е.С., Сапрыкин В.П., Арзуманов С.С., Сафронов В.В. Злокачественная трансформация мезенхимальных стволовых клеток из разных тканей мыши после смешанного гамма-нейтронного облучения *in vitro* // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 5–14.

DOI: 10.12737/article_5c55fb17a02054.31513592

DOI: 10.12737/article_5c55fb17a02054.31513592

Malignant Transformation of Mesenchymal Stem Cells from Different Mouse Tissues after Mixed Gamma-Neutron Irradiation *in vitro*

Yu.P. Semochkina[1], A.V. Rodina[1], E.Yu. Moskaleva[1], E.S. Zhorova[2], V.P. Saprykin[2], S.S. Arzumanov[1], V.V. Safronov[3]

1. NRC Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: Moskaleva_EY@nrcki.ru;
2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;
3. Research Center "Space Materials Science", Kaluga, Russia

Yu.P. Semochkina – Junior Researcher; A.V. Rodina – Leading Researcher, PhD Biol.; E.Yu. Moskaleva – Leading Researcher, Prof. Dr. Sci. Biol., Member of ERRS; E.S. Zhorova – Leading Researcher, PhD Biol.; V.P. Saprykin – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.; S.S. Arzumanov – Deputy Head of Department, PhD Phys.-Math.; V.V. Safronov – Senior Researcher, PhD Phys.-Math.

Abstract

Purpose: To study the possibility of malignant transformation of control and irradiated mesenchymal stromal stem cells (MSC) from the bone marrow (BM) and brain (BR) and from the adipose tissue (AT) of mice and some cytokines secretion after mixed γ,neutron (γ, n) irradiation and γ-irradiation.

Material and methods: MSCs were isolated and cultured according to generally accepted protocols. γ, n-irradiation was carried out by a collimated beam of neutrons and gamma rays at a special station of the nuclear reactor IR-8. MSCs were irradiated at the 29th passage at doses of 0.05; 0.5 and 2 Gy, were cultured for 10 passages and transplanted subcutaneously 1×10^6 cells to C57BL/6 syngeneic mice. MSCs AT were irradiated at the facility GUT-200M (^{60}Co) at doses 1–6 Gy. The level of cytokines in the culture medium of MSC was measured by an ELISA.

Results: A decrease in RBE was observed after radiation dose increasing from 0.5 to 4.0 Gy. The maximum of RBE for all MSCs, equal to 5.5, was observed at a dose of 0.5 Gy. After the dose increasing to 2 Gy an average RBE decreased to 2.5, and at dose 4.0 Gy RBE it was 2.0. Tumors were detected after 5 months after transplantation into syngeneic mice of MSC BM irradiated at doses of 0.05; 0.5 and 2 Gy. After transplantation of control MSCs BM and of control and irradiated MSCs BR and MSC AT, no tumors were detected. After subcutaneous injection of γ-irradiated at doses of 0.1; 1 and 6 Gy MSC AT, unlike MSCs BM, no tumors were detected. Histological examination of tumors revealed signs of a low-grade fibrosarcoma with active proliferation and a high degree of malignancy. Tumors contained inclusions from the derivatives of several tissues of mesenchymal origin – muscular, fatty, cartilaginous and bone. In the case of a tumor that developed after transplantation of MSCs BM exposed to γ,n-radiation at a dose of 0.05 Gy, the contact metastasis was detected in the shoulder with the penetration of tumor cells between the muscle fibers. From the tumors, the mouse fibrosarcoma cell lines were obtained. The highest level of cytokines VEGF, HGF and IL6 was found in the culture medium of MSC AT. The level of TGFβ secretion was practically the same in all studied MSCs. After γ,n-irradiation an increase of VEGF secretion in MSC BM, a decrease of IL6 secretion in MSC BM and MSC BR, and an increase in its secretion in MSC AT were detected.

Conclusions: The obtained results testify the high sensitivity of MSC BM to malignant transformation after ionizing irradiation and the much higher resistance of mouse MSC BR and MSC AT. The mechanisms of these differences are yet not known. The highest level of cytokines VEGF, HGF and IL6 was found in the culture medium of MSC AT. After the action of γ,n-radiation, as well as after the action of γ-radiation, the secretion profile of the investigated cytokines was changed, depending both on the dose and on the type of radiation.

Key words: *mesenchymal stem cells, malignant transformation, carcinogenesis, γ-irradiation, γ,n-irradiation, neutrons, bone marrow, brain, adipose tissue, cytokines, mice*

REFERENCES

1. Zacharatou Jarlskog C, Paganetti H. Risk of developing second cancer from neutron dose in proton therapy as function of field characteristics, organ, and patient age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(1):228-35. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.069.
2. Musabaeva LI, Golovkov VM. Fast neutron therapy for cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2015;2:88-94. (Russian.)
3. Taddei PJ, Mirkovic D, Fontenot JD, Giebeler A, Zheng Y, Kornguth D, Mohan R, Newhauser WD. Stray radiation dose and second cancer risk for a pediatric patient receiving craniospinal irradiation with proton beams. Phys Med Biol. 2009 Apr 21;54(8):2259-75. DOI: 10.1088/0031-9155/54/8/001.
4. Newhauser WD, Durante M. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. Nat Rev Cancer. 2011;11(6):438-48. DOI: 10.1038/nrc3069.
5. Stem Cell Biology with Respect to Carcinogenesis Aspects of Radiological Protection. ICRP Publication 131. Ann. ICRP 44(3/4): 7-357. DOI: 10.1177/0146645315595585.
6. Moskaleva EYu, Semochkina YuP, Rodina AV, Chukalova AA, Posypanova GA. Effects of γ-radiation on mesenchymal stem cells from mouse bone marrow and brain and their ability to induce tumors. Radiat Biol Radioecol. 2017;57(3):245-56. (Russian.)
7. Moskaleva EYu, Zhorova ES, Semochkina YuP, et al. Characteristics of tumors that have developed in mice injected with syngenic irradiated mesenchymal stem cells of bone marrow. Cell and Tissue Biology, 2017;11(5):381-8.
8. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // Tissue Eng. 2001;7(2):211-28. DOI:10.1089/107632701300062859.
9. Arzumanov SS, Safronov VV, Strepetov AN. Determination of the absorbed dose in a biological sample after mixed gamma-neutron irradiation. J. Techn. Physics. 2018;88(10):1581-4.
10. Maleta YuS, Tarasov VV. Non-parametric methods of statistical analysis in biology and medicine. Moscow. MSU. 1982. (Russian.)
11. Wolf C, Lafuma J, Masse R, Morin M, Kellerer AM. Neutron RBE for induction of tumors with high lethality in Sprague-Dawley rats. Radiat Res. 2000;154(4):412-20.
12. Broerse JJ, van Bekkum DW, Zoetelief J, Zurcher C. Relative biological effectiveness for neutron carcinogenesis in monkeys and rats. Radiat Res. 1991;128(1 Suppl):S128-35.
13. Kamiya K, Inoh A, Fujii Y, Kanda K, Kobayashi T, Yokoro K. High mammary carcinogenicity of neutron irradiation in rats and its promotion by prolactin. Jpn J Cancer Res. 1985;76(6):449-56.

For citation: Semochkina YuP, Rodina AV, Moskaleva EYu, Zhorova ES, Saprykin VP, Arzumanov SS, Safronov VV. Malignant Transformation of Mesenchymal Stem Cells from Different Mouse Tissues after Mixed Gamma-Neutron Irradiation *in vitro*. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):5-14. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb17a02054.31513592

DOI: 10.12737/article_5c55fb18bed8d6.85887139

И.К. Беляев

ЗАЩИТА СПЕРМАТОГЕНЕЗА β-КАРОТИНОМ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ. СООБЩЕНИЕ 2: ОБОГАЩЕНИЕ КАРОТИНОИДОМ РАЦИОНА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ОСТРОМ ВНЕШНЕМ γ-ОБЛУЧЕНИИ

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

И.К. Беляев – зав. лаб., с.н.с., к.б.н.

Цель: Экспериментальная оценка эффективности коррекции β-каротином радиационно-индуцированных однократным острым γ-облучением нарушений сперматогенеза самцов (♂) крыс линии Вистар при длительном обогащении каротиноидом рациона.

Материал и методы: Однократное внешнее γ-облучение ♂ осуществлено на установке ИГУР (^{137}Cs, мощность дозы 0,029 Гр/с). Каротиноид скармливался ♂ в смеси с творогом в течение 2 мес до облучения, далее – в течение всего периода исследований три раза в неделю. В дни нахождения ♂ в клетках с интактными самками (♀) β-каротин вводился ♂ перорально зондом в виде суспензии в растительном масле. О поражении и эффективности защиты сперматогенеза облученных ♂ судили по состоянию их репродуктивной функции.

Результаты: β-каротин у интактных ♂ крыс снизил общую, до- и постимплантационную эмбриональную смертность соответственно с 29 до 14, с 22 до 9, и с 10 до 5 %. На стадии зрелых спермиев после облучения ♂ в дозе 3 Гр – общую и доимплантационную смертность с 45 до 29 и с 23 до 9 %. После облучения в дозе 5 Гр – общую, до- и индуцированную постимплантационную эмбриональную гибель соответственно с 67 до 56, с 23 до 13 и с 56 до 43 %. На стадии сперматид после облучения в дозе 1 Гр – доимплантационную смертность с 23 до 9 %; в дозе 3 Гр– число погибших эмбрионов у беременных ♀ с 12 до 3; в дозе 5 Гр – общую эмбриональную смертность с 57 до 49 %. Обогащение каротиноидом рациона ♂, облучённых в дозах 3 и 5 Гр, не оказало корригирующего влияния на состояние показателей их репродуктивной функции, оцененной при оплодотворении ♀ спермиями, облучёнными на стадии сперматоцит. На стадии сперматогоний после облучения в дозе 3 Гр β-каротин увеличил плодовитость ♂ с 7 до 12 живых эмбрионов и снизил общую, до- индуцированную постимплантационную смертность соответственно с 63 до 43, с 42 до 25 и с 35 до 19 %.Статистически значимого влияния β-каротин на потерю массы гонад облучённых ♂ не выявлено. По сравнению с краткосрочной схемой назначения, длительное обогащение рациона облучённых ♂ β-каротином более эффективно снижало эмбриональную смертность их потомства.

Выводы: Установлены эффекты коррекции обогащения β-каротином рациона при радиационно-индуцированных однократным острым внешним γ-облучением в дозах 3 и 5 Гр нарушениях сперматогенеза крыс линии Вистар на стадиях зрелых спермиев, сперматид и сперматогоний.

Ключевые слова: *внешнее острое γ-облучение, сперматогенез, β-каротин, введение в рацион, крысы*

Поступила: 04.07.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

Результаты экспериментальной оценки эффективности краткосрочного назначения β-каротина (БК) с целью коррекции радиационно-индуцированных однократным острым γ-облучением нарушений сперматогенеза самцов (♂) мышей линии F_1 CBAxC$_{97}$Bl и нелинейных крыс представлены в сообщении 1 [1]. Несомненный интерес представляло оценить радиозащитную эффективность длительной схемы назначения БК.

Материал и методы

Исследования по изучению модификации БК последствий радиационных воздействий выполнены на 104 ♂ и 312 ♀ линии Вистар крысах, с массой тела 167–196 г, (по 5–8 ♂ и 15–24 ♀ в экспериментальной группе). Животные содержались на стандартном рационе вивария [2]. Однократное внешнее γ-облучение ♂ осуществлено на установке ИГУР (^{137}Cs, мощность дозы 0,029 Гр/с) в дозах 1, 3 или 5 Гр.

БК был ранее синтезирован в лаборатории химии и технологии полиеновых соединений НПО «Витамины» Министерства медицинской и микробиологической промышленности СССР [3]. Исследованы ресуспендированные в растительном масле пасты с 10 и 30 % -ным содержанием БК с добавлением 5 % пальмитиновой кислоты, 0,056 % бутилокситолуола (БОТ) – (2,6-дитретбутил-4-метилфенол) и 0,028 % бутилоксианизола (БОА) – (4,4×-тиобис-6-третбутил-3-метилфенил) из расчета соответственно 5,6 и 2,8 мг на 1 г БК. БК скармливался ♂ в смеси с творогом в течение 2 мес до облучения, далее – в течение всего периода исследований три раза в нед по 10 мг. В дни нахождения ♂ в клетках с ♀, БК вводился ♂ перорально зондом в виде суспензии в масле.

О поражении и эффективности защиты сперматогенеза облученных ♂ судили по состоянию их репродуктивной функции, оцениваемой путем помещения в отдельные клетки одного ♂ и трех ♀ сроком на 7 сут. Оценка критериев радиозащитной эффективности БК на разных стадиях сперматогенеза и достоверность наблюдаемых различий осуществлена с использованием параметрических и непараметрических критериев достоверности: Стьюдента, Вилкоксона–Манна–Уитни, Х Ван-дер-Вардена, теста Шеллинга–Вольфейля, критерия знаков Z, как описано ранее [1].

Среднее арифметическое значение количества жёлтых тел у беременных ♀ в сравниваемых экспериментальных группах варьировало от 12 до 17 и статистически значимо не отличалось друг от друга.

Результаты и обсуждение

Установлено, что обогащение рациона БК оказало благоприятное влияние на состояние репродуктивной функции интактных (необлучённых) ♂. В биоконтроле (виварный рацион), число погибших эмбрионов в

пересчёте на спариваемого ♂ или беременную ♀ составило соответственно 3 или 1,2, при обогащении рациона БК достоверно (p = 0,05) снизилось до 1 или 0,4 (табл. 1). Общая, до- и постимплантационная эмбриональная смертность (табл. 2) потомства ♂, рацион которых обогащался БК, снизилась соответственно с 29 до 14, с 22 до 9 и с 10 до 5 % (p = 0,05). При сравнении состояния показателей сперматогенеза одновозрастных ♂ биоконтроля и ♂, рацион которых обогащался БК в течение 4 мес, установлено, что БК снижал количество погибших эмбрионов в расчёте на спариваемого ♂ или беременную ♀ соответственно с 3 до 1 или с 0,7 до 0,3 (p = 0,05).

Через 0–7 сут после радиационного воздействия с увеличением дозы облучения с 1 до 3 и 5 Гр фертильность ♂, оценённая по эффективности скрещивания, снижалась с 92 до 83 и 58 % соответственно. Плодовитость ♂ снижалась с 28 до 19 и 8 живых эмбрионов, число погибших эмбрионов возрастало с 5 до 8 и 11. Количество мест имплантации и число живых эмбрионов у беременных ♀ уменьшалось соответственно с 12 до 11 и 10, и с 10 до 8 и 4, количество погибших – возрастало с 2 до 3 и 6. Общая эмбриональная смертность потомства ♂, облучённого в дозах 1, 3 и 5 Гр, возрастала соответственно с 30 до 45 и 67 %, доимплантационная – с 17 до 22 или 23 %. Гибель потомства после имплантации увеличивалась с 9,5 % в биоконтроле до 17, 29 и 60 % при облучении в дозах 1, 3 и 5 Гр соответственно. Индуцированная облучением постимплантационная гибель в виде выхода доминантных летальных мутаций (ДЛМ) увеличивалась с 8 до 22 и 59 % соответственно.

При облучении ♂ в дозе 1 Гр показатели состояния их репродуктивной функции через 0–7 сут статистически значимо не отличались от биоконтроля (в том числе и по постимплантационной гибели – 10 и 17 % в биоконтроле и при облучении соответственно). Обогащение БК рациона ♂, облучённых в дозе 3 Гр, снизило общую и доимплантационную эмбриональную смертность соответственно с 45 до 29 % (p = 0,01) и с 23 до 9 % (p = 0,05). Включение БК в рацион ♂, облучённых в дозе 5 Гр увеличило эффективность их скрещивания с 58 до 79 %, а плодовитость ♂ – с 8 до 16 живых эмбрионов (p = 0,05). Общая, до- и индуцированная постимплантационная смертность снизилась соответственно с 67 до 56 % (p = 0,01), с 23 до 13 % (p = 0,05), и с 56 до 43 % (p = 0,01).

При тестировании состояния сперматогенеза через 13–20 сут после радиационного воздействия в дозах 1, 3 и 5 Гр выявлена тенденция снижения эффективности скрещивания ♂ при увеличении дозы облучения с 92 до 83 и 79 % соответственно. Плодовитость ♂ снижа-

Таблица 1

Влияние обогащения рациона БК на плодовитость ♂ крыс (средние арифметические величины ± среднеквадратическая погрешность)

Срок после облучения, сут	Стадия сперматогенеза	Экспериментальная группа	Стерильность, %	Эффективность скрещивания, %	Плодовитость, эмбрионов				
					на ♂		на беременную ♀		
					Живых	Погибших	Мест имплантации	Живых	Погибших
0–7	Сперма Тозоиды	Биоконтроль	0	84	27±2	3±0,4	12±1	11±1	1,2±0,2
		+БК	0	75	22±2	1±0,4*	10±1	10±1	0,4±0,2
		1 Гр	0	92	28±2	5±1°	12±0,3	10±1	2±0,4°
		1 Гр+БК	12,5	79	21±2	4±1	11±1	9±1	2±0,3
		3 Гр	0	83	19±2°	8±1°	11±1	8±1°	3±0,4°
		3 Гр+БК	12,5	71	20±2	5±1	13±0,4	10±1	3±0,4
		5 Гр	12,5	58°	8±1°	11±1°	11±1	4±1°	6±1
		5 Гр+БК	12,5	79	16±1*	15±1	13±0,4	7±1	6±1
13–20	Сперма Тиды	1 Гр	0	92	26±2	3±0,4	10±1	10±1	1±0,2
		1 Гр+БК	12,5	79	23±2	4±1	11±1	10±1	1,6±0,3
		3 Гр	12,5	83	21±2°	9±1°	12±0,4	8±1°	12±0,4°
		3 Гр+БК	0	71	16±1	6±1	11±1	8±1	3±0,5*
		5 Гр	0	79	13±1°	10±1°	10±1	5±1°	4±1°
		5 Гр+БК	0	71	15±2	9±1	11±0,4	7±1	4±1
28–35	Сперма Тоциты	1 Гр	0	88	31±2	3±0,4	13±1	12±0,4	1,2±0,2
		1 Гр+БК	12,5	79	26±2	3±0,5	13±1	12±0,4	1,3±0,3
		3 Гр	0	75	19±2°	8±1°	12±1	8±1°	3±0,3°
		3 Гр+БК	0	92	20±2	9±2	11±1	8±1	4±1
		5 Гр	12,5	71	9±1°	13±2°	10±1	4±1°	6±1°
		5 Гр+БК	0	75	7±1	14±1	9±1	3±0,3	6±1
49–56	Сперматогонии	Биоконтроль	0	92	26±3	3±1	11±1	11±1	1±0,2
		+ БК	0	94	20±3	1±0,4*	10±1	9±1	0,3±0,1*
		1 Гр	0	83	20±2°	4±1	11±1	8±1°	2±0,4°
		1 Гр+БК	12,5	58	16±2	3±1	11±1	9±1	2±0,4
		3 Гр	0	58°	7±1°	4±1	7±1°	5±1°	3±1°
		3 Гр+БК	12,5	58	12±2	4±1	9±1	7±1	2±0,5
		5 Гр	100	0°	0°	0°	0°	0°	0°
		5 Гр+БК	100	0	0	0	0	0	0

Примечание: * и ° – различия с соответствующим возрастным облучённым контролем и биоконтролем достоверны при p = 0,05 и 0,01 соответственно (критерии Стьюдента, Х Ван-дер-Вардена, инверсии Вилкоксона–Манна–Уитни, Шеллинга–Вольфейля)

Таблица 2

Влияние обогащения рациона БК на эмбриональную смертность потомства ♂ крыс (средние арифметические величины ± среднеквадратическая погрешность)

Срок после облучения, сут (стадия сперматогенеза)	Экспериментальная группа	Эмбриональная смертность, %			
		общая	до имплантации	после имплантации	ДЛМ
0–7 (сперматозоиды)	Биоконтроль	29±4	22±4	10±2	–
	+ БК	14±2*	9±2*	5±2*	–5±2
	1 Гр	30±4	17±3	17±4#	8±4#
	1 Гр+БК	38±6	26±6	20±3	12±4
	3 Гр	45±5#	23±3	29±5#	22±5#
	3 Гр+БК	29±4**	9±3*	22±3	13±4
	5 Гр	67±4#	23±7	60±3#	56±4#
	5 Гр+БК	56±3**	13±4*	48±4	43±4**
13–20 (сперматиды)	1 Гр	30±4	23±5	9±2	1±2
	1 Гр+БК	21±3	9±2**	16±3	8±4
	3 Гр	41±4#	17±3	28±4#	22±5#
	3 Гр+БК	41±3	20±3	24±3	16±4
	5 Гр	57±5#	24±5	45±5#	40±6#
	5 Гр+БК	49±4	19±3	38±4	33±4
28–35 (сперматоциты)	1 Гр	25±3	17±3	9±1	0,3±2
	1 Гр+БК	22±3	14±3	10±2	1±2
	3 Гр	42±3#	18±4	28±3#	22±3#
	3 Гр+БК	48±4	24±4	28±4	22±4
	5 Гр	75±2#	33±6#	58±4#	54±4#
	5 Гр+БК	79±3	34±6	67±3	64±4
49–56 (сперматогонии)	Биоконтроль	21±5	16±5	5±2	–
	+ БК	28±8	28±9	5±2	–6±2
	1 Гр	40±6#	21±4	22±6#	18±7#
	1 Гр+БК	34±6	20±5	15±4	11±4
	3 Гр	63±9#	42±10#	38±10#	35±10#
	3 Гр+БК	43±7*	25±6*	23±4	19±4
	5 Гр	–	–	–	–
	5 Гр+БК	–	–	–	–

Примечания: * и ** – различия с соответствующим возрастным облучённым контролем достоверны (критерии Стьюдента, Х Ван-дер-Вардена, инверсии Вилкоксона–Манна–Уитни) при уровнях значимости соответственно 0,05 и 0,01;

– различия с соответствующим возрастным биоконтролем достоверны при p = 0,05 и 0,01 (критерии Стьюдента, Х Ван-дер-Вардена, инверсии Вилкоксона–Мэнна–Уитни, Шеллинга–Вольфейля);

ДЛМ – доминантные летальные мутации (индуцированная постимплантационная смертность)

лась с 26 до 21 и 13 живых эмбрионов соответственно. Число погибших эмбрионов возрастало с 3 до 9 и 10. Количество живых эмбрионов в расчёте на беременную ♀ снижалось с 10 до 8 и до 5 соответственно. Общая эмбриональная смертность потомства облученных ♂ возрастала с 30 до 41 и до 57 % соответственно, гибель эмбрионов после имплантации – с 9 до 28 и до 45 %, ДЛМ – с 1 до 22 и 40 %.

Назначение БК ♂, облучённым в дозе 1 Гр, статистически значимо (p = 0,01) снизило с 23 до 9 % доимплантационную смертность потомства, полученного в результате оплодотворения интактных ♀ спермиями, облучёнными на стадии сперматид. При облучении ♂ в дозе 3 Гр, рацион которых обогащался БК, число погибших эмбрионов у беременных ♀ достоверно (p = 0,01) ниже (3), чем у спаренных с только облучёнными ♂ (12). Введение БК в рацион ♂, облучённых в дозе 5 Гр, статистически значимо (p = 0,01) снижало с 57 до 49 % общую эмбриональную смертность потомства, полученного при оплодотворении ♀ спермиями, облучёнными на стадии сперматид.

При сравнении показателей состояния сперматогенеза крыс через 28–35 сут после облучения также прослеживается дозовая зависимость их изменения. При облучении ♂ в дозах 1, 3 и 5 Гр, эффективность их скрещивания снижается с 88 до 75 и до 71 %. Их плодовитость уменьшается с 31 живого эмбриона до 19 и 9, число погибших эмбрионов увеличивается с 3 до 8 и 13. Число мест имплантации у беременных ♀ снижается с 13 до 12 и 10; живых эмбрионов – с 12 до 8 и 4, количество погибших возрастает с 1 до 3 и 6. Общая, до-, пост- и индуцированная постимплантационная смертность потомства ♂, облучённых в дозах 1, 3 или 5 Гр, возрастает с 25 до 42 и до 75 соответственно, с 17 до 18 и 33, с 9 до 28 и 58, с 0,3 до 22 или 54 %.

Показатели сперматогенеза крыс, облучённых в дозе 1 Гр, через 28–35 сут после радиационного воздействия количественно не отличались от показателей состояния репродуктивной функции самцов биоконтроля. Поэтому не представлялось возможным, как и через 0–7 сут после облучения, оценить возможную радиозащитную функцию БК на стадии сперматоцит. Обогащение БК рациона ♂, облучённых в дозах 3 и 5 Гр, не оказало коррегирующего влияния на состояние показателей их репродуктивной функции, оцененной при оплодотворении самок спермиями, облучёнными на стадии сперматоцит.

При спаривании ♂ с интактными ♀ через 49–56 сут после облучения в дозе 5 Гр установлена их 100 %-ая стерильность. Эффективность скрещивания ♂ при увеличении дозы с 1 до 3 Гр в этот срок обследования снизилась с 92 в возрастном биоконтроле до 83 и 58 % соответственно (0 % при дозе 5 Гр). Плодовитость ♂ снизалась с 26 живых эмбрионов в биоконтроле до 20 и 7 соответственно. Число мест имплантации у беременных ♀, спаренных с ♂, облучёнными в дозах 1 и 3 Гр, составила соответственно 11 или 7. Число живых эмбрионов у беременных ♀ – 8 и 5, погибших – соответственно 1,6 и 2,6. При возрастании дозы облучения ♂ с 1 до 3 Гр общая, до-, пост- и индуцированная постэмбриональная смертность увеличилась соответственно с 40 до 63, с 21 до 42, с 22 до 38 и с 18 до 35 %.

Включение БК в рацион ♂, облучённых в дозе 1 Гр, снизило пост- и индуцированную постимплантационную смертность их потомства соответственно с 22 до 15 и с 18 до 11 % (при отсутствии статистически значимых различий). БК увеличил плодовитость ♂, облучённых в дозе 3 Гр, с 7 до 12 живых эмбрионов. Назначение БК позволило достоверно (p = 0,05) снизить общую (с 63 до 43 %) и доимплантационную смертность (с 42 до 25 %). Индуцированная постимплантационная гибель уменьшилась с 35 до 19 % (при отсутствии статистически значимых различий).

Таблица 3

Абсолютная и относительная масса гонад ♂ после γ-облучения в возрасте 3 мес (средние арифметические величины ± среднеквадратическая погрешность)

Возраст, мес	Экспериментальная группа	Масса, г		Относительная масса гонад, % от массы тела
		Тела	Семенников	
5–5,5	Биоконтроль	330±15	2,8±0,2	0,9±0,1
	+ БК	374±27	2,8±0,2	0,8±0,1
	1 Гр	333±30	2,5±0,1	0,8±0,1
	1 Гр + БК	342±26	2,5±0,1	0,8±0,1
	3 Гр	392±19	1,3±0,1*	0,33±0,03*
	3 Гр+ БК	345±12	1,5±0,1*	0,44±0,03*
	5 Гр	355±8	0,78±0,04*	0,22±0,02*
	5 Гр+ БК	366±14	0,76±0,04*	0,21±0,02*
7	Биоконтроль	546±11	3,7±0,1	0,69±0,02
	+ БК	563±17	3,6±0,1	0,64±0,02
	1 Гр	572±11	3,7±0,1	0,64±0,15
	1 Гр+БК	543±15	3,6±0,1	0,67±0,01
	3 Гр+БК	486±19	3,0±0,2	0,62±0,05
	5 Гр	570	1	0,17
	5 Гр+БК	522±27	1,6±0,2*	0,35±0,05*

Примечание: * – различия с одновозрастным биологическим контролем достоверны при $p = 0,01$ (критерий Стьюдента)

Установлено (табл. 3), что через 2–2,5 мес после радиационного воздействия в дозах 3 или 5 Гр абсолютная и относительная масс гонад ♂ ниже, чем в одновозрастном биоконтроле, соответственно в 3 или 4 раза ($p = 0,05$). В течение последующих 2 мес происходит возрастание массы органа. Однако к 4 мес после облучения в дозе 5 Гр абсолютная и относительная масса семенников остается в 4 раза более низкой, чем у одновозрастных интактных животных. Масса семенников крыс, облучённых в дозе 1 Гр в исследованные сроки не отличалась от массы гонад необлучённых ♂. Статистически значимого влияния БК на потерю массы гонад облучённых ♂ не выявлено. Обогащение рациона интактных и облучённых ♂ БК не повлияло на возрастное нарастание массы их тел.

Несомненный интерес представляло оценить сравнительную радиозащитную эффективность краткосрочной и длительной схем назначения БК, выполненных на разных линиях крыс. Предварительно сопоставлены показатели состояния сперматогенеза у интактных и облучённых крыс этих линий. У интактных нелинейных и линии Вистар ♂ не выявлено различий общей (27±7 и 25±5 %), до- (19 и 19 %) и постимплантационной (9±4 и 8±2 %) эмбриональной смертности их потомства.

После облучения ♂ в дозе 3 Гр на стадии зрелых спермиев – доимплантационная, на стадии сперматоцит – общая, пост- и индуцированная постимплантационная, на стадии сперматогоний – общая и доимплантационная смертность потомства ♂ линии Вистар оказалась в 1,3–1,8 раза ниже, чем у нелинейных ♂. На стадии зрелых спермиев и сперматогоний пост- и индуцированная постимплантационная гибель потомства ♂ линии Вистар была в 1,7–3,5 раза выше, чем у нелинейных ♂. При облучении ♂ в дозе 5 Гр на стадии зрелых спермиев и сперматид пост- и индуцированная постимплантационная эмбриональная смертность потомства ♂ линии Вистар в 1,5–1,8 раза превышала гибель потомства нелинейных ♂ (табл. 4). Выявленные на разных стадиях сперматогенеза разнонаправленные межлинейные различия радиочувствительности гонад ♂ крыс обусловили необходимость с целью корректной оценки сравнительной радиозащитной эффективности схем назначения БК облучённым нелинейным и линии Вистар ♂, принять за 100 % значения эмбриональной гибели соответствующего облучённого контроля.

Выявлены преимущества длительной схемы назначения БК (табл. 5). Так, на стадии зрелых спермиев после облучения в дозах 3 и 5 Гр, общая эмбриональная смертность снижалась соответственно с 80 до 64 и с 92 до 84 % от контроля; доимплантационная – с 66 до 39

Таблица 4

Сравнительная эмбриональная смертность потомства облучённых нелинейных и линии Вистар ♂, % (средние арифметические величины ± среднеквадратическая погрешность)

Оплодотворение сперматозоидами, облучёнными на стадии	Эмбриональная смертность	3 Гр		5 Гр	
		Нелинейные	Вистар	Нелинейные	Вистар
Зрелых спермиев	Общая	49±9	45±5	62±4	67±4
	Доимплантационная	41±9	23±3*	34±6	23±7
	Постимплантационная	13±5	29±5*	41±6	60±3*
	ДЛМ	8±6	22±5*	38±7	56±4*
Сперматид	Общая	41±3	41±4	49±7	57±5
	Доимплантационная	16±4	17±3	27±6	24±5
	Постимплантационная	25±4	28±4	30±5	45±5*
	ДЛМ	17±4	22±5	22±5	40±6*
Сперматоцит	Общая	58±5	42±3*	73±5	75±2
	Доимплантационная	23±4	18±4	28±7	33±6
	Постимплантационная	39±7	28±3*	61±6	58±4
	ДЛМ	34±7	22±3*	57±6	54±4
Сперматогоний	Общая	81±6	63±9*	–	–
	Доимплантационная	69±12	42±10*	–	–
	Постимплантационная	23±12	38±10*	–	–
	ДЛМ	10±14	35±10*	–	–

Примечания: * – различия между нелинейными и линии Вистар достоверны $p = 0,05$ (критерий Стьюдента)

Таблица 5

Сравнительная эффективность краткосрочной (нелинейные ♂) и длительной (Вистар ♂) схем назначения БК в разовой дозе 10 мг, % от контроля (средние арифметические величины ± среднеквадратическая погрешность)

Оплодотворение сперматозоидами, облучёнными на стадии	Эмбриональная смертность:	3 Гр+БК		5 Гр+БК	
		Нелинейные	Вистар	Нелинейные	Вистар
Зрелых спермиев	Общая	80±14	64±9*	92±5	84±4*
	Доимплантационная	66±15	39±13*	106±15	57±17*
	Постимплантационная	131±38	76±10*	78±10	80±7
	ДЛМ	163±63	59±18*	74±11	76±7
Сперматид	Общая	95±12	100±7	88±10	86±7
	Доимплантационная	118±25	118±18	81±15	79±13
	Постимплантационная	80±12	86±11	87±13	84±9
	ДЛМ	71±24	73±18	82±23	83±10
Сперматоцит	Общая	91±10	114±10	110±5	105±4
	Доимплантационная	91±35	133±22	164±25	103±18*
	Постимплантационная	103±13	100±14	102±11	116±5
	ДЛМ	103±18	100±18	102±14	119±7
Сперматогонии	Общая	69±33	68±11	–	–
	Доимплантационная	61±49	60±14	–	–
	Постимплантационная	113±107	61±11*	–	–
	ДЛМ	140±290	54±11*	–	–

Примечания: * – различия между схемами назначения достоверны $p = 0{,}05$ (критерий Стьюдента)

и со 106 до 57 %; пост- и индуцированная постимплантационная после облучения в дозе 3 Гр – со 131 до 76 % и со 163 до 59 %. На стадии сперматоцит: доимплантационная смертность после облучения в дозе 5 Гр снижалась – со 164 до 103 %, на стадии сперматогоний после облучения в дозе 3 Гр пост- и индуцированная постимплантационная смертность – со 113 до до 61 и со 140 до 54 %.

Выводы

1. БК у интактных ♂ крыс линии Вистар позволил снизить число погибших эмбрионов в пересчёте на спариваемого ♂ или беременную ♀ с 3 до 1 или с 1,2 до 0,4; общую, до- и постимплантационную эмбриональную смертность соответственно с 29 до 14, с 22 до 9, и с 10 до 5 %.

2. На стадии зрелых спермиев (через 0–7 сут после облучения ♂ в дозе 3 Гр) каротиноид снизил общую и доимплантационную смертность их потомства с 45 до 29 и с 23 до 9 %. После облучения в дозе 5 Гр – увеличил эффективность скрещивания с 58 до 79 %, плодовитость ♂ – с 8 до 16 живых эмбрионов, снизил общую, до- и индуцированную постимплантационную эмбриональную гибель соответственно с 67 до 56 %, с 23 до 13 % и с 56 до 43 %.

3. На стадии сперматид (через 13–20 сут после облучения в дозе 1 Гр) БК снизил доимплантационную смертность с 23 до 9 %; в дозе 3 Гр – число погибших эмбрионов у беременных ♀ с 12 до 3; в дозе 5 Гр – общую эмбриональную смертность с 57 до 49 %.

4. Обогащение БК рациона ♂, облучённых в дозах 3 и 5 Гр, не оказало коррегирующего влияния на состояние показателей их репродуктивной функции, оцененной при оплодотворении ♀ спермиями, облучёнными на стадии сперматоцит.

5. На стадии сперматогоний (через 49– 56 сут после облучения в дозе 3 Гр) БК увеличил плодовитость ♂ с 7 до 12 живых эмбрионов и снизил общую, до- индуцированную постимплантационную смертность соответственно с 63 до 43, с 42 до 25 и с 35 до 19 %.

6. Статистически значимого влияния БК на потерю массы гонад облучённых ♂ не выявлено.

7. По сравнению с краткосрочной схемой назначения, длительное обогащение рациона облучённых ♂ БК более эффективно снижало эмбриональную смертность их потомства.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляев И.К. Защита сперматогенеза β-каротином при радиационных воздействия. Сообщение 1: Однократное острое внешнее γ-облучение // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2018. Т. 63. № 4. С. 5–14.
2. Лоскутова З.Ф. Виварий. – М. 1980. 94 с.
3. Вакулова Л.А., Жидкова Т.А., Самохвалов Г.И., Христофоров В.Л. Способ получения бета-каротина. 1995. Патент РФ № 2032667.

Для цитирования: Беляев И.К. Защита сперматогенеза β-каротином при радиационных воздействиях. Сообщение 2: Обогащение каротиноидом рациона при однократном остром внешнем γ-облучении // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 15–20.

DOI: 10.12737/article_5c55fb18bed8d6.85887139

DOI: 10.12737/article_5c55fb18bed8d6.85887139

Protection of Spermatogenesis with β-Carothin in Radiation Exposure. Message 2: Carotenoid Enrichment of Diet with Single Acute External γ-Irradiation

I.K. Belyaev

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

I.K. Belyaev – Head of Lab., Senior Researcher, PhD Biol.

Abstract

Purpose: Experimental evaluation of the efficiency of β-carotene by single acute γ-irradiation of spermatogenesis correction radiation-induced disorders in males (♂) of Wistar rats during prolonged carotenoid enrichment of a diet.

Material and methods: Single external gamma irradiation ♂ was performed at the IGUR facility (^{137}Cs, dose rate 0.029 Gy/s). The carotenoid used up on feeding ♂ in a mixture with cottage cheese for 2 months before irradiation, then – throughout the study period three times a week. During the days that ♂ were in cells with intact ♀ β-carotene was administered ♂ orally by a probe in the form of a suspension in vegetable oil. The damage and effectiveness of protection of spermatogenesis of irradiated ♂ were judged by the state of their reproductive function.

Results: β-carotene in intact ♂ rats reduced the overall, pre- and postimplantation embryonic mortality, respectively, from 29 to 14, from 22 to 9, and from 10 to 5 %. At the stage of mature sperm following irradiation ♂ dose of 3 Gy – total and pre-implantation mortality from 45 to 29, and from 23 to 9 %. After irradiation at a dose of 5 Gy – total, an pre- and postimplantation induced embryonic death, respectively, from 67 to 56, from 23 to 13 % and from 56 to 43 %. At the stage of spermatids after irradiation in dose 1 Gy – pre-implantation mortality from 23 to 9 %; in the dose of 3 Gy – the number of dead embryos in pregnant ♀ from 12 to 3; at a dose of 5 Gy total embryonic mortality from 57 to 49 %. Carotenoid enrichment of a diet of ♂ irradiated at doses of 3 and 5 Gy, has not corrective impact on the state indicators of their reproductive function, evaluated at fertilization of ♀ sperm irradiated at the stage of spermatocyte. At the stage of spermatogonia after irradiation at a dose of 3 Gy β-carotene increased fertility of ♂ 7 to 12 living embryos and reduced the overall, before – induced postimplantation mortality, respectively, with 63 and 43, from 42 to 25 and from 35 to 19 %. No statistically significant effect of β-carotene on the weight loss of the gonads irradiated ♂ was revealed. Compared to short-term regimen, long-term enrichment of a diet of irradiated ♂ β-carotene more effectively reduced embryonic mortality of their offspring.

Conclusions: Correction effects of β-carotene enrichment of the diet in radiation-induced disturbances by single acute external γ-irradiation at doses of 3 and 5 Gy of spermatogenesis in Wistar rats at stages of mature spermatozoa, spermatids and spermatogonia have been established.

Key words: *external acute γ-irradiation, spermatogenesis, β-carotene, introduction to the diet, rats*

REFERENCES

1. Belyaev IK. Protection of spermatogenesis with β-carotene during radiation exposure. Message 1: Single acute external γ-irradiation. Med. Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):5-14. (Russian).
2. Loskutova ZF. Vivarium. Moscow. 1980. 94 p. (Russian).
3. Vakulova LA, Zhidkova TA, Samokhvalov GI, Khristoforov VL. Method for obtaining beta-carotene. 1995. Patent number 2032667. (Russian).

For citation: Belyaev IK. Protection of Spermatogenesis with β-Carothin in Radiation Exposure. Message 2: Carotenoid Enrichment of Diet with Single Acute External γ-Irradiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):15-20. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb18bed8d6.85887139

DOI: 10.12737/article_5c55fb247614e5.98844114

И.М. Петоян, А.М. Лягинская, А.П. Ермалицкий, В.В. Купцов, Н.М. Карелина, А.Г. Цовьянов, А.С. Самойлов

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ МУЖЧИН ПЕРСОНАЛА КУРСКОЙ АЭС

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

И.М. Петоян – зав. лаб., к.т.н.; А.М. Лягинская – г.н.с., д.б.н., проф.; А.П. Ермалицкий – в.н.с., к.м.н.; В.В. Купцов – с.н.с.; Н.М. Карелина – инженер-исследователь; А.Г. Цовьянов – зав. лабораторией; А.С. Самойлов – генеральный директор, д.м.н., профессор РАН

Реферат

Цель: Оценить состояние репродуктивного здоровья мужчин персонала основных цехов Курской АЭС.

Материал и методы: Исследованы показатели фертильности и состояние здоровья новорожденных детей. В исследовании проанализированы данные о семейном положении 626 мужчин персонала и данные о 813 новорожденных в семьях мужчин персонала. В качестве контрольной группы использовали данные о состоянии здоровья новорожденных и беременных группы из не работающего на АЭС населения г. Курчатова. Источником информации о дозах облучения персонала служили формы единой системы контроля и учета индивидуальных доз облучения (ЕСКИД) № 1-ДОЗ «Сведения о дозах облучения лиц из персонала в условиях нормальной эксплуатации техногенных источников ионизирующих излучений».

Результаты: Суммарные эффективные дозы профессионального облучения персонала к концу основного репродуктивного периода (20–40 лет) не превышали 210 мЗв, что значительно ниже порога временной стерильности при длительном облучении (400 мЗв/г, МКРЗ). Отмеченные случаи бесплодных браков в семьях мужчин персонала по частоте (0,17 %) ниже оценки частоты мужского бесплодия в стране (1–2 %).

Состояние здоровья новорожденных в семьях мужчин персонала и в контрольной группе не имеет различий. Частота рождения здоровых детей составила 65,3 % в семьях мужчин персонала и 66,0 % в контрольной группе. Частота рождения детей с врожденными пороками развития составила 35,7±6,5 на 1 тыс. новорожденных, статистически (p = 0,84) не отличалась от частоты в контрольной группе (37,4±5,3 на 1 тыс. новорожденных) и была ниже уровня, принятого МКРЗ для расчета радиационного генетического риска (60 на 1 тыс. новорожденных). Не выявлено различий влияния материнского фактора (возраст, заболевания и осложнения в период беременности) на развитие плода и здоровье новорожденных в семьях персонала и контрольной группы.

Суммарные дозы облучения мужчин персонала к моменту зачатия детей, согласно расчетам, более чем в 98 % случаев, по-видимому, не превышали 100 мЗв, т.е. были ниже доз облучения, при которых в ряде радиационно-эпидемиологических исследований наблюдались генетические эффекты (более 100 мЗв). Вместе с тем, следует отметить, что у 25,6 % мужчин деторождения были в возрасте старше 30 лет, т.е. в возрасте, на который не распространяются дополнительные ограничения на работу с планируемым повышенным облучением.

Заключение: Не выявлено влияния профессионального облучения на репродуктивное здоровье мужчин персонала Курской АЭС.

Ключевые слова: *Курская АЭС, персонал, мужчины, репродуктивное здоровье, бесплодие, новорожденные дети, состояние здоровья*

Поступила: 06.07.2017. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

В системе радиационной безопасности основным принципом защиты человека является исключение тканевых эффектов и снижение риска стохастических эффектов до разумно приемлемого уровня. В качестве основы нормирования профессионального облучения введена величина эффективной дозы 20 мЗв в год, позволяющая учитывать стохастические эффекты [1].

Основными стохастическими радиационно-индуцированными поражениями являются канцерогенные и генетические наследственные эффекты. Канцерогенные эффекты относятся к отдаленным последствиям. Генетические эффекты – это эффекты репродуктивного возраста человека (мужчин с 18 до 30 лет и старше), возникающие вследствие облучения гонад [1].

В системе радиационной безопасности защите гонад уделяется особое внимание. Наряду с введением концепции эффективной дозы, ограничивающей риски канцерогенных и генетических эффектов, в отечественных НРБ-99/2009 [1] для мужчин репродуктивного возраста (до 30 лет) введены ограничения на работу в условиях планируемого повышенного облучения для защиты будущих поколений детей от генетического риска.

Согласно Публикации № 103 МКРЗ [2], основными радиационно-индуцированными генетическими эффектами облучения гонад человека признаются мультисистемные врожденные пороки развития (ВПР) у детей, возникающие в результате множественных точечных повреждений генома половых клеток родителей.

Опубликованы данные о негативных последствиях для потомства вследствие облучения мужчин. Исследования когорт лиц, получивших относительно большие дозы облучения (ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работники атомной отрасли 1970–90-х гг. и др.) показали, что статистически достоверное увеличение ВПР у потомства возникает при облучении мужчин в дозах выше 100 мЗв [3–8].

Исследований состояния репродуктивного здоровья мужчин персонала АЭС до настоящего времени не проводилось, несмотря на то, что контроль и охрана репродуктивного здоровья персонала является одним из важнейших направлений как в международной системе мер радиационной безопасности, так и в отечественных нормах радиационной безопасности.

Целью настоящей работы явилась ретроспективная оценка состояния репродуктивного здоровья мужчин персонала основных цехов Курской АЭС. Курская АЭС с реакторами РБМК-1000 – одна из старейших АЭС в стране. Первый блок введен в эксплуатацию в 1976 г. В настоящее время функционируют четыре энергоблока.

Материал и методы

В качестве показателей репродуктивного здоровья человека исследовали фертильность (способность иметь детей) и состояние здоровья новорожденного потомства. Источником необходимых данных служили сведения, полученные методом опроса-анкетирования мужчин персонала по специально разработанной анкете, и медицинские данные, полученные путем выкопировки сведений из индивидуальных карт «История родов» (форма 096/у) и «История развития новорожденного» (форма 097/у) в семьях персонала.

Метод анкетирования использовали для получения сведений о семейном положении персонала мужчин. Анкета включала следующие данные: возраст, цех, стаж работы в ВУТ (вредные условия труда), семейное положение мужчины; возраст, работа на АЭС (да/нет), число неблагоприятных исходов беременностей (выкидыши, мертворождения, ранняя смерть новорожденного) женщины; дата рождения детей, наличие у детей ВПР; причины отсутствия детей (не может иметь детей жена/муж, сознательный отказ).

Всего методом анкетирования были получены сведения о семейном положении 626 мужчин, работающих в основных цехах Курской АЭС.

Метод выкопировки использовали для получения данных о состоянии здоровья новорожденных детей в семьях мужчин персонала. Выкопировки производились из индивидуальных медицинских карт «История родов» (форма 096/у) и «История развития новорожденного» (форма 097/у) за 2001–2013 гг., которые находились в архиве МСЧ-125 ФМБА России. Сбор данных проводили методом сплошной выборки.

Всего получены данные на 813 новорожденных и 803 беременных в группе персонала, а также 1284 новорожденных и 1280 беременных в контрольной группе.

Источником информации о дозах облучения персонала служили формы единой системы контроля и учета индивидуальных доз облучения (ЕСКИД) № 1-ДОЗ «Сведения о дозах облучения лиц из персонала в условиях нормальной эксплуатации техногенных источников ионизирующих излучений» [9], по которым рассчитаны статистические характеристики распределения (средние значения и квантили) индивидуальных годовых и суммарных доз облучения, характерные для персонала Курской АЭС. Основываясь на данных о распределении индивидуальных доз облучения и данных анкетирования о стаже работы мужчин в ВУТ, оценены суммарные дозы облучения персонала за разные годы основного репродуктивного периода мужчин (20–40 лет), в котором реализуются 95–97 % деторождений, а также оценены суммарные дозы облучения у мужчин на момент зачатия детей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов, применяемых при анализе медико-биологических данных. Для всех показателей рассчитывали интенсивные показатели, стандартную погрешность среднего показателя, достоверность различий по группам с применением t-критерия Стьюдента, при уровне значимости $p < 0,05$ [10]. Все вычисления проводились в программном комплексе Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Дозы облучения

Расчеты, основанные на распределении годовых доз облучения персонала, находившегося на индивидуальном дозиметрическом контроле в 2001–2013 гг. (среднее значение 2,8 мЗв/год, 75 % и 95 % квантили равны 3,6 и 12,0 мЗв соответственно), показывают (табл. 1), что в возрасте до 30 лет суммарные дозы за время работы в ВУТ, у 95 % персонала не превышали 50 мЗв и лишь у 5 % были выше 50 мЗв, но не достигали 100 мЗв. В возрасте 30–39 лет суммарные дозы у 83 % персонала были ниже 50 мЗв, у 11,5 % находились в диапазоне 50–100 мЗв и лишь у 5,5 % были выше 100 мЗв, но не превышали 210 мЗв.

Анализ данных по суммарным дозам облучения персонала в разные годы репродуктивного возраста (табл. 1) и данных о деторождениях в группах персонала (табл. 2), показывает, что в 90 % случаев суммарные дозы до зачатия детей, по-видимому, не превышали 50 мЗв (в том числе у 74 % – 20 мЗв), в 8 % могли находиться в пределах 50–100 мЗв и лишь у 2 % превысить 100 мЗв.

Фертильность

Данные, полученные из анкет, показывают, что из общего числа опрошенных мужчин (626 человек)

Таблица 1

Распределение персонала разных возрастных групп по суммарным дозам облучения за время работы в ВУТ

Возраст	Средний стаж работы в ВУТ (годы)*	Численность персонала (% от общего числа) с суммарными дозами, мЗв				Максимальная суммарная доза, мЗв
		< 20	20–49	50–100	> 100	
20–24	2,8	85	15	0	0	50
25–29	5,7	75	15	10	0	100
30–34	8,2	70	16	10	4	150
35–39	12,0	60	20	13	7	210
40–49	18,7	40	30	15	15	340

Примечание: * Средний стаж работы в ВУТ рассчитан по данным проведенного анкетирования

93,6 % состояли в браке и 93,2 % из них имели детей (табл. 3). Из числа состоящих в браке 6,8 % мужчин не имели детей (табл. 3).

Причинами бездетности в браке 37 человек назвали «сознательный отказ», в двух случаях – «не может иметь детей жена», и одном случае – «не может иметь детей муж» (табл. 4). Исходя из полученных сведений частота бездетных браков по причине бесплодия мужчин ниже оценки частоты мужского бесплодия в стране (1–2 %) по данным исследования [11].

Число деторождений, само по себе, как и возраст, не являются показателями репродуктивного здоровья мужчины, поскольку во многом зависят от социально-экономических условий жизни и осознанного выбора человека и семьи. Однако, с точки зрения обеспечения радиационной безопасности, эти показатели важны, так как в соответствии с НРБ-99/2009 [1] защищаемый репродуктивный возраст мужчин продолжается с 18 до 30 лет и, следовательно, дети, рожденные у мужчин в возрасте старше 30 лет, будут составлять группу риска в случае его работы в условиях планируемого повышенного и аварийного облучения в дозах свыше 100 мЗв в год.

Так, данные анкетирования показали, что 25,6 % деторождений у мужчин из персонала реализовались в возрасте старше 30 лет (табл. 2), а 38,7 % мужчин старше 40 лет (136 из 351 мужчин) стали отцами в возрасте старше 30 лет.

Состояние новорожденных

Для оценки состояния новорожденных анализировали физическое развитие, частоту рождения детей с патологиями, структуру патологических состояний и частоту ВПР как показателя возможных генетических эффектов облучения отца.

Объективным показателем физического развития новорожденного является масса тела. В зависимости от массы тела выделяются три категории: нормальное физическое развитие – 3000–4000 г, с малой массой тела – менее 3000 г и с большой массой тела – более 4000 г. Новорожденные с малой массой тела относятся к группе риска по адаптивным возможностям к внеутробной жизни. По данным отечественной статистики, частота рождения маловесных детей составляет среди доношенных детей 15 % [12]. Полученные данные показывают, что распределение новорожденных по массе тела в семьях персонала не отличалось от распределения в контрольной группе и соответствовало популяционному распределению (табл. 5).

Частоты рождения здоровых детей в группах персонала и контроля фактически не различались и составляли 65,3 и 66,0 % соответственно (табл. 6).

Сравнительный анализ частоты и структуры неблагоприятных отклонений в состоянии новорожденных в группе персонала не выявил существенных различий ($p > 0,68$) с аналогичными показателями в группе контроля (табл. 6). Частота рождений ребенка с патологией составляла 34,7 % в группе персонала и 34,0 % – в группе контроля.

Таблица 2

Распределение деторождений по возрастным группам мужчин по данным из анкет

Показатель	Возраст, годы					
	< 20	20–29	30–34	35–39	40–49	Всего
Деторождения	27	620	140	67	16	870
Удельный вес, %	3,1	71,3	16,1	7,7	1,8	100

Таблица 3

Показатели фертильности мужчин из персонала АЭС по данным анкетирования

Всего опрошено, человек	Фертильность мужчин персонала АЭС					
	Состоят в браке		Имеют детей		Не имеют детей*	
	всего	%	всего	%	всего	%
626	586	93,6	546	93,2	40	6,8

Примечание: * Из числа мужчин, состоящих в браке

Таблица 4

Причины бездетности в браке, указанные в анкетах мужчин из персонала АЭС

Состоят в браке, человек	Причины					
	Сознательный отказ		Не может иметь детей жена		Не может иметь детей муж	
	Всего	%	Всего	%	Всего	%
586	37	6,3	2	0,34	1	0,17

Таблица 5

Показатели физического развития новорожденных в семьях персонала

Группа	Масса тела, г					
	3000–4000		менее 3000		более 4000	
	Всего	%	Всего	%	Всего	%
Персонал, $n = 813$	604	74,3	112	13,8	97	11,9
Контроль, $n = 1284$	970	75,5	195	15,2	119	9,3

Таблица 6

Состояние новорожденных в семьях персонала в 2001–2013 гг.

Показатель	Персонал		Контроль	
	Всего	%	Всего	%
Всего новорожденных	813		1284	
Здоровые	531	65,3	848	66,0
С патологией, в том числе:	282	34,7	436	34,0
ЗВУР*	54	6,6	85	6,7
Заболевания	67	8,2	113	8,8
ВПР	29	3,6	48	3,7
Перинатальные состояния	140	17,2	219	17,1

Примечание: * ЗВУР – задержка внутриутробного развития

В структуре патологий у новорожденных ведущее место как в группе персонала, так и группе контроля занимали перинатальные состояния – 17,2 % и 17,1 % соответственно. Частота ВПР составляла 3,6 % (35,7±6,5 на 1 тыс.) у новорожденных в группе персонала и статистически ($p = 0,84$) не отличается от частоты ВПР (3,7 % или 37,4±5,3 на 1 тыс.) в группе контроля, а также не превышала спонтанный уровень 60 на 1 тыс. новорожденных, принятый для расчета радиационного риска [2].

Материнские факторы риска для развития плода

Заболевания и осложнения в период беременности, а также возраст беременной женщины (старше 35 лет) являются факторами риска для развития плода и здоровья новорожденного. Исключение материнских факторов риска является принципиально важным условием в оценке влияния на развитие плода отцовских факторов риска.

Исследование распределения беременных по возрастным группам показало, что основное число беременных приходится на возраст 20–30 лет: 92,6 % в группе персонала и 85,6 % в контрольной группе. На возраст 16–19 лет приходится соответственно 2,7 и 11,0 %, а на возраст старше 35 лет – 4,7 и 3,4 %. Эти данные свидетельствуют о сопоставимости возрастного распределения беременных женщин в группах персонала с контрольной группой.

Исследование осложнений и заболеваний в период беременности у женщин из группы персонала и в контрольной группе не выявило существенных различий (p >0,05). Осложнения в период беременности выявлены соответственно у 61,6 и 71,0 % женщин, а заболевания в период беременности – у 29,3 и 29,6 % соответственно.

Частота угроз прерывания беременности в группе женщин из семей персонала (50,9 %) не отличалась от частоты в контрольной группе (55,4 %). В 8,9 и 7,6 % случаев соответственно беременность закончились самопроизвольным абортом.

Заключение

Анализ полученных данных в целом показывает, что изученные показатели репродуктивного здоровья мужчин персонала не отличаются от соответствующих показателей здоровья мужчин, не работающих на АЭС (контрольной группы).

Исследование возможного влияния профессионального облучения на бесплодие как причины бездетности показало следующее. Суммарные дозы облучения к концу основного репродуктивного периода у мужчин не превышали 210 мЗв, тогда как порог временной стерильности при длительном облучении в течение многих лет составляет 400 мЗв/г. Полная стерильность наступает при дозе 2 Зв [2]. Следовательно, каких-либо оснований связывать бездетность в семьях мужчин с дозами их профессионального облучения нет. Случаи бесплодных браков в семьях мужчин персонала по частоте (0,17 %) ниже оценки частоты мужского бесплодия в стране (1–2 %).

Суммарные дозы облучения мужчин персонала к моменту зачатия ребенка в 98 % случаев, по-видимому, не превышали 100 мЗв, т.е. были ниже доз облучения, при которых наблюдались радиационные генетические эффекты (более 100 мЗв) [3–8].

Частота рождения здоровых детей составила 65,3 % в семьях персонала и 66,0 % в контрольной группе. Частота рождения детей с врожденными пороками, характеризующими возможные генетические эффекты, индуцированные облучением мужчин из персонала, составляла 35,7±6,5 на 1 тыс. новорожденных, статистически (p = 0,84) не отличалась от контрольной группы (37,4±5,3 на 1 тыс.) и была ниже уровня, принятого МКРЗ [2], для расчета радиационного риска (60 на 1 тыс. новорожденных). Не выявлено различий влияния материнского фактора (возраст, заболевания и осложнения в период беременности) на развитие плода и здоровье новорожденных в семьях персонала и контрольной группы.

Совокупность приведенных данных обусловливает отсутствие влияния профессионального облучения на репродуктивное здоровье мужчин, работающих в основных цехах Курской АЭС. Вместе с тем, следует отметить, что у 25,6 % мужчин деторождения были в возрасте старше 30 лет, т.е. в возрасте, на который не распространяются дополнительные ограничения на работу с планируемым повышенным облучением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009: Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 100 с.
2. Публикация 103 Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ): Пер. с англ. Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы. – М.: «Алана». 2009. 312 с.
3. Crow J.F. A comparison of fetal and infant death rates in progeny of radiologist // Amer. J. Roentgenol. 1955. Vol. 73. P. 467–471.
4. Sever L.E., Gilbert E.S., Hessol N.A., McIntyre J.M. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation // Amer. J. Epidemiol. 1988. Vol. 127. P. 226–242.
5. Parker L., Pearce M.S., Dickinson H.O. et al. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant // Lancet. 1999. Vol. 354. № 9180. P. 1407–1414.
6. Степанова Е.И., Скварская Е.А. Клинико-генетическая и цитогенетическая характеристика детей, родившихся у участников ликвидации последствий Чернобыльской аварии // Сб. научн. трудов. Генетические последствия чрезвычайных радиационных ситуаций. – М.: Изд-во РУДН. 2002. С. 115–116.
7. Петрушкина Н.П. Здоровье потомков (1–2 поколение) работников первого предприятия атомной промышленности производственного объединения «Маяк» (клинико-эпидемиологическое исследование). – М.: Дисс. докт. мед. наук. 2003. 371 с.
8. Лягинская А.М., Осипов В.А., Туков А.Р. и соавт. Врожденные пороки развития у потомства отцов, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в малых дозах // Радиац. биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 6. С. 694–702.
9. Цовьянов А.Г., Костерев В.В., Крючков В.В. и соавт. Информационно-аналитический справочник «Дозы облучения персонала организаций и населения на территориях, обслуживаемых ФМБА России и Минобороны России, в 2010 г.». – М. 2012. 86 с.
10. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика (пособие для врачей). –М.: Медицина, 1974. 380 с.
11. Лебедев С.В. Бесплодие: реальная статистика. 2009. http://www.probirka.org/ zhenskoe-besplodie/306-besplstat.html.
12. Керимова З.М. Внутриутробная задержка роста плода. Принципы ведения беременности. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2002. 25 с.

Для цитирования: Петоян И.М., Лягинская А.М., Ермалицкий А.П., Купцов В.В., Карелина Н.М., Цовьянов А.Г., Самойлов А.С. Состояние репродуктивного здоровья мужчин персонала Курской АЭС // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 21–25.

DOI: 10.12737/article_5c55fb247614e5.98844114

DOI: 10.12737/article_5c55fb247614e5.98844114

The Reproductive Health of Male Staff of the Kursk Nuclear Power Plant

I.M. Petoyan, A.M. Lyaginskaya, A.P. Ermalitskiy, V.V. Kuptsov, N.M. Karelina, A.G. Tsoviyanov, A.S. Samoylov

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

I.M. Petoyan – Head of Lab., PhD Tech.; A.M. Lyaginskaya – General Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.; A.P. Ermalitskiy – Leading Researcher, PhD Med.; V.V. Kuptsov – Senior Researcher; N.M. Karelina – Research Worker; A.G. Tsoviyanov – Head of Lab.; A.S. Samoylov – Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS

Abstract

Purpose: To assess the reproductive health of male staff in the main departments of the Kursk nuclear power plant (NPP).

Material and methods: The fertility and health of newborns were investigated. Data on marital status of 626 men of the staff and data about 813 newborns in families of male staff were analyzed. In the control group the data on the health status of newborns and pregnant groups of the population of Kurchatov city was used. Sources of information on doses to the personnel were the forms of a single system for monitoring and recording individual doses of radiation № 1-DOS "Information on the doses to persons in the conditions of normal operation of technogenic sources of ionizing radiation".

Results: Total occupational doses to the end of the main reproductive period (20–40 years) did not exceed 210 mSv, which is significantly below the threshold for temporary sterility during long-term irradiation (400 mSv/year, ICRP). Cases of infertile marriages in the families of the men of the staff (0.17 %) are below the estimation of the frequency of male infertility in Russia (1–2 %).

Infant health in families of male staff and in the control group had no differences. The frequency of birth of health children was 65.3 % in families of male staff and 66.0 % for the control group. Frequency of birth of children with malformations was 35.7±6.5 per 1,000 live births and statistically (p = 0.84) did not differ from the frequency in the control group (37.4±5.3 per 1,000 live births) and was below the level adopted by the ICRP to calculate the radiation genetic risk (60 per 1,000 live births). There were no differences influenced by mother factors (age, diseases and complications during pregnancy) on fetal development and newborn health in families of the staff and control group.

According to the calculations, the total occupational doses to men before the conception of children for more than 98 % of cases did not exceed 100 mSv, i.e. it was below the doses (>100 mSv), for which the genetic effects were observed in the number of epidemiological studies. However, it should be noted that 25.6 % of childbirth were in families, where men were older than 30 years, i.e. at the age, which is not subject to the additional job restrictions under the planned increased exposure.

Conclusions: The impact of occupational exposure on the reproductive health status of men staff of the Kursk NPP was not identified.

Key words: *Kursk NPP, male staff, reproductive health, infertility, health status, newborn children*

REFERENCES

1. Radiation safety standards (RSS-99/2009): Public health regulations. Moscow: Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2009. 100 p. (Russian).
2. ICRP Publication 103. Eds. Kiselev MF, Shandala NK. Moscow: PKF «Alana». 2009. 311 p. (Russian)
3. Crow J.F. A comparison of fetal and infant death rates in progeny of radiologist. Amer J Roentgenol. 1955;73:467-71.
4. Sever LE, Gilbert ES, Hessol NA, McIntyre JM. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. Amer J Epidemiol. 1988;127:226-42.
5. Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, et al. Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. Lancet. 1999;354(9180):1407-14.
6. Stepanova EI, Skvarskaya EA. Clinical-genetic and cytogenetic characteristics of children born to liquidator of the Chernobyl accident. Collection of research papers "Genetic consequences of emergency radiation situations". Moscow: Publ. RUDN. 2002. P. 115-6. (Russian).
7. Petrushkina NP. Health of children (1-2 generation) of workers of the first atomic industry Production Association "Mayak" (clinical and epidemiological study). Moscow: Dr. Sci. Med. Diss. 2003. 371 p. (Russian).
8. Lyaginskaya AM, Tukov AR, Osipov VA, et al. Congenital malformation at posterity of the liquidators of the consequences of Chernobyl accident. Radiation biology. Radioecology. 2009;49(6):694-702. (Russian).
9. Tsovianov AG, Kosterev VV, Kyuchkov VV, et al. Information-analytical reference book "Doses to personnel of organizations and the population in the areas served by the FMBA of Russia and the Russian Ministry of Defense in 2010". Moscow. 2012. 86 p. (Russian).
10. Merkov AM, Polyakov LE. Sanitary statistics (manual for physicians). Moscow. Medicine. 1974. 384 p. (Russian).
11. Lebedev SV. Infertility: real statistic. 2009. http://www.probirka.org/ zhenskoe-besplodie/306-besplstat.html (Russian).
12. Kerimova ZM. Intrauterine growth retardation. Principles of pregnancy. Moscow: Abstract of diss. to PhD Med. Sci. 2002. 25 p. (Russian).

For citation: Petoyan IM, Lyaginskaya AM, Ermalitskiy AP, Kuptsov VV, Karelina NM, Tsoviyanov AG, Samoylov AS. The Reproductive Health of Male Staff of the Kursk Nuclear Power Plant. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(3):21-25. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb247614e5.98844114

DOI: 10.12737/article_5c55fb303a76b7.90880128

И.А. Галстян, А.С. Кретов, Л.А. Мерзликин, И.В. Власова, А.Ю. Бушманов, Ю.Д. Удалов

ВОЗМОЖНЫЕ КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО У РАБОТНИКОВ УРАНОВЫХ ШАХТ

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

И.А. Галстян – зав. лабораторией, д.м.н., доцент; А.С. Кретов – зав. организационно-методическим отделом; Л.А. Мерзликин – врач-профпатолог, д.м.н., проф.; И.В. Власова – врач-профпатолог; А.Ю. Бушманов – первый заместитель ген. директора, внештатный специалист-профпатолог ФМБА России, д.м.н., проф.; Ю.Д. Удалов – заместитель ген. директора, руководитель центра профпатологии, к.м.н.

Реферат

Цель: Поиск возможных критериев установления диагноза профессионального рака легкого у работников урановых шахт на основании анализа литературных данных, а также собственных наблюдений больных раком легкого.

Материал и методы: Анализ литературных данных с целью выделения возможных критериев и их использование для установления диагноза профессионального рака легкого у 6 работников урановых шахт.

Результаты: Выделены следующие критерии для установления диагноза профессионально обусловленного рака легкого у работников урановых шахт:

- Суммарная эффективная доза радиационного воздействия за период работы в подземных условиях более 200–250 мЗв (40–50 РУМ).
- Стаж работы в подземных условиях не менее 10 лет.
- Запыленность на рабочем месте более 1 мг/м^3.
- Гигиеническая оценка условий труда по 3 классу, степени 3.2–3.4.
- Латентный период развития опухоли не менее 10 лет.
- Развитие первично-множественного синхронного или метахронного рака легких.

Также при установлении диагноза профессионального рака легкого должен учитываться отягощенный легочный анамнез (частые бронхиты, пневмонии, хронический бронхит курильщика).

На основании выделенных критериев рассмотрены документы 6 работников урановых шахт, у которых был выявлен рак легкого. На основе проведенного анализа у 5 больных была установлена связь заболевания с профессиональной деятельностью. Одному больному в установлении этой связи было отказано.

Заключение: Авторы предлагают данный экспертный подход к обсуждению профильными специалистам, так как вышеперечисленные критерии планируется использовать в качестве методических указаний для врачей-профпатологов, осуществляющих наблюдение за работниками уранового производства и для решения вопросов связи заболевания с профессиональной деятельностью больного.

Ключевые слова: *урановое производство, радон, рак легкого, профессиональные заболевания, критерии установления*

Поступила: 02.07.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

Одним из самых сложных вопросов профпатологии является вопрос установления диагноза профессионально обусловленного онкологического заболевания, развившегося вследствие производственного контакта с ионизирующим излучением. Канцерогенный эффект радиации доказан многочисленными экспериментальными и радиационно-эпидемиологическими исследованиями. Облучение повышает вероятность развития опухоли. При этом, чем выше доза лучевого воздействия, тем больше вероятность развития онкологического заболевания. Любая малая по величине доза облучения может вызвать изменения генетического материала клетки, которые в дальнейшем способны положить начало опухолевому клону. Соответственно, основной в радиобиологии теперь является беспороговая концепция радиационного канцерогенеза, согласно которой развитие злокачественного новообразования вероятно при лучевом воздействии в сколь угодно малой дозе.

Следуя этой концепции, мы должны согласиться с тем, что опухоль любой локализации, развившаяся у работника, подвергавшегося в производственных условиях облучению любого уровня, должна признаваться профессионально обусловленной. Однако большинство крупных эпидемиологических исследований, в том числе проведенных среди работников предприятий атомной промышленности, не выявляет увеличения частоты злокачественных новообразований у лиц, подвергавшихся облучению в диапазоне доз до 0,1 Зв, по сравнению с необлученным населением той же возрастной категории [1, 2].

Кроме того, необходимо отметить, что в последние десятилетия дозы медицинского облучения населения, не занятого на предприятиях атомной промышленности, нередко превышают дозы производственного радиационного воздействия. Соответственно, следуя беспороговой концепции радиационного канцерогенеза, практически любую опухоль следует признавать индуцированной облучением.

Несомненно, беспороговая концепция является очень эффективным гигиеническим инструментом, позволяющим улучшать условия труда в атомной отрасли, однако для решения экспертных вопросов ее применение невозможно.

Согласно пункту 2.5.10 приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. № 417н в «Перечень профессиональных заболеваний» внесены злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием ионизирующего излучения [3]. Таким образом, действующий документ подразумевает не абсолютную связь любого онкологического заболевания с производственным облучением

и оставляет решение этого вопроса на рассмотрение комиссии по профессиональным заболеваниям.

Настоящая работа посвящена поиску критериев установления диагноза профессионального рака легкого у работников урановых шахт на основании анализа литературных данных, а также собственных наблюдений больных раком легкого по данным Центра профессиональной патологии.

Исторические сведения

Создание атомной промышленности в странах Европы, США и СССР начиналось с урановых шахт, предназначенных для добычи урана и радия, а позднее – для обеспечения сырьем других предприятий ядерно-топливного цикла. Высокая смертность шахтеров от рака легкого в Европе была установлена в конце XIX в. [4, 5]. Первые сведения о повышенной частоте рака легкого у горняков полиметаллических шахт Шнееберга (Германия) и Яхимова (Чехия) появились еще в 20-х гг. прошлого века, и в 1924 г. было высказано предположение о связи развития заболевания с воздействием радона [4–6]. Активная добыча урановой руды в военных целях началась во многих странах в 40-е годы XX столетия и к 60-м годам было выявлено уже несколько сотен случаев заболевания с четким представлением о связи его с длительной ингаляцией радона и дочерних продуктов его распада [4, 5]. На основании накопленных к 1986 г. эпидемиологических данных о повышенной заболеваемости раком легких шахтеров урановых шахт радон был формально признан причиной рака легкого [4, 5].

Создание первых уранодобывающих предприятий в СССР началось в 1945–1946 гг. Первые сведения о раке легких у шахтеров советских урановых рудников относятся к 1957 г., когда А.В. Быховский описал 5 случаев данного заболевания [6].

Неблагоприятная пылерадиационная обстановка на рудниках стала причиной распространения среди горнорабочих пневмокониозов, профессионального бронхита и рака легкого [6–8].

Условия труда работников урановых шахт

При подземной добыче урановой руды горнорабочие подвергаются воздействию комплекса вредных производственных факторов. Тяжелый физический труд и сопутствующие ему воздействия, такие как вибрация, шум, дискомфортные микроклиматические условия, присутствие во вдыхаемом воздухе токсичной пыли, дочерних продуктов радона, выхлопных газов способствуют развитию различных заболеваний у шахтеров [6]. При добыче урановой руды и недостаточной проветриваемости забоев, ведущими становятся присутствие в рудничном воздухе кварцсодержащей и альфа-излучающей пыли (уран-238, уран-234, торий-230, радий-226, полоний-210), а также дочерних продуктов распада радона (полоний-218, свинец-214, полоний-214) [6, 7]. Долгое время развитие рака легкого связывалось только с воздействием радиационных факторов. Однако работы Р.Н. Белугиной, А.В. Малашенко и соавт. позволили говорить о канцерогенном эффекте совокупности производственных факторов рудничной атмосферы и сочетанном их действии на легочную ткань [6, 7, 9]. Наличие силикоза, хронического пылевого бронхита увеличивает вероятность заболевания раком легкого. В то же время изолированное воздействие радиационных факторов не приводит к увеличению заболеваемости [10, 11].

Высокая температура (+29–37 °С) и высокая относительная влажность рудничного воздуха (85–100 %), на фоне значительной физической нагрузки (снижение мышечной силы на 60–70 % от исходной), приводят к учащению (в 1,5 раза) и углублению дыхания (в 2 раза), что обусловливает увеличение в 3,5 раза объёма вдыхаемого рудничного воздуха (с 6–8 л/мин до работы и до 26,7±1,0 л/мин в процессе работы), из-за чего увеличивается фактическая пылерадиационная нагрузка на лёгкие шахтёров в 2–3 раза по сравнению с нагрузкой, рассчитанной по среднегодовому содержанию пыли и радона в атмосфере рудников. Таким образом, кумулятивные экспозиции от дочерних продуктов распада урана, рассчитанные на основании среднерудничных показателей при обычном объёме дыхания, могут быть занижены в 4 раза [10, 11].

Закономерности развития рака легкого

Многие исследования демонстрируют увеличение частоты рака легкого при увеличении возраста начала облучения.

При одном и том же уровне радиационного воздействия риск развития рака легких на урановых рудниках в США составлял для возрастной группы 35–49 лет в момент облучения 10 случаев, для возрастной группы 50–65 лет – 20 случаев, для возрастной группы старше 65 лет – 50 случаев на 1×10^6 человеко-лет на 1 РУМ [по 6]. Один РУМ определяется как накопленная экспозиция при вдыхании воздуха с объемной активностью 1 рабочий уровень в течение 170-часового рабочего месяца [12]. Экспозиция дочерних продуктов радона в 1 РУМ эквивалентна эффективной дозе 5,06 мЗв [12]. Годовой предел, выраженный в единицах РУМ, равен 5 РУМ [7].

Абсолютный избыточный риск смерти от рака легкого на отечественных рудниках близок к данным зарубежных авторов: средний возраст умерших 46–56 лет, подземный стаж 10 и более лет, латентный период 16–20 лет, риск смерти от рака легкого от 2,6 до 7,3 на 10^6 чел.-лет на 1 РУ (рабочий уровень – любое сочетание короткоживущих дочерних продуктов радона в одном литре воздуха, энергия альфа-частиц которых при распаде равна $1{,}3 \times 10^5$ МэВ скрытой энергии) [6].

По данным Г.И. Гнеушевой и соавт., совершенствование противопылевых и радиозащитных мероприятий обусловило к настоящему времени снижение более чем в 2 раза смертности шахтеров от рака легких, которая, тем не менее остается выше в 1,5–2 раза, чем у прочих работников [6]. При допустимой кумулятивной экспозиции пылевого (2 мг/м^2) и радиационного

фактора (100 РУМ) за 30 лет работы в шахтах происходит удвоение числа случаев рака легких. С этим выводом согласуются данные крупных зарубежных исследований (французско-чешское, BEIR VI), согласно которым дополнительный относительный риск развития рака легкого у работников урановых шахт достоверно связан с низкими уровнями суммарной экспозиции (менее 100 РУМ) [12].

В Публикации 115 МКРЗ для расчета пожизненного дополнительного абсолютного риска (ПДАР) смерти от рака легкого рассматривается сценарий облучения, при котором работник подвергается постоянному низкоуровневому облучению (до 2 РУМ в течение года) в возрасте от 18 до 64 лет с оценкой риска на момент достижения 90 или 94 лет. При этом ПДАР равен $2{,}8 \times 10^{-4}$ на РУМ [12].

В США в качестве критериев назначения выплаты компенсации за развившийся профессиональный рак легкого работникам урановых шахт (шахтерам и дробильщикам) принимаются работа в крайне неблагоприятный период с 01.01.1942 по 31.12.1971 гг. и суммарная экспозиция не менее 40 РУМ (202,4 мЗв) [13].

У работников урановых шахт чаще всего встречается бронхогенный рак с наиболее частой исходной локализацией в крупных бронхах (73,7 %), причём в правом лёгком в 2 раза чаще, чем в левом. Преобладает узловатый рак (56,7 %) с наиболее частой локализацией в прикорневой зоне. По гистологическому строению чаще наблюдается мелкоклеточный рак (68,6 %), что в 2,5 раза чаще, чем у прочих работников (23,5 %). Развитие мелкоклеточного рака происходит на фоне активной атипической базальноклеточной пролиферации бронхиального эпителия. Среди отдельных случаев подобный его вариант составил 50,8 %, овсяноклеточный – 31,5 %, промежуточный – 17,7 %. В 3 раза реже наблюдается плоскоклеточный рак (20,5 %) на почве дисплазии метаплазированного многослойного плоского эпителия бронхов [6, 11].

Хронический бронхит у горнорабочих урановых шахт является фоном для развития метаплазии, дисплазии и пролиферации эпителия слизистой, на основе которых и происходит развитие рака бронхов [6, 7, 10, 14, 15]. Несомненно, что сочетанное пылерадиационное воздействие приводит к более тяжёлому поражению слизистой оболочки бронхов, чем воздействие каждого фактора в отдельности. Среди шахтёров, умерших от рака лёгких, число курящих (63) в 3 раза больше, чем некурящих (20). Латентный период развития рака у курящих на 3–9 лет короче, чем у некурящих [6, 10–12].

Рекомендуемые критерии установления диагноза рака легкого, связанного с профессиональной деятельностью

На основе всего вышеизложенного можно выделить следующие критерии для установления диагноза профессионально обусловленного рака легкого у работников урановых шахт:

- Суммарная эффективная доза радиационного воздействия за период работы в подземных условиях – более 200–250 мЗв (40–50 РУМ).
- Стаж работы в подземных условиях не менее 10 лет.
- Запыленность на рабочем месте – более 1 мг/м^3.
- Гигиеническая оценка условий труда – 3 класс, степень 3.2–3.4 [16].
- Латентный период развития опухоли – не менее 10 лет.
- Развитие первично-множественного синхронного или метахронного рака легких.

При установлении диагноза профессионального рака легкого также учитывается отягощенный легочный анамнез (частые бронхиты, пневмонии, хронический бронхит курильщика).

Использование предложенных критериев для установления связи рака легкого с профессиональной деятельностью больного

В течение 2017–2018 гг. в Центре профессиональной патологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России были рассмотрены 6 случаев рака легкого, развившегося у работавших в подземных условиях на предприятии по добыче урановой руды (табл. 1).

Анализ дозиметрических и клинических данных позволил на основе вышеназванных критериев в 5 случаях установить связь заболевания с профессией, в одном – отказать в установлении этой связи.

Основными аргументами для установления связи развившегося рака легкого с профессией были: начало работы в относительно неблагоприятный период в 1974–1980 гг. (4 больных), длительный стаж работы во вредных условиях (11–26 лет), суммарная эффективная доза, превышающая 50 РУМ (3 больных), оценка степени условий труда по фактору «ионизирующее излучение» – 3.2-3.3 (4 больных), концентрация пыли на рабочем месте более ПДК (2 больных), отнесение к группе риска по хроническому пылевому бронхиту (2 больных) и диагноз хронической обструктивной болезни легких (1 больной).

В случае отказа в установлении связи развившегося рака легких с профессией решение базировалось на оценке уровня суммарной эффективной дозы, не достигающей уровня 40–50 РУМ, отсутствия превышений ПДК пыли на рабочем месте, работе в относительно благоприятном с точки зрения гигиенических критериев периоде.

Заключение

Таким образом, предложенные критерии представляют собой сведения, легко получаемые из санитарно-гигиенической характеристики и медицинских карт амбулаторного наблюдения больного. В основу разработки критериев положены результаты крупнейших эпидемиологических, гигиенических и клинико-морфологических исследований рака легких у работников уранового производства, проведенных как в нашей

Таблица 1

Характеристика работников предприятия по добыче урановой руды, у которых развился рак легкого

№ пп	ФИО	Профессия	Год начала работы в подземных условиях	Возраст начала работы в подземных условиях	Стаж работы в подземных условиях	Суммарная эффективная доза с учетом использования средств индивидуальной защиты, мЗв	Концентрация пыли на рабочем месте	Гигиеническая оценка условий труда по ионизирующему излучению	Вредные привычки	Возраст выявления рака легкого	Примечания	Решение профкомиссии
1	Г.В.А.	Подземный электрогазосварщик	1978	21	25 лет 11 мес	214,47	ПДК	3.3	Курение	56 лет	Группа риска по развитию хронического пылевого бронхита	Установлена связь заболевания с профессией
2	М.В.И.	Подземный проходчик, подземный крепильщик	1974	21	18 лет 6 мес	482,25	Больше ПДК	Отсутствует	Курение в течение 48 лет	63 года	Хронический ларингит, хронический бронхит курильщика	Установлена связь заболевания с профессией
3	Е.А.И.	Подземный электрогазосварщик	1979	21	11 лет	В 1981–1988 гг. – 96,91	ПДК	3.3 в 1984 г.	Нет сведений	48 лет – рак правого легкого; 60 лет – рак левого легкого	Первично-множественный метахронный рак легкого	Установлена связь заболевания с профессией
4	В.В.С.	Подземный бурильщик	1980	25	17 лет 8 мес	265,8	ПДК	3.2	Курение	61 год	Группа риска по хроническому пылевому бронхиту	Установлена связь заболевания с профессией
5	Р.Д.И.	Подземный горнорабочий очистного забоя	1996	30	19 лет 4 мес	273,94	Больше ПДК	3.2	Нет сведений	60 лет	ХОБЛ	Установлена связь заболевания с профессией
6	К.Е.П.	Подземный проходчик	1987	37	15 лет	164,73	ПДК	3.2	Нет сведений	66 лет	–	Отказано в установлении связи заболевания с профессией

стране, так и в других странах. Учтены последние международные рекомендации МКРЗ.

Авторы предлагают данный экспертный подход к обсуждению профильными специалистами, так как использование вышеперечисленных критериев планируется использовать в качестве методических указаний для врачей-профпатологов, осуществляющих наблюдение за работниками уранового производства и для решения вопросов связи заболевания с профессиональной деятельностью больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Публикация 103 МКРЗ. Рекомендации 2007 года Международной комиссии по радиационной защите. – М. 2009. 312 с.
2. Epidemiological Studies of Radiation and Cancer. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 54 session. Vienna. 2006. 350 pp.
3. Перечень профессиональных заболеваний. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. № 417н.
4. Публикация 126 МКРЗ. Радиологическая защита от облучения радоном. – М. 2015. 91 с.
5. Рак легкого у работников урановых рудников // В сб. «Эпидемиология рака легкого». Под ред. Д.Г. Заридзе, И.К. Плешко, Ю.С. Сидоренко, Т.В. Шелякиной. – М. 1990. 240 с.
6. Гнеушева Г.И., Малашенко А.В. Профессиональная легочная патология у горнорабочих урановых шахт. – М. 2007. 140 с.
7. Ахмед Д.У. Профессиональная радиационная безопасность на урановых шахтах и заводах // Бюллетень МАГАТЭ. 1981. Т. 23. № 2. С. 34–38.
8. Шалаев И.Л., Глушинский М.В., Токарев Н.М., Бызов Э.В. Эпидемиологическое исследование смертности от рака легкого горняков уранового рудника // Бюллетень радиац. медицины. 1986. № 1. С. 80–85.
9. Белугина Р.Н. Эпидемиологическое исследование смертности горнорабочих на железоурановом руднике // Бюллетень радиац. медицины. 1986. № 1. С. 48–52.
10. Малашенко А.В., Накатис Я.А. Вопросы патогенеза профессиональной легочной патологии у горнорабочих урановых шахт // Медицина экстрем. ситуаций. 2012. № 2. С. 28–34.
11. Малашенко А.В., Накатис Я.А. Этиология и особенности морфогенеза рака легких у шахтеров урановых рудников // Клин. больница. 2017. Т. 19. № 1. С. 17–22.
12. Публикация 115 МКРЗ. Риск возникновения рака легкого при облучении радоном и продуктами его распада. Заявление по радону. – М. 2013. 91 с.
13. Szymendera S.D. The radiation exposure compensation act (RECA): compensation related to exposure to radiation from weapons testing and uranium mining // CRS Report. 2015. 17 pp.
14. Иванов А.Е., Куршакова Н.Н., Соловьев А.И. Радиационный рак легкого. – М.: Медицина. 1990. 223 с.

15. Махлай Т.Н., Буренин П.И. О связи рака трахеи, бронхов и легкого с неспецифическими заболеваниями легких у работников уранового производства // Бюлл. радиац. медицины. 1983. № 3. С. 35–40.
16. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда, введенное в действие 1.11.2005. – М. 161 с.

Для цитирования: Галстян И.А., Кретов А.С., Мерзликин Л.А., Власова И.В., Бушманов А.Ю., Удалов Ю.Д. Возможные критерии установления диагноза профессионального рака легкого у работников урановых шахт // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 26–30.

DOI: 10.12737/article_5c55fb303a76b7.90880128

DOI: 10.12737/article_5c55fb303a76b7.90880128

Possible Criteria of the Diagnosis of Occupational Lung Cancer in Workers of Uranium Mines

I.A. Galstyan, A.S. Kretov, L.A. Merzlikin, I.V. Vlasova, A.Yu. Bushmanov, Yu.D. Udalov

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

I.A. Galstyan – Head of Lab., Dr. Sci. Med.; A.S. Kretov – Head of Dep.; L.A. Merzlikin – Specialist in Occupational Medicine, Dr. Sci. Med., Prof.; I.V. Vlasova – Specialist in Occupational Medicine; A.Yu. Bushmanov – Deputy Director, Dr. Sci. Med., Prof.; Yu.D. Udalov – Deputy Director General, PhD Med.

Abstract

Purpose: Search of possible criteria of the diagnosis of occupational lung cancer in workers of uranium mines on the basis of the analysis of literary data.

Material and methods: The analysis of literary data with the purpose of allocation of possible criteria and their use for the diagnosis of occupational lung cancer at 6 employees of uranium mines.

Results: The following criteria for the diagnosis of occupationally caused lung cancer at workers of uranium mines are marked out:

- Total effective dose of radiation exposure is more 200–250 mSv (40–50 WLM).
- Period in underground conditions is not less than 10 years.
- Dust content in a workplace is more than 1 mg/m^3.
- Hygienic assessment of working conditions – the 3rd class, 3.2–3.4 degree.
- The latent period of development of a tumor is not less 10 years.
- Development of primary and multiple synchronous or metachronous lung cancer.

Also the diagnosis of occupational lung cancer the pulmonary anamnesis (frequent bronchitis, pneumonia, chronic bronchitis of the smoker) has to be considered.

On the basis of the marked-out criteria documents of 6 employees of uranium mines, at which lung cancer has been revealed, are considered. On the basis of the carried-out analysis at 5 patients relation of a disease with professional activity has been established. One patient was denied this relation.

Conclusion: Authors offer this expert approach to experts' discussion as above-mentioned criteria is planned to be used by the pathologists who are carrying out observation of workers of uranium production and for the solution of questions of relation of a disease with professional activity of the patient.

Key words: *uranium production, radon, lung cancer, occupational diseases, establishment criteria*

REFERENCES

1. ICRP Publication 103. Recommendations ICRP of 2007. Moscow. 2009: 312 p.
2. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 54 session. Vienna. 2006: 350 p.
3. List of occupational diseases. Annex of the Order of Ministry of Health and Social Development of Russia. April 27 2012. No. 417n. (Russian).
4. ICRP Publication 126. Radiological Protection against Radon Exposure. Moscow. 2015: 91 p. (Russian).
5. Lung cancer in workers of uranium mines. In «Lung cancer epidemiology». Ed. DG Zaridze, IK Pleshko, YuS Sidorenko, TV Shelyakina. Moscow. 1990: 240 p. (Russian).
6. Gneusheva GI, Malashenko AV. Occupational pathology of lungs in workers of uranium mines. Moscow. 2007: 140 p. (Russian).
7. Ahmed DU. Professional radiation safety at uranium mines and facilities. Bulletin IAEA. 1981;23(2):34-8.
8. Shalaev IL, Glushinsky MV, Tokarev HM, Byzov EV. Epidemiological investigation of lung cancer mortality of uranium miners. BRM. 1986;1:80-5. (Russian).
9. Belugina RN. Epidemiological investigation of uranium miners. BRM. 1986;1:48-52. (Russian).
10. Malashenko AV, Nakatis YaA. Questions of professional lung pathology of uranium miners. Medicine of Extreme Situations. 2012;2:28-34. (Russian).
11. Malashenko AV, Nakatis YaA. Ethiology and specificities of morphogenesis of lung cancer in workers of uranium miners. Clinic Hospital. 2017;19(1):17-22. (Russian).
12. ICRP Publication 115. Risk of Lung Cancer Occurrence after Radon and it's Decay Products Exposure. Radon statement. Moscow. 2013: 91 p. (Russian).
13. Szymendera SD. The radiation exposure compensation act (RECA): compensation related to exposure to radiation from weapons testing and uranium mining. CRS Report. 2015: 17 p. (Russian).
14. Ivanov AE, Kurshakova NN, Soloviev AI. Radiation lung cancer. Moscow. Medicine. 1990: 223 p. (Russian).
15. Mahlay TN, Burenin PI. About relation of cancer of trachea, bronchial tubes, lung with nonspecific lung diseases in uranium facility workers. BRM.1983;3:35-40.
16. Manual on hygienic assessment of working environment and labor process factors. Criteria and classification of labor conditions. 1.11.2005: 161 p.

For citation: Galstyan IA, Kretov AS, Merzlikin LA, Vlasova IV, Bushmanov AYu, Udalov YuD. Possible Criteria of the Diagnosis of Occupational Lung Cancer in Workers of Uranium Mines. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):26-30. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb303a76b7.90880128

DOI: 10.12737/article_5c55fc2cb98140.01495008

Н.С. Воротынцева, В.В. Орлова

ЛУЧЕВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ОБЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ

Курский государственный медицинский университет, Курский областной перинатальный центр, Курск.
E-mail: orlova.v.v.88@mail.ru

Н.С. Воротынцева – зав. кафедрой, д.м.н., проф.; В.В. Орлова – ассистент

Реферат

Цель: Изучение семиотики лучевой картины паренхиматозных органов новорожденных детей, подвергшихся общей неинвазивной терапевтической гипотермии (ОНТГ), и формирование алгоритма лучевой диагностики и мониторинга для таких пациентов.

Материал и методы: Под нашим наблюдением находились 69 детей с тяжелой степенью перинатальной асфиксии, рожденные с января 2014 г. по апрель 2018 г. в Курском областном перинатальном центре. В первые часы жизни 50 пациентам была начата ОНТГ, выражавшаяся в понижении температуры тела до 34 °С в прямой кишке. 19 новорожденным гипотермия не выполнялась по объективным причинам. Всем детям проводилось лучевое обследование, включавшее УЗИ головного мозга, сердца и внутренних органов, рентгенографию органов грудной клетки.

Результаты и обсуждение: УЗИ показало высокий нейропротективный эффект ОНТГ в терминах оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни: нормальную УЗ картину головного мозга к 21-м суткам имели 66,7 % детей с оценкой не менее 4 баллов и получавших ОНТГ, 50 % детей с оценкой более 3 баллов после терапевтической гипотермии и 36,8 % новорожденных без ОНТГ ($p \leq 0{,}001$). Проведение комплексного 5-этапного лучевого мониторинга, включавшего в себя рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ головного мозга, сердца и внутренних органов (печени, поджелудочной железы, селезенки, почек, надпочечников), позволило выявить особенности течения неонатального периода у детей на фоне ОНТГ: повышенный риск развития паренхиматозных кровоизлияний на 3-и сут и постнатальных пневмоний на 7-е сут жизни.

Заключение: Комплексное этапное лучевое обследование новорожденных, нуждающихся в ОНТГ, является залогом своевременной эффективной диагностики, профилактики и терапии тяжелых патологических состояний у новорожденных.

Ключевые слова: *новорожденные, асфиксия тяжелой степени, общая терапевтическая гипотермия, лучевая диагностика*

Поступила: 30.05.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

Перинатальная асфиксия тяжелой степени встречается у 0,5–1,5 % доношенных новорожденных и является одной из наиболее актуальных проблем неонатологии. На долю данной патологии в структуре младенческой смертности в России приходится 33,8 случаев на 100 тыс., родившихся живыми [1], а у 25–30 % выживших формируются серьезные неврологические дефекты [2].

На современном этапе наиболее эффективным методом профилактики смерти в раннем неонатальном периоде и инвалидизации на отдаленных сроках для детей, перенесших тяжелое гипоксически-ишемическое перинатальное поражение головного мозга, является общая неинвазивная терапевтическая гипотермия (ОНТГ). Высокие результаты нейропротективного действия ОНТГ неоднократно доказаны международными исследованиями [3, 4], однако проблема тяжелой перинатальной асфиксии выходит за рамки только неврологической. Немаловажными являются полиорганные осложнения асфиксии, описаны случаи ишемически-гипоксического поражения легких, почек, миокарда [5, 6].

В литературе имеются единичные сообщения о результатах динамического ультразвукового контроля состояния головного мозга у новорожденных в условиях ОНТГ, однако отсутствует информация о визуальной картине внутренних органов у таких детей, и не существует алгоритма лучевого обследования новорожденных, нуждающихся в ОНТГ.

Цель – изучение семиотики лучевой картины паренхиматозных органов новорожденных детей, подвергшихся общей неинвазивной терапевтической гипотермии (ОНТГ), и формирование алгоритма лучевой диагностики в неонатальном периоде для таких пациентов.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 69 детей с тяжелой степенью перинатальной асфиксии, рожденные с января 2014 г. по апрель 2018 г. в Курском областном перинатальном центре. Гестационный возраст пациентов был от 36 до 41 нед. На 1-й, 5-й и 10-й минутах после рождения детям проводилась стандартная оценка показателей жизнедеятельности по 10-бальной шкале Апгар.

В зависимости от проводимых лечебных мероприятий все пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 включила в себя 50 человек, которым в первые часы жизни была начата ОНТГ, выражавшаяся в понижении температуры тела до 33–34°С в прямой кишке. Гипотермия продолжалась в течение 72 ч. Масса тела детей при рождении – от 2100 до 4440 г. Среди них было 29 (58,0 %) младенцев мужского пола и 21 (42,0 %) – женского. В зависимости от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни дети 1 группы были разделены на 2 подгруппы: 1А – 42 пациента с оценкой 4–6 баллов; 1Б – 8 новорожденных, имевших на 5-й минуте 3 и менее баллов.

В группу 2 вошли 19 детей, которым гипотермия не выполнялась по объективным причинам. Их вес при рождении был от 1800 до 4020 г. Среди них было 7 (36,8 %) младенцев мужского пола и 12 (63,2 %) – женского. Все пациенты на 5-й минуте жизни имели от 4 до 7 баллов по шкале Апгар.

Общая неинвазивная терапевтическая гипотермия проводилась при помощи аппарата Allon 2001 (Израиль) на основании Протокола терапевтической гипотермии при неонатальной гипоксической энцефалопатии (ГИЭ), включающего разделы «Методология терапевтической гипотермии» и «Необходимый мониторинг» [7]. В данный протокол нами были внесены коррективы, касающиеся проведения лучевого контроля состояния головного мозга и внутренних органов новорожденного. Всем новорожденным в первые 6 ч жизни проводилось ургентное лучевое обследование, включавшее УЗИ головного мозга, сердца и внутренних органов (печени, поджелудочной железы, селезенки, почек, надпочечников) и рентгенографию органов грудной клетки (ОГК). Весь комплекс повторялся на 3-и (второе обследование), 7-е (третье обследование), 14-е и 21-е сут жизни детей (четвертое и пятое обследования соответственно).

В работе была использована УЗ аппаратура Toshiba Xario SSA-660A (Япония) и Toshiba Viamo SSA-640A (Япония) с конвексным (7 МГц) и секторным фазированным (7 МГц) мультичастотными датчиками. Всего было выполнено 330 УЗИ головного мозга, 206 УЗИ сердца, 330 УЗИ органов живота по стандартным методикам.

Рентгеновское исследование ОГК производилось рентгенодиагностическими аппаратами: передвижным МобиРен-МТ МР 098-05, Россия (эффективная доза – 0,1 мЗв) и стационарным УнивеРС-МТ, Россия (эффективная доза – 0,03 мЗв). Всего было выполнено 260 рентгенографий ОГК.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена динамика ультразвуковой картины головного мозга у 42 детей подгруппы 1А. Как видно из таблицы, у всех пациентов при первичном УЗИ были выявлены признаки гипоксических изменений и отека паренхимы в виде повышения эхогенности передних и задних перивентрикулярных областей, сужения просвета боковых желудочков. Имело место нарушение перфузии вещества головного мозга – отклонение индекса резистентности на передней мозговой артерии (ПМА) в сторону уменьшения или увеличения от нормального коридора значений 0,68–0,73. При втором УЗ-обследовании (3-и сут жизни) вышеописанные изменения сохранялись, а индекс резистентности на ПМА у всех пациентов был более 0,73. На 7-е сут (третье обследование) у 40 (95,2 %) пациентов из 42 при УЗИ определялась положительная динамика в виде нормализации индекса резистентности на ПМА, однако эхогенность передних и задних перивентрикулярных отделов оставалась повышенной. Размеры внутренних ликворных пространств у 40 (95,2 %) детей не отклонялись от средних возрастных показателей, еще у двух (4,8 %) новорожденных определялась постгипоксическая умеренная вентрикулодилатация.

У двух пациентов подгруппы 1А(4,8 %), которым ОНТГ была начата вопреки Протоколу позднее 6 часов жизни, гипоксические изменения паренхимы головного мозга сохранялись при втором (3-и сут) и имели тенденцию к прогрессированию при третьем (7-е сут) обследованиях. При последующих УЗ-контролях (на 14-е и 21-е сут) была диагностирована кистозная дегенерация вещества головного мозга в перивентри-

Таблица 1

Динамика ультразвуковой картины головного мозга новорожденных детей подгруппы 1А, подвергшихся ОНТГ и имевших на 5-й минуте жизни оценку по шкале Апгар не менее 4 баллов (*n* = 42)

Ультразвуковой признак перинатального поражения головного мозга	6 часов жизни		3-и сут		7-е сут		14-е сут		21-е сут	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Гипоксические изменения паренхимы головного мозга в виде повышения эхогенности передних и задних перивентрикулярных областей	42	100	42	100	42	100	2	4,7	2	4,7
Отечные изменения паренхимы головного мозга в виде сужения внутренних ликворных пространств	42	100	42	100	–	–	–	–	–	–
Изменение индекса резистентности на передней мозговой артерии (ПМА)	42	100	42	100	2	4,7	2	4,7	–	–
Кистозная дегенерация вещества головного мозга	–	–	–	–	2	4,7	2	4,7	2	4,7
Субэпендимальные кровоизлияния или тромб	8	19,0	8	19,4	8	19,4	8	19,4	8	19,4
Кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков или тромб	2	4,7	2	4,7	2	4,7	2	4,7	2	4,7
Кровоизлияние в паренхиму мозга или тромб	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	–	–	–	–	2	4,7	2	4,7	2	4,7
Стриарная васкулопатия	1	2,4	1	2,4	–	–	–	–	–	–
Нормальная УЗ картина головного мозга	–	–	–	–	–	–	28	66,7	28	66,7

Таблица 2

Динамика ультразвуковой картины головного мозга новорожденных детей подгруппы 1Б, подвергшихся ОНТГ и имевших на 5-й минуте жизни оценку по шкале Апгар не более 3 баллов (*n* = 8)

Ультразвуковой признак перинатального поражения головного мозга	6 часов жизни		3-и сут		7-е сут		14-е сут		21-е сут	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Гипоксические изменения паренхимы головного мозга в виде повышения эхогенности передних и задних перивентрикулярных областей	8	100	8	100	8	100	3	37,5	3	37,5
Отечные изменения паренхимы головного мозга в виде сужения внутренних ликворных пространств	8	100	8	100	–	–	–	–	–	–
Изменение индекса резистентности на передней мозговой артерии	8	100	8	100	3	37,5	3	37,5	3	37,5
Кистозная дегенерация вещества головного мозга	–	–	–	–	–	–	3	37,5	3	37,5
Субэпендимальные кровоизлияния или тромб	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков или тромб	1	12,5	1	12,5	1	12,5	1	12,5	1	12,5
Кровоизлияние в паренхиму головного мозга или тромб	–	–	1	12,5	1	12,5	1	12,5	1	12,5
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	–	–	–	–	1	12,5	1	12,5	1	12,5
Стриатарная васкулопатия	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Нормальная УЗ картина головного мозга	–	–	–	–	–	–	4	50	4	50

кулярных зонах. На 14-е и 21-е сут нормальная ультразвуковая картина головного мозга наблюдалась у 28 (66,7 %) из 48 пациентов подгруппы 1А.

В табл. 2 представлены результаты ультразвукового мониторинга головного мозга у 8 детей подгруппы 1Б. У всех пациентов при первом (6 часов жизни) и втором (3-и сут) исследованиях определялись признаки гипоксических изменений и отека паренхимы головного мозга. У пяти (62,5 %) детей при третьем УЗИ (7-е сут) определялась уменьшение ишемических изменений и отека паренхимы головного мозга. Один (12,5 %) ребенок на 3-и сут жизни имел кровоизлияние в паренхиму головного мозга, на 7-е сут у данного пациента развилась постгипоксическая вентрикулодилатация, а на 14-е сут – кистозная дегенерация вещества головного мозга. Еще у двух (25,0 %) новорожденных на 14-е сут (при четвертом обследовании) была выявлена отрицательная динамика с развитием перивентрикулярной лейкомаляции.

Нормальную нейросонограмму на 21-е сут жизни имели только 4 (50,0 %) ребенка подгруппы 1Б.

Как видно из табл. 3, у 19 (100 %) пациентов группы 2 при первом и втором обследованиях были обнаружены признаки гипоксических изменений, отека и нарушения перфузии паренхимы головного мозга. При третьем УЗИ (7-е сут жизни) положительная динамика наблюдалась у 14 (73,7 %) детей. У одного (5,3 %) пациента на 7-е сут была диагностирована умеренная постгипоксическая стабильная гидроцефалия по внутреннему типу. Еще у трех (15,8 %) пациентов, один из которых имел множественные врожденные пороки развития, гипоксические изменения паренхимы голов-

Таблица 3

Динамика ультразвуковой картины головного мозга новорожденных детей группы 2, не находившихся под воздействием ОНТГ (*n* = 19)

Ультразвуковой признак перинатального поражения головного мозга	6 часов жизни		3-и сут		7-е сут		14-е сут		21-е сут	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Гипоксические изменения паренхимы головного мозга в виде повышения эхогенности передних и задних перивентрикулярных областей	19	100	19	100	19	100	4	21,1	4	21,1
Отечные изменения паренхимы головного мозга в виде сужения внутренних ликворных пространств	19	100	19	100	–	–	–	–	–	–
Изменение индекса резистентности на ПМА	19	100	19	100	4	21,1	4	21,1	4	21,1
Кистозная дегенерация вещества головного мозга	1	5,3	1	5,3	1	5,3	4	21,1	4	21,1
Субэпендимальные кровоизлияния или тромб	3	15,8	3	15,8	3	15,8	3	15,8	3	15,8
Кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков или тромб	3	15,8	3	15,8	3	15,8	3	15,8	3	15,8
Кровоизлияния в паренхиму мозга или тромб	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Постгипоксическое расширение ликворных пространств	–	–	–	–	1	5,2	1	5,2	1	5,2
Стриатарная васкулопатия	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Нормальная УЗ картина головного мозга	–	–	–	–	–	–	7	36	7	36,8

Таблица 4

Сравнительные результаты пятого (21-е сут жизни) УЗИ головного мозга новорожденных детей с тяжелой перинатальной асфиксией (*n* = 69)

Ультразвуковой признак перинатального поражения головного мозга	Группа 1А (*n* = 42)		Группа 1Б (*n* = 8)		Группа 2 (*n* = 19)	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Гипоксические изменения паренхимы головного мозга в виде повышения эхогенности передних и задних перивентрикулярных областей	2	4,7	3	37,5	4	21,1
Отечные изменения паренхимы головного мозга в виде сужения внутренних ликворных пространств	–	–	–	–	–	–
Изменение индекса резистентности на ПМА	–	–	3	37,5	4	21,1
Кистозная дегенерация вещества головного мозга	2	4,7	3	37,5	4	21,1
Субэпендимальные кровоизлияния или тромб	8	19,0	–	–	3	15,8
Кровоизлияния в сосудистые сплетения боковых желудочков или тромб	2	4,7	1	12,5	3	15,8
Кровоизлияния в паренхиму мозга или тромб	–	–	1	12,5	–	–
Постгипоксическое расширение ликворных пространств						
Стриатарная васкулопатия	–	–	–	–	–	–
Нормальная УЗ картина головного мозга	28	66,7	4	50	7	36,8

ного мозга на 14-е сут прогрессировали с развитием перивентрикулярной лейкомаляции. Один (5,3 %) новорожденный второй группы имел признаки кистозной дегенерации вещества головного мозга в области таламусов при первом УЗИ, что расценивалось как результат тяжелой внутриутробной гипоксии плода.

Нормальная ультразвуковая картина головного мозга на 21-е сут жизни была выявлена у 7 (36,8 %) из 19 новорожденных группы 2.

Таким образом, у всех пациентов при первом УЗИ головного мозга (6 ч жизни) имели место одинаковые отечные и гипоксические изменения. Кроме этого, ультразвуковая картина не зависела от оценки состояния ребенка по шкале Апгар (более или менее 3 баллов на 5-й минуте жизни). Однако при втором (3-и сут жизни), третьем (7-е сут жизни), четвертом и пятом (14-е и 21-е сут соответственно) скриниговых исследованиях наблюдались различия УЗ картины головного мозга в группах и подгруппах обследованных детей. Так, динамическая ультразвуковая картина головного мозга показала, что у детей, имевших на 5-й минуте жизни оценку по шкале Апгар свыше 4 баллов и получавших ОНТГ, только в 4 (9,4 %) из 42 случаев развились постгипоксические органические осложнения в виде кистозной дегенерации паренхимы головного мозга и умеренной вентрикулодилатации ($p \leq 0{,}001$). У пациентов с оценкой по шкале Апгар менее 3 баллов, даже на фоне проведения ОНТГ, тяжелые органические поражения ЦНС (перивентрикулярная лейкомаляция, расширение ликворных пространств, кровоизлияние в паренхиму головного мозга) развились в 3 (37,5 %) из 8 случаев ($p \leq 0{,}001$). Описываемые осложнения были выявлены у 5 (26,3 %) из 19 детей, не получавших ОНТГ ($p \leq 0{,}001$). Всего нами было выявлено 9 случаев кистозной дегенерации паренхимы головного мозга у детей из обеих групп, которые были диагностированы в 8 из 9 наблюдений на 14-е сут жизни пациентов.

В табл. 4 представлены сравнительные результаты пятого УЗИ (21-е сут жизни) головного мозга детей с тяжелой перинатальной асфиксией из подгрупп 1А, 1Б и 2-й группы. Как видно из таблицы, нормальную УЗ картину головного мозга имели 66,7 % детей с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни не менее 4 баллов, получавших ОНТГ согласно Протоколу, половина детей с оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни не более 3 баллов после терапевтической гипотермии и только 36,8 % новорожденных без ОНТГ ($p \leq 0{,}001$).

Со стороны внутренних органов у всех детей обеих групп при первом и втором обследованиях были обнаружены изменения печени в виде диффузного повышения эхогенности паренхимы (по сравнению с селезенкой) и периваскулярной гиперэхогенности, по-

Таблица 5

Частота респираторной патологии, выявленной при рентгенологическом исследовании ОГК в течение 6 ч – 3 сут жизни новорожденных (*n* = 69)

Выявленная патология	Группа 1А (*n* = 42)		Группа 1Б (*n* = 8)		Группа 2 (*n* = 19)		Всего	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Отечный синдром	27	64,3	7	87,5	12	63,2	46	66,8
Внутриутробная пневмония	8	19,1	1	12,5	6	31,5	15	21,7
Парциальный пневмоторакс	2	4,7	0	0	0	0	2	2,9
Неполное расправление легких	2	4,7	0	0	1	5,3	3	4,3
Кровоизлияния в легкие*	3	7,2	0	0	0	0	3	4,3
Итого	42	100	8	100	19	100	69	100

Примечание: * – патология, выявленная на 3-и сут

Таблица 6

Частота паренхиматозных кровоизлияний, выявленных при втором обследовании (3-и сут жизни), у новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией (*n* = 69)

Выявленная патология	Группа 1* (*n* = 50)		Группа 2 (*n* = 19)	
	n	%	*n*	%
Кровоизлияния в надпочечники	1	2,0	1	5,2
Кровоизлияния в легкие	3	6,0	–	–
Кровоизлияния в паренхиму головного мозга	1	2,0	–	–
Итого	5	10,0	1	5,2

Примечание: * – подгруппы 1А и 1Б были объединены в группу 1, так как, по нашему мнению, оценка показателей жизнедеятельности по шкале Апгар на 5-й минуте жизни не влияла на частоту развития паренхиматозных кровоизлияний на 3-и сут жизни

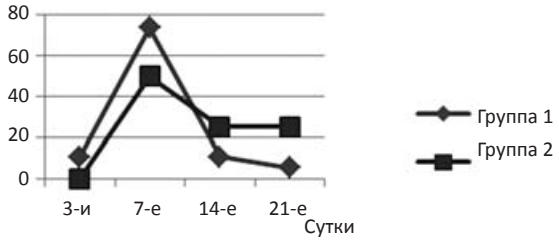

Рис. 1. Сроки развития постнатальной пневмонии у детей, рожденных в условиях тяжелой перинатальной асфиксии (по вертикали – процент новых случаев пневмоний; по горизонтали – сутки жизни пациентов)

степенно уменьшившиеся на 7–14 сут (третье и четвертое обследования). По одному ребенку из 1А и 2-й групп имели в области надпочечников со́лидные гетерогенные образования средней эхогенности, обнаруженные при втором (3-и сут жизни) обследовании и расцененные как кровоизлияния. На 14-е сут определялись признаки лизиса гематом в виде появления в центре со́лидных образований анэхогенных зон.

При эхокардиографии у двух новорожденных из второй группы были выявлены врожденные пороки сердца – полная форма транспозиции магистральных сосудов и вторичный дефект межпредсердной перегородки. У остальных пациентов обеих групп – УЗ-признаки персистирующего фетального кровообращения.

Результаты рентгенологического обследования детей в первые 3 сут жизни представлены в табл. 5. Из таблицы следует, что наиболее частой патологией первых трех суток жизни всех новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией являлся отечный синдром – 66,8 %, на втором месте была внутриутробная пневмония – 21,7 %.

У троих (7,2 %) новорожденных из группы 1А при втором обследовании исследовании (3-и сут жизни), выполненном после согревания, рентгенологически справа над диафрагмой были выявлены единичные округлые тени размерами 5–7 мм, низкой плотности, с нечеткими ровными контурами, характерные для геморрагических инфарктов.

Обобщая данные о выявленных различными лучевыми методами кровоизлияниях в паренхиматозные органы, мы отметили преобладание патологии в группе детей, подвергшихся ОНТГ, по сравнению с группой новорожденных, не получавших данную терапию – 10,0 и 5,2 % соответственно (табл. 6). Все паренхиматозные кровоизлияния были диагностированы у новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией при втором обследовании, проведенным после согревания (3-и сут жизни). Таким образом, геморрагии могут являться осложнением ОНТГ, связанным с гипокоагулятивным состоянием на фоне гипотермии и гипоксии, что соответствует данным Edwards AD et al. [8].

При анализе респираторной патологии, диагностированной у новорожденных в позднем неонатальном периоде, выявлено, что постнатальная пневмония развивалась чаще у детей, подвергшихся ОНТГ – 38,0 % (у 19 из 50 пациентов), чем у новорожденных без терапевтической гипотермии – 21,1 % (у 4 из 19 пациентов) ($p \leq 0{,}001$). Мы предполагаем, что данное различие можно объяснить провоспалительным эффектом ОНТГ, провоцирующим снижение резистентности макроорганизма и, как следствие, увеличение частоты инфекционных осложнений, что совпадает с данными Григорьева Е.В. и соавт. [9]. На рис. 1 представлены сроки развития постнатальных (внутрибольничных) пневмоний у детей, рожденных в условиях тяжелой перинатальной асфиксии. Как видно из графика, пик развития постнатальных пневмоний у всех обследованных новорожденных пришелся на 7-е сут жизни (при третьем обследовании) – 73,7 % пневмоний у детей первой группы и 50,0 % у пациентов второй группы. В дальнейшем наблюдается резкое снижение количества новых случаев пневмоний среди пациентов, подвергшихся ОНТГ, по сравнению с группой детей, не получавших данную терапию: 10,5 % пневмоний в 1-й группе и 25 % – во 2-й группе на 14-е сут, и только 5,3 % пневмоний в группе 1 по сравнению с 25 % – в группе 2 на 21-е сут. Данные различия свидетельствуют о том, что, хотя на фоне ОНТГ и произошло временное снижение резистентности организма, но в дальнейшем эти новорожденные лучше адаптировались к условиям окружающей среды.

Резюмируя все вышесказанное, мы выделяем в неонатальном периоде для детей, рожденных в условиях тяжелой перинатальной асфиксии и подвергшихся ОНТГ, три критических периода: 3-и сут жизни – наиболее опасное время для развития паренхиматозных кровоизлияний, 7-е сут жизни, на которые приходится пик развития внутрибольничных пневмоний, 14-е сут – период развития кистозной дегенерации паренхимы головного мозга.

Таким образом, комплексное лучевое обследование новорожденных, нуждающихся в ОНТГ, должно включать рентгенографию ОГК, УЗИ головного мозга, сердца и внутренних органов. Мы предлагаем проводить 5 этапов мониторинга:

1. Первичное ургентное обследование, проводимый до охлаждения (первые 6 часов жизни) с целью выявления возможных противопоказаний для ОНТГ, как то кровоизлияния и тяжелые пороки развития, а также с целью получения исходных данных. Этап включает весь вышеназванный комплекс лучевых обследований.
2. Второе обследование проводится после согревания младенца (3-и сут жизни), в критический для развития паренхиматозных кровоизлияний период, с целью выявления последствий асфиксии и возможных осложнений гипотермии. Этап включает весь комплекс лучевых обследований.
3. Третье обследование проводится на 7-е сут жизни (в период наиболее частого развития пневмоний) для контроля эффективности проведенной терапии и выявления возможных отсроченных осложнений. Этап включает весь комплекс лучевых обследований.
4. Четвертое обследование проводится на 14-е сут жизни новорожденных (период развития кистозной дегенерации вещества головного мозга). Этап включает УЗИ головного мозга, тогда как УЗИ внутренних органов, сердца и рентгенография ОГК проводятся по показаниям.
5. Пятое обследование проводится на 21-е сут жизни с целью контроля эффективности проводимой терапии и отслеживания динамики выявленных изменений. Этап включает УЗИ головного мозга, сердца, внутренних органов, а рентгенография ОГК проводится по показаниям.

Мы подчеркиваем важность строгого соблюдения сроков первых трех этапов мониторинга: первые 6 ч жизни (до охлаждения), 3-и сут жизни (после согревания) и 7-е сут жизни, так как своевременное выявления противопоказаний и возможных осложнений ОНТГ существенно влияет на тактику выхаживания новорожденных. Сроки четвертого и пятого этапов могут быть смещены на 1–2 дня по усмотрению лечащего врача. Частота и объём дальнейших исследований индивидуальны и определяются исходя из конкретной клинической ситуации и стандартов медицинской помощи.

Выводы

1. Лучевое обследование новорожденных, нуждающихся в проведении ОНТГ, должно включать УЗИ головного мозга, внутренних органов, сердца и рентгенографию ОГК и производиться не менее 5 раз: первые 6 ч жизни (до охлаждения), 3-и (после согревания), 7-е, 14-е и 21-е сут.

2. Наиболее эффективный нейропротективный результат, оцениваемый методом УЗИ, показывает проведение гипотермии в группе детей, имеющих на 5-й минуте жизни не менее 4 баллов по шкале Апгар.

3. У детей с оценкой жизнедеятельности по шкале Апгар на 5-й минуте жизни 3 и менее баллов сохраняется высокий риск развития тяжелых органических поражений головного мозга.

4. На фоне проведения ОНТГ возрастает вероятность развития постгипоксических паренхиматозных кровоизлияний.

5. Проведение ОНТГ снижает резистентность организма, что приводит к увеличению заболеваемости внутрибольничной пневмонией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2014 году. – М. 2015. 186 с.
2. Баранов А.А., Ильин А.Г., Конова С.Р., Антонова Е.В. Пути повышения качества и доступности медицинской помощи детям в условиях первичного звена // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 4. № 8. С. 5–8.
3. Jacobs S.E., Morley C.J., Inder T.E. et al. Infant cooling evaluation collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2011. Vol. 165. № 8. P. 692–700.
4. TOBY Protocol and Handbook. 2009. Available at: https://www.npeu.ox.ac.uk./tobyregister/docs. (accessed 25 October 2015)
5. Robertson N.J., Nakakeeto M., Hagmann C. et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9641. P. 801–803.
6. Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ishaemic encephalopathy //Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2004. Vol. 89. P. 152–155.
7. Ионов О.В. Протокол проведения лечебной гипотермии детей, родившихся в асфиксии // Неонатология. 2014. № 2. С. 43–45.
8. Edwards A.D., Brocklehurst P., Gunn A.J. et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data // BMJ. 2010. Vol. 9. P. 340–363.
9. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы // Клиническая медицина. 2014. Т. 9. С. 9–16.

Для цитирования: Воротынцева Н.С., Орлова В.В. Лучевое обследование новорожденных при общей терапевтической гипотермии // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 31–37.

DOI: 10.12737/article_5c55fc2cb98140.01495008

DOI: 10.12737/article_5c55fc2cb98140.01495008

Radiation Examination of Newborns with General Therapeutic Hypothermia

N.S. Vorotyntseva, V.V. Orlova

Kursk State Medical University, Kursk Regional Perinatal Center, Kursk, Russia. E-mail: orlova.v.v.88@mail.ru

N.S. Vorotyntseva – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; V.V. Orlova – Junior Researcher

Abstract

Purpose: Revealing the features of the parenchymal organs of newborns subjected to general non-invasive therapeutic hypothermia (GNTH) and the development of radiation monitoring for such patients.

Material and methods: Under our supervision were 69 children with a severe degree of perinatal asphyxia, born from January 2014 to April 2018 in the Kursk Regional Perinatal Center. In the first hours of life, 50 patients were initiated GNTH, expressed in a decrease in body temperature to 34 °C in the rectum. Hypothermia was not performed 19 newborns for objective reasons. All children underwent radiation examination, including ultrasound of the brain, heart and internal organs, chest x-ray.

Results and discussion: The study revealed a high neuroprotective effect (assessed by ultrasound) of general non-invasive therapeutic hypothermia, depending on the Apgar score at the 5th minute of life: 66.7 % of children had a normal ultrasound pattern of the brain with the 21st day ≥4 points and received GNTH, 50 % of children ≤ 3 points after therapeutic hypothermia and 36.8 % of newborns without GNTH ($p \leq 0.001$). The complex 5-step radiation monitoring, which included chest x-ray, ultrasound of the brain, heart and internal organs (liver, pancreas, spleen, kidneys, adrenals), revealed the features of neonatal period in children in the background GNTH: increased risk of development of parenchymal hemorrhages on the 3rd day and postnatal pneumonia on the 7th day of life.

Conclusion: A complex stage radiological examination of newborns in need of GNTH is the key to timely effective diagnosis, prevention and treatment of severe pathological conditions of the neonatal period.

Key words: *newborns, asphyxia of severe degree, general therapeutic hypothermia, radiation monitoring*

REFERENCES

1. Medico-Demographic Indicators of the Russian Federation in 2014. Moscow. 2015. 186 p. (Russian).
2. Baranov AA, Ilyin AG, Konova SR, Antonova EV. Ways to improve the quality and accessibility of medical care for children in primary care. Questions of Modern Pediatrics. 2009;4(8):5-8. (Russian).
3. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Infant Cooling Evaluation Collaboration. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(8):692-700.
4. TOBY Protocol and Handbook. 2009. Available at: https: www.npeu.ox.ac.uk./tobyregister/docs. (accessed 25 October 2015).
5. Robertson NJ, Nakakeeto M, Hagmann C, et al. Therapeutic hypothermia for birth asphyxia in low-resource settings: a pilot randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9641):801-3.
6. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ishaemic encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:152-5.
7. Ionov OV. The protocol of medical hypothermia of children born in asphyxia. Neonatology. 2014;2:43-5. (Russian).
8. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. BMJ. 2010;9:340-63.
9. Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Tikhonov NS. Therapeutic hypothermia: possibilities and prospects. Clinical Medicine. 2014; 9: 9-16. (Russian).

For citation: Vorotyntseva NS, Orlova VV. Radiation Examination of Newborns with General Therapeutic Hypothermia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):31-7. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fc2cb98140.01495008

DOI: 10.12737/article_5c55fb466d7532.24221014

К.А. Хасанова[1], И.Е. Тюрин[1], С.А. Рыжов[2], Е.В. Кижаев[1]

СНИЖЕНИЕ ДОЗОВОЙ НАГРУЗКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ДЕТЕЙ

1. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва. E-mail: kkhas.ks@gmail.com; 2. Департамент Ростехнадзора, Москва

К.А. Хасанова – аспирант; И.Е. Тюрин – зав. кафедрой, д.м.н., проф.; С.А. Рыжов – главный специалист-эксперт; Е.В. Кижаев – зав. кафедрой, д.м.н., проф.

Реферат

Цель: Оптимизация протокола компьютерной томографии при исследовании детей с лимфомой Ходжкина для снижения дозы облучения путем сокращения фаз сканирования без потери диагностической ценности метода.

Материал и методы: Был произведен анализ ретроспективных данных КТ 48 детей с впервые выявленной верифицированной лимфомой Ходжкина, выполненные на этапе первичного стадирования и после проведения первого этапа химиотерапии для оценки эффективности лечения. Все исследования выполнялись с применением болюсного контрастного усиления при сканировании на 16-срезовом компьютерном томографе в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы. В ходе анализа происходила оценка лучевой нагрузки и диагностической ценности каждой из фаз сканирования.

Результаты: Двухфазное сканирование (в нативную и венозную фазы) для первичных пациентов позволяет статически значимо сократить кумулятивную эффективную дозу (ЭД) почти в 2 раза. Проведение однофазного сканирования позволяет статистически значимо сократить ЭД в среднем в 3,8 раз как при первичном, так и при динамическом исследовании, причем использование сокращенного протокола не уменьшает диагностическую ценность КТ.

Заключение: Наибольшее количество многократно повторяющихся в динамике КТ исследований проводится детям с лимфомами. Показатели лучевой нагрузки увеличиваются в несколько раз при многофазном сканировании с контрастным усилением. Применение предложенного нами сокращенного протокола КТ не снижает качество лучевой диагностики лимфомы Ходжкина у детей и одновременно позволяет заметно уменьшает лучевую нагрузку на ребенка.

Ключевые слова: *компьютерная томография, лучевая нагрузка, дети, радиационная безопасность, лимфома Ходжкина, многофазное сканирование*

Поступила: 03.07.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

В настоящее время главным дозообразующим фактором воздействия радиации на население, имеющим существенный потенциал для снижения, является медицинское облучение в диагностических целях. В ряде стран дозы, получаемые населением от лучевой диагностики, уже заметно обогнали природный естественный радиационный фон и имеют тенденцию к дальнейшему росту [1]. Данная ситуация связана, с одной стороны, с увеличением частоты назначений диагностических процедур, с другой – с распространением высокодозных методов исследований. В сложившейся ситуации особенно остро стоит проблема избыточной лучевой нагрузки среди пациентов детского возраста [2], что связано как с высокой восприимчивостью детей к ионизирующему излучению за счет высокой пролиферативной активности организма, так и с большей ожидаемой продолжительностью жизни по сравнению со взрослыми, что создает кумулятивный эффект и увеличивает риск развития отдаленных стохастических эффектов [3]. В указанных обстоятельствах наиболее важным становится снижение дозовой нагрузки при проведении высокодозных методов исследования в случаях, предполагающих регулярное назначение исследований для контроля динамики или стадирования процесса.

Согласно общепринятым международным стандартам (клиническим рекомендациям) лечения детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ), основным диагностическим методом, применяемым для первичной оценки распространенности процесса (первичное стадирование), после завершения первого этапа химиотерапии (ХТ) и в конце лечения для контроля ответа опухоли на лечение, оценки статуса ремиссии и при подозрении на рецидив (рестадирование) является компьютерная томография [2]. В случае положительного ответа на лечение и достижения ремиссии, для подтверждения ее статуса, пациентам показано проведение контрольного КТ-исследования раз в 3 мес в течение первого года после лечения (4 исследования в год), раз в 4 мес в течение второго года (3 исследования в год), раз в 6 мес в течение третьего года и раз в год в течение последующих лет. Если же после проведения стандартных схем ХТ ремиссия не достигнута, пациенту изменяют схему лечения и после каждого проведенного блока назначают КТ с целью оценки ответа опухоли на проведенное лечение [4]. Таким образом, дети с ЛХ вынуждены проходить многократно повторяющиеся исследования. Так, в течение года ребенку может быть проведено более 10 КТ-сканирований.

В настоящее время ЛХ занимают второе место (после пациентов с нейробластомами) среди пациентов, получающих самые большие дозы облучения от проведения рентгенологических и радионуклидных методов исследований, и первое место по развитию отдаленных вторичных осложнений [5]. Суммарная годовая эффективная доза (ЭД), получаемая ребенком с лимфомой (преимущественно в первый год лечения и при рецидиве заболевания), составляет от 60 до 160 мЗв [4], что является существенным фактором риска и, в отдельных случаях, может приводить к возникновению ятрогенных радиационно-индуцированных отдаленных осложнений от проводимых рентгенологических,

радионуклидных методов обследования и агрессивной лучевой терапии [6].

К таким факторам риска для детей, успешно прошедших лечение и выздоровевших от ЛХ, следует отнести рецидивы лимфомы, вторичные злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, а также патологию дыхательной системы. Более чем у половины детей возникает хотя бы одно позднее осложнение, у 40 % – более двух, у 30 % – более трех осложнений [7]. При этом риск возникновения вторичных радиационно-индуцированных злокачественных новообразований у детей увеличивается на 30–40 % при многократном использовании КТ [2].

Дополнительно следует учитывать, что хотя наилучшая визуализация структур средостения достигается при проведении КТ с многофазным контрастным усилением (КУ), при проведении КТ с КУ может увеличиваться количество технических погрешностей и артефактов. Так, в артериальную фазу контрастирования артефакты от контрастирующего вещества в подключичных венах, в верхней и нижней полой венах затрудняют объективную оценку патологии при расположении ее в области груди [8]. Кроме того, проведение экскреторной фазы сканирования не целесообразно, если только целью исследования не является исключение или подтверждение патологии чашечно-лоханочной системы почек или мочеточников [9]. К сожалению, указанные аспекты не всегда учитываются врачами-рентгенологами при проведении КТ с КУ в повседневной практической деятельности, что приводит к увеличению лучевой нагрузки на пациентов без получения дополнительной диагностической информации.

Исходя из вышеизложенного, следует сделать вывод, что лучевая нагрузка на детей с ЛХ является значимым фактором воздействия и может влиять на прогноз отдаленных последствий, в связи с чем требуется разработать стандарты лучевой диагностики и оптимизировать протоколы компьютерной томографии для снижения дозы облучения пациента до приемлемых значений без потери диагностической информации [10].

Материал и методы

Для достижения указанной цели в ходе исследования был проведен ретроспективный анализ данных рентгеновской компьютерной томографии у 48 пациентов в возрасте до 17 лет. У всех обследованных ЛХ была верифицирована на основании результатов комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования. Всем пациентам выполнялось стандартное КТ-исследование области груди и живота, состоящее из 4 фаз: нативное сканирование до введения контрастирующего вещества, с последующей артериальной, венозной и экскреторной фазами. Для внутривенного контрастирования применяли йодсодержащее контрастное вещество ультравист, концентрация йода на 1мл – 370 мг, в расчете 1,5–2 мл/кг массы тела пациента. Использовали 16-срезовый томограф BrightSpeed Elie Select (Bright Speed 16) компании GE Healthcare (США). Согласно принятому в клинике стандартному протоколу, КТ проводили до начала лечения с целью первичного стадирования, и в ходе проводимой ХТ для оценки ответа опухоли на проводимое лечение и планирования дальнейшей тактики ведения пациента. Первичное сканирование на этапе стадирования включало в себя исследование области шеи, груди, живота и таза. На этапе оценки эффективности проведенного лечения сканировалась только область исходного поражения.

Для всех диагностических исследований проведен расчет и анализ эффективных доз и оценка диагностической ценности каждой контрастной серии. Расчет ЭД проводился по стандартной методике, изложенной в методических указаниях МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований» [25], в каждой фазе сканирования для каждого ребенка с учетом его возраста. Расчет проводился по автоматически регистрируемым показаниям произведения доза ×длина сканирования (DLP). В ходе проведения исследования аппарат находился в исправном состоянии, соответствие заявленным характеристикам компьютерно-томографического индекса CTDI и DLP было подтверждено протоколом контроля параметров, выполненного аккредитованной лабораторией.

Проведена статистическая обработка полученных результатов: выполнено сравнение медиан групп для двух повторных измерений с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Сравнение медиан групп для трех повторных измерений проводилось с помощью теста Фридмана с поправкой на множественные сравнения по Холму (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Неменьи). Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0{,}05$. Оценка мощности критерия оценивалась по критерию Макнамара для связанных выборок 9 [Connor R.J. Sample size for testing differences in proportions for the paired-sample design. Biometrics 1987. Vol. 43[1]: 207-11. P. 20]. Статистическая обработка данных выполнялась в системе статистических вычислений R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты и обсуждение

Основополагающими принципами диагностических исследований являются обоснование и оптимизация проводимых процедур [11]. Общие подходы для реализации указанных принципов на практике достаточно подробно изложены в публикациях МКРЗ и заключаются в необходимости выработки критериев принятия решения о проведении исследования (дозы должны быть соразмерны с лечебной целью) и максимально возможного снижения дозы ионизирующего излучения в каждом случае без потери диагностической информативности исследования. При этом следу-

ет иметь ввиду, что в диагностический радиологии не следует приближаться к порогам радиационно-индуцированных детерминированных эффектов (тканевых реакций), что достигается необходимой подготовкой персонала. Также следует учитывать, что при ЭД свыше 100 мЗв возможность развития детерминированных эффектов и значимый риск развития рака существенно возрастают. По этим причинам МКРЗ считает, что максимальная величина референсного уровня равна 100 мЗв при остром облучении или при облучении в течение одного года. Дозы свыше 100 мЗв будут обоснованными только в крайних обстоятельствах или в случаях, когда такого облучения нельзя избежать. Никакая другая общественная или индивидуальная польза не сможет скомпенсировать такой высокий уровень облучения [9].

Таким образом, в рамках данного исследования предложено разработать рекомендации по формированию низкодозовых протоколов КТ и критериев принятия решения для проведения КТ с КУ у детей с ЛХ.

Формирование «детских» низкодозовых КТ-протоколов осуществляется путем изменения параметров сканирования и увеличения применения алгоритмов постпроцессинга для получения максимальной диагностической информации из выполненного исследования. Важным критерием снижения лучевой нагрузки является понимание медицинским персоналом разницы между диагностическим и наилучшим качеством изображения. В ходе проведения исследования методом экспертных оценок установлено, что снижение лучевой нагрузки и, соответственно, ухудшение качества изображения на 30 % никак не влияет на результаты интерпретации полученных КТ-изображений.

Основными параметрами, влияющими на снижение дозы облучения, являются изменения параметров сканирования, в т.ч. уменьшение силы тока трубки, сокращение времени оборота трубки, увеличение питча, ограничение зоны интереса, сведение к минимуму количества фаз. В ряде исследований в качестве меры для снижения дозы предлагается снизить напряжение на трубке, что, по нашему мнению, не является эффективной мерой снижения лучевой нагрузки и может применяться в педиатрической практике лишь как дополнительная мера [12]. Также эффективными методами снижения лучевой нагрузки является применение программ автоматического контроля экспозиции, переход к алгоритмам итерационной реконструкции [13].

В случае отсутствия программы автоматического контроля экспозиции рекомендуется применять индивидуально разработанный протокол для каждого ребенка и редуцировать показатели силы тока в зависимости от массы тела пациента. Однако в условиях детских онкологических стационаров с большим потоком пациентов достаточно затруднительно настраивать параметры исследования для каждого ребенка. По этой причине для всех детей, как правило, используются одни и те же усредненные показатели силы тока и напряжения на трубке. Указанное обстоятельство является грубой ошибкой оператора и может приводить к увеличению дозы по сравнению с оптимальной на 90 % и более [14].

Помимо изменения параметров сканирования, существенного снижения эффективной дозы можно добиться путем сокращения числа фаз сканирования, если это не приводит к потере диагностической информативности метода [12].

В нашей выборке для первичных пациентов с ЛХ медианное значение получаемых ЭД (мЗв) при многофазном сканировании (в четыре фазы) составило 29,8 [24,0; 32,5]; при сканировании в нативную и венозную фазы – 15,3 [12,0; 17,3], а при использовании только венозной фазы – 7,85 [6,13; 9,0].

При проведении исследования в динамике медианное значение для 4-фазного сканирования составило 25,9 [18,0; 29,5], при сканировании только в венозную фазу – 6,9 [5,4; 8,5].

Сравнение медиан получаемых доз в 4 фазы и в одну (венозную) фазу позволило выявить, что проведение однофазного сканирования позволяет статистически значимо сократить значение получаемой ЭД в среднем в 3,8 раз как при первичном, так и при динамическом исследовании (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение медиан доз для 4-фазного и 1-фазного сканирований

Диагностический этап	4 фазы	1 фаза (венозная)	*p*
Первичное стадирование	29,8 [24,0; 32,5]	7,85 [6,13; 9,0]	< 0,0001
КТ в динамике	25,9 [18,0; 29,5]	6,9 [5,4; 8,0]	< 0,0001

Примечание: В таблице значения ЭД представлены в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось по критерию Вилкоксона

Сравнение медиан ЭД при первичном исследовании в 4 фазы (нативная, артериальная, венозная, экскреторная), две фазы (нативная и венозная фазы) и только в венозную фазу представлено в табл. 2. Двухфазное сканирование (в нативную и венозную фазы) для первичных пациентов позволяет статически значимо сократить кумулятивную ЭД почти в 2 раза.

Таблица 2

Сравнение медиан доз, получаемых первичными пациентами при 4-фазном, 2-фазном и однофазном сканировании

4 фазы	Нативная и венозная фазы	Венозная фаза	*p*
29,8 [24,0; 32,5]	15,3 [12,0; 17,3]	7,85 [6,13; 9,0]	< 0,0001

Примечание: В таблице значения представлены в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Фридмана–Неменьи с поправкой на множественные сравнения по Холму

Для оценки диагностической ценности каждой фазы нами был введен дополнительный критерий – «чувствительность фазы», характеризующий качество получаемого изображения, а именно процент изме-

ненных областей, визуализируемый без артефактов от контрастного вещества, с возможностью достоверно оценить размер, форму и структуру. Для оценки пригодности данного критерия у каждого пациента было выделено семь анатомических областей (область шеи, над/подключичная области, подмышечные области, брюшная полость, забрюшинное пространство, экстранодальная область, средостение). «Чувствительность» всех фаз сканирования сравнивалась между собой для каждой анатомической области. В сумме нами было проанализировано 336 анатомических областей (48 исследований). Как при 4-фазном сканировании, так и при сокращенном протоколе КТ было выявлено одинаковое количество анатомических областей (n = 159) с наличием изменений, подозрительных на ЛХ (внутригрудные образования, измененные лимфатические узлы, поражение паренхиматозных органов). Установлено, что «чувствительность» артериальной фазы в среднем составляет 92 %, что статистически значимо ниже (p = 0,0005), чем при проведении исследования только в венозную фазу контрастирования. «Чувствительность» венозной фазы составила более 99 %. Иными словами, для каждого пациента в венозную фазу возможно получить 99 % процентов информации о поражении, в артериальную – 92 %.

Более низкий показатель «чувствительности» артериальной фазы связан с возникновением артефактов от контрастного вещества в магистральных сосудах.

Из 48 детей с ЛХ показания для проведения многофазного сканирования были только у одного ребенка, с наличием множественных гемангиом в печени, диагностированных еще на этапе ультразвукового исследования органов брюшной полости. Наличие гемангиом никак не влияет на результаты стадирования ЛХ и на тактику ведения пациента. У 24 детей при сканировании в артериальную фазу возникали артефакты от контрастного вещества, в той или иной степени мешающие адекватной визуализации областей интереса (рис. 1). С вероятностью 99 % при проведении КТ с только одной венозной фазой контрастирования возможно визуализировать то же количество патологически измененных областей, что и при многофазном сканировании, причем как при первичном стадировании ЛХ, так и для оценки динамики (рассчитывалось с помощью мощности критерия Макнамера для выборки 48 пациентов, α = 5 %). В нашем исследовании для 47 пациентов (98 %) проведение однофазного сканирования было достаточным для решения поставленных перед исследованием задач (визуализация изменений, отличных от нормы и подозрительных на поражение лимфомой).

Клинический случай. Ребенок 10 лет. Лимфома Ходжкина, III стадия, поражение верхнего средостения, над- и подключичных лимфатических узлов с двух сторон, см. рис. 1.

а) Многосрезовая КТ органов грудной клетки с контрастным усилением, аксиальный срез, артериальная фаза. Отмечается наличие артефакта от контрастного вещества в подключичной вене, затрудняющего достоверную оценку размеров, формы, структуры и характера накопления контрастного препарата внутригрудной опухолью.

б) Многосрезовая КТ органов грудной клетки с контрастным усилением, аксиальный срез, венозная фаза. Отсутствие артефакта от контраста в подключичной вене дает возможность достоверно оценить размеры образования и его структуру.

Ниже представлены диаграммы сравнения эффективных доз при проведении первичного КТ-исследования (в 4, 2 и 1 фазы сканирования) и при динамическом КТ исследовании (в 4 и 1 фазы), по которым зафиксированы статистически значимые различия (рис. 2, 3).

Таким образом, с достоверностью 95 % можно утверждать, что сокращение протокола сканирования статистически значимо снижает ЭД как при первичном КТ-исследовании, так и при проведении сканирования в динамике.

Из протокола КТ для первичных пациентов нами предлагается исключать артериальную фазу сканирования в связи с отсутствием ее диагностической значимости и возникновения артефактов от высоко-кон-

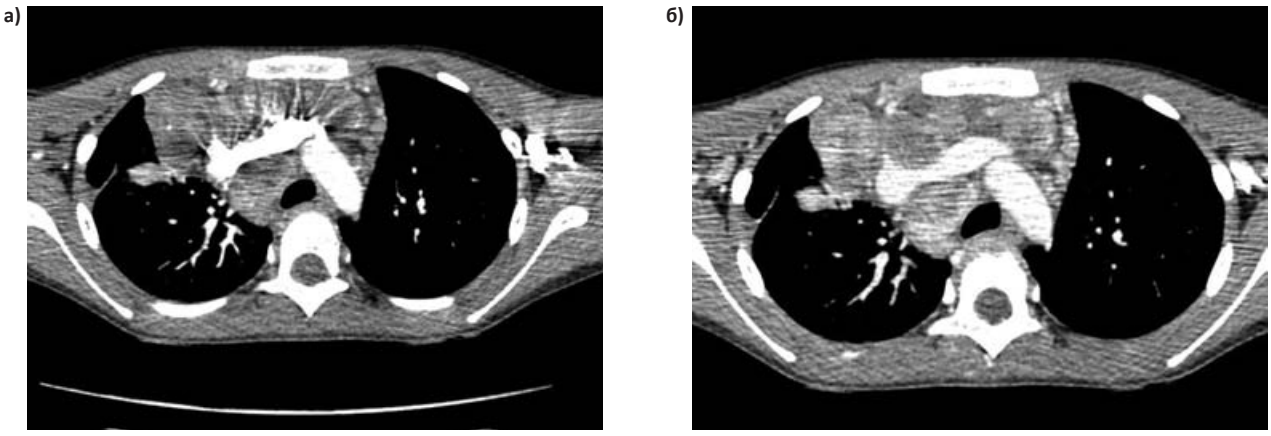

Рис. 1. Ребенок 10 лет. Лимфома Ходжкина, III стадия, поражение верхнего средостения, над- и подключичных лимфатических узлов с двух сторон

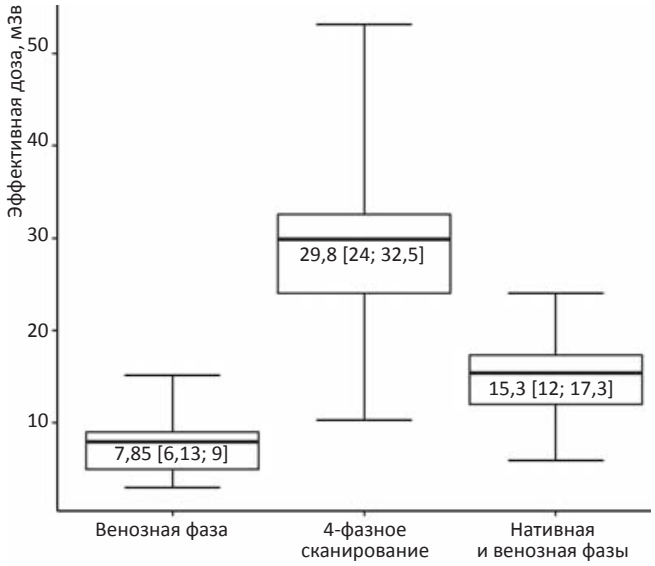

Рис. 2. Сравнение эффективных доз при проведении первичного КТ-исследования, для которых зафиксированы статистически значимые различия

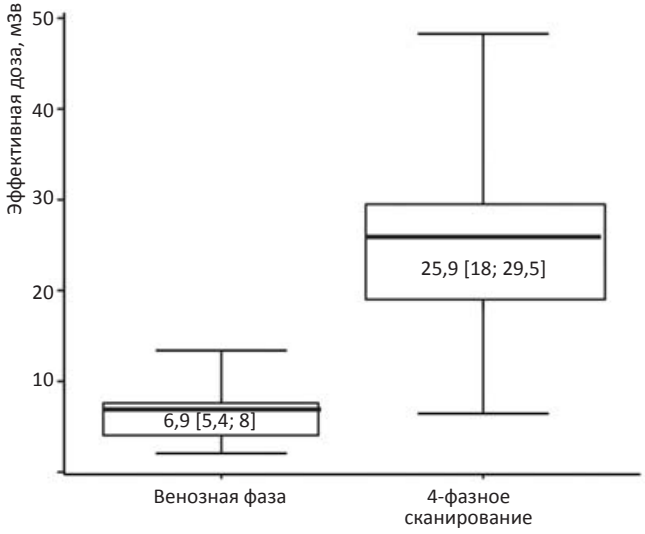

Рис. 3. Сравнение эффективных доз при проведении динамического КТ-исследования, для которых зафиксированы статистически значимые различия

центрированного вещества в подключичных и полых венах, затрудняющих адекватную оценку внутригрудного поражения лимфомой.

Для протокола повторной КТ (на этапе оценки ответа опухоли на лечение) предлагается проведение только венозной фазы контрастирования, минуя бесконтрастную и артериальную фазы, так как согласно принципам ALARA (As Low As Reasonably Achievable) в подавляющем большинстве случаев использование более низких доз и сокращенных протоколов в динамическом исследовании вполне достаточно для адекватной оценки анатомических структур и патологических изменений, выявленных при первичном обследовании [15].

Проведение экскреторной фазы КТ-сканирования нецелесообразно как при первичном, так и при повторном исследовании ввиду того, что сканирование в выделительную фазу имеет диагностическую ценность лишь в выявлении патологии почек, чашечно-лоханочной системы и мочеточников, что, как правило, не является целью исследования у детей с ЛХ.

Согласно данным литературы, не существует каких-либо противоречий во мнениях относительно целесообразности применения сокращенных протоколов сканирования при проведении КТ у детей. Современные тенденции обеспечения радиационной безопасности у детей при проведении КТ диктуют выполнение сканирования только в одну фазу контрастного усиления – артериальную или венозную. Необходимость проведения сканирования в две фазы (с оценкой нативных изображений) у первичных пациентов остается предметом дискуссии. По мнению ряда авторов, трехфазное сканирование оправдано у пациентов с новообразованиями в печени неясной этиологии [12, 15].

Существует большое количество работ, в ходе которых оценивалась диагностическая точность метода КТ в зависимости от выбранного протокола сканирования. В частности, показано, что чувствительность и специфичность КТ в выявлении со́лидных опухолей при однофазном сканировании не снижаются [15]. Разработанные в [15] протоколы включали в себя проведение КТ в одну фазу контрастного усиления для пациентов с верифицированной патологией – всем детям проводилось исследование только в одну порто-венозную фазу с задержкой до 60 с после введения болюса. Исключением были пациенты, направленные для проведения КТ-ангиографии, которым сканирование выполнялось с задержкой в 15–20 с – артериальная фаза контрастного усиления [15]. Под вопросом остается необходимость проведения многофазного сканирования для пациентов с подозрением на новообразования печени. Согласно ряду авторов, детям с верифицированной гепатобластомой на этапе первичного стадирования достаточно сканирования в единственную порто-венозную фазу (с задержкой сканирования 60 с) [12]. Тем не менее, при недоказанном генезе образования большинство авторов придерживаются протокола сканирования в три фазы – нативной, артериальной и порто-венозной [10, 15].

Лимфомы и лейкозы относятся к группе патологических состояний, для стадирования которых достаточно выполнения сканирования только в венозную фазу. Артериальная фаза контрастирования не должна выполняться в связи с техническими сложностями при проведении исследования в виде появления артефактов от контрастирующего вещества в сосудах у более чем одной трети обследуемых детей [14]. Для венозной фазы характерна наилучшая визуальная дифференцировка тканей средостения и лимфатических узлов лю-

бых областей, однородность и наиболее яркое усиление паренхиматозных органов.

По данным литературы, в отношении взрослых пациентов с ЛХ установлено, что использование низкодозовых протоколов КТ за счет сокращения числа фаз сканирования – до двух при первичном стадировании и одной для оценки динамики, позволяет уменьшить дозовую нагрузку в среднем на 49 % без потери диагностической точности метода [16].

Заключение

Применение современных методов диагностики ЛХ с использованием ионизирующего излучения приводит к повышению дозовых нагрузок на пациента. За последнее десятилетие отмечена четкая тенденция роста суммарной лучевой нагрузки [2]. Относительно высокая лучевая нагрузка при проведении рентгенологических исследования у детей с ЛХ остается актуальной проблемой, так как риск развития вторичных осложнений для пациентов этого возраста гораздо выше, чем для взрослых. Это является одной из причин сохранения более высоких, чем у взрослых, показателей смертности от вторичных онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой патологии у детей [3].

В педиатрической практике пациенты с лимфомами, согласно международным стандартам лечения (клиническим рекомендациям), подвергаются многократным КТ-исследованиям, как правило, нескольких анатомических зон на различных этапах лечения [4].

Предлагаемый нами редуцированный низкодозовый протокол КТ как для первичного стадирования ЛХ, так и для КТ-исследований в динамике позволяет достоверно снизить лучевую нагрузку на детей с ЛХ без потери диагностической информативности.

Основой разработанного протокола является проведение КТ на этапе первичного стадирования в нативную и венозную фазы сканирования с исключением артериальной и экскреторной фаз контрастирования. Согласно принципам ALARA, на этапе контроля ответа опухоли на лечение нами предлагается проведение сканирования только в одну фазу – венозную, при исключении нативной, артериальной и экскреторной фаз.

Проведенное исследование показало, что оптимизированные протоколы КТ с вероятностью 99 % не влияют на выявление областей, подозрительных на наличие патологических изменений при ЛХ, причем как при первичном исследовании, так и при исследовании в динамике на фоне лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berrington De Gonzalex A., Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries // Lancet. 2004. Vol. 363. P. 345–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15433-0.
2. Krille L., Zeeb H., Jahnen A. et al. Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal // Radiat. Environ. Biophys. 2012. Vol. 51. P. 103–111. DOI: 10.1007/s00411-012-0405-1.
3. Voss S.D., Chen L., Constine L.S. et al. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's Lymphoma: a report from the children's oncology group // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. P. 2635–2640. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.7841.
4. Ansell M.S., Stephen M., Hodgkin lymphoma-diagnosis and treatment // Mayo Clinic Proc. 2015. Vol. 90. № 11. P. 1574–1583. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.07.005.
5. Thomas K.E., Wang B. Age-specific effective doses for pediatric MSCT examinations at a large children's hospital using DLP conversion coefficients: a simple estimation method // Pediatr. Radiol. 2008. Vol. 38. P. 645–656. DOI: 10.1007/s00247-008-0794-0.
6. Vock P. CT radiation exposure in children: Consequences of the American discussion for Europe // Radiologe. 2002. Vol. 42. P. 697–702. DOI: 10.1007/s00117-002-0812-4.
7. Strauss K.J., Goske M.J., Kaste S.C. et al. Image gently: ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients // Amer. J. Roentgenol. 2010. Vol. 194. № 4. P. 868–873. DOI: 10.2214/AJR.09.4091.
8. Chan M.G., Cassidy F.H., Andre M.P. Imaging in routine CT examinations of the abdomen and pelvis: Is it worth the additional cost of radiation and time? // Amer. J. Roentgenol. 2014. Vol. 202. P. 329–335. DOI: 10.2214/AJR.12.10468
9. Yoshida K., Krille L., Dreger S. et al. Pediatric computed tomography practice in Japanese university hospitals from 2008–2010: did it differ from German practice? // J. Radiat. Res. 2016. P. 1–7. DOI: https://doi.org/10.1093/jrr/rrw074
10. Методические указания МУ 2.6.1.2944-11. Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований. – М.: Роспотребнадзор. 2011.
11. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 26.04.2010 № 40 (ред. от 16.09.2013) «Об утверждении СП 2.6.1.2612-10 "Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности" (ОСПОРБ-99/2010)
12. Yu T., Gao J., Liu Z.M. et al. Contrast dose and radiation dose reduction in abdominal enhanced computerized tomography scans with single-phase dual-energy spectral computerized tomography mode for children with solid tumors // Chin. Med. J. 2017. Vol. 130. № 7. P. 823–831. DOI: 10.4103/0366-6999.202731.
13. Синицин В.Е., Глазкова М.А., Мершина Е.А., Архипова И.М. Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении МСКТ коронарографии: использование адаптивной статистической итеративной реконструкции // Ангиология и сосудистая хирургия // 2012. Т. 18. № 3. С. 44–48.
14. Блинов А.Б., Блинов Н.Н. Лучевые нагрузки при рентгеновской компьютерной томографии // Мед. техника. 2010. № 5 (263). С. 23–25.
15. McCollough C.H., Primak A.N., Braun N. et al. Strategies for reducing radiation dose in CT // Radiol. Clin. North Amer. 2009. Vol. 47. № 1. P. 27–40. DOI: 10.1016/j.rcl.2008.10.006
16. Гомболевский В.А., Котляров П.М., Даценко П.В., Нуднов Н.В. Низкодозовый протокол компьютерной томографии при лимфоме Ходжкина // Вестник РНЦРР МЗ РФ. 2013. № 13. http://vestnik.rnc rr.ru/vestnik/v13/pape rs/gombolevskii_v13.html дата обращения: 09/04/18

Для цитирования: Хасанова К.А., Тюрин И.Е., Рыжов С.А., Кижаев Е.В. Снижение дозовой нагрузки при проведении компьютерной томографии у детей // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 38–44.

DOI: 10.12737/article_5c55fb466d7532.24221014

DOI: 10.12737/article_5c55fb466d7532.24221014

Radiation Dose Reduction in Pediatric Computed Tomography

K.A. Khasanova[1], I.E. Tyurin[1], S.A. Ryzhov[2], E.V. Kizhayev[1]

1. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. E-mail: kkhas.ks@gmail.com;
2. Department of the Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

K.A. Khasanova – Post-Graduate Student; I.E. Tyurin – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; S.A. Ryzhov – Chief Expert; E.V. Kizhayev – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.

Abstract

Purpose: To optimize the computed tomography protocol in pediatric Hodgkin lymphoma for radiation dose reduction by reducing the scanning phases.

Material and methods: A retrospective CT scan analysis of 48 children with newly diagnosed, verified Hodgkin's lymphoma was performed at the primary staging and after the first chemotherapy. All studies were performed with contrast enhancement, scanning on a 16-slice computed tomography in the precontrast, arterial, venous and delayed phases. The radiation dose and the diagnostic value of each phase were assessed.

Results: Two-phase scanning (in the native and venous phases) for primary patients allows significantly reduce the cumulative effective dose (ED) almost in twofold. Conducting single-phase scanning can significantly reduce the received ED by 3.8 times in both the primary and dynamic studies. Using the abbreviated protocol does not reduce the diagnostic value of CT.

Conclusion: The greatest number of repeated CT examination is carried out in children with lymphomas. The radiation dose increases several times in multiphase scanning. New CT protocols reduces the radiation dose on children with Hodgkin lymphoma.

Key words: *computed tomography, radiation dose, children, radiation safety, Hodgkin's lymphoma, multiphase scanning*

REFERENCES

1. Berrington De Gonzalex A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. Lancet. 2004;363:345-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15433-0.
2. Krille L, Zeeb H, Jahnen A, et al. Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. Radiation and Enviromental Biophysics. 2012;51:103-1. DOI: 10.1007/s00411-012-0405-1.
3. Voss SD, Chen L, Constine LS, et al. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's lymphoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012;30:2635-40. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.7841
4. Ansell MS, Stephen M. Hodgkin lymphoma-diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc. 2015;90(11):1574-83. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.07.005
5. Thomas KE, Wang B. Age-specific effective doses for pediatric MSCT examinations at a large children's hospital using DLP conversion coefficients: a simple estimation method. Pediatr Radiol. 2008;38:645-656. DOI: 10.1007/s00247-008-0794-0
6. Vock P. CT radiation exposure in children: Consequences of the American discussion for Europe. Radiologe. 2002;42:697-702. DOI: 10.1007/s00117-002-0812-4
7. Strauss KJ, Goske MJ, Kaste SC, et al. Image gently: ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients. Amer J Roentgenol 2010;194(4):868-73. DOI: 10.2214/AJR.09.4091
8. Chan MG, Cassidy FH, Andre MP. Imaging in routine CT examinations of the abdomen and pelvis: Is it worth the additional cost of radiation and time? Amer J Roentgenol 2014;202:329-335. DOI: 10.2214/AJR.12.10468
9. Yoshida K, Krille L, Dreger S, et al. Pediatric computed tomography practice in Japanese university hospitals from 2008-2010: did it differ from German practice? // J Radiat Res. 2016; P. 1-7. DOI: https://doi.org/10.1093/jrr/rrw074
10. Methodological instructive regulations 2.6.1.2944-11. Control of effective radiation doses of patients during medical X-ray studies; – Rospotrebnadzor, 2011 http://docs.cntd.ru/document/1200092857. (Russian).
11. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 40 dated April 26, 2010 (Edited on September 16, 2013) "On approval of SP 2.6.1.2612-10 Basic Sanitary Rules for Ensuring Radiation Safety (OSPORB-99/2010)". (Russian).
12. Yu T, Gao J, Liu ZM, et al. Contrast dose and radiation dose reduction in abdominal enhanced computerized tomography scans with single-phase dual-energy spectral computerized tomography mode for children with solid tumors. Chinese Medical Journal. 2017;130(7):823-31. DOI: 10.4103/0366-6999.202731.
13. Sinitsyn VE, Glazkova MA, Mershina EA, Arhipova IM. Possibilities of decreasing radiation doses during MSRT coronarography: using adaptive statistic iterative reconstruction. Angiology and Vascular Surgery. 2012;18(3):44-8. (Russian).
14. Blinov AB, Blinov NN. Radiation doses in X-ray computed tomography. Medical technology. 2010;5(263):23-5. http://mtjournal.ru/upload/iblock/7bb/7bbc77c447bf48351d3a79bbe44bdd06.pdf
15. McCollough CH, Primak AN, Braun N, et al. Strategies for reducing radiation dose in CT. Radiologic Clinics of North America, 2009;47(1):27-40. DOI: 10.1016/j.rcl.2008.10.006
16. Gombolevskii VA, Kotlyarov PM, Dacenko PV, Nudnov NV. Low dose CT protocol in Hodgkin's lymphoma. RNCCR RF 2013;(13) (Russian). http://vestnik.rnc rr.ru/vestnik/v13/papers/gombolevskii_v13.html.

For citation: Khasanova KA, Tyurin IE, Ryzhov SA, Kizhayev EV. Radiation Dose Reduction in Pediatric Computed Tomography. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):38-44. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb466d7532.24221014

DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494

Е.С. Сухих[1,2], Л.Г. Сухих[2], О.Ю. Аникеева[3], П.В. Ижевский[4], И.Н. Шейно[4]

ДОЗИМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

1. Томский областной онкологический диспансер, Томск. E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com;
2. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск;
3. Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва;
4. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва

Е.С. Сухих – начальник отдела, к.ф.-м.н.; Л.Г. Сухих – директор, д.ф.-м.н.; О.Ю. Аникеева – зав. отделением, д.м.н., член Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), член Европейской ассоциации радиационных онкологов (ESTRO); П.В. Ижевский – в.н.с., к.м.н., доцент; И.Н. Шейно – зав. лаб., к.ф.-м.н.

Реферат

Цель: Провести дозиметрическое исследование возможности замены традиционной методики сочетанной лучевой терапии, используемой для лечения рака шейки матки, на комбинации трех различных методик дистанционного облучения при сохранении величины разовой однократной дозы и количества фракций.

Материал и методы: Проанализированы ретроспективные данные 11 больных раком шейки матки (РШМ) (стадии $T_{2b}N_xM_0$ и $T_3N_xM_0$), которые получили курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ). В качестве опорной использовалась известная комбинация методик облучения: 3D конформная ЛТ и внутриполостная ЛТ (3D-CRT+ВЛТ). В качестве альтернатив рассматривались комбинации только дистанционного облучения: конвенциального ^{60}Co+VMAT, 3D-CRT+VMAT и VMAT+VMAT. Рассчитывались следующие режимы фракционирования СЛТ: дистанционная ЛТ первого этапа – СОД 50 Гр при РОД 2 Гр (25 фракций), ВЛТ или ДЛТ второго этапа – СОД 28 Гр при РОД 7 Гр (4 фракции). Суммарная доза курса СЛТ составляла 89,7 Гр EQD_2. Дозиметрическое планирование ДЛТ по методике конвенциальной ЛТ и 3D-CRT проводилось в системе дозиметрического планирования XIO. Дозиметрическое планирование ДЛТ первого этапа и ДЛТ второго этапа по методике VMAT проводилось в системе дозиметрического планирования Monaco. ВЛТ второго этапа планировалась с использованием системы дозиметрического планирования HDRplus для аппарата Multisource HDR с источником ^{60}Co.

Результаты: Покрытие клинического объёма опухоли при использовании ВЛТ, в среднем, составляло 95 % предписанной дозы на 91,8 % объёма, 110 % дозы – 75,7 % объёма. При использовании ^{60}Co+VMAT покрытие составляло 95 % дозы на 97,1 % объёма и 110 % дозы – на 2,1 % объёма. 3D-CRT+VMAT обеспечивает уровень покрытия 95 % дозы на 98 % объёма и 110 % дозы – на 2,6 % объёма. Использование комбинации VMAT+VMAT позволяет достичь среднего покрытия мишени 98 % дозы на 97 % объёма, 110 % дозы – на 8,8 % объёма. Максимальная доза, приходящаяся на объём критических органов 2 см^3, не превышала толерантных уровней ни для мочевого пузыря, ни для прямой кишки.

Заключение: В настоящее время существует возможность замены второго этапа СЛТ РШМ на ДЛТ по методике VMAT. Применение методики VMAT позволяет повысить равномерность покрытия облучаемого объёма по сравнению с традиционной ВЛТ. При использовании VMAT облучение критических органов не превышает толерантных уровней.

Ключевые слова: *сочетанная лучевая терапия, внутриполостное облучение, дистанционное облучение, рак шейки матки, дозиметрическая оценка*

Поступила: 10.07.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

При лечении рака шейки матки (РШМ) основными методами лечения являются хирургические операции, химиотерапия и лучевая терапия (ЛТ), которые могут применяться как отдельно, так и комбинированно [1]. Если используется только ЛТ в два последовательных этапа облучения с различной техникой доставки дозы, т.е. дистанционным (ДЛТ) и внутриполостным (ВЛТ) способами, то тогда такой метод лечения называют сочетанной лучевой терапией (СЛТ) [1, 2]. На первом этапе при СЛТ облучается клинический объём опухоли и регионарные лимфоузлы в суммарных дозах до 44–50 Гр (СОД) в зависимости от распространённости процесса при разовой однократной дозе 2 Гр (РОД). На втором этапе СЛТ клинический объём опухоли облучается в режиме эскалации дозы за фракцию в диапазоне 6–7,5 Гр с суммарной дозой от 28 Гр до 30 Гр, при стремлении достижения суммарной изоэффективной дозы EQD_2 за курс СЛТ 90 Гр на клинический объём опухоли [2–4].

С точки зрения технологий доставки дозы, первый этап СЛТ осуществляется с помощью дистанционной фотонной ЛТ (ДЛТ) по одной из методик: конвенциальное облучение, 3D конформная ЛТ (3D-CRT), либо методики с модуляцией интенсивности излучения (IMRT и VMAT) [5]. Источниками фотонного излучения являются дистанционные гамма-аппараты с источниками ^{60}Co с энергий 1,25 МэВ и электронные ускорители с разностью потенциалов 6 и 10 МВ. Поскольку при использовании конвенциального облучения с помощью гамма-аппаратов существуют сложности по созданию конформного поля облучения, которое позволяет снизить дозовые нагрузки на критические органы и, следовательно, повысить однородность покрытия дозой объема мишени, данная методика в настоящее время перестает быть востребованной, хотя с точки зрения эксплуатации и технического облуживания гамма-аппараты более просты и удобны по сравнению с линейными ускорителями электронов.

Второй этап СЛТ в подавляющем большинстве случаев реализуется с использованием внутриполостной лучевой терапии (ВЛТ) на основе гамма-излучающих радионуклидов ^{60}Co, ^{192}Ir (энергия фотонов 0,41–0,62 МэВ) [2–4]. Выбор ВЛТ обусловлен возможностью доставки высокой РОД в клинической объём опухоли при относительно низкой дозовой нагрузке на критические органы (мочевой пузырь и прямую

кишку). Большинство радиотерапевтических отделений в России оснащено оборудованием, позволяющим проводить СЛТ именно в таком режиме. Однако ВЛТ имеет ряд существенных недостатков по сравнению с ДЛТ, главным из которых является существенная неоднородность дозового покрытия клинического объёма мишени, в который доставляется от 90 % до 300 % предписанной дозы. ВЛТ также является менее комфортной процедурой для пациенток, поскольку они испытывают болезненные ощущения при введении имплантатов в полость матки, что требует применения анестезии.

При дозиметрическом планировании ВЛТ необходимо проводить топографическую подготовку на рентгеновском или магнитно-резонансном компьютерном томографе (КТ/МРТ) с введенными имплантатами с последующей тугой тампонадой влагалища, для исключения их возможного смещения внутри тела пациентки при её транспортировке на лечебный стол [6]. Оптимизация дозного распределения при ВЛТ может регулироваться только введением секторальных блоков в аппликатор типа Флетчера (насадка с внутриматочным эндостатом) или дополнительных игл для внутритканевой имплантации, что является еще более сложной и требующей анестезиологического обеспечения процедуры. С другой стороны, при ВЛТ не требуется дополнительный отступ от клинического объема опухоли (CTV) для учета неточности укладки от фракции к фракции, т.е. создания планируемого объема мишени (PTV), что является обязательным при ДЛТ. Это объясняется тем, что облучение происходит изнутри, а не снаружи, и в случае движения органа с введенным имплантатом, имплантат будет двигаться вместе с органом [2–4, 6].

Развитие технологий ДЛТ привело к появлению и широкому внедрению в практику методик доставки дозы с поперечной (IMRT) либо с объёмной (VMAT) модуляцией интенсивности излучения, которые позволяют доставлять в мишень разовые дозы до 7 Гр без превышения толерантных уровней для критических органов. Методика VMAT с крупнодозовыми фракциями широко используется, например, при лечении карцином предстательной железы [7–8]. В мировой практике первые работы, посвященные исследованию возможности замены ВЛТ на ДЛТ на втором этапе СЛТ на основе методик IMRT и VMAT в режиме гипофракционирования для пациенток, которым проведение ВЛТ невозможно, были начаты в 2012 г. [9].

Целью работы является проведение дозиметрической оценки возможной замены традиционной сочетанной лучевой терапии (3D-CRT+ВЛТ) на комбинации ^{60}Co+VMAT, 3D-CRT+VMAT и VMAT+VMAT при сохранении величины РОД и количества фракций. Для этого проведено сравнение лучевых нагрузок на объёмы опухоли и критических органов при использовании различных комбинаций облучения первого и второго этапов, а именно 3D-CRT+ВЛТ, конвенциальной ЛТ ^{60}Co+VMAT, 3D-CRT+VMAT и VMAT+VMAT.

Материал и методы

В рамках данного исследования рассмотрены данные ретроспективного дозиметрического планирования 11 пациенток с диагнозом РШМ (стадии $T_{2b}N_xM_0$ и $T_3N_xM_0$), получивших курс СЛТ в режиме 3D-CRT+ВЛТ или конвенциальной ЛТ ^{60}Co+ВЛТ. СЛТ рассчитывалась для следующего режима фракционирования: первый этап – ДЛТ с СОД 50 Гр и РОД 2 Гр (25 фракций), второй этап – ДЛТ или ВЛТ с СОД 28 Гр при РОД 7 Гр (4 фракции), что позволяет получить суммарную биологически эффективную дозу BED = 107,6 Гр и дозу EQD_2 = 89,7 Гр [2–4].

Планирование ДЛТ по методике конвенциальной ЛТ с ^{60}Co и 3D-CRT проводилось в системе дозиметрического планирования XIO (версия 5.1), компании Elekta для гамма-аппарата Theratron Equinox 100 (^{60}Co) и для линейного ускорителя Elekta Synergy с тормозным излучением 10 МВ соответственно. Дозиметрическое планирование ДЛТ первого этапа и ДЛТ второго этапа по методике VMAT проводилось в системе дозиметрического планирования Monaco компании Elekta (версия 5.10.04) для линейного ускорителя Elekta Synergy на 10 МВ. ВЛТ второго этапа планировалась с использованием системы дозиметрического планирования HDRplus (версия 3.4) для аппарата Multisource HDR источником ^{60}Co (Bebig, Германия).

Все дозиметрические планы как для ДЛТ, так и для ВЛТ создавались на основе КТ-снимков, полученных при топометрической подготовке пациенток на спиральном рентгеновском компьютерном томографе Toshiba Aquilion (Toshiba, Япония) с шагом сканирования 3 мм в положении лежа на спине. При ВЛТ сканирование на КТ проходило уже с установленными интрастатом типа «Манчестер КТ-совместимый» (жесткий прямой центральный внутриматочный эндостат и два жестких боковых внутриматочных эндостата с овоидами). Подготовка критических органов для ДЛТ и ВЛТ проводилась в соответствии с международными рекомендациями [2–4].

На основе данных КТ-сканирования для каждой из пациенток выделялись следующие контуры:

1. Для ДЛТ: CTV_{tumor} (клинический объём облучения, включающий в себя опухоль с дополнительным отступом, учитывающий субклиническое распространение), CTV_{lymph} (клинический объём облучения, включающий в себя регионарные лимфоузлы), PTV (планируемый объём облучения, объединяющий CTV_{tumor}, CTV_{lymph}, плюс дополнительный отступ 1 см к каждому контуру для учёта возможного смещения внутренних органов) [3–5], bladder (мочевой пузырь) и rectum (прямая кишка).

2. Для ВЛТ: CTV_{tumor} (с включением объёма аппликатора) [2–4, 6], bladder (мочевой пузырь), rectum (прямая кишка).

Дозиметрическое планирование конвенциальной ЛТ с ^{60}Co и 3D-CRT проводилось с использованием алгоритма расчёта Superposition на базе модифицированного четырёхпольного облучения. Для конвенциальной ЛТ модификация заключалась в том, что боковые облучения справа и слева дополнялись методикой облучения «поле в поле» и расставлением весовых дозовых нагрузок для улучшения уровня покрытия мишени. Для 3D-CRT модификация заключалась в том, что верхнее и нижнее поля делились на подполя с разворотами на углы гантри на 340° и 20° для того, чтобы снизить лучевую нагрузку на критические органы при сохранении приемлемого уровня покрытия мишени. Дозиметрическое планирование облучения по методике VMAT проводилось на основе алгоритмов Монте-Карло. Как для первого, так и для второго этапа доставка дозы реализовывалась с использованием трёх полных арок. При расчёте шаг сетки составлял 0,3 см, минимальная ширина сегмента составляла 1 см, неопределенность всего расчёта 0,8 %.

Созданные дозиметрические планы оценивались по кумулятивным гистограммам доза–объём (ГДО) на объём CTV_{tumor} и критические органы. Все ГДО рассчитывались для дозы EQD_2 в предположении, что α/β = 10 Гр для опухоли [10], α/β = 8 Гр для мочевого пузыря и α/β = 3,9 Гр для прямой кишки [11]. Толерантные уровни для критических органов при ДЛТ были взяты из протоколов QUANTEC [13,14] и RTOG 0415 [15] (доля объёма опухоли, облучаемая указанной дозой EQD_2), а при сочетанной терапии – из [2–4] (суммарная доза EQD_2, приходящаяся на 2 $см^3$ критического органа). Толерантные уровни для поздних повреждений второй и третьей степени перечислены в табл. 1.

Данные в табл. 1 представлены в виде V_x < y %, что означает, что объём органа, равный **y** % полного объёма, не должен получить дозу больше **x** Гр EQD_2. При

Таблица 1

Толерантные уровни критических органов по протоколам QUANTEC [12–13] и RTOG 0415 [14] и ряду протоколов GYN GES ESTRO и другим международным данным из известных клиник мира для гинекологического рака [15]

Орган	QUANTEC [12–13]	RTOG 0415 [14]	ДЛТ+ВЛТ
Прямая кишка	V_{50} < 50 % V_{60} < 35 % V_{65} < 25 % V_{70} < 20 % V_{75} < 15 %	V_{59} < 50 % V_{64} < 35 % V_{69} < 25 % V_{74} < 15 %	$D_{2см^3}$ < 75 Гр [3, 15] $D_{2см^3}$< 70 Гр [2, 4]
Мочевой пузырь	V_{65} < 50 % V_{70} < 35 % V_{75} < 25 % V_{80} < 15 %	V_{64} < 50 % V_{69} < 35 % V_{74} < 25 % V_{79} < 15 %	$D_{2см^3}$ < 90 Гр [2–4, 15]

превышении каждого из указанных уровней для мочевого пузыря возможны поздние лучевые реакции третьей степени. При превышении уровней для прямой кишки возможны поздние лучевые реакции второй степени с частотой повреждений менее 15 % и третьей степени с частотой менее 10 % [12, 13]. Данные, приведённые в табл. 1 для ДЛТ, взяты из статистики лучевых осложнений, полученных при лечении карцином предстательной железы. Это вызвано тем, что ДЛТ широко применяется для лечения данного заболевания, в то время как данные по ДЛТ при лечении РШМ отсутствуют из-за крайне редкого использования ДЛТ для второго этапа СЛТ.

При планировании сочетанной ЛТ в формате ДЛТ+ВЛТ дополнительно встаёт вопрос о сложении ГДО от первого этапа ДЛТ и ГДО от второго этапа ВЛТ, рассчитанных разными системами планирования, полностью не совместимыми между собой. Поэтому для оценки облучения ДЛТ+ВЛТ предполагалось, что клинический объём опухоли облучается равномерно предписанной дозой ДЛТ 50 Гр, к которой прибавлялась доза ВЛТ [2–4]. Повреждение критических органов оценивалось по критерию суммарной дозы облучения EQD_2 для объёма 2 $см^3$ от курсов ДЛТ и ВЛТ, так как суммирование ГДО для критических органов неправомерно, в том числе и из-за того, что форма органов изменяется при введении имплантатов [2–4, 15]. Для сочетанной терапии в формате ДЛТ+VMAT проводилось суммирование интегральных ГДО от курса ДЛТ и VMAT, при котором суммировалась доза EQD_2 для одинаковых долей объёма CTV_{tumor} или критических органов.

Статистические результаты оценки дозиметрических планов проводились по среднему значению, полученному для выборки данных 11 пациенток, и доверительному интервалу, полученному с надёжностью γ = 95% [16]:

$$P\left(\bar{X} - t_{1-\frac{0.05}{2,10}}\frac{S}{\sqrt{11}} < a < \bar{X} + t_{1-\frac{0.05}{2,10}}\frac{S}{\sqrt{11}}\right) = \gamma \quad (1)$$

где P – вероятность, $\bar{X}$ – среднее значение, полученное из выборки, $t_{1-\frac{0.05}{2,10}}$ – квантиль распределения Стьюдента для заданной надежности и 10 степеней свободы, S – стандартное отклонение распределения, α – неизвестное истинное математическое ожидание.

Математическая обработка кумулятивных ГДО выполнялась с помощью кода в среде Wolfram Mathematica [17].

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены средние уровни покрытия планируемого объёма облучения (PTV) для всех пациенток при использовании различных методик доставки дозы первого этапа СЛТ.

Из табл. 2 можно видеть, что, как и ожидалось, использование более сложной и высокоградиентной методики доставки дозы (VMAT) приводит к повы-

Таблица 2

Уровни покрытия PTV для первого этапа СЛТ при использовании различных методик доставки дозы

Доза, %	^{60}Co, объём %	3D-CRT, объём %	VMAT, объём %
90	97,9 [96,9–99,0]	99,2 [99,0–99,4]	98,8 [98,4–99,2]
95	89,0 [85,6–92,3]	95,7 [95,2–96,2]	97,0 [96,1–97,9]
98	72,7 [64,0–81,4]	87,2 [85,3–89,0]	93,5 [91,5–95,5]
99	62,1 [50,8–73,4]	81,5 [78,5–84,4]	90,4 [87,0–93,7]
100	47,9 [34,8–60,9]	71,8 [66,5–77,1]	84,5 [78,9–90,1]
110	0 [0–0]	0 [0–0]	1,5 [0–4,4]

шению равномерности облучения опухоли и регионарных подвздошных лимфоузлов. Методика VMAT позволяет выйти на уровень доставки 95 % от предписанной дозы в 97 % объёма облучения, что можно считать очень хорошим показателем равномерности покрытия. Следует, однако, отметить, что даже использование конвенциальной ЛТ ^{60}Co на гамма-аппарате позволяет уверенно превзойти уровень доставки 90 % предписанной дозы в 90 % объёма облучения, обеспечивая даже уровень 90 %-й дозы в 97,9 % объёма. При этом для 95 % предписанной дозы средний облучаемый объём составляет 89 %, что также следует признать хорошим результатом для методики конвенциальной ЛТ с ^{60}Co.

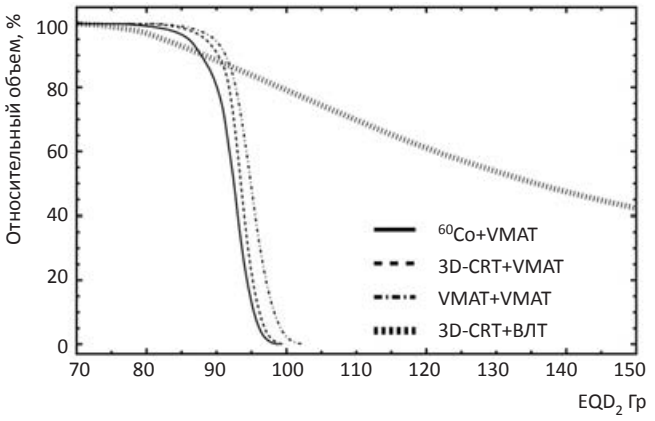

Рис. 1. Кумулятивная ГДО для объёма мишени от разных курсов сочетанной терапии, предписанная доза EQD_2 89,7 Гр

Рассмотрим далее результаты полного курса СЛТ. На рис. 1, для примера, представлены кумулятивные ГДО для объёма опухоли CTV_{tumor}, для одной из рассматриваемых пациенток. Показаны все рассматриваемые комбинации облучения (3D-CRT+ВЛТ, ^{60}Co+VMAT, 3D-CRT+VMAT, VMAT+VMAT).

Из рис. 1 можно видеть, что при использовании ВЛТ распределение дозы по объёму мишени неоднородно, т.е. имеются доли объёма облучения, получающие дозы существенно больше предписанной. В табл. 3 представлены статистические результаты уровней облучения для всех рассмотренных методик.

Из табл. 3 видно, что использование ВЛТ приводит к облучению дозой 150 и 250 % от предписанной существенных объёмов мишени – 44,6 и 19,7 % соответственно. При этом минимальное значение 90 % предписанной дозы доставляется в 95,9 % объёма мишени. При использовании в качестве второго этапа СЛТ VMAT равномерность облучения значительно улучшается. Независимо от методики доставки дозы первого этапа 110 % предписанной дозы доставляются менее чем в 9 % объёма (комбинация VMAT+VMAT). При этом 90 % предписанной дозы доставляются более чем в 99 % объёма мишени. Для 95 % предписанной дозы покрываемый объём не падает ниже 97 % в среднем (96 % по нижней границе доверительного интервала). Следует отметить, что даже использование на первом этапе конвенциальной ЛТ с ^{60}Co в комбинации с VMAT на втором этапе позволяет достичь такого высокого уровня покрытия мишени.

На рис. 2 показаны примеры кумулятивных ГДО, приходящихся на мочевой пузырь и прямую кишку, при использовании в качестве второго этапа СЛТ методики VMAT. Статистические данные по облучению критических органов приведены в табл. 4 для мочевого пузыря и табл. 5 для прямой кишки.

Из табл. 4 видно, что лучевая нагрузка на мочевой пузырь при использовании в качестве второго этапа ДЛТ VMAT при реализации первого этапа по методике VMAT или конвенциальной ЛТ позволяет полностью уложиться в толерантные уровни, избегая лучевых осложнений третьей степени (см. табл. 1). Для комбинации 3D-CRT+VMAT наблюдается небольшое превышение толерантного уровня по объёму облучения (примерно на 2 % (37,0 и 52,3 % при требованиях 35 и 50 %)) для уровня доз 65 и 70 Гр соответственно. Это объясняется тем, что при первом этапе

Таблица 3

Уровни покрытия мишени для различных курсов СЛТ

Доза, %	3D-CRT+ВЛТ, объём %	^{60}Co+VMAT, объём %	3D-CRT+VMAT, объём %	VMAT+VMAT, объём %
90	95,9 [94,8–96,9]	99,3 [98,9–99,6]	99,6 [99,4–99,8]	99,7 [99,6–99,8]
95	91,8 [90,5–93,2]	97,1 [96,1–98,0]	98,0 [97,4–98,5]	98,8 [98,4–99,3]
98	88,8 [87,2-90,3]	92,4 [90,4–94,3]	94,7 [93,3–96,0]	97,0 [96,1–97,9]
99	87,7 [86,1–89,4]	89,4 [86,8–91,9]	92,5 [90,6–94,4]	95,8 [94,6–97,0]
100	86,7 [85,0–88,4]	85,0 [81,4–88,7]	89,2 [86,6–91,8]	93,9 [92,2–95,5]
110	75,7 [73,3–78,2]	2,1 [0,9–3,4]	2,6 [1,2–4,1]	8,8 [5,4–12,1]
150	44,6 [41,8–47,4]	–	–	–
200	27,4 [25,2–29,6]	–	–	–
250	19,7 [17,7–21,6]	–	–	–

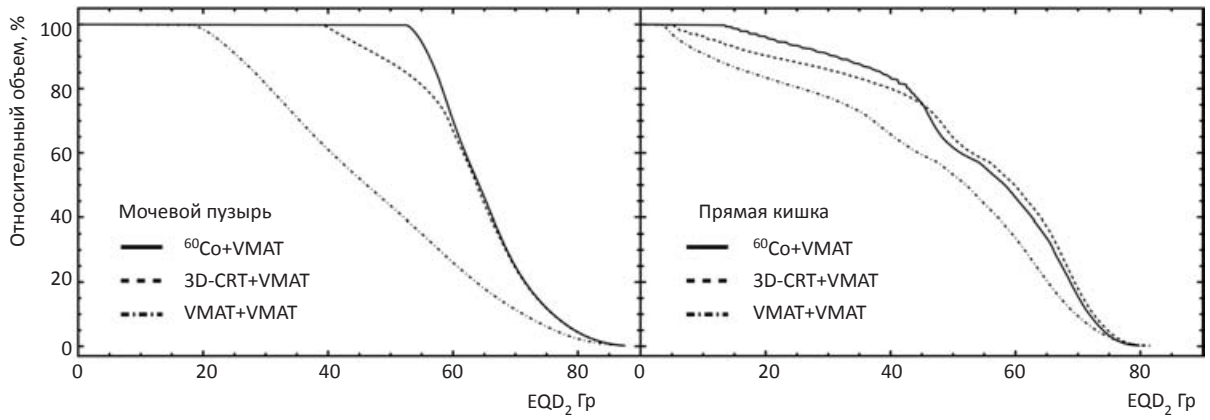

Рис. 2. Кумулятивные ГДО для мочевого пузыря и прямой кишки при проведении СЛТ для пациенток с диагнозом РШМ

СЛТ 3D-CRT достигался уровень покрытия мишени PTV дозой 95 % от предписанной для объёма не менее 95 %, в отличие от конвенциальной ЛТ, где выполнялось условие покрытия 90 % от предписанной дозы на объём не менее 90 % объема мишени (см. табл. 2). При использовании методик VMAT лучевые нагрузки снижаются за счёт модуляции интенсивности излучения.

По критерию максимальной дозы, доставляемой на объём 2 см^3 мочевого пузыря, все методики доставки дозы удовлетворяют требованиям, хотя при использовании ВЛТ в среднем получается наименьший результат. При использовании технологии VMAT+VMAT имеют место отдельные случаи превышения толерантной дозы 90 Гр на данный объём, что вызвано эскалацией дозы на мишень. В данном случае

Таблица 4

Уровни облучения мочевого пузыря для различных курсов СЛТ

Доза EQD_2 / % объёма QUANTEC [18]	3D-CRT+ВЛТ, объём %	^{60}Co+VMAT, объём %	3D-CRT+VMAT, объём %	VMAT+VMAT, объём %
80 Гр / 15 %	–	12,1 [7,1–17,0]	12,7 [7,4–18,0]	11,8 [7,0–16,6]
75 Гр / 25 %	–	19,7 [13,6–25,9]	23,3 [15,3–31,4]	18,6 [12,5–24,7]
70 Гр / 35 %	–	29,1 [22,1–36,1]	37,0 [26,5–47,5]	26,0 [19,1–32,8]
65 Гр / 50 %	–	40,4 [31,4–49,5]	52,3 [41,4–63,2]	33,5 [26,2–40,8]
Объём	3D-CRT+ВЛТ Доза EQD_2, Гр	^{60}Co +VMAT Доза EQD_2, Гр	3D-CRT+VMAT Доза EQD_2, Гр	VMAT+VMAT Доза EQD_2, Гр
2 см^3 < 90 Гр EQD_2	82,2 [74,6–89,8]	87,2 [84,4–90,0]	87,7 [85,0–90,4]	88,9 [85,8–92,2]

Таблица 5

Уровни облучения прямой кишки для различных курсов СЛТ

Доза EQD_2 / % объёма по QUANTEC [18]	3D-CRT+ВЛТ, объём %	^{60}Co+VMAT, объём %	3D-CRT+VMAT, объём %	VMAT+VMAT, объём %
75 / 15 %	–	2,6 [0,9–4,3]	2,5 [0,9–4,0]	2,1 [1,2–3,0]
70 / 20 %	–	9,4 [3,9–15,0]	8,5 [3,3–13,7]	6 [3,4–8,6]
65 / 25 %	–	22,3 [12,4–33,3]	20,3 [9,8–30,7]	13,2 [7,8–18,5]
60 / 35 %	–	42,1 [30,1–54,2]	38,4 [25,5–51,3]	22,6 [15,4–29,9]
50 / 50 %	–	77,3 [67,9–86,8]	73,3 [65,0–81,7]	44,3 [35,4–53,1]
Объём	3D-CRT+ВЛТ Доза EQD_2, Гр	^{60}Co +VMAT Доза EQD_2, Гр	3D-CRT+VMAT Доза EQD_2, Гр	VMAT+VMAT Доза EQD_2, Гр
2 см^3 < 75 Гр EQD_2	70,9 [67,1–74,7]	71,9 [69,5–74,4]	72,4 [69,9–74,9]	71,5 [69,3–73,7]

сложно судить, приведёт ли это к лучевым осложнениям, так как уровни облучения участков мочевого пузыря не превышают толерантных уровней QUANTEC.

Из табл. 5 видно, что лучевая нагрузка на прямую кишку при использовании в качестве первого и второго этапов VMAT не превышает толерантных уровней, установленных протоколом QUANTEC. В случае использования в качестве первого этапа методик конвенциальной ЛТ с ^{60}Co и 3D-CRT, имеется превышение облучения, так как 60 Гр EQD_2 приходится на более чем 35 %, а 50 Гр EQD_2 – на более чем 50 % объема. Это может привести к поздним осложнениям второй и третьей степени. Причины этого кроются в больших отступах при планировании облучения PTV на первом этапе. В этот объём попадает передняя стенка прямой кишки, что приводит к её облучению. Использование методики VMAT позволяет снизить лучевую нагрузку при реализации высокоградиентных планов. Для снижения облучения прямой кишки необходимо снизить отступ от CTV на смещение органов, что требует фиксации положения мишени, прямой кишки и стабильности наполнения мочевого пузыря. При использовании в качестве второго этапа СЛТ как ВЛТ, так и VMAT все планы не превышают критическую дозу 75 Гр EQD_2, приходящуюся на 2 см^3 объёма прямой кишки. Следует ещё раз отметить, что критерий 2 см^3 имеет точность намного ниже, чем оценка по ГДО.

Таким образом, с точки зрения покрытия мишени при СЛТ комбинации ^{60}Co+VMAT и 3D-CRT+VMAT очень схожи, т.к. при ^{60}Co+VMAT покрытие составляет 95 % предписанной дозы на 97,1 % объёма, а при 3D-CRT+VMAT – 95 % дозы на 98 % объёма. К сожалению, гамма-аппарат на первой стадии СЛТ обеспечивает покрытие объёма PTV для 95 % дозы всего лишь на 89 % объёма, а при 3D-CRT– 95,1 % объёма. Несмотря на это, использование гамма-аппарата для ДЛТ может быть эффективно для сочетанного курса при комбинации с VMAT, обеспечивая хорошее покрытие мишени с 10–15 % вероятностью поздних осложнений второй и третьей степени на прямую кишку и мочевой пузырь. При использовании комбинации VMAT+VMAT достигается уровень покрытия 98–97 % без превышения толерантных уровней для всех критических органов.

Очевидно, что значения лучевых нагрузок будут зависеть от точности создания контуров как для мишени, так и для критических органов, а также используемых отступов на смещение. Поэтому результаты облучения существенно зависят от степени иммобилизации пациента, которая включает сохранение взаимного положения внутренних органов путем введения катетера Фолея, а также минимизации и контроля их смещения в процессе дыхания (например, абдоминальный пресс).

Заключение

На рассмотренных примерах видно, что применение ДЛТ по методике VMAT для второго этапа СЛТ РШМ позволяет значительно повысить равномерность облучения, исключить переоблучение больших областей высокими дозами (115 % от предписанной дозы) и доставить предписанную дозу в мишень с хорошим уровнем покрытия (в среднем 95,8 % объёма мишени может быть облучено дозой выше 99 % от предписанной), не превышая дозу на критические органы.

Основным преимуществом использования методики VMAT для второго этапа СЛТ является упрощение процедуры лечения, снижение болевых ощущений, характерных для ВЛТ, в процессе топометрической подготовки и лечения, а также снижение продолжительности сеанса облучения. При использовании технологии VMAT существенно снижаются трудозатраты врача-радиотерапевта (отсутствие необходимости введения имплантатов), но повышается объём работы врача-топометриста (необходимость в более точном оконтуривании) и медицинского физика (более сложное планирование и необходимость дозиметрической верификации плана облучения в рамках процедуры обеспечения гарантии качества).

Мы считаем, что в настоящее время существует техническая возможность замены второго этапа СЛТ РШМ на ДЛТ по методике VMAT. Применение методики VMAT позволяет повысить равномерность покрытия облучаемого объёма. Возможность замены ВЛТ на ДЛТ по методике VMAT должна рассматриваться врачом индивидуально для каждой пациентки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кравченко Г.Р., Жаров А.В., Важенин А.В. и соавт. Результаты многокомпонентного лечения больных местнораспространенными формами рака шейки матки // Сибирский онкол. журнал. 2009. Т. 33. № 3. С. 20–23.
2. Кравец О.А., Андреева Ю.В., Козлов О.В., Нечушкин М.И. Клиническое и радиобиологическое планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки // Мед. физика. 2009. № 2(33). С. 10–17.
3. A European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer EMBRACE Published 2009 [Internet] [cited 2018, April 02]. Available from: https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EmbraceProtocol.pdf
4. Hellebust T.A., Kirisits C., Berger D. Recommendations for gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy // Radiother. Oncol. 2010. Vol. 96. № 2. P. 153–160. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.06.004.
5. Bucci M.K., Bevan A., Roach M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D and beyond // CA Cancer Clin. 2005. Vol. 55. № 2. P. 117–134.
6. Кравец О.А., Козлов О.В., Федянина А.А. и соавт. Методические аспекты контактной лучевой терапии рака шейки матки с использованием 3D-планирования // Мед. физика. 2017. № 1(73). С. 16–24.
7. Ройтберг Г.Е., Усычкин С.В., Бойко А.В. Крупнофракционная дистанционная лучевая терапия рака предстательной

железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 1. С. 47–59.
8. Ghandour S., Matzinger O., Pachoud a M. Volumetric-modulated arc therapy planning using multicriteria optimization for localized prostate cancer // J. Appl. Clin. Med. Phys. 2015. Vol. 16. № 3. P. 258–269. DOI: 10.1120/jacmp.v16i3.5410.
9. Mahmoud O., Kilic S., Khan A.J. et al. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option—theories and applications // Ann. Trans. Med. 2017. Vol. 5. № 10. P. 207–210. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102.
10. Dasu A., Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14168 patients // Acta Oncologia. 2012. Vol. 51. № 8. P. 963–974. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635.
11. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43. № 5. P. 1095–1101.
12. Michalski J.M., Gay H., Jackson A. et al. Radiation dose–volume effects in radiation-induced rectal injury // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76. № 3. P. 123–129. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.078.
13. Viswanathan A.N., Yorke E.D., Marks L.B. et al. radiation dose–volume effects of the urinary bladder // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76. № 3. P. 116–122. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.090.
14. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [Internet] [cited 2018, March 03]Available from: https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx
15. Vishwanathan A.N., Beriwal S., De Los Santos J.F. et al. American Brachytherapy Society Consensus Guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-Dose-Rate Brachytherapy // Brachytherapy. 2012. Vol. 11. № 1. P. 47–52. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.07.002.
16. Гмурман В.Е. Теория вероятностей и математическая статистика. 9-е изд. – М.: Высшая школа. 2003. 479 с.
17. Wolfram Mathematica [Internet] Wolfram Research [cited 2018, April 02]. Available from: https://www.wolfram.com/mathematica/

Для цитирования: Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Аникеева О.Ю., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Дозиметрическая оценка различных методик сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 45–52.

DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494

DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494

Dosimetric Evaluation for Various Methods of Combined Radiotherapy of Cervical Cancer

E.S. Sukhikh[1,2], L.G. Sukhikh[2], O.Yu. Anikeeva[3], P.V. Izhevsky[4], I.N. Sheino[4]

1. Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russian Federation. E-mail: e.s.sukhikh@gmail.com;
2. National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia;
3. Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russia;
4. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

E.S. Sukhikh – Head of Dep., PhD Phys-Math.; L.G. Sukhikh – Director, PhD Phys.-Math.;
O.U. Anikeeva – Head of Dep., Dr. Sci. Med.; P.V. Izhevsky – Leading Researcher, PhD Med., Assistant Prof.;
I.N. Sheino – Head of the Lab., PhD Phys.-Math.

Abstract

Purpose: Carrying out dosimetric investigation of possibility to replace a traditional combined radiation therapy of cervical cancer by combinations only external irradiation, without change of total course dose and number of fractions.

Material and Methods: Eleven patients with a diagnosis of cervical cancer (stages $T_{2b}N_xM_0$ and $T_3N_xM_0$) who received a course of combined radiotherapy (CRT) have been considered in this study. The combination of dose delivery techniques 3D-CRT + high dose rate brachytherapy (HDR) was used as a basic one. The following fractionation regimes for CRT were simulated: external beam RT (EBRT) of the first stage – total dose 50 Gy and fraction dose 2 Gy (25 fractions), the second stage – total dose 28 Gy and fraction dose 7 Gy (4 fractions). Total CRT course dose was 89.7 Gy EQD_2. Dosimetric planning of EBRT using conventional radiography and 3D-CRT has been carried out using XIO dosimetry planning system. Dosimetric planning of first-stage EBRT and second-stage EBRT using the VMAT technique has been performed in the Monaco dosimetry planning system. HDR of the second stage has been planned using the HDRplus dosimetric planning system for the Multisource HDR unit with a ^{60}Co source.

Results: Coverage of the clinical volume of the tumor using HDR, on average, was equal to 95 % of the prescribed dose at 91.8 % of the volume, 110 % of the dose – 75.7 % of the volume. ^{60}Co + VMAT results in the coverage level 95 % of the dose at 97.1 % of the volume and 110 % of the dose at 2.1 % of the volume. 3D-CRT + VMAT provide the coverage level of 95 % of the dose at 98 % of the volume and 110 % of the dose at 2.6 % of the volume. Using the combination VMAT + VMAT allows achieving the average coverage of the target at the level of 98 % of the dose at 97 % of the volume, 110 % of the dose at 8.8 % of the volume. The maximum dose per volume of the organs at risk equal to 2 cm^3 did not exceed their tolerant levels both for the bladder and for the rectum.

Conclusion: At present, there is a technical possibility to replace the second stage of CRT cervical cancer by EBRT using the VMAT technique. Implementation of the VMAT technique allows to increase the uniformity of irradiated volume coverage comparing with traditional HDR. While using VMAT technique the tolerant levels of organs at risk are not exceeded.

Key words: *combined radiotherapy, brachytherapy, external beam radiation therapy, cervical cancer, dosimetric evaluation*

REFERENCES

1. Kravchenko GR, Zharov AV, Vazhenin AV, et al. Results of multicomponent treatment of patients with locally advanced forms of cervical cancer. Siberian Oncological Journal. 2009;33(3):20-3. (Russian).
2. Kravets OA, Andreeva YuV, Kozlov OV, Nechushkin MI. Clinical and radiobiological planning of brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Medical Physics. 2009;33(2):10-7. (Russian).
3. A European study on MRI-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer EMBRACE Published 2009 [Internet] [cited 2018, April 02]. Available from: https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EmbraceProtocol.pdf
4. Hellebust TA, Kirisits C, Berger D. Recommendations for gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. Radiother Oncol. 2010;96(2):153-60. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.06.004.
5. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D and beyond. C A Cancer Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):117-34. PubMed PMID: 15761080
6. Kravets OA, Kozlov OV, Fedyanina AA, et al. Methodical aspects of contact radiation therapy of cervical cancer using 3d-planning. Medical Physics. 2017;73(1):16-24. (Russian).
7. Roitberg GE, Usychkin SV, Boyko AV. Large-scale remote radiation therapy for prostate cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2016;61(1):47-59. (Russian).
8. Ghandour S, Matzinger O, Pachoud[a M.] Volumetric-modulated arc therapy planning using multicriteria optimization for localized prostate cancer. J Appl Clin Med Phys. 2015;16(3):258-69. DOI: 10.1120/jacmp.v16i3.5410.
9. Mahmoud O, Kilic K, Khan AJ, Beriwal S, Small W Jr. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option—theories and applications. Ann Transl Med. 2017;5(10):207-10. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102. PubMed Central PMCID: PMC5451624. PubMed PMID: 28603722
10. Dasu A, Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14168 patients. Acta Oncologia. 2012;51(8):963-74. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635
11. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(5):1095-101. PubMed PMID: 10192361
12. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3):123-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.078.
13. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation dose–volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3):116-22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.090.
14. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema [Internet] [cited 2018, March 03] Available from: https://www.rtog.org/Research Associates/Adverse Event Reporting/RTOGEORTCLateRadiation Morbidity Scoring Schema.aspx
15. Vishwanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society Consensus Guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-Dose-Rate Brachytherapy. Brachytherapy. 2012 Jan-Feb;11(1):47-52. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.07.002.
16. Gmurman VE. Theory of Probability and Mathematical Statistics. 9th ed. Moscow: High School. 2003. 479 p. (Russian).
17. Wolfram Mathematica [Internet] Wolfram Research [cited 2018, April 02]. Available from: https://www.wolfram.com/mathematica

For citation: Sukhikh ES, Sukhikh LG, Anikeeva OYu, Izhevsky PV, Sheino IN. Dosimetric Evaluation for Various Methods of Combined Radiotherapy of Cervical Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):45-52. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494

DOI: 10.12737/article_5c55fb4d218e20.76419134

А.В. Белоусов[1], М.В. Желтоножская[1,2], Е.Н. Лыкова[1,2], П.Д. Ремизов[1], А.П. Черняев[1,2], В.Н. Яценко[3]

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОНУКЛИДА ^{131}Cs ДЛЯ БРАХИТЕРАПИИ ФОТОЯДЕРНЫМ СПОСОБОМ

1. Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. E-mail: iv-kate@yandex.ru;
2. НИИ ядерной физики имени Д.В. Скобельцына, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва;
3. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

А.В. Белоусов – доцент, к.ф.-м.н.; М.В. Желтоножская – с.н.с., ведущий инженер, к.т.н.;
Е.Н. Лыкова – старший преподаватель, ведущий инженер; П.Д.Ремизов – аспирант;
А.П. Черняев – зав. кафедрой, зав. лаб., проф., д.ф.-м.н.; В.Н. Яценко – зав. лабораторией, к.т.н.

Реферат

Цель: Исследование возможности получения ^{131}Cs в реакции (γ, 2n) на пучках тормозных фотонов, получаемых на ускорителе электронов путем облучения природного цезия, состоящего из единственного стабильного нуклида ^{133}Cs.

Материал и методы: Проведено облучение мишени природного цезия на импульсном разрезном микротроне НИИЯФ МГУ с энергией электронов 55 МэВ, средним током 40–45 нА в течение 80 мин. После экспозиции гамма-излучение мишени измерялось на полупроводником спектрометре Canberra с детектором из сверхчистого германия большого объема.

Результаты: Активность в облученном образце ^{131}Cs оказалась равной 8,1 ±1,0 мкКи на момент окончания облучения.

Заключение: При брахитерапии для курса лечения пациента обычно применяют от 10 до 60 микроисточников. Активность одного терапевтического микроисточника^{131}Cs составляет порядка 10^{-3} Ки, наработка требуемого количества становится возможной при использовании ускорителей электронов с токами порядка 50 мкА.

Ключевые слова: *медицинская физика, брахитерапия, активация, ускорители электронов, фотоядерные реакции, ^{131}Cs*

Поступила: 06.09.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

Интенсивное развитие брахитерапии, которая стала эффективным средством как самостоятельного, так и комбинированного лечения онкологических больных, привело к возрастающему числу потребителей и повышению требований к технологиям получения радионуклидов. В последние годы повсеместное признание в лечении рака предстательной железы, одного из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин, получил метод брахитерапии с применением ^{125}I с периодом полураспада 59 сут и средней энергией фотонного излучения 28,5 кэВ.

Однако уже с 2003 г. в США для клинического использования при лечении рака этого вида получили одобрение радиоимплантаты ^{131}Cs. По результатам исследований пациентов, которым была произведена имплантация ^{131}Cs, получено, что уровень биохимической безрецидивной выживаемости составил 91–97 %, что является хорошим показателем, свидетельствующим о высокой эффективности этого препарата. Средняя энергия фотонов ^{131}Cs составляет 34 кэВ, а период полураспада ^{131}Cs равен 9,7 сут. Скорость репопуляции раковых клеток простаты составляет 1,5 % в день, т.е. увеличение их количества в два раза происходит за 67 сут. Таким образом, скорость уничтожения раковых клеток при использовании ^{131}Cs существенно выше скорости их репопуляции [1–5].

Однако в России этот эффективный радионуклид до сих пор не нашел применения. Одним из возможных объяснений этого факта является сложность и дороговизна получения требуемого количества ^{131}Cs по традиционной технологии на ядерных реакторах. Поэтому в настоящее время достаточно актуальными являются исследования альтернативных каналов получения ^{131}Cs с помощью ускорителей электронов и оценка эффективности этого метода.

Обзор современных способов наработки ^{131}Cs

Радионуклид ^{131}Cs имеет довольно небольшой период полураспада, что является его важным преимуществом при медицинском применении, однако создаёт дополнительные сложности при его производстве. Суммарная активность всех источников, вводимых одному пациенту, составляет около 50 мКи при удельной активности около 500 мКи/г.

Этот радионуклид распадается путем электронного захвата, превращаясь в нуклид ^{131}Xe в стабильном состоянии. Электронный захват сопровождается испусканием характеристического излучения 29,461, 29,782 , 33,624 и 34,419 кэВ. Учитывая интенсивности этих линий, а также их взаимное положение в энергетическом спектре, можно упрощённо считать, что распад сопровождается характеристическим излучением с энергией 29 и 34 кэВ.

^{131}Cs может быть получен в результате облучения ксеноновой мишени протонами. В результате исследований [6] было получено, что оптимальный диапазон энергий протонов для наработки ^{131}Cs этим методом – это энергии от 16 до 17 МэВ, где выход радионуклида составляет 15 МБк/(мкА×ч), а на 20 МэВ – 17 МБк/(мкА×ч). При энергии свыше 17 МэВ образуется ^{129}Cs по реакции ^{131}Xe(p,3n)^{129}Cs. Сечения образования ^{131}Cs в данной реакции (экспериментальных данных и теоретических, полученных на основе баз данных Allice-Ippe, Empire, PADF–2007 и TENDL–2008) показаны на рис. 1. К недостаткам этого метода можно отнести сложность реализации в промышленных условиях, в первую очередь, из-за необходимости облучения газовых мишеней. Также известна реакция ^{127}I(α,γ)^{131}Cs, но максимум сечения этой реакции составляет 0,156 мбарн, что на 4 порядка меньше, чем в реакции на ксеноне.

Кроме непосредственной наработки ^{131}Cs, его также можно получать генераторным методом. В этом случае сначала получают радионуклид ^{131}Ba, который с периодом полураспада 11,8 сут превращается в искомый ^{131}Cs.

В последние годы используются методы получения ^{131}Cs и ^{131}Ba с помощью ядерных реакторов и ускорителей протонов. Во всех этих методах критическую роль играют сопутствующие ядерные реакции, при которых образуются другие радионуклиды, наличие которых не позволяет применять ^{131}Cs в медицинских целях без проведения дополнительных дорогостоящих радиохимических процедур его выделения.

На сегодняшний день основной реакторный метод, применяемый в промышленности для получения ^{131}Cs, основан на реакции ^{130}Ba(n,γ)^{131}Ba [7].

Для его осуществления природную смесь бария, в состав которой входит 7 стабильных изотопов ^{130}Ba (0,101 %), ^{132}Ba(0,097 %), ^{134}Ba(2,42 %),^{135}Ba(6,59 %), ^{136}Ba(7,81 %), ^{137}Ba(11,32 %), ^{138}Ba(71,66 %) помещают в ядерный реактор. Масса мишени должна быть достаточно большой, так как содержание ^{130}Ba в природной смеси бария составляет всего 0,1 %. Наряду с природной смесью бария используют мишени, обогащённые ^{130}Ba для более эффективной наработки ^{131}Ba. Образующийся ^{131}Ba с периодом полураспада 11,5 сут посредством электронного захвата превращается в ^{131}Cs.

По теоретическим расчётам, сечение реакции ^{nat}Ba(n,γ)^{131}Ba при облучении тепловыми нейтронами составляет 11,3 мбарн. После 1 ч облучения нейтронами с плотностью потока 10^{14} н/(с×см^2) 1 г такой мишени обусловит получение активности 10 МБк за 1 ч. При облучении в тех же условиях 1 г ^{130}Ba можно получить активность 10 ГБк. Обычно за неделю нарабатывается до нескольких сотен Ки [7]. К недостаткам этого метода можно отнести значительное количество радиоактивных отходов, образующихся после выделения ^{131}Cs из облученных мишеней.

Образующийся по мере облучения мишени реакторными нейтронами ^{131}Cs также способен захватывать нейтроны, превращаясь в ^{132}Cs. Этот радионуклид в мягком рентгеновском диапазоне имеет идентичный ^{131}Cs спектр, однако, вместе с этим испускает и высокоинтенсивное гамма-излучение с энергией 667 кэВ.

Для выделения цезия из облученной мишени используют радиохимические методы. Облученный барий растворяют в кислоте, а затем, нейтрализуя раствор, осаждают барий опять в твердое состояние, в виде нерастворимой в воде соли бария. Образующаяся при этом соль цезия водорастворима и отфильтровывается от твердого осадка, содержащего барий. Далее производится тонкая химическая очистка раствора от примесей и выпаривание воды. Указанную процедуру производят по истечении определённого промежутка времени после облучения в реакторе, который обычно составляет от 6 ч до 5 сут. Это необходимо для того, чтобы распалась часть ядер ^{132}Cs, период полураспада которого меньше по сравнению с ^{131}Cs и составляет 6,5 сут. Иногда процесс выделения повторяют с периодичностью в несколько дней, что увеличивает долю изотопа ^{131}Cs в их смеси. Финальная радионуклидная чистота по ^{131}Cs должна превышать 99,9 % [7].

Таким образом, к основным недостаткам современных методов получения ^{131}Cs можно отнести либо сложность реализации в промышленных условиях, либо значительное количество радиоактивных отходов, образующихся после выделения ^{131}Cs из облученных мишеней.

В данной работе исследована возможность наработки ^{131}Cs в реакции (γ, 2n) на пучках тормозных фотонов, получаемых на ускорителе электронов, путем облучения мишени природного цезия, состоящего из единственного стабильного нуклида ^{133}Cs.

Методика эксперимента

Схема проведённого эксперимента показана на рис. 2.

Облучение мишени из природного цезия проводилось на импульсном разрезном микротроне НИИЯФ МГУ (рис. 3). Его характеристики приведены в табл. 1.

В нашем эксперименте на выходе из микротрона пучок электронов имел энергию 55 МэВ, средний ток 40–45 нА и поперечные размеры 8×2 мм. В качестве тормозной мишени использовали вольфрамовую мишень толщиной 2,1 мм. Облучаемая мишень располагалась непосредственно за тормозной мишенью на оси пучка электронов. В качестве мишени использовался

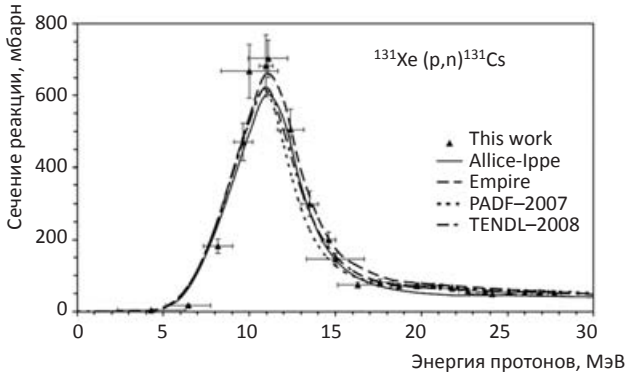

Рис. 1. Сечение активации в реакции ^{131}Xe (p,n)^{131}Cs [7]

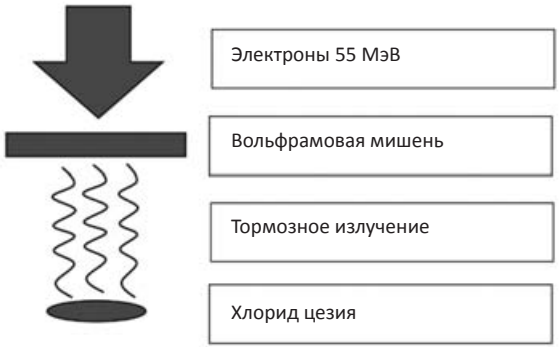

Рис. 2. Схема эксперимента

Таблица 1

Параметры микротрона НИИЯФ МГУ

Энергия пучка на выходе	55 МэВ
Ток пучка на выходе	До 10 мА
Частота инжекции	5–50 Гц
Число участков линейного ускорения	11
Длина импульса	5 мкс
Прирост энергии за оборот	5 МэВ
Частота работы	2856 МГц
Магнитное поле	1 Тл
Максимальная мощность	2,5 МВт

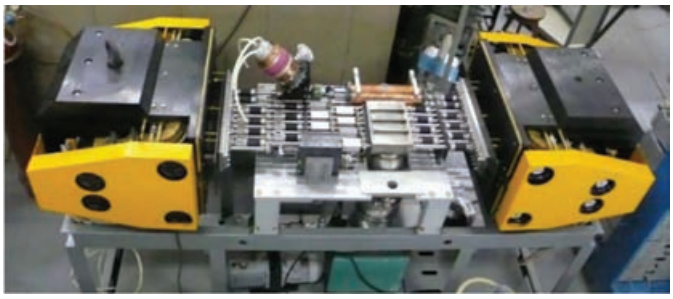

Рис. 3. Разрезной микротрон НИИЯФ МГУ 55 МэВ

0,35 г порошка хлорида цезия в пластиковой капсуле, облучаемой в течение 80 мин.

После облучения мишени проводились измерения на полупроводником спектрометре Canberra с детектором из сверхчистого германия большого объема с энергетическим разрешением 1,8 кэВ по гамма-линии 1332 кэВ ^{60}Co.

Ниже (рис. 4а) приведен общий вид и фрагменты (рис. 4 б-г) полученных спектров через 2,61, 9,8 и 21,73 сут после окончания облучения. Столь большое время после облучения было выбрано для минимизации вкладов ^{129}Cs и ^{131m}Xe в пики с энергией 29 и 34 кэВ, по которым проводилась идентификация ^{131}Cs и ^{132}Cs. На фрагментах каждого спектра указано время, в течение которого проводилось измерение.

Обсуждение полученных результатов

Результаты и анализ обработки полученных спектров позволяют заключить о наличии в облученном образце результатов следующих реакций:

$$^{133}_{55}Cs + \gamma \rightarrow {}^{132}_{55}Cs + n,$$

$$^{133}_{55}Cs + \gamma \rightarrow {}^{131}_{55}Cs + 2n,$$

$$^{133}_{55}Cs + \gamma \rightarrow {}^{131m}_{54}Xe + p + n,$$

$$^{133}_{55}Cs + n \rightarrow {}^{134}_{55}Cs,$$

$$^{133}_{55}Cs + \gamma \rightarrow {}^{129}_{55}Cs + 4n.$$

Можно с уверенностью утверждать, что реакции

$$^{133}_{55}Cs + \gamma \rightarrow {}^{130}_{55}Cs + 3n,$$

$$^{133}_{55}Cs + \gamma \rightarrow {}^{130}_{54}Xe + 2n + p,$$

$$^{133}_{55}Cs + \gamma \rightarrow {}^{129}_{54}Xe + 3n + p$$

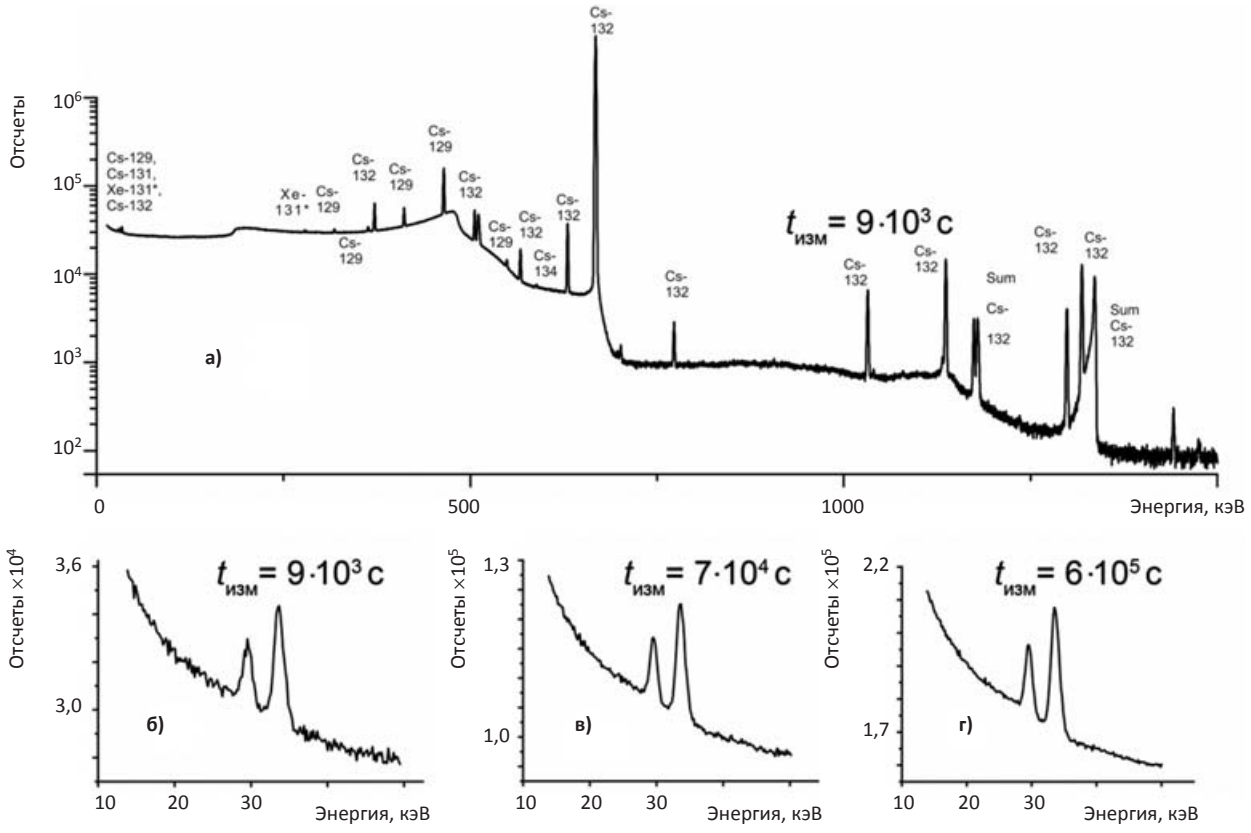

Рис. 4. Спектры облученной мишени цезия: (а) – общий вид спектра через 2,61 сут после окончания облучения; фрагменты измеренных спектров через 2,61 (б), 9,8 (в) и 21,73 (г) сут после окончания облучения в области энергий 10–50 кэВ

также имели место, но период полураспада ^{130}Cs – несколько минут, а изотопы ксенона стабильны и их не удается идентифицировать в спектрах. Также в спектре было определено по излучению энергии 163,9 кэВ достаточное количество возбуждённых ядер ^{131m}Xe. Этот изомер также излучает гамма-кванты с энергией 29 и 34 кэВ, однако его вклад не превышает десятых долей процента.

Из всех продуктов облучения можно отметить изотоп ^{134}Cs, который образовался не непосредственно в результате фотоядерных реакций, а при захвате ядрами ^{133}Cs нейтронов, образующихся в (γ, xn)-реакциях, где x – может достигать 5.

В пики 29 и 34 кэВ вносят вклад 4 изотопа: ^{129}Cs, ^{131}Cs, ^{131m}Xe и ^{132}Cs. Их периоды полураспада составляют:

$$T_{\frac{1}{2}}(^{129}_{55}Cs) = 32 \text{ ч}$$

$$T_{\frac{1}{2}}(^{131m}_{54}Xe) = 11{,}84 \text{ сут}$$

$$T_{\frac{1}{2}}(^{131}_{55}Cs) = 9{,}69 \text{ сут}$$

$$T_{\frac{1}{2}}(^{132}_{55}Cs) = 6{,}48 \text{ сут.}$$

Помимо того, что у ^{129}Cs малое сечение реакции, этот изотоп имеет сравнительно короткий период полураспада, что сводит его влияние к минимуму. Ксенон также отличается малым сечением образования.

Таким образом, получается, что в интересующие рентгеновские пики ощутимый вклад вносят лишь изотопы ^{131}Cs и ^{132}Cs. Однако, так как ^{131}Cs распадается электронным захватом и его распад не сопровождается выходом гамма-квантов, то оценить его вклад в суммарные пики характеристического излучения 29 и 34 кэВ мы можем только, отследив с течением времени изменения интенсивности этих пиков, связанные с периодом полураспада ^{131}Cs и ^{132}Cs. Для этого мы исследовали на полупроводниковом спектрометре активность образца через 9,8 и 21,73 сут после активации мишени.

Проанализировав полученные данные, мы получили, что отношение активности двух изотопов в мишени к концу облучения оказалось равным 0,7±0,1.

Определить активность ^{132}Cs в облученной мишени можно из любой удобной гамма-линии (см. рис. 4), например, 464 кэВ, по формуле:

$$A = \frac{I}{\eta\varepsilon t^{\text{изм}}} \qquad (1)$$

где I – интенсивность гамма-линии, η – квантовый выход, N – число распавшихся за время измерения ядер $t^{\text{изм}}$, ε – эффективность регистрации детектора. А из закона радиоактивного распада можно рассчитать активность изотопов на момент окончания облучения. В итоге активность ^{132}Cs в образце оказалась равной 17,5±1,2 мкКи, а активность ^{131}Cs, полученная из (1), оказалась равной 12,2 ±1,0 мкКи на момент окончания облучения.

Это означает, что выход ^{131}Cs при данных условиях облучения составляет порядка 2 МБк/(мкА×ч), что на порядок меньше, чем при облучении ксеноновых мишеней протонами с энергией около 20 МэВ.

Заключение

В брахитерапии для курса лечения пациента обычно применяют от 10 до 60 микроисточников. Активность одного терапевтического микроисточника ^{131}Cs составляет порядка 10^{-3} Ки. В облучении, проведённом на 0,35 г хлорида цезия в течение 80 мин, мы получили активность по ^{131}Cs 12,2 мкКи. Заменить:

То есть, для получения необходимой активности одного микроисточника время облучения на микротроне может составить свыше 7 ч. Таким образом, для наработки активности, требуемой для введения одному пациенту, необходимо либо увеличивать ток пучка электронов до 50 мкА, либо увеличивать время облучения образца. Современные промышленные ускорители электронов позволяют получать токи порядка нескольких мА.

Также можно отметить, что отношения количеств ядер двух изотопов цезия в мишени к концу облучения оказалось равным 0,7, при этом «загрязняющий» изотоп ^{132}Cs с периодом полураспада 6,5 сут распадается на стабильный ^{132}Xe. Поскольку период полураспада ^{132}Cs примерно в полтора раза меньше, чем у ^{131}Cs, то через 4 мес после облучения радионуклидная чистота ^{131}Cs станет достаточной для его применения в качестве имплантата, а его активность уменьшится примерно на три порядка. Кроме того, для разделения изотопов^{131}Cs и ^{132}Cs непосредственно после облучения мишеней из природного цезия допустимо использовать традиционные масс-сепараторные методы, но это может существенно увеличить себестоимость медицинского источника.

Таким образом, получение ^{131}Cs предлагаемым методом при различных режимах и энергиях работы ускорителей электронов перспективно для разработки конкурентоспособного метода получения этого медицинского источника, однако для этого потребуются дальнейшие исследования.

Статья написана при финансовой поддержке гранта «УМНИК» по теме «Разработка технологии получения перспективных низкоэнергетических источников ионизирующего излучения для лучевой терапии онкологических заболеваний с использованием линейных ускорителей электронов», договор №13365 ГУ/2018. Руководитель проекта – Е.Н. Лыкова

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kehwar T.S., Jones H.A., Huq M.S., Smith R.P. Changes in radiobiological parameters in ^{131}Cs permanent prostate implants // J. Radiother. Practice. 2013. Vol. 12. P. 66–79.
2. Glaser S.M., Benoit R.M., Smith R.P., Beriwal S. Long-term quality of life in prostate cancer patients treated with cesium-131 // Brachytherapy. 2016. Vol. 15. P. 48–53.
3. Knaup C., Mavroidis P., Esquivel C. et al. Radiobiological comparison of single and dual-isotope prostate seed implants // J. Radiother. Practice. 2013. Vol. 12. P. 154–162.

4. Yondorf M.Z., Parashar B., Sabbas A. et al. Radiation exposure after neurosurgical resection and permanent intraoperative cesium-131 radioisotope brachytherapy in patients with brain tumors // Brachytherapy. 2014. Vol. 13. P. 109–110.
5. Zlokazov S., Swanberg D. J., Egorov O. et al. Method for large scale production of cesium-131 with low cesium-132 content // US Patent Application Publication. 2012.
6. Tárkányi F., Hermanne A., Takács S. et al. Cross section measurements of the ^{131}Xe(p,n) reaction for production of the therapeutic radionuclide ^{131}Cs // Appl. Radiat. Isot. 2009. Vol. 67. № 10. P. 1751–1757.
7. Браун Г.Н., Суонберг Д.Дж., Брэй А. Способ отделения и очистки цезия-131 от карбоната бария. – М: Евразийская патентная организация Патент № 9820. 2008.

Для цитирования: Белоусов А.В., Желтоножская М.В., Лыкова Е.Н., Ремизов П.Д., Черняев А.П., Яценко В.Н. Исследование возможности получения радионуклида ^{131}Cs для брахитерапии фотоядерным способом // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 53–57.

DOI: 10.12737/article_5c55fb4d218e20.76419134

DOI: 10.12737/article_5c55fb4d218e20.76419134

Research of ^{131}Cs Radionuclide Production for Brachytherapy with Photonuclear Method

A.V. Belousov[1], M.V. Zheltonozhskaya[1,2], E.N. Lykova[1,2], P.D. Remisov[1], A.P. Chernyaev[1,2], V.N. Iatsenko[3]

1. Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. E-mail: iv-kate@yandex.ru;
2. D.V. Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics of M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
3. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

A.V. Belousov – Assoc. Prof., PhD Phys.-Math.; M.V. Zheltonozhskaya – Senior Researcher, Leading Engineer, PhD Tech.;
E.N. Lykova – Senior Lecturer, Leading Engineer; P.D. Remisov – Past-Graduate Student;
A.P. Chernyaev – Head of Dep., Head of Lab., Dr. Sci. Phys.-Math., Prof.; V.N. Iatsenko – Head of Lab., PhD Tech.

Abstract

Purpose: Currently a brachytherapy method with ^{125}I received widespread acceptance in the treatment of prostate cancer. However, since 2003, ^{131}Cs radio-implants have been approved for clinical use in the treatment of this type of cancer. To investigate alternative ^{131}Cs receiving channels using electron accelerators and to evaluate the effectiveness of this method for its use in brachytherapy.

Material and methods: To study alternative channels for the ^{131}Cs production using electron accelerators and to evaluate the efficiency of this method, we irradiated the natural cesium target (0.35 g) on a pulsed microtron with an electron energy of 55 MeV, an average amperage of 40–45 nA during 80 min.

Results: The ^{131}Cs activity in the irradiated sample was 12.2 ± 1.0 μCi at the end of irradiation.

Conclusion: In brachytherapy, 10 to 60 micro-sources are usually used to treat a patient. The activity of one therapeutic micro source is ^{131}Cs of the order of 10^{-3} Ci. Thus, the development of the required amount becomes possible when using electron accelerators with currents of the order of 50 mA. In the future it is also necessary to investigate ^{131}Cs in the electron energy range 30–45 MeV for choosing the optimal irradiation regime.

Key words: *medical physics, brachytherapy, activation, electron accelerators, photonuclear reactions, ^{131}Cs*

REFERENCES

1. Kehwar TS, Jones HA, Huq MS, Smith RP. Changes in radiobiological parameters in ^{131}Cs permanent prostate implants. J Radiother Practice. 2013;12:66-79.
2. Glaser SM, Benoit RM, Smith RP, Beriwal S. Long-term quality of life in prostate cancer patients treated with cesium-131. Brachytherapy. 2016. 15:48.
3. Knaup C, Mavroidis P, Esquivel C, et al. Radiobiological comparison of single and dual-isotope prostate seed implants. J Radiother Practice. 2013.12:154-62.
4. Yondorf MZ, Parashar B, Sabbas A, et al Radiation exposure after neurosurgical resection and permanent intraoperative cesium-131 radio-isotope brachytherapy in patients with brain tumors. Brachytherapy. 2014.13:109-10.
5. Zlokazov S, Swanberg DJ, Egorov O, et al. Method for large scale production of cesium-131 with low cesium-132 content. United States Patent Application Publication. 2012 Jun.7.
6. Tárkányi F, Hermanne A, Takács S, Rebeles RA, Van den Winkel P, Király B, Ditrói F, Ignatyuk AV. Cross section measurements of the ^{131}Xe(p,n) reaction for production of the therapeutic radionuclide ^{131}Cs. Appl. Radiat. Isot. 2009. 67(10):1751-7.
7. Brown GN, Swanberg DJ, Bray LA. Method of separation and purification of cesium-131 from barium carbonate: Pat.: 9820, Eurasian Patent Organization 28.04.2008. (Russian).

For citation: Belousov AV, Zheltonozhskaya MV, Lykova EN, Remisov PD, Chernyaev AP, Iatsenko VN. Research of ^{131}Cs Radionuclide Production for Brachytherapy with Photonuclear Method. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):53-7. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb4d218e20.76419134

DOI: 10.12737/article_5c55fb57bf93e5.07813488

Е.И. Маткевич[1], В.Е. Синицын[2], И.В. Иванов[1,3,4]

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ-РЕНТГЕНОЛОГОВ

1. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва. E-mail: ivanov-iv@yandex.ru;
2. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва;
3. Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва, Россия;
4. Федеральный научный центр физической культуры и спорта, Москва, Россия

Е.И. Маткевич – преподаватель, к.м.н.; В.Е. Синицын – профессор, д.м.н., проф.;
И.В. Иванов – профессор; в.н.с., д.м.н., проф.

Реферат

Проведены анализ и систематизация основных направлений Интернет-ресурсов, используемых при подготовке кадров высшей квалификации в системе высшего медицинского образования, предназначенных для обеспечения компетентностного подхода и успешности обучения врачей по специальности 31.08.09 «рентгенология».

Выделены основные виды Интернет-ресурсов, содержащих информацию, которая может использоваться в процессе обучения по специальности «рентгенология»: онлайн-библиотеки, энциклопедии, справочники; медицинская информация и консультации по лечебно-диагностической работе для врачей-рентгенологов; информационно-образовательные порталы и сайты, с возможностью освоения алгоритмов отработки практических навыков, образовательных тестирований и онлайн-тренингов; сайты кафедр по специальности медицинских вузов.

Для углубленного изучения и дополнительного информирования об актуальных проблемах рентгенологии и радиологии систематизированы и приведены также сайты журналов и порталов с публикациями по специальности и смежным областям знаний; сайты научных конференций и симпозиумов по рентгенологии, лучевой диагностике; сайты отраслевых учреждений, научно-исследовательских организаций, ассоциаций и обществ. Описаны перспективные направления поиска образовательной информации: в Instagram, на поисковых порталах по скриншотам экрана, с использованием приложений для смартфонов, а также на сайте youtube.com.

Ключевые слова: *рентгенология, врачи-рентгенологи, лучевая диагностика, подготовка лучевых специалистов, компетенции, интернет-ресурсы*

Поступила: 31.07.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

В последние годы повышается значение методов лучевой диагностики ввиду увеличения объема флюорографических и скрининговых КТ-исследований для профилактики онкологических заболеваний лёгких, а также использования позитронно-эмиссионой томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) как современного метода выявления в организме злокачественных опухолей и их метастазов, неврологических изменений и сердечно-сосудистой патологии. Одновременно возрастает актуальность совершенствования подготовки медицинских кадров в этой области. Приказом Минобрнауки России от 25.08.2014 № 1051 (зарегистрировано в Минюсте России 27.10.2014 № 34459) утвержден Федеральный государственный образовательный стандарт (ФГОС) высшего образования по специальности 31.08.09 «рентгенология» (уровень подготовки кадров высшей квалификации – ординатура). В соответствии с этим стандартом выпускники, осваивающие программу ординатуры, готовятся к следующим видам профессиональной деятельности: профилактическая; диагностическая; психолого-педагогическая и организационно-управленческая.

Быстро прогрессирующее увеличение объема необходимых знаний и важность ознакомления обучающихся с современными представлениями по различным аспектам лучевой диагностики повышают актуальность обращения в образовательном процессе к интернет-ресурсам в этой области. Это связано с обширным перечнем специальной литературы по рентгенологии (более 200 руководств, учебников и учебных пособий, методических рекомендаций только на русском языке), которая издана небольшими тиражами, часть из них после 2008–2011 гг. не переиздавались. Это не позволяет своевременно и в полном объеме отражать увеличение объема профессиональных знаний, требуемых для успешной деятельности врача-рентгенолога. С другой стороны, в соответствии с требованиями Федеральных государственных общеобразовательных стандартов и Учебных программ дисциплин в учебном процессе необходимо использовать новые технологии информационного поиска и наглядных дистанционных методов освоения и совершенствования навыков лучевой диагностики, необходимых для выполнения функциональных обязанностей врача-рентгенолога. В пособиях для медицинских специалистов [1, 2] и на сайтах медицинских вузов и библиотек [3–5] обобщенные сведения по интернет-ресурсам для разделов «рентгенология» и «лучевая диагностика» до настоящего времени отсутствуют.

Цель работы состояла в анализе и систематизации интернет-ресурсов, используемых в системе высшего медицинского образования при подготовке и переподготовке врачей по специальности «рентгенология».

Анализ и систематизация интернет-ресурсов

При формировании опорной системы интернет-ресурсов исходили из требований ФГОС по формированию у выпускника универсальных и профессиональных компетенций в результате освоения одной из программ подготовки кадров высшей квалификации по специальности 31.08.09 «рентгенология» – Программы ординатуры по рентгенологии (табл. 1). Освоение данных компетенций происходит в процессе преподавания дисциплин базовой и вариативной ча-

Таблица 1

Требования к компетенциям выпускника при освоении программы ординатуры по специальности 31.08.09 «рентгенология»

Вид компетенций	Шифр компетенции	Содержание компетенции
Универсальные компетенции		
	УК-1	Готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу
	УК-2	Готовность к управлению коллективом, толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
	УК-3	Готовность к участию в педагогической деятельности по программам среднего и высшего медицинского образования или среднего и высшего фармацевтического образования, а также по дополнительным профессиональным программам для лиц, имеющих среднее профессиональное или высшее образование, в порядке, установленном федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения
Профессиональные компетенции		
В профилактической деятельности	ПК-1	Готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания
	ПК-2	Готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения
	ПК-3	Готовность к проведению противоэпидемических мероприятий, организации защиты населения в очагах особо опасных инфекций, при ухудшении радиационной обстановки, стихийных бедствиях и иных чрезвычайных ситуациях
	ПК-4	Готовность к применению социально-гигиенических методик сбора и медико-статистического анализа информации о показателях здоровья
В диагностической деятельности	ПК-5	Готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем
	ПК-6	Готовность к применению методов лучевой диагностики и интерпретации их результатов
В психолого-педагогической деятельности	ПК-7	Готовность к формированию у населения, пациентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих
В организационно-управленческой деятельности	ПК-8	Готовность к применению основных принципов организации и управления в сфере охраны здоровья граждан, в медицинских организациях и их структурных
	ПК-9	Готовность к участию в оценке качества оказания медицинской помощи с использованием основных медико-статистических показателей
	ПК-10	Готовность к организации медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе медицинской эвакуации

стей учебного плана по специальности 31.08.09 «рентгенология» (табл. 2).

С учетом требований ФГОС высшего образования по специальности 31.08.09 «рентгенология», дисциплины (модули), относящиеся к базовой части программы ординатуры, являются обязательными для освоения обучающимися. Набор дисциплин (модулей), относящихся к базовой части программы ординатуры, организация определяет самостоятельно в объеме, установленном ФГОС, с учетом основной образовательной программы ординатуры. В рамках базовой части блока 1 программы кроме дисциплины «рентгенология» реализуются дисциплины (модули) «общественное здоровье и здравоохранение», «педагогика», «медицина чрезвычайных ситуаций», «патология».

Дисциплины (модули), относящиеся к вариативной части программы ординатуры, обеспечивают освоение выпускником профессиональных компетенций с учетом конкретного видов деятельности в различных медицинских организациях. Анализ программ и учебных планов ординатуры по рентгенологии ведущих вузов показывает, что:

- в Первом Московском медицинском университете им. И.М. Сеченова Минздрава России [6] в состав вариативных модулей включены дисциплины: обязательные – «Денситометрия», «Неотложная помощь», по выбору – «Лучевая диагностика в стоматологии», «Лучевая диагностика в акушерстве и гинекологии»;
- в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова [7] в состав вариативных модулей включены дисциплины: обязательные – «Доказательная медицина», «Клиническая фармакология», «Реанимация», «Фтизиатрия», по выбору – «Принципы и методы формирования здорового образа жизни», «Физиотерапия»;
- в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова Минздрава России [8] в состав вариативных модулей включены дисциплины: обяза-

Таблица 2

Обеспечение формирования компетенций структурными элементами образовательной программы «Основная профессиональная образовательная программа высшего образования – программа ординатуры по специальности 31.08.09 «рентгенология»»

Коды структурных элементов образовательной программы (разделов, ГИА)	Наименование структурных элементов образовательной программы (дисциплин, практик, ГИА)	Перечень компетенций (шифр)
1Б	Блок 1 Дисциплины (модули) Базовая часть	
1	Рентгенология	УК-1, 2, 3, ПК-1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9
2	Общественное здоровье и здравоохранение	УК-1, 2; ПК-1, 3, 4, 7, 8, 9, 10
3	Педагогика	УК-1, 2, 3; ПК-7
4	Медицина чрезвычайных ситуаций	УК-3, ПК-1, 3, 10
5	Патология	УК-1, ПК-1, 2, 5
1В	Блок 1 Дисциплины (модули) Вариативная часть *	
6	Лучевая диагностика в стоматологии**/ Лучевая диагностика в акушерстве и гинекологии**	УК-2, 3, ПК-1, 6, 9
7	Денситометрия	ПК-2, 6
8	Неотложная помощь	ПК-1, 5, 6
2Б	Блок 2 Практики Базовая часть	
9	Производственная (клиническая) практика (по рентгенологии)	УК-1, 2, ПК-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10
10	Производственная «педагогическая практика»	УК-3, ПК-1, 7
2В	Блок 2 Практики Вариативная часть	
11	Производственная (клиническая) практика (вариативная часть)	УК-2, ПК-1, 2, 4, 5, 6, 9
3	Государственная итоговая аттестация (ГИА)	
12	Государственный экзамен	УК-1, 2, 3, ПК-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

Примечание: * – дисциплины (модули) вариативной части программы по специальности «рентгенология» в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова [6]; ** – дисциплина по выбору

тельные – «Онкология», «ВИЧ-инфекция», по выбору – «Медицинская психология» или «Надлежащая клиническая практика (GCP)»;

- в Российском университете дружбы народов [9, 10] в состав вариативных модулей включены дисциплины: обязательные – «Специальная рентгеновская диагностика» и «Ультразвуковая и МСКТ-диагностика», по выбору – «Радиоизотопная диагностика», «Магнитно-резонансная диагностика», «Специальные методы диагностики в онкоурологии», «Контрастные методы диагностики в онкоурологии», факультативные – «Медицинская информатика и телемедицина», «Юридические основы профессиональной деятельности»;
- в Дальневосточном государственном медицинском университете Минздрава России [11] в состав вариативных модулей включены дисциплины: обязательные – «Хирургия, травматология и ортопедия», «Терапия», «Фтизиатрия», «Урология», по выбору – «Основы КТ», «Основы МРТ», факультативно – «Рентгеноурология».

В данном обзоре основное внимание уделено интернет-источникам по дисциплине базовой части учебного плана – «рентгенология».

Кроме профессиональной направленности, важными требованиями к веб-информации, используемой в процессе обучения являются:

- надежность сайтов;
- достоверность информации;
- актуальность (современность и обновляемость);
- привлекательный внешний вид.

При отборе интернет-ресурсов для образовательного процесса исходят из принципов не только информативности, но и соответствия получаемой из них информации критериям моральной нормативности, информационной гигиены и экологии.

Анализ интернет-ресурсов, содержащих информацию, которая может использоваться в образовательном процессе в процессе обучения ведущей базовой дисциплине специальности «рентгенология», позволил выделить их основные виды и соотнести с формируемыми компетенциями (табл. 3):

- онлайн-библиотеки, энциклопедии, справочники;
- медицинская информация и консультации по лечебно-диагностической работе для врачей-рентгенологов;
- информационно-образовательные порталы и сайты, с возможностью освоения алгоритмов отработки практических навыков, образовательных тестирований и онлайн-тренингов;
- сайты кафедр по специальности медицинских вузов.

Для углубленного изучения и дополнительного информирования об актуальных проблемах рентгенологии и радиологии могут быть использованы также:

Таблица 3

Основные Интернет-ресурсы для использования в системе высшего медицинского образования при формировании компетенций в ходе подготовке кадров высшей квалификации по специальности «рентгенология»

Название ресурса	Адрес в Интернете *	Характер информации	Компетенции
1	2	3	4
1. Онлайн-библиотеки, энциклопедии, справочники			
РГБ (Российская государственная библиотека)	http://www.rsl.ru/ru	Библиографическая информация о руководствах, монографиях, учебниках, учебных пособиях и научно-методических материалах	УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-5, ПК-6, ПК-8
ЦНМБ (Центральная научная медицинская библиотека)	http://www.scsml.rssi.ru		
Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ)	http://feml.scsml.rssi.ru/feml?945447	Информационная система образовательных ресурсов	
Википедия	https://ru.wikipedia.org/wiki/Заглавная_страница	Справочная информация по определениям и терминам	
Энциклопедия лекарств – РЛС (Регистр лекарственных средств)	http://www.rlsnet.ru/	Описания лекарственных и рентгенконтрастных средств	ПК-2, ПК-6
Справочник лекарственных средств «Видаль»	http://www.vidal.ru/		
MRI and Radiology Teaching Files	http://www.mritutor.org/mriteach.html	Введение в магнитно-резонансную томографию	ПК-2, ПК-5, ПК-6
Руководство по основам магнитно-резонансной томографии (The Basics of MRI. Joseph P. Hornak)	http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/ http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside-r.htm	Учебное пособие (перевод на русский язык)	
2. Медицинская информация и консультации по лечебно-диагностической работе для врачей-рентгенологов			
Радиопедия – виртуальная коллекция радиологических случаев диагностики	https://radiopaedia.org/encyclopaedia/cases/all	Коллекция случаев по радиологии, справочных статей из профессиональной практики и консультации для рентгенологов	ПК-2, ПК-6
«e-Anatomy» – интерактивный атлас лучевой анатомии человека в срезах и изображениях, полученных методами рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии	https://www.imaios.com/ru/e-Anatomy	Содержит макроскопическую анатомию в иллюстрациях на 8 языках (5400 анатомических структур и 375000 терминов); доступен также на Android и iOS	
Центр лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ	https://scanexpert.org/	Научно-практические и клинико-диагностические материалы по рентгенологии	УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-6, ПК-8
Сайт практического рентгенолога	http://www.zhuravlev.info/	Архив рентгенограмм, статей, нормативных документов	
Радиография	https://radiographia.info	Образовательный ресурс для врачей-рентгенологов, ультразвуковой диагностики и кабинетов КТ или МРТ (курсы, справочник, презентации, клинические наблюдения, задачи)	
Radiomed.ru	https://radiomed.ru	Портал радиологов с публикациями, энциклопедией, клиническими наблюдениями, презентациями, онлайн-курсами, форумом для консультаций с профессиональными радиологами	
AuntMinnieEurope	https://www.auntminnieeurope.com/index.aspx?sec=def	Статьи и европейские нормативные документы	УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-4, ПК-5, ПК-6, ПК-8
EURORAD European Society of Radiology	http://www.eurorad.org/		
The American Board of Radiology (ABR)	https://www.theabr.org/	Статьи и нормативные документы	
Society of Interventional Radiology statement (SIR)	https://www.sirweb.org/		
Vidar DICOM Viewer	http://povidar.ru/dicom-viewer/v3/index.html	Программа для просмотра и анализа медицинских изображений стандарта DICOM	УК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6
I Do Imaging (The place to find free and open source medical imaging software)	https://idoimaging.com/	Программное обеспечение для медицинской визуализации	

Название ресурса	Адрес в Интернете *	Характер информации	Компетенции
1	2	3	4
3. Информационно-образовательные порталы и сайты, с возможностью освоения алгоритмов отработки практических навыков, образовательных тестирований и онлайн-тренингов			
Медицина РФ	http://medicinarf.ru	Нормативные документы по организации и методикам оказания медицинской помощи	УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-5, ПК-6, ПК-7, ПК-8, ПК-9, ПК-10
Медицинский портал	http://medportal.ru		
«Радиология Москвы» – сайт ГБУЗ «НПЦ медицинской радиологии ДЗМ»	http://medradiology.moscow/e-learning	Дистанционное обучение у ведущих специалистов отрасли для получения знаний и компетенций без отрыва от работы: видеолекции, видео-разборы клинических наблюдений, клинические случаи с эталонными описаниями для самостоятельной работы	
«Московский врач»	http://mosgorzdrav.ru/ru-Ru/moscowDoctor/default/index.html	Проект по непрерывному повышению уровня квалификации врачей Москвы	УК-3, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9
Система дистанционного обучения (СДО) на онлайн-платформе от НПЦ «Медицинская радиология»	http://sdo.npcmr.ru/	Предназначен для повышения своей квалификации без привязки к времени и месту, содержит видео-лекции, записи разборов клинических случаев, другие материалы для самостоятельного изучения и тестовые задания для контроля знаний	
Учебный центр врачебной практики «Praxi Medica» и Центр непрерывного профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)	https://sechenov.ru/univers/structure/center/praxi/ https://sechenov.ru/univers/structure/center/uchebno-virtualnyy-kompleks-mentor-medicus/	Проверочные тесты, алгоритмы, методики оказания первой и неотложной медицинской помощи	
«Всё о первой помощи»	http://allfirstaid.ru		
4. Сайты кафедр по специальности медицинских вузов			
Кафедра рентгенологии и радиационной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова	http://1spbgmu.ru/ru/obrazovanie/kafedry/290-universitet/structura/kafedry/klinicheskie/kafedra-rentgenologii-i-radiatsionnoj-meditsiny-s-rentgenologicheskim-i-radiologicheskim-otdeleniyami/836-kafedra-rentgenologii-i-radiatsionnoj-meditsiny	Информация об обучении врачей по программам ординатуры и профессиональной переподготовки по специальности «рентгенология», учебно-методические материалы	УК-3, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10
Кафедра рентгенологии и радиологии ВМедА им. С.М.Кирова, С-Петербург	https://www.vmeda.org/kafdraklinikrengenologanddadiold/		
Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, С-Петербург	http://szgmu.ru/rus/pdo/k/108		
Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва	https://www.sechenov.ru/univers/structure/facultie/lech/departments/luch/ http://kafedra-radiology.ru/index.php		
Кафедра лучевой диагностики ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва	https://www.sechenov.ru/univers/structure/institute/fppov/kafedry-fppov/luchy/		
Кафедра лучевой диагностики и терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва	http://www.rsmu.ru/cldlt.html		
Кафедра лучевой диагностики МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва	http://x-rays.msk.ru/web/		
Кафедра лучевой диагностики МОНИКИ, Москва	http://www.monikiweb.ru/fuv/ld		
Кафедра рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФМБА России, Москва	http://xrayfmba.ru/		
Кафедра рентгенологии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва	https://rmapo.ru/sveden/struct/dekanat-surgery/surgery/132-kafedra-luchevoy-diagnostiki-luchevoy-terapii-i-medicinskoy-fiziki.html		

Название ресурса	Адрес в Интернете *	Характер информации	Компетенции
1	2	3	4
Кафедра радиотерапии и радиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва	https://rmapo.ru/sveden/struct/dekanat-surgery/surgery/137-kafedra-radiologii.html	Информация об обучении врачей по программам ординатуры и профессиональной переподготовки по специальности «рентгенология», учебно-методические материалы	УК-3, ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9, ПК-10
Кафедра рентгенологии и ультразвуковой диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва	http://www.cgma.su/department/kafedra-rentgenologii-i-ultrazvukovoy-diagnostiki?utm_source		
Department of Radiology Stanford University School of Medicine, USA	http://med.stanford.edu/radiology/about.html	Информация об обучении врачей по рентгенологии и радиологии в зарубежных вузах, образовательные материалы	УК-1, УК-2, УК-3, ПК-1, ПК-4, ПК-5, ПК-6, ПК-9
UCSF Department of Radiology & Biomedical Imaging University of California, San Francisco	https://radiology.ucsf.edu/		
Department of Radiology at University of Washington	https://rad.washington.edu/		
International Center for Postgraduate Medical Education	http://www.icpme.us/		
Radiology assistant (Образовательный сайт Радиологического общества Нидерландов)	http://www.radiologyassistant.nl	Источники радиологической информации и образовательные ресурсы	
The American College of Radiology (ACR)	https://www.acr.org/		
5. Сайты журналов и порталов с публикациями по специальности и смежным областям знаний **			
Вестник рентгенологии и радиологии	http://www.russianradiology.ru/jour/index	Научные публикации и методические разработки по лучевой диагностике и методам медицинской визуализации	УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-5, ПК-8
Медицинская радиология и радиационная безопасность	http://medradiol.ru	Статьи по радиобиологии, радиационной медицине, радиационной эпидемиологии, радиационной безопасности, лучевой диагностике, лучевой терапии, медицинской физике, неионизирующим излучениям	
Бюллетень «Радиация и риск»	http://radiation-and-risk.com/		
Научно-практический журнал «Радиационная гигиена»	http://www.radhyg.ru/jour/index		
Новости лучевой диагностики	http://www.nld.by/index.htm		
Медицинская визуализация	http://medvis.vidar.ru/jour		
Russian Electronic Journal of Radiology (REJR)	http://www.rejr.ru/about-rejr.html	Публикации по рентгенодиагностике, КТ и МРТ, ультразвуковой, радионуклидной диагностике, ангиографии и рентгенохирургии	ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-5, ПК-6, ПК-8
Радиология – Практика	http://www.radp.ru/		
Диагностическая и интервенционная радиология	http://radiology-diagnos.ru/page/glavnaya		
Сайт научных публикаций, раздел «Лучевая диагностика и терапия»	https://www.twirpx.com/files/medicine/kld/beam/	Информация о монографиях, диссертациях, справочниках, лекциях	
Издательство «Видар» Интернет-журнал «Радиология-практика»	http://vidar.ru/Library.asp?fid=rp	Статьи по лучевой диагностике и лучевой терапии	
EPOS™, the Electronic Presentation Online System is the European Society of Radiology's online database (ESR)	https://posterng.netkey.at/esr/viewing/	Онлайн-база публикаций (презентаций) Европейского электронного общества радиологии	УК-2, ПК-1, ПК-2, ПК-4, ПК-5, ПК-6, ПК-7
AuntMinnieEurope	https://www.auntminnieeurope.com/index.aspx?sec=def	Статьи с клиническими обзорами и радиологическими случаями	
Canadian Association of Radiologists Journal	https://www.carjonline.org/		
Applied Radiology	https://www.appliedradiology.com/		
Pediatric Radiology.com	http://www.pediatricradiology.com/	Педиатрическая радиологическая и библиотека цифровых ренгено-изображений детского возраста	ПК-5, ПК-6, ПК-7
radiologyinfo.org	https://www.radiologyinfo.org/	Описания процедур и исследований по ядерной медицине, диагностической и интервенционной радиологии, лучевой терапии и радиационной безопасности	

Название ресурса	Адрес в Интернете *	Характер информации	Компетенции
1	2	3	4
**6. Сайты научных конференций и симпозиумов по рентгенологии ** **			
Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология»	http://www.radiology-congress.ru/	Новые научные публикации	УК-1, ПК-1, ПК-4, ПК-5, ПК-6, ПК-8
Всероссийский научно-образовательный форум «Медицинская диагностика – 2018»	https://www.mediexpo.ru/calendar/forums/med-2018/index/		
European Society of Radiology (ESR)	https://www.myesr.org/	Учебно-методические материалы Европейского общества радиологии	УК-2, ПК-2, ПК-4, ПК-5, ПК-7, ПК-9
European Congress of Radiology (ECR)	https://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_frontpage&task=	Электронная система онлайн-презентаций (EPOS ™) с научных конференций Европейского конгресса радиологов (ECR), организованных Европейским обществом радиологии (ESR)	
Asian Oceanian Society of Radiology (AOSR)	http://www.theaosr.org/	Научные публикации и учебно-методические материалы международных конференций и конгрессов по радиологии	УК-2, ПК-2, ПК-4, ПК-5, ПК-7, ПК-9
Annual Conference of the Indian Radiological & Imaging Association (IRIA)	http://www.iria2019.org/		
Korean Congress of Radiology (KCR 2018)	http://www.kcr4u.org/		
7. Сайты отраслевых учреждений, научно-исследовательских организаций, ассоциаций и обществ **			
International Commission on Radiological Protection (ICRP)	http://www.icrp.org/index.asp	Нормативные документы по радиационной безопасности	УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-4, ПК-7, ПК-8, ПК-9, ПК-10
Министерство здравоохранения России	https://www.rosminzdrav.ru/	Регламентирующие и научно-практические материалы по клинико-диагностическим аспектам и безопасности при выполнении КТ	
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева»	http://www.niirg.ru/index.php	Нормативные и методические документы по радиационной безопасности	
ФГБНУ «НИИ медицины труда им. академика Н.Ф.Измерова»	http://www.niimt.ru	Решение экспертных вопросов по профессиональной патологии	ПК-6
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН	http://www.imbp.ru	Нормативы доз облучения у космонавтов	ПК-7
ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ»	http://medradiology.moscow	Научно-методические материалы по развитию и повышению эффективности службы лучевой диагностики в Москве	ПК-2
Конструкторское Бюро РентгенТест	http://rentgentest.ru	Обеспечение радиационной безопасности пациентов и медицинского персонала при проведении исследований с использованием оборудования для лучевой диагностики и терапии	ПК-6, ПК-8, ПК-9
ASNC nuclear cardiology marketplace	http://nuclearcardiologymarketplace.com/	Описания оборудования для лучевой диагностики и терапии	
Управление по профессиональной безопасности и здравоохранению (OSHA, США)	http://www.osha.gov/	Информация национальных агентств по различным аспектам радиологии и лучевой диагностики	УК-1, УК-2, ПК-1, ПК-4, ПК-5, ПК-7, ПК-9
The British Institute of Radiology	https://www.bir.org.uk/		
Indian Radiological & Imaging Association	https://www.iria.in/radiology_links.php		
The American Board of Radiology	https://www.theabr.org/about	Информация Американского совета радиологов	
The Image Gently Alliance	https://www.imagegently.org/	Материалы Коалиции организаций здравоохранения, направленные на безопасную и качественную педиатрическую визуализацию во всем мире	
Society of Interventional Radiology	https://www.sirweb.org/	Материалы Общества интервенционной радиологии	

Примечания: * – на дату обращения – 01.08.2018 г.; ** – для углубленного изучения специальности и дополнительного информирования.

- сайты журналов и порталов с публикациями по специальности и смежным областям знаний;
- сайты научных конференций и симпозиумов по рентгенологии, лучевой диагностике;
- сайты отраслевых учреждений, научно-исследовательских организаций, ассоциаций и обществ.

Кроме указанных в табл. 3 могут быть использованы информационно-поисковые порталы Яндекс (http://yandex.ru), Мейл (http://mail.ru), Рамблер (http://rambler.ru), Гугл (http://google.ru) и другие. Для поиска статей и научно-практических материалов в целях научной работы рекомендуется использовать информационные базы научных публикаций:

– Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) http://elibrary.ru/defaultx.asp
– Научная электронная библиотека КиберЛенинка https://cyberleninka.ru
– PUBMED http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced
– SCOPUS http://www.scopus.com (за плату или по лицензии организации)
– WEB OF SCIENCE http://www.isiknowledge.com (за плату или по лицензии организации).

В заключение следует отметить возможность поиска образовательной информации с использованием современных интернет-ресурсов:

- в Инстаграме (https://www.instagram.com/explore/tags/поиск/) по хэштегу «поиск» #определение (без пробелов»!), например, #кткровоизлияниеввеществомозга или #ктинсультвисочнойдоли; в результатах поиска появляются варианты запрашиваемых изображений и видео;
- на порталах Яндекс или Гугл по задаваемым изображениям, для этого делается скриншот (фотография) экрана и проводится поиск не термина или словосочетания, а вставляемого в поисковую строку скриншота экрана;
- с использованием приложений для смартфонов (КТ-анатомия, МР-анатомия и другие), по которым может предоставляться пробный бесплатный доступ на определенный период времени;
- на сайте youtube.com, где в свободном доступе размещаются видеолекции после конференций и симпозиумов по различным направлениям лучевой диагностики и лучевой терапии.

Можно заключить, что проведенная систематизация по видам веб-ресурсов и формируемым компетенциям у врача-рентгенолога направлена на достижение высокого профессионального уровня его подготовки и может служить основой для использования в учебном процессе на профильных кафедрах рентгенологии и лучевой диагностики медицинских вузов, а также в других смежных областях знаний в системе непрерывного медицинского образования.

Выводы

1. Применение в учебном процессе интернет-технологий для информационного поиска и использования наглядных методов дистанционного освоения и совершенствования навыков рентгенодиагностики и выполнения функциональных обязанностей врача-рентгенолога в разных областях рентгенологии – приоритетное направление в информационно-дидактическом обеспечении учебного процесса при подготовке специалиста высшей квалификации.

2. При формировании опорной системы интернет-ресурсов необходимо исходить из формируемых у выпускника в результате освоения программы ординатуры по рентгенологии универсальных и профессиональных компетенций в соответствии с требованиями ФГОС.

3. Выделены основные виды интернет-ресурсов, содержащих информацию, которая может быть использована в процессе обучения по специальности рентгенология: онлайн-библиотеки, энциклопедии, справочники; медицинская информация и консультации по лечебно-диагностической работе для врачей-рентгенологов; информационно-образовательные порталы и сайты, с возможностью освоения алгоритмов отработки практических навыков, образовательных тестирований и онлайн-тренингов; сайты кафедр по специальности медицинских вузов.

4. Для углубленного изучения и дополнительного информирования об актуальных проблемах рентгенологии и радиологии систематизированы и могут быть использованы сайты журналов и порталов с публикациями по специальности и смежным областям знаний; сайты научных конференций и симпозиумов по рентгенологии, лучевой диагностике; сайты отраслевых учреждений, научно-исследовательских организаций, ассоциаций и обществ.

5. Описаны перспективные направления поиска образовательной фото- и видео-информации: в Инстаграме по хэштегу «поиск», на поисковых порталах по скриншотам экрана, с использованием приложений для смартфонов, а также на сайте youtube.com.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Избранные медицинские интернет-ресурсы. Выпуск IX. Москва: XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2016. 68 с.
2. Избранные медицинские интернет-ресурсы. Выпуск IX. Москва, XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Электронный ресурс: https://chelovekilekarstvo.ru/загрузки/pdf/Интернет_ресурсы_IX%20выпуск_2016.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).
3. Путеводитель по медицинским ресурсам Интернета / ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет. Научная библиотека. Ульяновск, 2010. Электронный ресурс: http://lib.ulsu.ru/downloads/med_internet.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).
4. «Медицинские Internet-ресурсы» ГОУ СПО «Рязанский медико-социальный колледж». Рязань, 2011. Электронный ресурс: http://do.medcollege62-rzn.ru/pluginfile.php/1694/coursecat/description/Медицинские%20Интернет-ресурсы.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).

5. Медицинские Интернет–ресурсы / ГКУЗ ПК «ПК МИАЦ» Пермский краевой медицинский библиотечно-информационный центр. Электронный ресурс: http://www.docme.ru/doc/118277/medicinskie-internet-resursy (дата обращения: 01.08.2018).
6. Учебный план по специальности «рентгенология» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Электронный ресурс: https://sechenov.ru/upload/iblock/84e/31.08.09-rentgenologiya.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).
7. Учебный план по специальности «рентгенология» Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Электронный ресурс: http://www.fbm.msu.ru/stud/ord/docs/ray-o-plan.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).
8. Программа и учебный план по специальности «рентгенология» ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России. Электронный ресурс: http://1spbgmu.ru/images/home/Obrazovanie/ordinatura/opop/31.08.09_ОПОП_Рентгенология.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).
9. Программа по специальности «рентгенология» ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. Электронный ресурс: http://www.rudn.ru/files_upload/Ordinatura/2015/2015_OOP/OOP_31.08.09_28.08.15.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).
10. Учебный план по специальности «рентгенология» ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. Электронный ресурс: http://www.rudn.ru/files_upload/Ordinatura/2015/2015_Ucheb_plan/Ucheb_plan_31.08.09_28.08.15.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).
11. Программа по специальности «рентгенология» ФГБОУ ВО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России. Электронный ресурс: http://www.fesmu.ru/sveden/education/OOP_kopia_Rentgenolog.pdf (Дата обращения: 01.08.2018).

Для цитирования: Маткевич Е.И., Синицын В.Е., Иванов И.В. Образовательные интернет-ресурсы для подготовки врачей-рентгенологов // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 58–66.

DOI: 10.12737/article_5c55fb57bf93e5.07813488

DOI: 10.12737/article_5c55fb57bf93e5.07813488

Educational Internet-Resources for Training of Radiologist

E.I. Matkevich[1], V.E. Sinitsyn[2], I.V. Ivanov[1,3,4]

1. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. E-mail: ivanov-iv@yandex.ru;
2. M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
3. N. F. Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia;
4. Federal Science Center for Physical Culture and Sport, Moscow, Russia;

E.I. Matkevich – Teacher, PhD Med.; V.E. Sinitsyn – Professor, Dr. Sci. Med., Prof.; I.V. Ivanov – Professor, Dr. Sci. Med., Prof.

Abstract

The analysis and systematization of the main directions of the Internet resources used in the training of highly qualified personnel in the system of higher medical education designed for ensuring the competency approach and the success of training medical doctors in the specialty «Roentgenology».

Key words: *roentgenologists, diagnostic radiology, training of radiological specialists, competences, Internet resources*

REFERENCES

1. Selected medical Internet-resources. Issue IX. Moscow: XXIII rossijjskijj nacionalnyjj congress chelovek i lekarstvo; 2016. (Russian).
2. Selected medical Internet resources. Issue IX. XXIII rossijjskijj nacionalnyjj congress chelovek i lekarstvo. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: https://chelovekilekarstvo.ru/загрузки/pdf/Интернет_ресурсы_IX %20выпуск_2016.pdf
3. Guide to medical resources on the Internet. Ulyanovsk State University (USU). Scientific Library. Ulyanovsk; 2010. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: http://lib.ulsu.ru/downloads/med_internet.pdf
4. Medical Internet Resources. Ryazan medical college. Ryazan, 2011. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: http://do.medcollege62-rzn.ru/pluginfile.php/1694/coursecat/description/Медицинские %20Интернет-ресурсы.pdf
5. Medical Internet Resources. Perm Regional Medical Library and Information Center. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: http://www.docme.ru/doc/118277/medicinskie-internet-resursy
6. The educational plan of the specialty «Roentgenology» of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: https://sechenov.ru/upload/iblock/84e/31.08.09-rentgenologiya.pdf
7. The educational plan of the specialty «Roentgenology» of the Lomonosov Moscow State University. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: http://www.fbm.msu.ru/stud/ord/docs/ray-o-plan.pdf
8. The program and educational plan of the specialty «Roentgenology» of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: http://1spbgmu.ru/images/home/Obrazovanie/ordinatura/opop/31.08.09_ОПОП_Рентгенология.pdf
9. The program of the specialty «Roentgenology» of the RUDN. http://www.rudn.ru/files_upload/Ordinatura/2015/2015_OOP/OOP_31.08.09_28.08.15.pdf
10. The educational plan of the specialty «Roentgenology» of the RUDN. (Russian). [cited 2018 Aug 01]. Available from: http://www.rudn.ru/files_upload/Ordinatura/2015/2015_Ucheb_plan/Ucheb_plan_31.08.09_28.08.15.pdf
11. The program of the specialty «Roentgenology» of the the Far-Eastern State Medical University. (Russian). Available from: http://www.fesmu.ru/sveden/education/OOP_kopia_Rentgenolog.pdf

For citation: Matkevich EI, Sinitsyn VE, Ivanov IV. Educational Internet-Resources for Training of Radiologist. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):58-66. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb57bf93e5.07813488

DOI: 10.12737/article_5c55fb59df65c6.73590393

Ю.Г. Мокров

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ КАЗАКОВА С.В., УТКИНА С.С. «ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ»

ФГУП «ПО «Маяк»

Ю.Г. Мокров – д.т.н., советник генерального директора по науке и экологии

Поступила: 27.11.2018 Принята к публикации: 29.11.2018

Новая монография С.В. Казакова и С.С. Уткина является логическим продолжением вышедшей в 2008 г. книги авторов «Подходы и принципы радиационной защиты водных объектов». Авторы на основе анализа большого числа зарубежных исследований и крупного объема работ, выполненных в рамках федеральных целевых программ по обеспечению ядерной и радиационной безопасности наиболее значимых ядерно- и радиационно-опасных объектов, включая уникальные по своим характеристикам приповерхностные хранилища ЖРО, рассматривают проблемы радиационной безопасности водных экосистем в контексте взаимодействия основополагающих концепций современного естествознания в отношении обеспечения безопасности человека и окружающей среды и под практическим углом зрения. Последнее особенно важно с учётом намеченных к реализации федеральных целевых программ, направленных на ликвидацию ядерного наследия бывшего СССР.

Развиваемый в предшествующей работе авторов биосферный подход к оценке безопасности широкого класса водоемов привел к необходимости системного рассмотрения подходов к моделированию огромного числа ситуаций, возникающих в поверхностных водоемах при попадании в них техногенных примесей. Исходя из фундаментальных знаний о процессах взаимодействия твердых и жидких веществ в компонентах окружающей среды, авторы убедительно и понятно показывают, как создаются наши упрощенные представления о поведении отдельных химических элементов в водной среде, как на их основе строятся разнообразные математические модели. Они досконально разбирают достоинства и недостатки этих упрощений применительно к поставленной задаче оценки безопасности водной экосистемы и человека, использующего водные объекты. Что очень важно – авторы не забывают об ограниченности наших знаний и на разных этапах построения моделей пытаются очертить эти области оценками возникающих неопределенностей, которые порою могут быть очень значительными и значимыми для принятия управляющих решений.

Авторы, ведущие отечественные специалисты в области радиоэкологии водных систем, неоднократно подчеркивают в своей работе, что радиационная безопасность водных экосистем не может и не должна рассматриваться в отрыве от оценки общей экологической безопасности водных объектов. Только на основе комплексного подхода, учитывающего разнообразные факторы техногенного воздействия при учете основных естественных процессов миграции вещества в биосфере, можно найти оптимальные решения для сохранения биологического разнообразия и формирования благоприятной окружающей среды.

Формирование общественного мнения выделяется авторами как один из приоритетов при разработке системы категорирования радиационного и экологического качества водных объектов. Такая система должна быть научно обоснованной и «прозрачной» для понимания, поскольку упрощение диалога с общественными экологическими организациями подразумевает необходимость оперирования понятиями из области техногенного, в том числе и радиационного, воздействия на водные объекты даже неспециалистам. Авторы – активные пропагандисты того мнения, что наглядная и относительно простая на выходе (при этом глубокая по своей сутевой составляющей) система индексов и показателей экологического качества водных объектов будет способствовать гораздо более адекватному уровню общественного восприятия и конкретнее отражать реальную ситуацию, нежели обычные в среде специалистов по водной радиоэкологии пространные рассуждения о допустимости или недопустимости хозяйственно-питьевого использования водоемов, как правило, подразумевающие, в конечном итоге, лишь два варианта ответа: «норма» и «патология». В этой связи авторы посвящают большой раздел анализу состояния существующей нормативной системы, регламентирующей качество вод, исходя, по сути, только из возможности их питьевого использования. Такая система, по мнению авторов, не может быть исчерпывающей в перспективе комплексного водопользования и требует пересмотра на научной основе. Пути такой реформации на основе накопленного международного опыта и с учетом отечественных реалий авторами достаточно убедительно прочерчены в данной работе.

Основным инструментом управления экологическим состоянием водных систем, а также разработки нормативных требований остается математическое моделирование. Практическим вопросам построения моделей для различных водных экосистем в монографии посвящена основная часть. Авторы тщательно и с разных сторон рассматривают вопросы моделирования поведения элементов в водной среде. В работе

приведено много полезных и актуальных коэффициентов, полученных в разных странах и обобщенных в целом ряде крупных работ. На нескольких моделях, в разработке которых авторы принимали участие, демонстрируются возможности для решения различных задач. И в этом смысле монография очень полезна практическим работникам в области нормирования водных сбросов, проектантам, широкому кругу специалистов в области не только радиоэкологии, но и общей экологии водных систем.

Таким образом, считаю, что работа представляет самостоятельный научный интерес, актуальна, четко структурирована, изложена на высоком научном уровне и удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к трудам издательства «Наука».

Для цитирования: Мокров Ю.Г. Рецензия на монографию Казакова С.В., Уткина С.С. «Исследование проблем обеспечения радиационной безопасности водных экосистем» // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 67–68.

DOI: 10.12737/article_5c55fb59df65c6.73590393

DOI: 10.12737/article_5c55fb59df65c6.73590393

Review of the Monograph Kazakov S.V., Utkin S.S. «RESEARCH INTO THE PROBLEMS OF RADIATION SAFETY ASSURANCE OF AQUATIC ECOSYSTEMS»

Yu.G. Mokrov

Federal State Unitary Enterprise «Production Association «Mayak»

Yu.G. Mokrov – Dr. Sci. Tech., Advisor of the Director General for Science and Ecology

For citation: Mokrov YuG. Review of the Monograph Kazakov S.V., Utkin S.S. «Research into the Problems of Radiation Safety Assurance of Aquatic Ecosystems». Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):67-8. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb59df65c6.73590393

DOI: 10.12737/article_5c55fb5ef00a68.52703915

А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, Я.А. Щипахина, А.С. Неред, А.Б. Блудов, С.В. Ширяев

РОЛЬ ОФЭКТ/КТ И МРТ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

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

А.С. Крылов – врач-радиолог, к.м.н.; А.Д. Рыжков – в.н.с., д.м.н.; Я.А. Щипахина – н.с., к.м.н.; А.С. Неред – н.с., к.м.н.; А.Б. Блудов – н.с., к.м.н.; С.В. Ширяев – зав. лабораторией, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации, Американской коллегии ядерной медицины и молекулярной визуализации, Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (Америка), д.м.н.

Реферат

Продемонстрирован клинический случай – молодая девушка, профессиональная спортсменка, обратившаяся в поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дифференциальной диагностики объёмного образования в левой большеберцовой кости, диагностированного по месту жительства. При осмотре жалоб не предъявляла. Онкологом назначены остеосцинтиграфия и пересмотр представленных данных КТ. При сцинтиграфии выявлены случайные находки, потребовавшие углубленного дообследования. Проведена гибридная томография ОФЭКТ/КТ таза, МРТ таза и левого голеностопного сустава. На основании данных комплексного обследования и результатов пересмотра КТ установлено, что процесс в левой большеберцовой кости в большей степени соответствует неоссифицирующей фиброме. Дополнительно выявлен стресс-перелом ладьевидной кости левой стопы, старый перелом левой седалищной кости без признаков консолидации, с формированием ложного сустава и гетеротопических оссификатов в мягких тканях. Полный анкилоз межпозвонкового сустава L_5/S_1 слева, вероятно, посттравматического характера.

Ключевые слова: *остеосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, МРТ, дифференциальна диагностика, спортивная травма*

Поступила: 06.11.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Описание исследований

В поликлинику НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратилась профессиональная спортсменка в возрасте 18 лет. С её слов, около 1 месяца назад отметила появление невыраженного болевого синдрома в области левого голеностопного сустава. Обратилась к врачу. При обследовании (рентгенография, КТ левой голени и стопы) выявлено объёмное образование нижней трети левой большеберцовой кости, требующее дифференциальной диагностики между доброкачественным образованием и первичной костной опухолью. Костно-деструктивных изменений в других исследованных отделах не выявлено. Направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на консультацию. На момент приёма у онколога жалоб не предъявляет, опухолевые заболевания в семье отрицает, профилактический осмотр проходит регулярно. Видимых изменений в области нижней трети левой голени и голеностопного сустава нет. Движения в голеностопном суставе в полном объеме. При пальпации болезненных участков не выявлено. Паховые лимфоузлы не увеличены. Лимфоузлы других групп не увеличены.

Поставлен предварительный диагноз по МКБ-10: D16.2 – доброкачественное новообразование длинных костей нижней конечности. Онкологом назначены проведение остеосцинтиграфии для оценки остеометаболической активности и распространённости патологического процесса, а также пересмотр представленных снимков КТ левой голени (рис. 1).

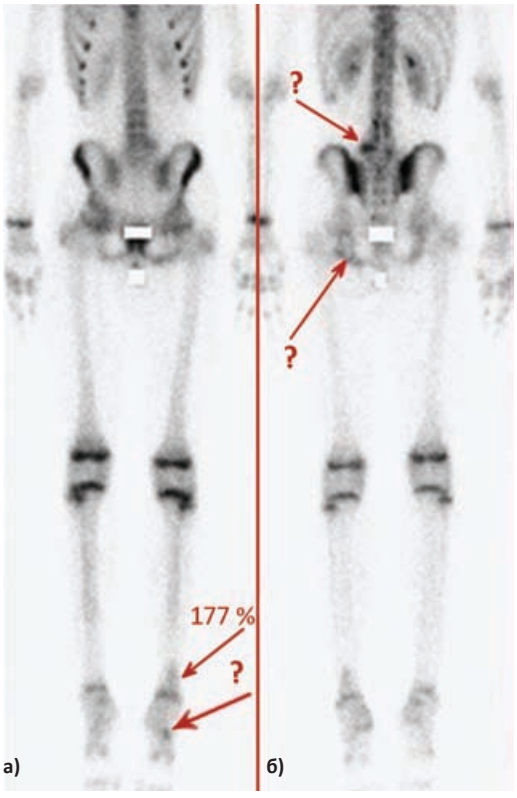

Рис. 1. Планарные остеосцинтиграммы в передней (а) и задней (б) проекциях с ^{99m}Tc-фосфотехом

На сцинтиграммах определяется умеренно-повышенное накопление РФП в дистальной трети диафиза левой большеберцовой кости (177 %). Также отмечается неравномерное включение РФП в проекции левой половины L_5 (139 %). Создаётся впечатление о нарушении статики и возможной дополнительной костной формации на этом уровне. Изображение левой седалищной кости на сцинтиграмме выглядит деформированным за счёт увеличения её поперечных размеров. Неравномерная аккумуляция РФП (120 %) характерна для картины остеолитического процесса. В костях свода левой стопы определяется точечная умеренная гипераккумуляция РФП (152 %). В других отделах

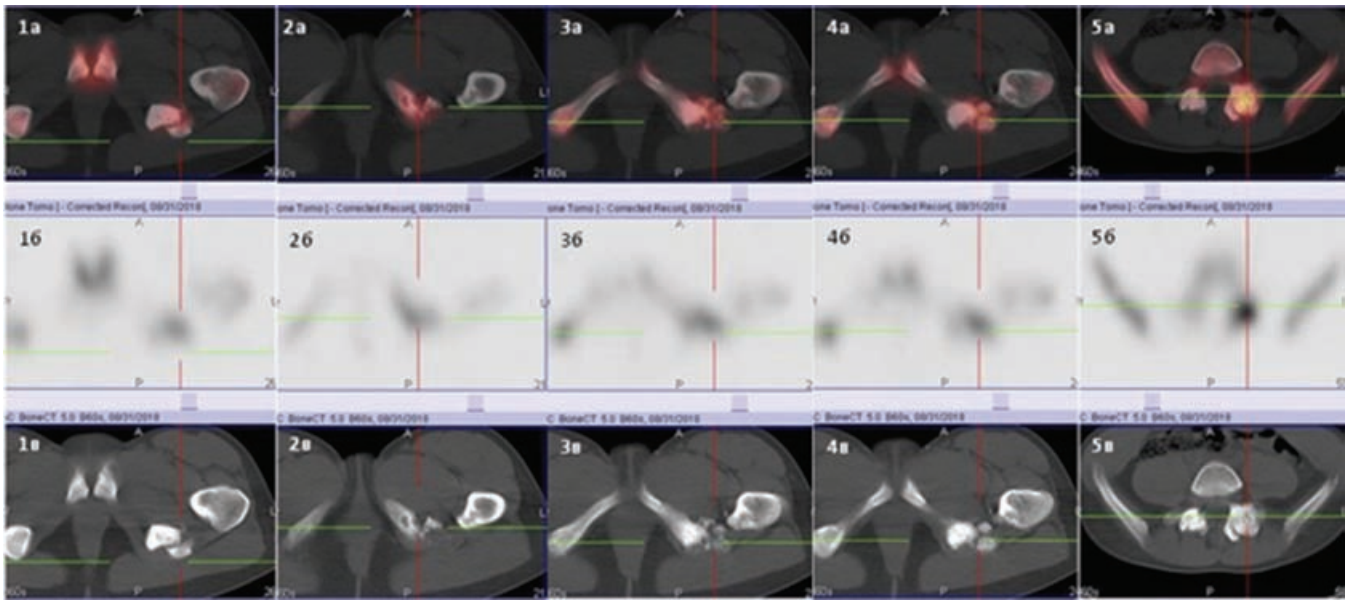

Рис. 2. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-фосфотехом костей таза. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в)

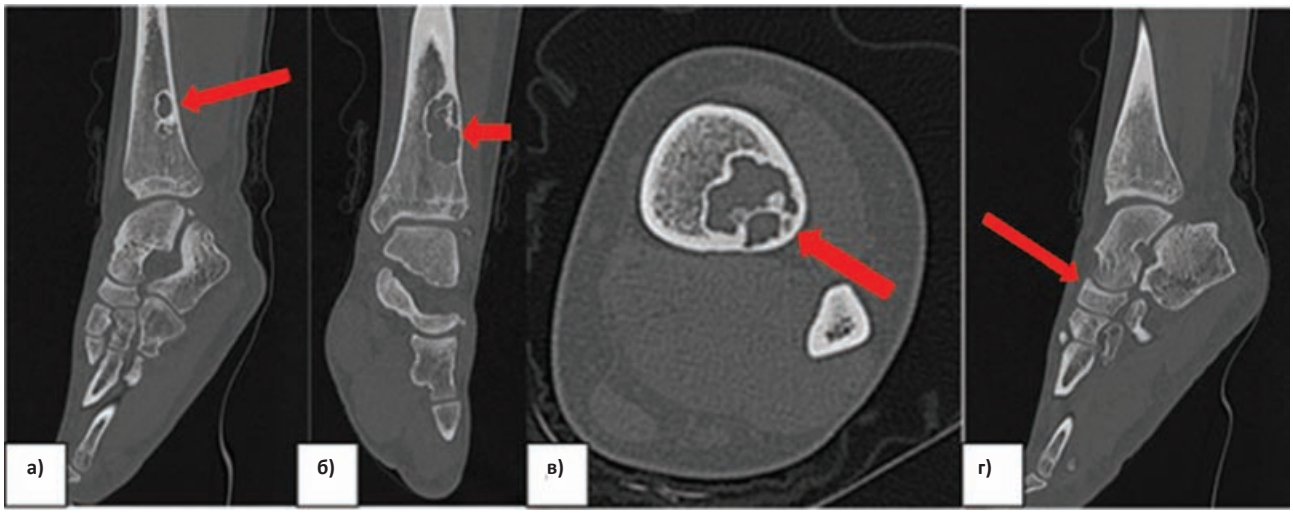

Рис. 3. Представленные снимки КТ левого голеностопного сустава на уровне объёмного образования нижней трети большеберцовой кости в сагиттальной (а), фронтальной (б) и аксиальной (в) проекциях. На уровне ладьевидной кости в сагиттальной проекции (г). Стрелками указаны зоны интереса

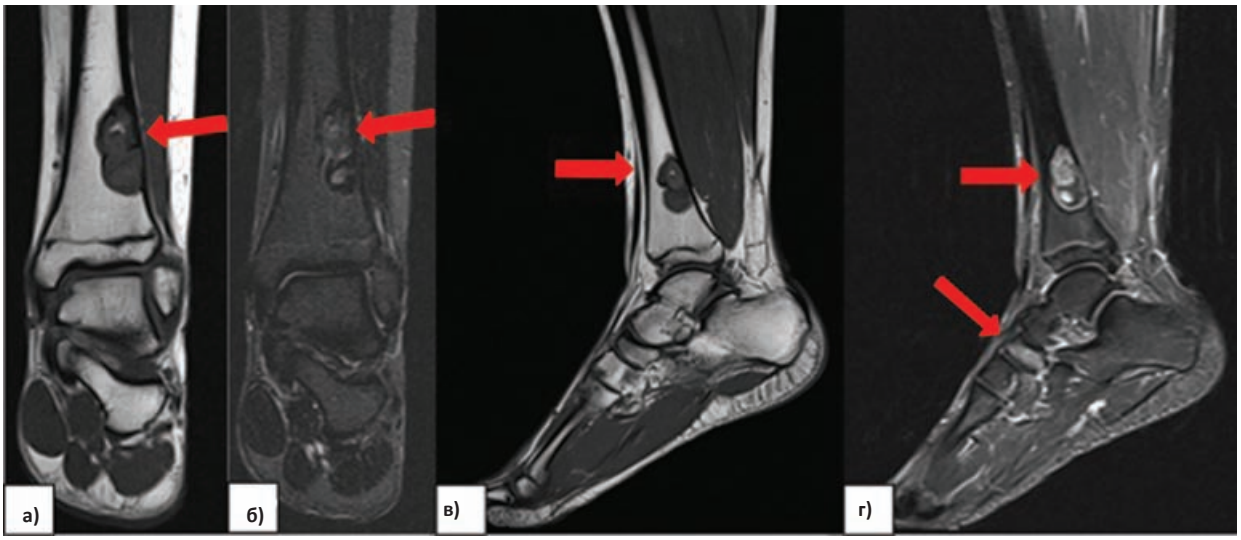

Рис. 4. МРТ левого голеностопного сустава. Фронтальная проекция в T_2 (а) и T_2 FS (б) режимах соответственно. Сагиттальная проекция в T_2 (в) и T_2 FS (г) режимах соответственно. Стрелками указаны зоны интереса

скелета – без видимых очаговых изменений, характер распределения РФП соответствует возрасту. Для уточнения характера изменений в поясничных позвонках и костях таза принято решение о проведении дополнительного исследования в режиме ОФЭКТ/КТ зоны интереса. Оценить состояния костей левой стопы целесообразно при пересмотре КТ (рис. 2).

На реконструированных и совмещенных срезах отмечается перелом седалищного бугра левой седалищной кости со смещением костных отломков латерально за счёт квадратной мышцы бедра (1). Полной консолидации не выявлено (2), диастаз костных отломков до 0,2 см с формированием ложного сустава (3). В окружающих мягких тканях множественные оссификаты неправильной формы различных размеров – вероятно, гетеротопические оссификаты (4). Полный анкилоз межпозвонкового сустава L_5/S_1 слева. Сустав деформирован и увеличен в объёме (5). В вышеуказанных изменённых отделах скелета отмечается умеренно-повышенное включение РФП. В других отделах скелета – без видимых очаговых изменений. По совокупности рентгенологических и радиологических признаков изменения в левой седалищной кости и левом межпозвонковом суставе L_5/S_1 наиболее соответствуют старым посттравматическим нарушениям (рис. 3).

В дистальном метадиафизе левой большеберцовой кости субкортикально в наружных отделах определяется зоны литической деструкции с четкими склерозированными контурами, неправильной формы размерами 1,4×1,6×3,3 см. Окружающая костная структура не изменена. Определяется незначительное вздутие коркового слоя, признаков нарушения его целостности не выявлено. Периостальной реакции и внекостного компонента не выявлено. В структуре определяются единичные жировые включения. Окружающие мягкие ткани не изменены. Изменения в левой большеберцовой кости носят доброкачественный характер, требующий дифференциальной диагностики между неоссифицирующей фибромой и внутрикостной липомой 3 типа. Для уточнения характера изменений рекомендовано МРТ-исследование (рис. 4).

В дистальном метадиафизе левой большеберцовой кости субкортикально в наружных отделах определяется образование неоднородной структуры, представленное тканью по типу фиброзной, с четкими склерозированными контурами, неправильной формы размерами 1,8×1,8×3,5 см. Окружающая костная структура не изменена. Определяется незначительное вздутие коркового слоя, признаков нарушения его целостности не выявлено. Периостальной реакции, внекостного компонента не выявлено. Окружающие мягкие ткани не изменены. Процесс в левой большеберцовой кости в большей степени соответствует неоссифицирующей фиброме. В ладьевидной кости левой стопы определяется диффузный отек костного мозга, при этом таранная суставная поверхность представляется незначительно уплощенной с формированием субхондральной линии пониженного МР-сигнала во всех режимах исследования – стресс-перелом (рис. 5).

Целостность тазового кольца не нарушена. Определяются перелом бугра левой седалищной кости со смещением костного отломка латерально за

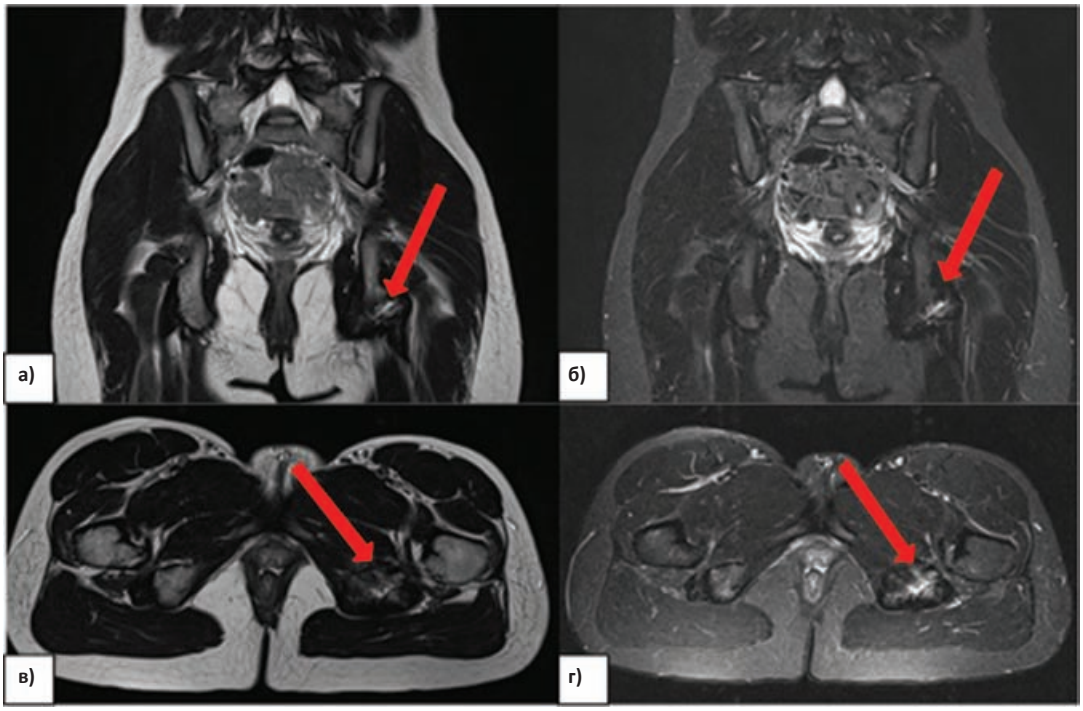

Рис. 5. МРТ таза. Фронтальная проекция в T_2 (а) и T_2FS (б) режимах соответственно. Аксиальная проекция в T_2 (в) и T_2FS (г) режимах соответственно. Стрелками указаны зоны интереса

счет квадратной мышцы бедра с формированием диастаза до 0,4 см и скопление жидкости в его полости. Окружающие мягкие ткани деформированы за счет формирования множественных гетеротопических оссификатов. В ветви левой седалищной кости определяется участок кистозной перестройки размерами до 1 см в диаметре. Признаков со́лидного компонента не выявлено. Старый перелом левой седалищной кости без признаков консолидации.

По результатам комплексного обследования у молодой спортсменки было исключено наличие злокачественной первичной костной опухоли в левой большеберцовой кости. Выявлены асимптоматичные (на момент обращения) посттравматические нарушения в поясничном отделе позвоночника, костях таза и в ладьевидной кости левой стопы – спортивные травмы. Онкологом было рекомендовано наблюдение и лечение у травматолога-ортопеда по месту жительства.

Обсуждение

Спорт высоких достижений требует от человека, отдавшегося ему, максимума физических усилий для реализации своих возможностей, но платить за успехи, к сожалению, часто приходится собственным здоровьем. Нами продемонстрирован случай дифференциальной диагностики между скелетными нарушениями у профессиональной спортсменки, не предъявляющей жалоб при осмотре. Во время диагностики были выявлены серьезные застарелые нарушения травматического генеза в различных отделах скелета, часть из которых, вероятно, потребует оперативной коррекции. Что являлось причиной отсутствия жалоб со стороны пациентки: низкий болевой порог или стремление остаться в большом спорте, установить не удалось. Рентгенография и КТ, в принципе, должны решать вопросы диагностики, но по факту это не всегда происходит. Играют роль как канцерофобия, в том числе и у врачей, так и ятрогенные ошибки при постановке диагноза вследствие недостатка опыта или квалификации. Тем более, как показал данный пример, хотя болевая импульсация имела неинтенсивный временный характер в одном отделе скелета, были выявлены дополнительные изменения в других.

В нашем случае направление онкологом на сцинтиграфию скелета было грамотным решением, поскольку радионуклидное обследование является самым чувствительным скрининг-методом выявления латентной патологии, а проведение дифференциальной диагностики с помощью ОФЭКТ/КТ практически завершило диагностическую цепочку. В дальнейшем потребовалось уточняющее высокоспециализированное обследование (МРТ), раскрывающее нюансы обнаруженных патологических изменений. Способность радионуклидного исследования выявлять асимптоматические нарушения в различных отделах скелета является важным диагностическим аспектом не только в онкологии, но и в других разделах медицины [1–5]. Так, за рубежом методы ядерной медицины играют важнейшую диагностическую роль в травматологии, геронтологии и выявлении других неопухолевых заболеваний, тогда как в России фактически используются только в онкологии [6, 7]. Гибридная томография ОФЭКТ/КТ даёт возможность одномоментного исследования с уточнением причин функциональных аномалий – посттравматических, воспалительных, опухолевых и т.д.

Наличие в арсенале медицинского учреждения широкого спектра диагностического оборудования и высококвалифицированных специалистов позволяет в короткие сроки решить самые сложные клинические задачи и правильно ставить диагноз. В нашем случае пациентке в течение 3 дней были проведены все необходимые неинвазивные диагностические манипуляции, по результатам которых был чётко сформулирован диагноз заболевания и предложена дальнейшая тактика действий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hegazi T.M., Belair J.A., McCarthy E.J. et al. Sports injuries about the hip: what the radiologist should know // Radiographics. 2016. Vol. 36. № 6. P. 1717–1745. DOI: 10.1148/rg.2016160012.
2. Matesan M., Behnia F., Bermo M. et al. SPECT/CT bone scintigraphy to evaluate low back pain in young athletes: common and uncommon etiologies // J. Orthop. Surg. Res. 2016. Vol. 11. № 1. P. 1–9. DOI: 10.1186/s13018-016-0402-1.
3. Nagle C.E. Cost-appropriateness of whole body vs limited bone imaging for suspected focal sports injuries // Clin. Nucl. Med. 1986. Vol. 11. № 7. P. 469–473.
4. Siew J.X, Yap F. Right shoulder pain in an athletic 14-year-old girl. Archives of Disease in Childhood – Education and Practice. Published Online First: 21 August 2018. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315774.
5. Heiss R., Guermazi A., Jarraya M. et al. The epidemiology of MRI-detected pelvic injuries in athletes in the Rio de Janeiro 2016 Summer Olympics // Eur. J. Radiol. 2018. Vol. 105. P. 56–64. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.05.029.
6. Оджарова А.А., Ширяев С.В., Крылов А.С. и соавт. Дифференциальная радионуклидная диагностика метастатического поражения скелета без выявленного первичного очага (случай из практики) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 1. С. 86–88.
7. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и соавт. ОФЭКТ/КТ в диагностике метастатического поражения скелета // Вопросы онкологии. 2014. Т. 60, № 1. С. 56–63.

Для цитирования: Крылов А.С., Рыжков А.Д., Щипахина Я.А., Неред А.С., Блудов А.Б., Ширяев С.В. Роль ОФЭКТ/КТ и МРТ в дифференциальной диагностике поражения скелета (клинический случай) // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 69–73.

DOI: 10.12737/article_5c55fb5ef00a68.52703915

DOI: 10.12737/article_5c55fb5ef00a68.52703915

The Role of SPECT/CT and MRI in the Differential Diagnosis of Skeletal Damage (Case Report)

A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, Y.A Shchipakhina, A.S. Nered, A.B. Bludov, S.V. Shiryaev

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

A.S. Krylov – Radiologist, PhD Med.; A.D. Ryzhkov – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.;
Y.A. Shchipakhina – Researcher, PhD Med.; A.S. Nered – Researcher, PhD Med.; A.B. Bludov – Researcher, PhD Med.;
S.V. Shiryaev – Head of Lab., Member of EANMMI, Member of ACNMMI, Member SNMMI, Dr. Sci. Med.

Abstract

This article reveals a clinical case dedicated to a young woman, professional athlete, who made an appointment at NN Blokhin Russian Cancer Research Center for differential diagnostics of left tibia bone lesion, diagnosed by local health facilities. There were no patient complaints during routine check-up. Oncologist made an appointment for bone scan and second opinion on CT scan (was also made). Incidental findings on scintigraphy required further investigation. So a decision to perform a hybrid SPECT/CT of pelvis, MRI of pelvis and left talocrural joint was made. After complete examination non-osteogenic fibroma of left tibia bone was set as diagnose. Also there were several unexpected findings such as stress fracture of the navicular bone of the left foot, prevalent fracture of the left ischium without signs of consolidation and with the formation (developing) of a false joint and heterotopic ossification in soft tissues and ankylosis of the intervertebral joint L_5/S_1. This findings more likely to be posttraumatic complications.

Key words: *bone scan, SPECT/CT, MRI, differential diagnosis, sports injury*

REFERENCES

1. Hegazi TM, Belair JA, McCarthy EJ, Roedl JB, Morrison WB. Sports injuries about the hip: what the radiologist should know. Radiographics. 2016 Oct;36(6):1717-45. DOI: 10.1148/rg.2016160012.
2. Matesan M, Behnia F, Bermo M, Vesselle H. SPECT/CT bone scintigraphy to evaluate low back pain in young athletes: common and uncommon etiologies. J Orthop Surg Res. 2016 Jul 7;11(1):1-9. DOI: 10.1186/s13018-016-0402-1.
3. Nagle CE. Cost-appropriateness of whole body vs limited bone imaging for suspected focal sports injuries. Clin Nucl Med. 1986 Jul;11(7):469-73.
4. Siew JX, Yap F. Right shoulder pain in an athletic 14-year-old girl. Archives of Disease in Childhood – Education and Practice. Published Online First: 21 August 2018. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315774.
5. Heiss R, Guermazi A, Jarraya M, Engebretsen L, Roemer FW. The epidemiology of MRI-detected pelvic injuries in athletes in the Rio de Janeiro 2016 Summer Olympics. Eur J Radiol. 2018 Aug;105:56-64. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.05.029.
6. Odzharova AA, Shirjaev SV, Krylov AS, Zarudnaja JB, Goncharov MO. Differential diagnostics of metastatic lesions of skeleton at newly-admitted patient without overlooked primary focus applying radionuclide method. Medical Radiology and Radiation Safety. 2010;55(1):86-8. (Russian).
7. Krzhivitsky PI, Kanaev SV, Novikov SN, Zhukova LA, Ponomareva OI, Negustorov YuF. SPECT-CT in the diagnosis of metastatic skeletal lesion. Problems in Oncology. 2014;60(1):56-63.

For citation: Krylov AS, Ryzhkov AD, Shchipakhina YA, Nered AS, Bludov AB, Shiryaev SV. The Role of SPECT/CT and MRI in the Differential Diagnosis of Skeletal Damage (Case Report). Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):69-73. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb5ef00a68.52703915

DOI:

А.А. Левитов, В.И. Дога, Г.С. Белицкая

СЛОТ-РЕНТГЕНОГРАФИЯ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

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

А.А. Левитов – врач-рентгенолог; В.И. Дога – зав. отделением, врач-рентгенолог, к.м.н.; Г.С. Белицкая – врач-рентгенолог

Реферат

Слот (щелевая)-рентгенография – это рентгенологическое исследование, при котором за один проход рентгеновской трубки над пациентом выполняется планарная рентгенография узким направленным пучком с дальнейшей компьютерной сшивкой полученных изображений на рабочей станции. Применение инновационных методик захвата и обработки изображений в сочетании с широкоформатным плоскопанельным детектором позволяет получать изображения большой протяженности, от одной до нескольких анатомических областей. При проведении исследования рентгеновская трубка и плоскопанельный детектор движутся в параллельных плоскостях друг относительно друга с постоянной скоростью вдоль оси тела. Таким образом достигается минимальное искажение полученного изображения и возможность получения обработанных изображений без визуальных дефектов. Это дает возможность проводить более точную диагностику патологических изменений. Слот-рентгенография может проводиться в положении пациента как стоя, так и лежа в зависимости от области интереса и поставленных задач. Возможно выполнение снимков как в прямой, так и в боковой проекции без потери качества.

Слот-рентгенография эффективно применяется для диагностики патологических изменений суставов и позвоночника, в том числе сколиозов, укорочений конечностей, нестабильности сегментов позвоночника, патологии вен нижних конечностей, а также как метод оценки качества проведенного лечения. Данная методика характеризуется удобством и безопасностью для пациента, минимальными временны́ми затратами и низкой лучевой нагрузкой.

Применение данной методики значительно повышает информативность рентгенологического обследования, выводит его на качественно новый уровень, предоставляя врачу широкий спектр диагностических возможностей.

Ключевые слова: *слот-рентгенография, цифровая рентгенография, лучевая диагностика, плоскопанельные детекторы, протезирование суставов*

Поступила: 27.06.2018. Принята к публикации: 29.11.2018

Введение

Применение современных технологий в обычных рутинных, известных десятилетиями, методиках обследования позволяет значительно совершенствовать диагностический процесс и вывести его на качественно новый уровень.

Казалось бы, еще 10–15 лет назад в рентгенологии не могло появиться ничего более нового и совершенного, чем существовало на тот момент: аналоговые пленочные снимки, непосредственная работа с реактивами или использование проявочных машин, контактная рентгенография – все это было обычными трудовыми буднями сотрудников рентгенологических отделений.

С развитием цифровых техник и технологий появилась возможность получать данные сначала на CR-кассеты на основе фотостимулируемых люминофоров с их дальнейшей оцифровкой в дигитайзерах, а в дальнейшем – непосредственно на цифровой плоскопанельный матричный детектор, с которого информация выводилась непосредственно на экран монитора рабочей станции аппарата. Применение подобных детекторов, которые дают возможность получать большой объем данных за единицу времени обследования, позволило значительно усовершенствовать диагностический процесс, внедрить новые методики, которые ранее были недоступны при использовании аналоговых аппаратов и фотопленок. Например, давно известен такой метод обследования, как цифровой линейный томосинтез [1]. Данная методика прекрасно показала себя в диагностическом процессе и широко используется, например, как скрининг у онкологических пациентов [2].

До появления процедуры слот-рентгенографии для получения изображения большой по длине анатомической структуры выполнялись так называемые снимки «на протяжении», когда исследуемый объект снимался отдельными частями на пленку со строго определенными, неизменными условиями, и далее полученные снимки склеивались между собой посредством клея или липкой ленты. Получался обзорный снимок исследуемой области, который превосходил реальные размеры в 1,5–2 раза. При выполнении подобных протяженных снимков двух конечностей выполнялись отдельные снимки каждой конечности, которые потом склеивались в одно изображение, что значительно затрудняло анализ и интерпретацию полученных изображений и дальнейшую работу со снимками, к примеру, при подборе эндопротеза, когда крайне важно точное соблюдение всех размеров (рис. 1).

Кроме того, при выполнении снимков «на протяжении» необходимы более длительные экспозиции, а ошибки в позиционировании приводили к повторным облучениям пациентов, что наряду с не менее чем трехкратным облучением пациента для получения снимка «на протяжении» одной конечности обусловливало дополнительную лучевую нагрузку на пациента и приводило к тому, что пациенты получали относительно высокие уровни доз облучения за одно исследование.

Слот (щелевая)-рентгенография

Слот (щелевая)-рентгенография – это инновационная рентгенологическая процедура, при которой за один проход рентгеновской трубки над пациентом производится двумерная рентгенография узким направленным пучком излучения с дальнейшей компью-

Рис. 1. Пример снимков «на протяжении» двух нижних конечностей, выполненных на аналоговой пленке.

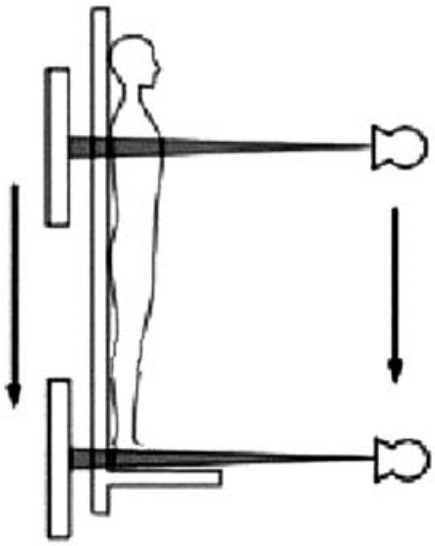

Рис. 2. Общий принцип работы рентгенодиагностической системы при выполнении слот-рентгенографии

терной сшивкой полученных изображений на рабочей станции (рис. 2).

Данная процедура является дополнительной программно-технической возможностью для аппаратов, на которых проводятся стандартные рентгенологические обследования. Благодаря этому нет необходимости изыскивать дополнительные площади и переоборудовать рентгенодиагностические кабинеты.

Описание метода

Поворотная система деки стола дает возможность проводить исследования в положении пациента как стоя, так и лежа в зависимости от области интереса и поставленных задач. В случае с тяжелобольными или маломобильными пациентами в условиях выполнения исследования под нагрузкой данная процедура может быть проведена с углом наклона деки стола в диапазоне от +1° до +89°.

К примеру, для проведения слот-рентгенографии нижних конечностей предпочтительным считается проведение исследования в вертикальном положении для получения физиологической нагрузки на нижние конечности, что, в свою очередь, позволяет максимально точно выявить возможные деформации и перекосы костей таза и нижних конечностей.

Благодаря тому, что сканирование производится узким пучком рентгеновского излучения, система позволяет выполнять снимки в прямой и боковой проекциях любых анатомических областей вне зависимости от комплекции и массы тела пациента. Однако наибольшее распространение данная методика получила при исследовании позвоночника, верхних и нижних конечностей.

Слот-рентгенографию возможно проводить при величине фокусного расстояния (SID) от 120 до 150 см. Для стандартизации получаемых данных рекомендовано проводить слот-рентгенографию при одинаковом значении SID.

После выбора на пульте анатомической программы согласно области интереса и, при необходимости, корректировки глубины, производится рентгенография узким направленным пучком. Размеры данного пучка зависят от выбранных условий: для слот-рентгенографии в стандартных условиях ширина пучка составляет 40 мм, в условиях слот-рентгенографии высокой четкости ширина пучка уменьшается до 20 мм. Скорость проведения слот-рентгенографии также отличается – 15 с для стандартных условий и около 25–30 с для слот-рентгенографии высокой четкости. Это позволяет свести до минимума стресс и дискомфорт, которые получают пациенты при проведении исследования (рис. 3а,б).

Результатом исследования является серия последовательных рентгенограмм, которые путем компьютерного наложения и сшивки формируются в конечное изображение слот-рентгенографии. Данная обработка занимает порядка 10–15 с рабочего времени, проходит полностью в автоматическом режиме и не оказывает влияния на работу рентгенодиагностического кабинета. Другими словами, сразу после проведения процедуры слот-рентгенографии может проводиться исследование любой сложности без потери качества (рис. 4)

На современных аппаратах максимально возможная область захвата при проведении слот-рентгенографии составляет 145 × 42 см и ограничена техническими возможностями аппарата. Теоретически, при решении технических ограничений, возможно проведение слот-рентгенографии пациента от свода черепа до стоп для оценки всех возможных нарушений и деформаций скелета и опорно-двигательного аппарата.

Чувствительность метода

Матрицы плоскопанельных детекторов современных цифровых аппаратов с функцией слот-рентгенографии имеют размер 2880 × 2880 пикселов, позволяя получить максимально точное и детализированное

Рис. 3. Примеры выбора анатомических программ и условий слот-рентгенографии на сенсорной панели рентгенодиагностического аппарата

изображение любого исследуемого объекта даже при большом увеличении на мониторе врачебной станции.

При проведении процедуры слот-рентгенографии происходит захват изображения в форме узкой щели шириной от 20 до 40 мм в зависимости от условий исследования, когда рентгеновская трубка и плоскопанельный детектор перемещаются в параллельных плоскостях с постоянной скоростью вдоль направления оси тела. Таким образом достигается минимальное искажение полученного изображения и возможность получения обработанных изображений без визуальных дефектов.

Лучевая нагрузка на пациента

Как было сказано выше, при выполнении слот-рентгенографии получается серия сканов шириной от 20 до 40 мм, каждый со сравнительно небольшой дозой облучения. Это достигается, прежде всего, тем, что исследование проводится за один проход трубки над пациентом и нет необходимости производить данную процедуру повторно.

По данным исследований ряда зарубежных авторов [4, 5], при проведении слот-рентгенографии пациент получает как минимум в два раза меньшую лучевую нагрузку в сравнении с традиционными рентгенографическими методиками. В зависимости от поставленных задач это различие может многократно увеличиваться [5].

Область применения

Область применения слот-рентгенографии характеризуется довольно широким диапазоном. Наиболее часто она используется для исследования опорно-двигательного аппарата на предмет выявления всевозможных перекосов, искривлений, патологических изменений суставов и позвоночника (рис. 5а,б).

Благодаря тому, что сканирование происходит узким направленным пучком рентгеновского излучения, различие толщины тканей исследуемого объекта зачастую не сказывается на конечном результате.

Кроме того, на рабочей станции есть возможность проведения различных измерений длин, построения

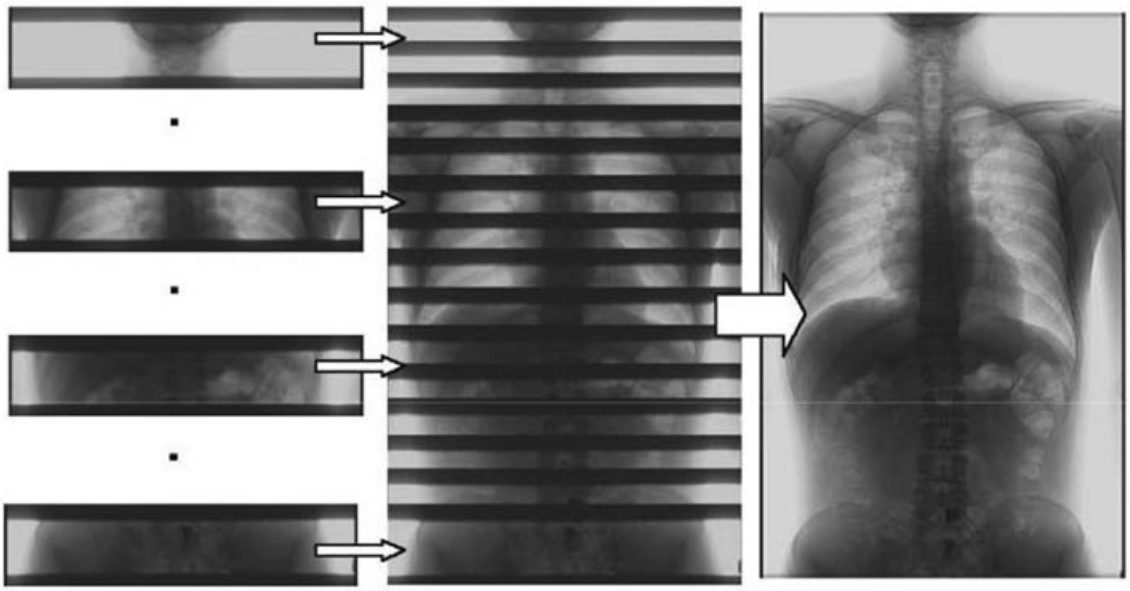

Рис. 4. Получение данных слот-рентгенографии и реконструкция полученных срезов [3]

Рис. 5. Примеры исследований методом слот-рентгенографии

углов, внесения аннотаций для удобства работы медицинского персонала (рис. 6 а,б).

Слот-рентгенография также используется и как метод оценки качества проведенного лечения патологии опорно-двигательного аппарата. Пример на рис. 7 взят из исследований японских врачей [5], проведенногих на аппарате с функцией слот-рентгенографии [6]. При проведении слот-рентгенографии у пациентки был выявлен С-образный сколиоз III степени в нижнегрудном и поясничном отделах с компенсаторной торсией Th7-L5 позвонков и деформацией грудной клетки в нижних отделах. Была проведена операция по устра-

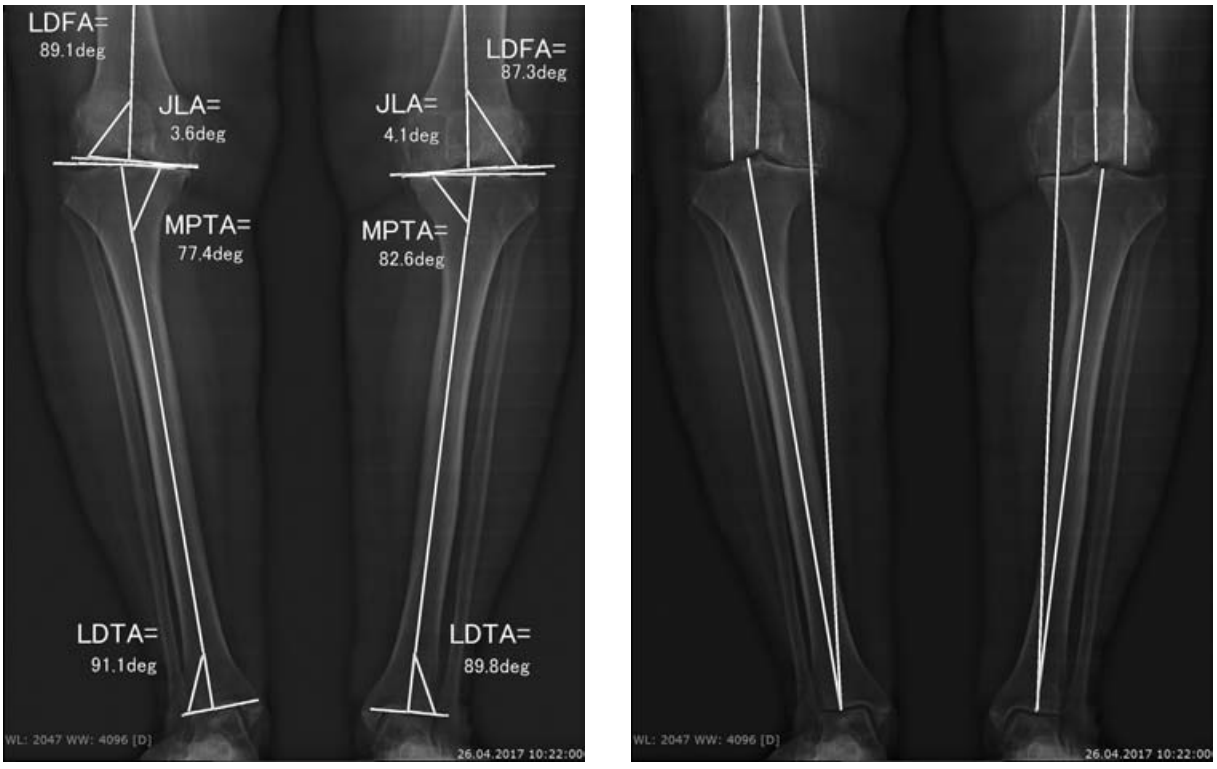

Рис. 6. Пример работы с изображениями слот-рентгенографии на рабочей станции аппарата

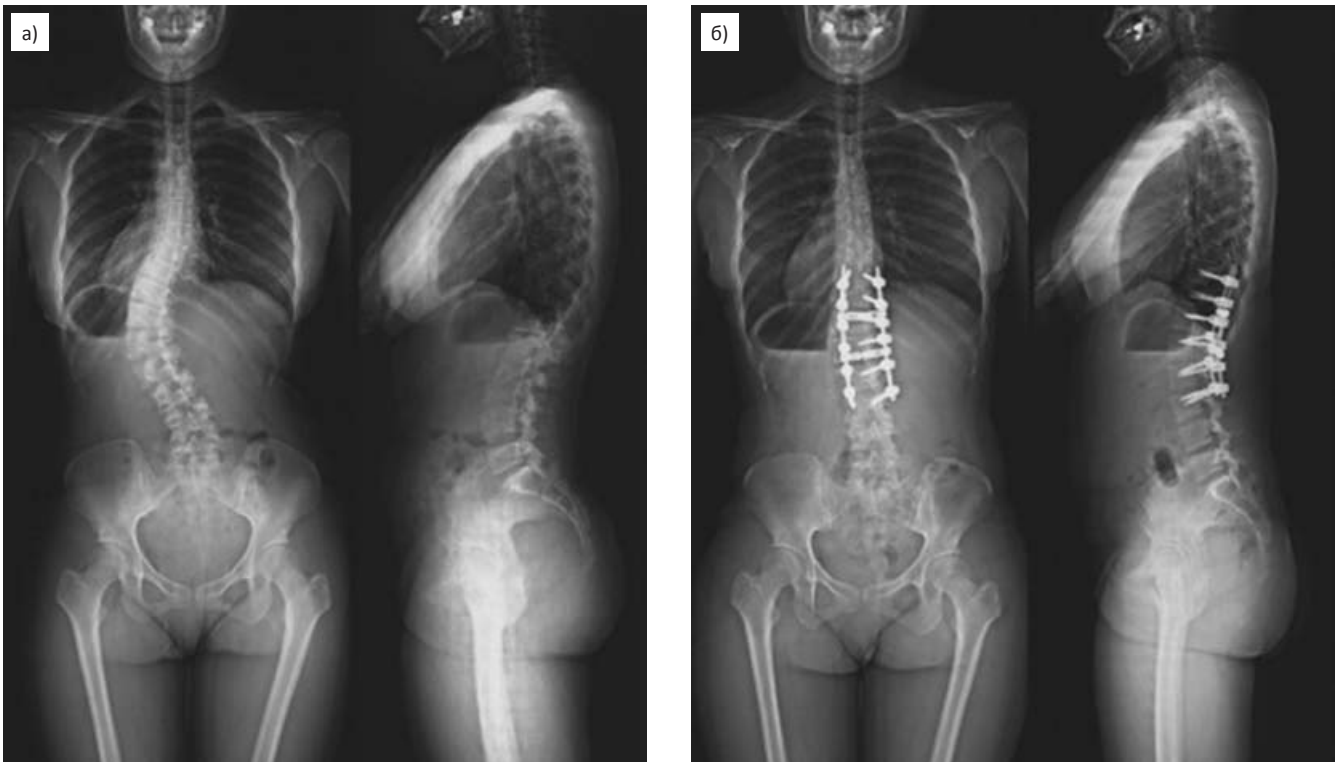

Рис. 7. Снимки слот-рентгенографии пациентки до и после операции по устранению сколиотической деформации грудного и поясничного отделов позвоночника [4]

нению сколиотической деформации грудной клетки с установкой металлоконструкции с крепежными винтами (рис. 7 а, б).

Спустя некоторое время была выполнена контрольная слот-рентгенография для оценки результатов проведенного исследования. В случае установки металлоконструкции у врача есть возможность дополнить проведение слот-рентгенографии проведением цифрового линейного томосинтеза для выявления возможных костных изменений в зоне оперативного вмешательства в области установки металлических конструкций, что также является весьма эффективным способом оценки отдаленных результатов проведенного лечения.

Кроме того, имеются сообщения о применении слот-рентгенографии при проведении флебографии нижних конечностей [4]. Сочетание данных методик позволяет получить наиболее полную картину распределения контрастного вещества по венозному руслу и максимально точно выявить локализацию патологических изменений (рис. 8).

Рис. 8. Опыт применения слот-рентгенографии при проведении флебографии нижних конечностей [5]

Заключение

Таким образом, слот-рентгенография является рентгенологическим методом функционального обследования пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Она позволяет максимально точно диагностировать возможные изменения и используется также как метод оценки качества проведенного лечения. Минимальное время обследования, минимальные неудобства для пациента, низкий уровень

облучения в ходе исследования позволяют рекомендовать данную методику для широкого применения в ортопедической практике и хирургии, когда необходимо оценить возможные патологические изменения опорно-двигательного аппарата.

Авторы статьи выражают благодарность за предоставленные снимки (рис. 1, 3а, 3б, 5а, 6а, 6б) А.В. Згонниковой (ГБУ здравоохранения города Севастополя «Городская больница № 9»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левитов А.А., Краснюк В.И., Дога В.И. Цифровой линейный томосинтез: новые возможности лучевой диагностики // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 3. С. 32–38.
2. Левитов А.А., Краснюк В.И., Ситникова Е.В., Дунаев А.П. Эффективность цифрового линейного томосинтеза в определении очаговых образований легких, подозрительных на метастатическое поражение, в сравнении с цифровой рентгенографией у больных раком молочной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 57. № 2. С. 46–52.
3. Kazuya Goto. Clinical experiences with slot radiography using Sonialvision safire II, and its utility – lower limb region // Medical Now. 2009. № 65. P. 23–26.
4. Shigeji Ichikawa. Experience of using slot radiography – experimental use for lower extremity venography // Medical Now. 2009. № 66.
5. Yasuhide Koshika, Hogaku Gen, Seiji Konishi et al. Investigation of the reliability of spinopelvic parameter measurements – Intraobserver And Interobserver Reliability. https://www.shimadzu.com/med/literature/fluoro/k25cur0000003yfx-att/od0gjn00000077uh.pdf, 37
6. Yukio Amamiya. Using the Sonialvision G4 for orthopedics – utility of the slot advance application // Medical Now. 2014. № 76.

Для цитирования: Левитов А.А., Дога В.И., Белицкая Г.С. Слот-рентгенография. Новые возможности лучевой диагностики // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 1. С. 74–79.

DOI: 10.12737/article_5c55fb630f2228.33688535

DOI: 10.12737/article_5c55fb630f2228.33688535

Slot-Radiography. New Possibilities of Radiation Diagnostics

A.A. Levitov, V.I. Doga, G.S. Belitskaya

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

A.A. Levitov – Radiologist; V.I. Doga – Head of Dep., Radiologist, PhD Med.; G.S. Belitskaya – Radiologist

Abstract

Slot-radiography is an x-ray examination in which a two-dimensional radiography with a straight beam and further computer stitching of the images obtained on the workstation during a single-pass of x-ray tube over a patient. The application of innovative techniques for image acquisition and processing in combination with a large-area flat panel detector (FPD) makes it possible to produce long-view images from one to several anatomical regions. During the investigation, the x-ray tube and the FPD move simultaneously at a constant speed in parallel relative to one another with the longitudinal axis of the body. Thus, it makes possible to obtain images with little distortion and processed images without visual defects. And this allows conducting more accurate diagnosis of pathological changes. Slot-radiography can be performed both in the patient's standing position and lying down depending on the region of interest and tasks. It is possible to obtain images in both a frontal and a lateral projection without loss of quality.

Slot-radiography is effectively used to diagnose pathological changes in joints and spine, including scoliosis, limb shortening, segmental spinal instability, pathology of lower limb veins, and also as a method for assessing the quality of the treatment. This technique is characterized by safety and convenience for the patient: minimal time costs and low radiation exposure.

The application of this technique significantly increases the informative value of the x-ray examination, brings it to a qualitatively new level, providing a physician with a wide range of diagnostic possibilities.

Key words: *slot radiography, digital radiography, flat panel detector, orthopedic surgery*

REFERENCES

1. Levitov AA, Krasnuk VI, Doga VI. Linear digital tomosynthesis: new opportunities for radiation diagnostics. Medical Radiology and Radiation Safety. 2014;59(3):32-8. (Russian).
2. Levitov AA, Krasnyuk VI, Sitnikova EV. The effectiveness of x-ray linear digital tomosynthesis in visualization of focal lesions in lungs, suspected metastases, comparing with digital radiography in patients with breast cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2013;57(2):46-52. (Russian).
3. Kazuya Goto. Clinical experiences with slot radiography using Sonialvision safire II, and its utility – lower limb region. Medical Now. 2009(65):23-6.
4. Shigeji Ichikawa. Experience of using slot radiography – experimental use for lower extremity venography. Medical Now. 2009(66).
5. Yasuhide Koshika, Hogaku Gen, Seiji Konishi, Yoshio Sakuma, Yutaka Kono, Yasushi Nagahama, Nobutaka Sentsui. Investigation of the reliability of spinopelvic parameter measurements – intraobserver and interobserver reliability. https://www.shimadzu.com/med/literature/fluoro/k25cur0000003yfx-att/od0gjn00000077uh.pdf, 37
6. Yukio Amamiya. Using the Sonialvision G4 for orthopedics – utility of the slot advance application. Medical Now. 2014(76).

For citation: Levitov AA, Doga VI, Belitskaya GS. Slot-Radiography. New Possibilities of Radiation Diagnostics. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):74-9. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c55fb630f2228.33688535

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ОПУБЛИКОВАНИЯ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ»

1. Для опубликования принимаются статьи по всем разделам медицинской радиологии и радиационной безопасности. Статьи могут быть экспериментальными или клиническими, теоретическими или концептуальными, обзорными по материалам литературы, дискуссионного, исторического или хроникального характера, информацией о проблемах медицинской радиологии и радиационной безопасности, а также в виде рецензий, хроники и т.п.

2. Редакция использует электронный документооборот. Статьи нужно присылать по электронной почте: medradiol@yandex.ru. Для отправки материала в редакцию по электронной почте рекомендуется создать отдельную папку, в которой находятся файл статьи (формат doc; формат docx не рекомендуется) и файлы рисунков (форматы gif/tiff/png/jpeg). Перед отправлением по электронной почте папку нужно сжать архиватором zip/rar. Высылать сразу всю архивированную папку.

3. Рекомендуется использовать редактор *Word for Windows,* **обязательно сохранять документ в формате Document Word 97–2003** (выполняется через команду "save as", выбрать требуемое расширение из выпадающего меню); шрифт *Times New Roman* 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 0,6 см устанавливается командами компьютера: «Формат – Абзац – Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов; поля документа 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

4. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку [1, 2] и т.д., которая воспроизводится перед названием соответствующих учреждений. Через одну строку прописными буквами следует

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ.

Ключевые слова: [сами слова светлым *курсивом*].

Далее приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих) и адрес электронной почты ответственного автора.

В связи с включением журнала в библиографическую базу данных Scopus необходимо дополнительно указать И.О. Фамилию каждого автора, его должность, ученую степень, ученое звание, членство только в международных профессиональных сообществах и организациях.

Придерживайтесь следующих сокращений:

главный научный сотрудник – г.н.с. – Chief Researcher;

ведущий научный сотрудник – в.н.с. – Leading Researcher;

старший научный сотрудник – с.н.с. – Senior Researcher;

младший научный сотрудник – м.н.с. – Junior Researcher;

научный сотрудник – н.с. – Research Worker, Research Officer, Research Fellow, Research Assistant;

к.б.н. (биологических) – PhD Biol.;

к.м.н. (медицинских) – PhD Med.;

к.т.н. (технических) – PhD Tech.;

д.м.н. – Dr. Sci. Med.;

д.т.н. – Dr. Sci. Tech.;

аспирант – Post-Graduate Student;

доцент кафедры – Assoc. Prof.;

профессор – Prof.;

академик – Academician;

член-корреспондент – Corr. Member.

Пример:

Л.К. Петров – зам. директора по научной работе, д.м.н., чл.-корр. РАН, проф., член НКДАР ООН

Внизу страницы приводятся данные для связи с автором/авторами при решении редакционных вопросов: фамилия, имя и отчество ответственного автора/ авторов, номера телефонов и обязательно адрес/адреса электронной почты. **Эта информация предназначена только для редакции.**

5. На второй странице (уже пронумерованной) располагается реферат на русском языке.

РЕФЕРАТ

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Заключение:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с Прописной буквы.

Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию и **иметь объем не более одной страницы текста** через полтора интервала. При превышении этого объема реферат будет направляться на переделку.

6. Текст статьи начинается на третьей странице.

Статьи экспериментального, клинического или теоретического плана, как правило, не должны превышать в целом 15 страниц, обзоры – в целом 25 страниц. Статьи экспериментального или клинического характера имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт полужирный**, размер 12):

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Выводы (по пунктам 1, 2, 3 ...) или **Заключение** (без пунктов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Статьи теоретического и концептуального характера обычно не имеют раздела **Материал и методы.** Обзоры литературы имеют: **Введение, Разделы** по отдельным обсуждаемым вопросам и **Заключение.** Вместо реферата приводится **Содержание (Contents)** со списком этих разделов. Как правило, количество литературных ссылок в оригинальных статьях не должно превышать 10–15, в обзорах – 50–60. При превышении этого объема обзор будет направляться на переработку.

Следует различать тире «–» и дефис «-» (в составных словах). Для ввода тире – сочетание клавиш Ctrl и тире вверху справа на правой (цифровой) клавиатуре, для ввода дефиса (-) – знак на основной или на правой цифровой клавиатуре.

7. Слово Таблица, например, «*Таблица 1*», располагают над таблицей у левого поля светлым курсивом. Строкой ниже следует тематическое название таблицы **полужирным шрифтом** (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «–», а не дефиса «-». Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в **Примечании**: (слово «Примечание» с прописной буквы, шрифт **полужирный**), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Текст самого примечания – светлый, без подчеркивания. В конце примечания точка не ставится.

Все формулы должны быть набраны в математическом редакторе Word MS Equation. Номера формул пишут прямым шрифтом у правого поля рукописи и заключаются в круглые скобки.

8. Графики и диаграммы принимаются к печати в MS Excel или как диаграммы Word. В журнале воспроизводятся цветные графики и иллюстрации. Во всех случаях диаграммы и графики следует размещать на белом поле без какой-либо заливки и рамок. Цветные рисунки, фотографии с высоким разрешением в форматах tiff/jpeg/jpg/png/gif должны быть приложены отдельными файлами, но не вставлены в документ Word. Обозначьте для верстальщика верх и низ фотографии, если это может представлять трудности при верстке. Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку номера каждого элемента (например, кривых) привести в подписи под рисунком. Фрагменты рисунка должны помечаться строчными буквами кириллицы: а, б, в и т.д. Все подписи на рисунках, графиках и диаграммах, в т.ч. и надписи на осях координат, должны быть выполнены на русском языке, за исключением рисунков, воспроизводимых из какой-либо англоязычной статьи, на которую должна быть соответствующая ссылка в подписи под рисунком. Десятичные дроби на осях координат и на поле самого рисунка пишутся через запятую, а не через точку.

На рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 4, табл. 2.

9. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ размещается после основного текста статьи и формируется в виде библиографических ссылок **в порядке их упоминания** в тексте, безотносительно того, на каком языке они написаны. При наличии четырех авторов упоминайте всех, а при большем числе – только первых трех и далее пишите: «и соавт.» или «et al». Затем следуют название работы и библиографические данные. Названию периодического издания (журнала) или сборника предшествует символ // (две наклонные). Журналы называются в принятых сокращениях, а монографии и сборники цитируются полностью.

Начиная с 2016 г., в нашем журнале введено упрощенное оформление библиографического описания литературных ссылок, принятое в большинстве отечественных академических журналов. После названия журнала указывают: год, том (Т.), номер журнала, начальную и конечную страницы цитируемой статьи, разделенные тире без пробелов. За названием монографии, отдельного отчета, диссертации и т.п. через тире указывают место издания, издательство или организацию, год выпуска. После названия сборника пишут инициалы и фамилию редактора или составителя.

Курсив и полужирный шрифт при оформлении списка литературы не используются.

Следуйте примерам:

1. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 14–17.
2. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина. 2000. 820 с.
3. Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода // В сб.: «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. М.Я. Федорова, В.И. Краснопольского. – М.: Медицина. 1997. С. 246–260.
4. Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2007. 32 с.
5. Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii. – Kyoto: Health Research Foundation. 1992. P. 172–175.
6. Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health // Lancet. 1999. Vol. 109. № 5. P. 2–5.
7. Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. – Hiroshima: RERF. 1992. 87 pp.
8. World Health Organization. Environmental Health Criteria 2.5, Selected Radionuclides.– Geneva: WHO. 1983. 234 pp.

При наличии указателя DOI его следует привести сразу после окончания библиографических данных для конкретной литературной ссылки. При цитировании ссылок из Интернета действуют те же правила оформления. Однако надо обязательно указывать дату обра-

щения к электронному ресурсу, т.к. большинство сайтов имеет ограниченный срок существования.

При ссылке на наш журнал требуется указывать его том. Напоминаем тома по годам: 1980 – Т. 25; … 2008 – Т. 53; 2018 – Т. 63; 2019 – Т. 64.

10. В соответствии с требованиями Scopus сразу после основного списка литературы на отдельной странице располагается английский текст:

1) **Инициалы авторов и фамилии** (именно в таком порядке); русскоязычные фамилии и имена (для нас важны инициалы) на английском языке должны быть написаны как в зарубежном паспорте.

2) **Название статьи строчными буквами**, при этом все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с прописных букв;

3) **Ключевые слова** на английском языке:

Key words: [сами слова светлым *курсивом*]

4) Наименование учреждения на английском языке. Оно должно соответствовать официальному наименованию учреждения, указанному в Уставе.

5) Реферат на английском языке, причем буквального соответствия английского и русского рефератов не требуется.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

6) И.О. Фамилия каждого автора, его должность, ученая степень, ученое звание, членство в международных профессиональных сообществах и организациях на английском языке. Пример:

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., Dr. Sci. Med., UNSCEAR Member

7) В связи с включением журнала в библиографическую базу данных Scopus в конце статьи приводится тот же список литературы, что и по пункту 9 Правил, но уже под заголовком Reference (в «ванкуверском» стиле). При этом все ссылки на русскоязычные издания в нем даются только в переводе на английский язык, но не в виде транслитерации.

Образцы оформления REFERENCES в «ванкуверском» стиле:

Статьи в журналах

1. *Стандартная статья журнала*

Перечислите первые шесть авторов, за которыми следует et al. (Примечание: NLM теперь перечисляет всех авторов):

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Более шести авторов:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.

Добавление (не обязательное) уникального идентификатора базы данных для цитирования:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):284-7. PubMed PMID: 12140307.

Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations. Arch Ophthalmol. 2009 Feb;127(2):179-86. PubMed PMID: 19204236; PubMed Central PMCID: PMC2653214.

Добавлена опция регистрационного номера клинического испытания:

Trachtenberg F, Maserejian NN, Soncini JA, Hayes C, Tavares M. Does fluoride in compomers prevent future caries in children? J Dent Res. 2009 Mar;88(3):276-9. PubMed PMID: 19329464. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00065988.

2. *Организация как автор*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-86.

3. *Как личные авторы, так и организация как автор (перечислите все, как они появляются в строке)*

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. J Urol. 2003;169(6):2257-61.

Margulies EH, Blanchette M, NISC Comparative Sequencing Program, Haussler D, Green ED. Identification and characterization of multi-species conserved sequences. Genome Res. 2003 Dec;13(12):2507-18.

4. *Ни один автор не дан*

21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002;325(7357):184.

Полностью со всеми вариантами ссылок на цитированную литературу можно ознакомиться на сайте журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность» в рубрике «Правила для авторов». Сайт журнала: http://www.medradiol.ru или Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Обратите внимание на отсутствие косых линий // и на использование других знаков препинания при оформлении цифровых библиографических данных в Reference по сравнению со Списком литературы. Правильность перевода ФИО авторов, названий статей и изданий контролируйте в базе данных PubMed или в оригиналах публикаций. При их отсутствии пользуйтесь переводчиком поисковой системы Google.

11. Принятые в журнале сокращения и символы соответствуют существующим стандартам. Допускаются и другие сокращения. Обращаем внимание на отсутствие точек после многих сокращений.

Общие сокращения: год – г., годы – гг.; тысяча – тыс.; другие – др.; единицы – ед.; область – обл.; сборник – сб.; книга – кн.; смотри – см.; то есть – т.е.; так как – т.к.; и так далее – и т.д.; тому подобное – т.п.; часть – ч.; экземпляр – экз.; объемные проценты – об. %;

Но месяц – мес; неделя – нед; сутки – сут; час – ч; минута – мин; секунда – с; килограмм – кг; грамм – г; миллиграмм – мг; микрограмм – мкг; литр – л; миллилитр – мл; микролитр – мкл; километр – км; метр – м; сантиметр – см; миллиметр – мм; микрометр – мкм; нанометр – нм; миллиард – млрд; миллион – млн; молярность раствора (при цифре) – М, мМ; район – р-н; температура – 42 °С или 315 К (раздельно от числа, как и обозначение процентов %); паскаль – Па; килоом – кОм; вольт – В; киловольт – кВ; ампер – А; миллиампер – мА; дроби типа нмоль/л, мг/кг, МБк/км^2 даются с использованием косой черты.

ЗАТО – закрытое административно-территориальное образование; МКРЗ – Международная комиссия по радиационной защите; МКРЕ – Международная комиссия по радиологическим единицам и измерениям; МАГАТЭ – Международное агентство по атомной энергии; НКДАР ООН – Научный комитет по действию атомной радиации при Организации Объединенных Наций; ДИ – доверительный интервал.

Радиационная физика: беккерель – Бк; мегабеккерель – МБк; килобеккерель – кБк; грей – Гр; использование внесистемных единиц активности кюри (Ки), милликюри (мКи), микрокюри (мкКи), а также системной единицы поглощенной дозы сГр не рекомендуется; зиверт – Зв; миллизиверт – мЗв; тесла – Тл; электронвольт – эВ; килоэлектронвольт – кэВ; мегаэлектронвольт – МэВ; символы радионуклидов пишутся как ^{137}Cs, ^{99m}Tc (m – латинское!) или цезий-137, технеций-99m, но не Cs^{137}, Tc^{99м}; гамма-излучение, бета-частицы, альфа-частицы; допускается написание с использованием греческого алфавита – γ-облучение, β-излучение, α-частицы; напряжение на рентгеновской трубке в пиковых киловольтах – кВп; слой половинного ослабления – СПО; тормозное излучение 6 МВ, но тормозное излучение с максимальной энергией 6 МэВ; фотоэлектронный умножитель – ФЭУ; полупроводниковый детектор – ППД; термолюминесцентный детектор (дозиметр) – ТЛД; ИК – инфракрасный; УФ – ультрафиолетовый; ВЧ – высокочастотный; СВЧ – сверхвысокочастотный; атомная электростанция – АЭС.

Лучевая диагностика: УЗИ – ультразвуковое исследование; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; МРС – магнитно-резонансная спектрометрия (использование терминоэлемента «спектороскопия» не соответствует сущности измерений МР-спектра); ЭПР – электронный парамагнитный резонанс; КТ (РКТ) – компьютерная томография (рентгеновская компьютерная томография); цифровая субтракционная (разностная) ангиография – ЦСА; экспозиция измеряется в единицах мАс; система архивирования и передачи изображений – САПИ (в английской транскрипции – PACS).

Ядерная медицина: однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ; комбинированный ОФЭКТ/КТ-сканер; позитронная эмиссионная томография – ПЭТ; комбинированный ПЭТ/ КТ-сканер; радиоиммунологический анализ – РИА; гамма-камера, гамма-томограф; радионуклидная диагностика – РНД; кривая время–активность; радионуклидная терапия – РНТ; радиофармпрепарат – РФП; фтордезоксиглюкоза – ФДГ.

Радиобиология: относительная биологическая эффективность – ОБЭ; линейная передача энергии – ЛПЭ; кумулятивный радиационный эффект – КРЭ; коэффициент кислородного усиления – ККУ; фактор изменения дозы – ФИД; линейно-квадратичная модель – ЛКМ; летальная доза – ЛД; острая лучевая болезнь – ОЛБ; хроническая лучевая болезнь – ХЛБ; зависимость доза–эффект.

Лучевая терапия: лучевая терапия – ЛТ; интраоперационная лучевая терапия – ИОЛТ; лучевая терапия с модуляцией интенсивности пучка излучения и лучевая терапия с управлением по изображениям – используются английские аббревиатуры IMRT и IGRT или русские ЛТМИ и ЛТКИ соответственно; суммарная очаговая доза – СОД; разовая очаговая доза – РОД; расстояние источник–поверхность – РИП; многолепестковый коллиматор – МЛК; фактор время – доза – фракция – ВДФ; гистограмма доза – объем – ГДО.

Радиационная безопасность: радиационная безопасность – РБ; радиоактивные отходы – РАО; твердые радиоактивные отходы – ТРО; жидкие радиоактивные отходы – ЖРО; минимально значимая активность (на рабочем месте) – МЗА; радиационная авария – РА; нормы радиационной безопасности – НРБ; санитарные правила и нормы – СанПиН; источник ионизирующего излучения – ИИИ.

Не рекомендуется использовать единицы сантигрей (сГр) и сантизиверт (сЗв), вместо них следует использовать либо Гр и Зв, либо мГр и мЗв.

Общая медицина: центральная нервная система – ЦНС; артериальное давление – АД; ишемическая болезнь сердца – ИБС; объем циркулирующей крови – ОЦК; скорость оседания эритроцитов – СОЭ; электрокардиограмма – ЭКГ; красный костный мозг – ККМ; гематоэнцефалический барьер – ГЭБ; желудочно-кишечный тракт – ЖКТ; головной мозг – ГМ; артериальная гипертония – АГ; инфаркт миокарда – ИМ; простатический специфический антиген – ПСА; рак щитовидной железы – РЩЖ; рак молочной железы – РМЖ; рак предстательной железы – РПЖ; рак шейки матки – РШМ.

Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле не известны большинству читателей журнала.

Сокращение следует вводить в скобках только после первого упоминания полной формы данного термина в реферате и (или) в основном тексте статьи.

Употребление сокращений в названии статьи недопустимо, кроме громоздких общепринятых, например, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/МРТ, НКДАР ООН и др. Общее количество сокращений в статье не должно быть более 5. При большем числе сокращений статья будет возвращена на доработку.

12. Оставляйте только значащие цифры. Например, если ожидаемое число случаев болезни 7,2, а наблюдали всего 11 случаев, то их отношение выражается как 1,53 или даже 1,5, но не 1,5277. Для результатов измерений в

виде десятичной дроби указывайте не более двух цифр после запятой. У среднеквадратического отклонения или погрешности среднего не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. Помните, что недостоверные цифры после запятой указывают не на точность исследования, а на невысокий методический уровень работы в целом.

При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности (ошибке) среднего. Указывайте название статистического критерия при суждении о достоверности.

Несколько напоминаний: 3, 5, 7 и 8-я позиции; 5-й, 5-е, 5-го и 5-му; 5-литровый, 20 %-ный, не рекомендуется писать: у 25-и больных, в 35-и случаях и т.п. МечеНый препарат, но мечеННый технецием-99m (например) препарат.

«Одиночные» числа в пределах 10 в тексте рекомендуется писать словами, а не цифрами. Десятичные дроби в реферате и в основном тексте статьи (в т.ч. в таблицах и на рисунках) пишутся только через запятую, но в реферате на английском языке (Abstract) – только через точку.

Не забывайте использовать в Word надстрочные и подстрочные индексы. Например, радионуклид ^{99m}Tc, стадия опухолевого процесса $T_1N_0M_0$, показатель SUV_{max}, T_2-взвешенное МРТ-изображение, диоксид углерода CO_2. Знаки процентов %, градусов температуры и сокращенные обозначения физических единиц пишутся раздельно от числа, например: 42 %, 65 Гр, 370 МБк, 24 °С.

13. Стиль изложения материала в статье должен отвечать общепринятым нормам русского литературного языка. Перед отправкой статьи в редакцию тщательно прочтите весь текст и исправьте все выявленные ошибки. Особенно следите за правильностью использования знаков препинания.

14. Журнал «Медицинская радиология и радиационная безопасность», издаваемый с 1956 г. и распространяемый как по подписке, так и через Книжную палату, является открытым научным журналом и включен в перечень ВАК ведущих научных журналов, рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований. Кроме того, журнал вошел в перечень Russian Science Citation Index (RSCI), размещенный на платформе базы данных Web of Science, а также в международную библиографическую базу данных Scopus.

Редакция журнала сообщает, что она не несет ответственности за информацию, представленную авторами, возможно, содержащую сведения, составляющие гостайну или ограниченного распространения, а также сведения конфиденциального характера или научно-технические достижения, которые могут составить предмет изобретения или ноу-хау.

В случае каких-либо затруднений при пересылке рукописи статьи звоните в редакцию по тел. 8-499-190-95-51 Эмме Саркисовне Зубенковой.

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES FOR PUBLICATION IN THE JOURNAL «MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY»

1. Papers on all areas of medical radiology and radiation safety are acceptable for publication. Papers can be experimental, clinical, theoretical or conceptual ones as well as reviews of literature of discussible, historical or chronicle character and information on issues of medical radiology and radiation safety; overviews or chronicles are acceptable too.

2. Editorial board uses electronic documents. Articles should be sent by the e-mail: medradiol@yandex.ru.

To send material to the editor by e-mail, it is recommended to create a separate folder containing an article file (doc format) and image files (gif / tiff / png / jpeg formats). Before sending by e-mail, the folder should be compressed with the zip / rar archiver. Send the entire archived folder at once.

3. The word processor software of *Word for Windows* is recommended, save as Version Document Word 97–2003 (via the command save as -> select the desired extension from the drop-down menu); the font of *Times New Roman 12 regular* and 1.5 line spacing are recommended. The paragraph spacing of 0.6 cm should be pre-established applying "Format – Paragraph – Paragraph Spacing". The left margin levelling of the page text should be done without word's breaks; document margins are 2 cm. Dots at the end of headers (including author family names) as well as at the end of separate sentences (headers of tables, pictures, picture inscriptions etc.) should not be placed.

4. The first page of the paper (no number) should be started from initials and family names of authors (this very order); the endpoint dot is absent and the bold font is used. If co-authors are affiliated by different institutions, the footnote 1, 2 etc. should be put at the end of co-author family name with correspondent link number at the beginning of the institution name.

In one line spacing, the upper case letters should be used to print the TITLE OF THE PAPER.

The next items (in one line spacing) are initials and family names of authors (in English) and (after one more line spacing) the title of paper (in English) written in upper case letters. All the words in English title, except prepositions, ligaments and articles, should start with capital letters. Then keywords (in Russian and then in English) should be provided:

Keywords: [in light *italic* font] (in Russian)

Then the name(s) of institution(s) and the e-mail address of the author in-charge should be provided (obligatory for all employees).

In connection with the forthcoming inclusion of the journal in the Scopus bibliographic database it is necessary additionally to write name of each author, position, academic degree, academic title, membership in international professional associations and organizations.

For example:

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sci. Med., UNSCEAR Member

At the bottom of the page the author communication information should be provided to solve the editorial issues: mail address (including post index), numbers of telephone (including home telephone number), facsimile and e-mail address. This information is only for the editorial board.

5. On the second page (with page number) the Russian language abstract should be placed.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

The names of abstract parts should be underlined. After the colon the text should start from Upper case letter. The abstract should contain the essence of work done as well as the major numerical information; the size of the abstract should be less than one page (1.5 line spacing). Any abstracts exceeding the word limit will be sent back for adaptation.

6. The paper body text should be started at page 3. As a rule, papers of experimental, clinical and theoretical conceptual character should not exceed a total of 15 pages, reviews should not exceed a total of 25 pages. Papers of experimental or clinical character should have the following parts (no dots after part titles, levelling on left margin, bold font of 12):

Introduction

Material and methods

Results and discussion

Conclusions (list of items)

LITERATURE REFERENCES

Papers of theoretical and conceptual character usually do not have section of Material and methods.

Literature reviews have: Introduction, Sections on separate issues under discussion and Conclusion.

Instead of Abstract, the CONTENTS should be provided and include list of these sections. The number of references in the original papers should not exceed 10–15, in the reviews it should not be more than 50–60.

The long ("–") and short ("-", in multiple part word) dashes should be distinguished. All syntax signs should be followed by space. To enter a dash press Ctrl + hyphen at the top right on the right (digital) keypad, to enter a hyphen press a sign on the base or on the right numeric keypad.

7. The words of *Table 1* should be written in light italic and placed at the left above the table. The next line should contain the topical name of the table (in bold lower case letters) with central levelling; the table cells should not be shaded. The decoding of symbols and/or acronyms given in the table should be done by Note: (started from the upper case letter and written in bold font), which should

be placed under the left lower corner of the table. The note text should not be underlined. If the table cell(s) does not contain any data the long dash "–" should be placed (no short dash "-" should be placed). The text itself of the note should be light, without underscores. At the end of the Note no point is places.

All formulas should be typed in a mathematical editor Word MS Equation. Formulas should be written in regular font at the right margin of the manuscript, and enclosed in parentheses. Each table and each figure should be on separate pages.

8. All graphs and diagrams in the picture are accepted in black – white or colour and they should be done applying MS Excel or MS Word diagrams. Color graphics and illustrations are reproduced in the magazine. In all cases, charts and graphs should be placed on a white field. The grey or colour scale pictures and photographs of good clarity and contrast and resolution of 300 pixels/inch at least should be saved in tiff/jpeg/png/gif format and attached as separate files (pictures should not be placed just into the Word document!). Mark for the maker-up the top and bottom of the photo if it may be difficult for layout. It is recommended not to overload pictures with inscriptions in picture field: it is preferable to number different elements of image and decode these numbers in the picture underneath text. Similar fragments of the picture should be marked by lower case Cyrillic letters: *а, б, в* etc.; picture files can be compressed by common used archive software. All inscriptions on pictures, graphs and diagrams (including coordinate axis inscriptions) should be done in Russian only. Decimal fractions in the coordinate axes and on the pitch of the pattern are separated by commas, not by a point. The text reference to the pictures and tables should be as follows: Fig. 4 or Table 2.

9. LITERATURE REFERENCES should be placed after the body text and formatted as the numbered list of bibliography references in the reference **order in the body text of the paper irrespectively** to their language of quoting or inscription. In case of four and more authors only 3 first authors should be written and «et al» should be added. Than the title of paper and bibliography data should be provided. The name of periodical publication (journal) or compendium should be preceded by // (double slash). Journals should be named according to common used acronyms; monographs and compendium names should be given in full.

Started from 2016, a simplified design of the bibliographic description of literature references, adopted in Russian academic journals, was introduced.

After the name of journal the year, volume (bold regular font, "Vol." should not be written), number of issue (no brackets), initial and final page numbers of quoted paper (separated by long dash and without spacing) should be given. The name of monograph, separate report, dissertation etc. should be followed by the place of publishing, publisher or organization, and the year of publication Italics and bold are not used for the references.

Please, follow to the examples below:

1. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А. и соавт. Лучевая терапия рака пищевода // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1996. Т. 41. № 6. С. 14–17.
2. Иванов И.А., Петров П.А., Никитенко Н.А., Коломийцев Н.П. Стресс при подготовке статей. – СПб.: Медицина. 2000. 820 с.
3. Лягинская А.М., Романова Л.К., Покровская М.С. Опасности облучения плода // В сб.: «Репродуктивное здоровье женщины и потомство в регионах с радиоактивным загрязнением». Под. ред. М.Я. Федорова, В.И. Краснопольского. – М.: Медицина. 1997. С. 246–260.
4. Караваев П.И. Топометрическая подготовка онкологических больных к конформному облучению. – М.: Автореф. дисс. докт. мед. наук. 2007. 32 с.
5. Akiyama M. Role of somatic mutations for risk evaluation // In: Proc. of Fukui Workshop on Health Risks: Perspectives. Ed. by T. Sugahara, K. Torizuka, S. Kobayashi, Y. Ishii. Kyoto: Health Research Foundation. 1992. P. 172–175.
6. Author A.A., Author B.B., Author C.C. et al. Radiation and health // Lancet. 1999. Vol. 109. Suppl. 3. № 5, P. 2–5.
7. Otake M., Schull W. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed atomic bomb survivors. TR 6–92. Hiroshima: RERF. 1992. 87 pp.
8. World Health Organization. Environmental Health Criteria *2.5, Selected Radionuclides. Geneva: WHO, 1983, 234 pp.

For citations from the Internet, the same rules are applied. However, it is necessary to indicate the date of access to electronic resources as the existence of most websites is limited.

If there is DOI pointer, it should be brought immediately after the end of the bibliographic data for a specific literary reference.

When referencing to our journal it is necessary to write its volume referenced. Please, see below volume numbers according to years: 1980 – Vol. 26; 2008 – Vol. 53; ... 2016 – Vol. 61; 2017 – Vol. 62.

10. In accordance with the requirements of Scopus after the main list of literature on a separate page there is an English text:

1) Initials and surname of authors;

2) Name of article in lower-case type (all words in the English name of articles should be named with an uppercase except prepositions, links and articles);

3) Three lines below – key words in English:

Keywords: [*in light italic font*] (in English)

4) Abstract in English and literal compliance between Russian and English abstracts are not required.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

5) Name of each author, position, academic degree, academic title, membership in international professional asso-ciations and organizations. For example:

L.K. Petrov – Deputy Director, Corr. Member of RAS, Prof., D. Sci. Med., UNSCEAR Member

6) Name of the institution

7) In connection with the inclusion of the journal in the Scopus bibliographic database at the end of the article the same list of sources is given, only Russian-language publications are given in English translation.

Example of REFERENCES in the Vancouver style:

Articles in journals

1. *Standard journal article*

List the first six authors followed by et al. (Note: NLM now lists all authors.);

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

More than six authors:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.

Optional addition of a database's unique identifier for the citation:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002 Jul 25;347(4):284-7. PubMed PMID: 12140307.

Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations. Arch Ophthalmol. 2009 Feb;127(2):179-86. PubMed PMID: 19204236; PubMed Central PMCID: PMC2653214.

Optional addition of a clinical trial registration number:

Trachtenberg F, Maserejian NN, Soncini JA, Hayes C, Tavares M. Does fluoride in compomers prevent future caries in children? J Dent Res. 2009 Mar;88(3):276-9. PubMed PMID: 19329464. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00065988.

2. *Organization as author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002;40(5):679-86.

3. *Both personal authors and organization as author (List all as they appear in the byline)*

Vallancien G, Emberton M, Harving N, van Moorselaar RJ; Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1,274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. J Urol. 2003;169(6):2257-61.

Margulies EH, Blanchette M; NISC Comparative Sequencing Program, Haussler D, Green ED. Identification and characterization of multi-species conserved sequences. Genome Res. 2003 Dec;13(12):2507-18.

4. *No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002;325(7357):184.

All variants of the list of references can be found on the website of the journal «Medical Radiology and Radiation Safety» in the column «Rules for authors». Journal website: http://www.medradiol.ru or Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Check accuracy of translation of full names of authors, article titles and publications in the PubMed database or in the originals of publications. If they are not available, use the translator in the Google search engine.

In order to send the materials to the editorial board via email, it is recommended to create a separate folder with the files of the article (.doc format) and the images (formats gif / tiff / png / jpeg). You should compress your files to the ZIP/RAR format and send them as one document.

11. There are accepted abridgements, acronyms and symbols that correspond to existing standards. Other abridgements are permitted. Please, note the absence of dots after the majority of abridgements.

General: year – y. (with dot); years – yy. (with dot); thousand – th. (with dot); absolute unit – abs. unit; units – u.; that is – i.e.; and so on – etc.; part – p.; volumetric percentage – vol. % (with dot); month – mo; week – wk; day – d; hour – h; minute – min; second – s; kilogram – kg; gram – g; milligram – mg; microgram — μg; litre – L; millilitre – mL; microliter – μL; kilometre – km; metre – m; centimetre – cm; millimetre – mm; micrometre – μm; nanometre – nm; billion – bn; million – mn; temperature – 42 °C or 315 K (separately from the number as same as percentage, %); pascal – Pa; kilohm – kOhm; volt – V; kilovolt – kV; amper – A; milliamper – mA; fractions like nmol/L, mg/kg, MBq/km^2 are written with dash.

ICRP – International Commission on Radiological Protection; ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements; IAEA – International Atomic Energy Agency; UNSCEAR – United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; CI – Confidence Interval.

Radiation physics: becquerel – Bq; megabecquerel – MBq; gray – Gy; application of non-SI units of radioactivity, curie (Ci), millicurie (mCi), microcurie (μCi) is not recommended; sievert – Sv, millisievert – mSv; tesla – T; electronvolt – eV, kiloelectronvolt – keV, megaelectronvolt – MeV; radionuclide symbols are written as ^{137}Cs, ^{99m}Tc ("m" is Latin!) or cesium – 137, technetium – 99m but not like Cs^{137}, Tc^{99m}; gama radiation, beta particles, alpha particles – Greek letters are permitted; potential on X ray tube in peak kilovolts – kVp; half attenuation layer – HAL; 6 MV bremsstrahlung radiation but bremsstrahlung radiation of 6 MeV maximum energy; photoelectric multiplier – PEM; semiconductor detector – SCD; thermoluminiscent dosimeter – TLD; IR – infrared; UV – ultraviolet; HF – high frequency; UHF – ultrahigh frequency; nuclear power plant – NPP.

Diagnostic radiology: USI – ultrasound imaging; MRI – magnetic resonance imaging; MRS – magnetic resonance spectrometry; ESR – electron spin resonance; X-ray CT – computer tomography (X ray computer tomography); digital subtraction angiography – DSA; X ray image amplifier (IA); devices with charge sensitive response – CCD (for instance, digital X ray detector with CCD matrix); metal – oxide – semiconductor – MOS (for instance, MOS capacitor); electronic optical transformer – EOT; exposition is measured in mAs; picture archive and communication system – PACS.

Nuclear medicine: single photon emission computer tomography – SPECT; combined SPECT – CT scanner;

positron emission tomography – PET; radioimmunological assay – RIA; gamma camera, gamma tomography machine; radionuclide diagnosis – RND; radionuclide therapy – RNT; radiopharmaceutical agent – RPA, modulation transfer function – MTF; spatial resolution is measured in mm of FWHM (full width at half maximum of sensitivity function peak for point radiation source); fluoride desoxiglucose – FDG.

Radiobiology: relative biological efficiency – RBE; linear energy transfer – LET; cumulative radiation effect – CRE; oxygen amplification factor – OAF; deoxyribonucleic acid – DNA; ribonucleic acid – RNA; linear quadratic model – LQM; lethal dose – LD; acute radiation syndrome – ARS, chronic radiation disease – CRD.

Radiation therapy: radiation therapy – RT; intraoperational radiation therapy – IORT; intensity modulated radiation therapy and image guided radiation therapy – IMRT and IGRT; total focal dose – TFD; single focal dose – SFD; source to skin distance – SSD; multileaf collimator – MLC; dose – time fractionation factor – DTF; dose – volume histogram – DVH. It is not recommended to use centigrey (cGy) and centisievert (cSv) units, Gy and Sv or mGy and mSv should be used instead.

Radiation safety: radiation safety – RS; radioactive waste – RW; minimal significant activity (at the workplace) – MSA; radiation accident – RA; radiation safety standards – RSS; sanitary rules and norms – SRN; ionizing radiation source – IRS.

General medicine: central nervous system — CNS; arterial tension –AT; ischemic cardiac disease – ICD; circulated blood volume – CBV; erythrocyte sedimentation rate – ESR; electrocardiogram – ECG; red bone marrow – RBM; blood-brain barrier – BBB; gastrointestinal tract – GL; myocardial infarction – MI; prostate specific antigen – PSA.

Non-standard acronyms should be avoided, when authors consider them as common used but they are not familiar to the journal audience majority. The abridgement should be introduced in brackets only at first inclusion of this term in the abstract and/or in the paper body text. The application of any (even common used) acronyms is not permitted in the title of paper.

The use of abbreviations in the title of the article is unacceptable, except for clumsy standard ones, for example, SPECT/CT, PET/MRI, UNSCEAR and others. The total number of abbreviations in the article should not be more than five.

12. Leave only significant numbers. For example, if the expected number of cases is 7.2, and there were only 11 observed cases, their ratio is expressed as 1.53 or even 1.5, but not as 1.5277. Please indicate no more than two figures in the decimal point for the measurement results. In the standard deviation or error of the mean there should be not more decimal places than the average. For statistical processing please explain whether it is a standard deviation or standard error (error) average. Specify the name of the statistical criterion for judging the authenticity.

Remember that invalid digits after comma do not indicate the accuracy of the study, but a low methodical level of work as a whole.

"Single" numbers up to 10 are recommended to write in words, rather than in numbers.

Do not forget to use superscripts and subscripts in Word. For example, ^{99m}Tc radionuclide, $T_1N_0M_0$ tumor stage, SUV_{max} indicator, T_2-weighted MRI, carbon dioxide CO_2. The percent signs %, temperature degrees and abbreviations of physical units are written separately from the number, for example: 42 %, 65 Gy, 370 MBq, 24 °C.

13. The style of the paper material presentation should correspond to generally accepted literature language norms. Please, read thoroughly the paper text before dispatching it to the journal and correct all revealed mistakes.

* * *

The magazine "Medical Radiology and Radiation Safety", published since 1956 and distributed by subscription as well as through the Chamber of Books, is an open scientific journal and is included in the Russian High Attestation Commission list of scientific journals recommended for publications of the research results.

In addition, the journal was listed in the Russian Science Citation Index (RSCI), hosted on the platform of the Web of Science database, and international bibliographic database Scopus.

Editorial board of the journal informs that it is not responsible for the information presented by the authors referring to state-secret information or to the information of restricted distribution, as well as confidential information of scientific and technological advances which may be the subject of an invention or know-how.

In case of any difficulties of the paper formatting, please, take the recent year issue of the journal as the template or call to editors: telephone number: +7(499) 190 9551.