

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

2020

Том 65

№ 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 HAC (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. УИБА – 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., проф., член-корр. РАН, зам. главного редактора;
М.К. Сневе – PhD, Норвегия; С.И. Ткачев – д.м.н., проф.; И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.;
П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США;
Н.К. Шандала – д.м.н.; А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

Редакционный совет:

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

Все статьи в журнале печатаются бесплатно

Заведующая редакцией Э.С. Зубенкова
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко
Технический редактор В.В. Колесниченко

Адрес редакции журнала:

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

E-mail: medradiol@yandex.ru

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

Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814

Подписано в печать 04.02.2020. Формат 60 × 88/8

Печать офсетная. 11,0 печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА
России. 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. Kotterov – 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., Prof., Corresponding Member of
RAS, Deputy Chief Editor; M. K. Sneve – Norway; S. I. Tkachev – Dr. Sci. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sci. Med., Prof.;
P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA; N. K. Shandala – Dr. Sci. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sci. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sci. Tech.

Editorial Council:

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

All articles in the journal are printed free of charge

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

Address of Editorial Board:

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

E-mail: medradiol@yandex.ru

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

The annual subscription index Agency «Rospechat» – 71814

Signed to print 04.02.2020. Format 60 × 88/8

Offset printing. 11,0 printed sheets. 1000 copies. Order #

Printed by SRC-FMBC.

123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

СОДЕРЖАНИЕ № 1 – 2020

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5	Экспериментальное лечение местных лучевых поражений мезенхимальными стволовыми клетками и их кондиционированной средой В.А. Брунчуков, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, Д.Ю. Усупжанова, А.А. Расторгуева, Т.В. Карасева, А.В. Гордеев, О.А. Максимова, Л.А. Наумова, С.В. Лишук, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, В.А. Брумберг, А.Е. Махова, Е.Е. Ломоносова, Е.И. Добровольская, И.М. Барабаш, А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	13	Определение лучевой нагрузки на пациентов при стоматологических рентгенологических исследованиях С.С. Сомов
РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА	17	Оценка здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников атомной промышленности России и жителей Московской области А.Р. Туков, О.Н. Прохорова, Ю.В. Орлов, Т.Г. Талалаева, Е.М. Маркова, А.С. Балканов, Т.Г. Бушманова
НЕИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ	22	Опухоли головного мозга и электромагнитные поля мобильных телефонов: радиобиологические критерии оценки опасности для населения А.С. Самойлов, Ю.Г. Григорьев
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	27	ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом в диагностике злокачественных опухолей головы и шеи у детей А.С. Крылов, А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров, М.А. Крылова, Д.А. Комановская, М.Е. Билик, С.М. Каспшик, Е.В. Михайлова, Е.Е. Станякина, Г.А. Жуков
	37	In vitro и in vivo оценка радиохимического соединения на основе меченного ^{99m}Tc каркасного белка DARPIn9_29 для молекулярной визуализации злокачественных образований с гиперэкспрессией Her2/neu О.Д. Брагина, А.Г. Воробьева, В.М. Толмачев, А.М. Орлова, В.И. Чернов, С.М. Деев, Г.Н. Прошкина, А.А. Шульга, М.С. Ларькина, А.А. Медведева, Р.В. Зельчан
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	42	Общая выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого группы pN₂ после радикальной операции и послеоперационной лучевой терапии В.М. Сотников, Г.А. Паньшин, В.А. Солодкий, В.Д. Чхиквадзе, В.П. Харченко, Н.В. Нуднов, С.Д. Троценко, В.Н. Васильев, А.Ю. Смыслов, А.А. Моргунов
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА	48	Лучевой мониторинг состояния внутренних органов новорожденных, перенесших общую терапевтическую гипотермию Н.С. Воротынцева, В.В. Орлова
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	54	Эффективный способ моделирования системы Leksell Gamma Knife Perfexion методом поворота в файле фазового пространства Т. Меджадж, А.И. Ксенофонтов, А.В. Далечина
	59	Применение базы данных МКРЗ для расчета дозового коэффициента аэрозоля мультимодальной дисперсности А.К. Сухоручкин
ОБЗОР	65	Современная концепция использования лучевой терапии при раке полости рта и орофарингеальной зоны А.С. Балканов, Е.А. Степанова
ХРОНИКА	72	Cooperation between State Research Center – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia and Norwegian Radiation and Nuclear Safety Authority N.K. Shandala, M.K. Sneve, M.P. Semenova, K. Segen, A.A. Filonova
	75	О сотрудничестве ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с Государственным управлением Норвегии по радиационной и ядерной безопасности Н.К. Шандала, М.К. Сневе, М.П. Семенова, К. Сегень, А.А. Филонова
ЮБИЛЕЙ	79	К 85-летию Е.П. Велихова
НЕКРОЛОГ	80	Памяти Л.Д. Линденбратена
БИБЛИОГРАФИЯ	82	Правила оформления статей для опубликования в журнале «Медицинская радиология и радиационная безопасность» (рус. яз.)
	86	Rules for Registration of Articles for Publication in the Journal “Medical Radiology and Radiation Safety” (English)

CONTENTS No. 1 – 2020

RADIATION BIOLOGY	5	Experimental Treatment of Radiation Skin Lesions with Mesenchymal Stem Cells and Their Conditioned Media <i>V.A. Brunchukov, T.A. Astrelina, V.A. Nikitina, I.V. Kobzeva, Yu.B. Suchkova, D.Yu. Usupzhanova, A.A. Rastorgueva, T.V. Karaseva, T.V. Gordeev, O.A. Maximova, L.A. Naumova, S.V. Lischuk, E.A. Dubova, K.A. Pavlov, V.A. Brumberg, A.E. Makhova, E.E. Lomonosova, E.I. Dobrovolskaya, I.M. Barabash, A.Yu. Bushmanov, A.S. Samoilov</i>
RADIATION SAFETY	13	Determination of Radiation Exposure for Patients with Dental X-Ray Studies <i>S.S. Somov</i>
RADIATION MEDICINE	17	Health Assessment of the Liquidators of the Consequences of the Chernobyl Accident – Workers of the Nuclear Industry of Russia and Residents of the Moscow Region <i>A.R. Tukov, O.N. Prohorova, Y.V. Orlov, T.G. Talalaeva, E.M. Markova, A.S. Balkanov, T.G. Bushmanova</i>
NON-IONIZING RADIATION	22	Brain Tumors and Cell EMF Radiobiological Criteria for Assessment Hazardous Population <i>A.S. Samoylov, Yu.G. Grigoriev</i>
NUCLEAR MEDICINE	27	The Value of ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT Imaging in Evaluation of Head and Neck Cancer in Children <i>A.S. Krylov, A.D. Ryzhkov, S.V. Shiryayev, M.O. Goncharov, M.A. Krylova, D.A. Komanovskaya, M.E. Bilik, S.M. Kaspshik, E.M. Mikhailova, E.E. Stanyakina, A.G. Zhukov</i>
	37	In vitro and in vivo Evaluation of the Radiochemical Compound Based on ^{99m}Technetium Labelled DARPIn9_29 for Molecular Visualization of Malignancies Overexpressing Her2/neu <i>O.D. Bragina, A.G. Vorobyeva, V.M. Tolmachev, A.M. Orlova, V.I. Chernov, S.M. Deyev, G.N. Proshkina, A.A. Shulga, M.S. Larkina, A.A. Medvedeva, R.V. Zelchan</i>
RADIATION THERAPY	42	The Overall Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Group pN₂ after Radical Surgery and Postoperative Radiotherapy <i>V.M. Sotnikov, G.A. Panshin, V.A. Solodkiy, V.D. Chkhikvadze, V.P. Kharchenko, N.V. Nudnov, S.D. Trotsenko, V.N. Vasilev, A.Yu. Smyslov, A.A. Morgunov</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	48	Radiation Monitoring of the State of the Internal Organs in Newborns with General Therapeutic Hypothermia <i>N.S. Vorotyntseva, V.V. Orlova</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	54	An Effective Method of Simulation for the Leksell Gamma Knife Perfexion by Rotating Particles in the Phase Space File <i>T. Medjadj, A.I. Ksenofontov, A.V. Dalechina</i>
	59	Application of the ICRP Database for Calculation of the Dose Coefficient for Aerosol Having Multimodal Particle Size Distribution <i>A.K. Sukhoruchkin</i>
REVIEW	65	The Modern Concept of Using Radiation Therapy for Cancer of the Oral Cavity and the Oropharyngeal Area <i>A.S. Balkanov, E.A. Stepanova</i>
CHRONICLE	72	Cooperation between State Research Center – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia and Norwegian Radiation and Nuclear Safety Authority <i>N.K. Shandala, M.K. Sneve, M.P. Semenova, K. Segen, A.A. Filonova</i>
	75	Cooperation between State Research Center – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia and Norwegian Radiation and Nuclear Safety Authority (Russian) <i>N.K. Shandala, M.K. Sneve, M.P. Semenova, K. Segen, A.A. Filonova</i>
JUBILEE	79	On the 85th Anniversary of E.P. Velikhov
COMMEMORATION	80	Commemoration of L. D. Lindenbraten
BIBLIOGRAPHY	82	Rules for Registration of Articles for Publication in the Journal “Medical Radiology and Radiation Safety” (Russian)
	86	Rules for Registration of Articles for Publication in the Journal “Medical Radiology and Radiation Safety” (English)

В.А. Брунчуков, Т.А. Астрелина, В.А. Никитина, И.В. Кобзева, Ю.Б. Сучкова, Д.Ю. Усупжанова, А.А. Расторгуева, Т.В. Карасева, А.В. Гордеев, О.А. Максимова, Л.А. Наумова, С.В. Лишук, Е.А. Дубова, К.А. Павлов, В.А. Брумберг, А.Е. Махова, Е.Е. Ломоносова, Е.И. Добровольская, И.М. Барабаш, А.Ю. Бушманов, А.С. Самойлов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ И ИХ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДОЙ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна t_astrelina@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение процессов регенерации при лечении местных лучевых поражений (МЛП) кожи мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) слизистой ткани десны человека, культуральной средой (КС) и концентратом кондиционированной среды (ККС) на лабораторных животных.

Материал и методы: В исследование включено 80 белых крыс-самцов линии Wistar массой 210 ± 30 г в возрасте 8–12 нед, рандомизированных случайным образом на 4 группы (по 20 животных в каждой): контроль (К), животные не получали терапии; контроль с введением концентрата культуральной среды (КС) трехкратно на 1, 14 и 21 сут; введение МСК в дозе 2 млн на 1 кг трехкратно на 1, 14 и 21 сут; введение ККС в расчетной дозе 2 млн клеток на 1 кг трехкратно на 1, 14 и 21 сут. Каждое лабораторное животное наблюдали 17 раз: на 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105, 112-е сут после моделирования ожога. Проводили гистологическое (окраска гематоксилином-эозином) и иммуногистохимическое (CD31, CD68, VEGF) исследования. Моделирование МЛП проводили на рентгеновской установке в дозе 110 Гр. Культивировали МСК по стандартной методике до 3–5 пассажа, осуществляли забор кондиционированной среды и концентрировали ее в 10 раз. Иммунофенотип МСК (CD34, CD45, CD90, CD105, CD73, HLA-DR) и жизнеспособность (7-ADD) определяли с помощью проточной цитофлуориметрии.

Результаты: При планиметрической оценке измененной кожи животных на 7 сут в группе ККС площадь была достоверно больше по сравнению с группами К, МСК, КС ($p \leq 0,05$). В группе КС на 14-е сут площадь открытой раневой поверхности и язвы с 28 до 42-х сут была достоверно меньше по сравнению с группами К, МСК и ККС ($p \leq 0,05$). В группе К с 42 до 77-х сут наблюдения отмечалось увеличение площади язвы кожи по сравнению с группами КС и ККС ($p \leq 0,05$). На 112-е сут полное заживление язвы кожи в группе КС отмечалось у 40 %, в группе МСК – у 60 %, а в группе ККС – лишь у 20 % животных, а в группе К не регистрировалось. Выраженная экспрессия маркера VEGF в эндотелиальных клетках и клетках стромы отмечалась в группах К и КС на 28-е сут и в группах МСК и ККС на 112-е сут.

Заключение: Таким образом, все использованные методы лечения, включая 3-кратное введение КС, МСК и ККС в дозе 2 млн на 1 кг, были эффективны при МЛП кожи и приводили к сокращению площади поражения, ускоренному заживлению язвы, улучшению регенеративных процессов. Кроме того, применение МСК приводило к улучшению васкуляризации и уменьшению воспалительных процессов в очаге лучевого поражения.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, местные лучевые поражения, кондиционированная среда, клеточные технологии, рентгеновское излучение, кожа

Для цитирования: Брунчуков В.А., Астрелина Т.А., Никитина В.А., Кобзева И.В., Сучкова Ю.Б., Усупжанова Д.Ю., Расторгуева А.А., Карасева Т.В., Гордеев А.В., Максимова О.А., Наумова Л.А., Лишук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Брумберг В.А., Махова А.Е., Ломоносова Е.Е., Добровольская Е.И., Барабаш И.М., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С. Экспериментальное лечение местных лучевых поражений мезенхимальными стволовыми клетками и их кондиционированной средой. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):5–12.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-5-12

Введение

Одним из наиболее распространенных видов радиационных повреждений при воздействии ионизирующего излучения являются радиационные ожоги – местные лучевые поражения (МЛП). МЛП возникают на ограниченном участке тела при неравномерном или локальном воздействии на организм ионизирующего излучения в дозах свыше 8 Гр [1]. МЛП кожи часто встречаются при радиационных авариях и инцидентах с источниками ионизирующих излучений.

Согласно проведенным исследованиям, изменения кожи вследствие радиационного поражения в ранний период возникают из-за повреждений стволовых и пролиферирующих клеток эпидермиса вследствие снижения репаративных процессов [2, 3]. Важное значение имеют и повреждения менее радиочувствительных клеточных и тканевых элементов: эндотелия сосудов, фибробластов, эластичной и

гладкомышечной оболочек. Характерной особенностью клинического течения МЛП является большая вероятность появления поздних лучевых осложнений, развивающихся спустя 6 и более месяцев после периода видимого восстановления.

МЛП очень трудно поддаются лечению, консервативные методы лечения незаживающих хронических лучевых язв являются малоэффективными, и нередко требуется хирургическое вмешательство, которое не всегда возможно из-за состояния организма.

Одним из перспективных методов лечения МЛП является клеточная терапия мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), а также паракринными факторами, полученными из них. Показано, что применение МСК костного мозга улучшает течение МЛП кожи (уменьшение фиброза, улучшалась организация коллагена) и ускоряет процессы заживления ран [4–6]. Ряд исследователей считает, что клиническая эф-

фективность применения стволовых клеток связана не с самими клетками, а с паракринными факторами, которые секретируются в процессе культивирования стволовых клеток [7–12].

На сегодняшний день альтернативным источником МСК является слизистая ткань десны. МСК слизистой ткани десны идентичны клеткам костного мозга, легко доступны, обладают высоким пролиферативным и регенеративным потенциалом, однако отсутствуют исследования о их применении при лечении МЛП [13–15].

Целью настоящей работы являлось изучение процессов регенерации при лечении МЛП кожи МСК слизистой ткани десны человека и концентратом их кондиционированной среды (ККС) или концентратом культуральной среды (КС) на лабораторных животных.

Материал и методы

В эксперимент включены 80 белых крыс-самцов линии Wistar массой 210 ± 30 г в возрасте 8–12 нед, полученных в специализированном питомнике лабораторных животных «Пушино», имеющих соответствующее ветеринарное свидетельство, прошедших карантин. Исследование одобрено на секции Ученого совета (выписка № 43А от 25.09.2017) и на заседании локального биоэтического комитета (Протокол № 86 от 10.11.2012) ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России.

Лабораторные животные были рандомизированы случайным образом на 4 группы (по 20 животных в каждой) в зависимости от вида проводимой терапии:

1-ая группа – контроль (К), в которой животные не получали терапию;

2-ая группа – контроль с интрадермальным введением вокруг МЛП 0,4 мл концентрата культуральной среды (КС) трехкратно на 1, 14 и 21-е сут;

3-я группа – интрадермальное введение вокруг МЛП 0,4 мл МСК слизистой десны человека (МСК) в дозе 2 млн на 1 кг трехкратно на 1, 14 и 21-е сут;

4-ая группа – интрадермальное введение вокруг МЛП 0,4 мл концентрата кондиционированной среды (ККС) МСК слизистой десны человека в расчетной дозе 2 млн клеток на 1 кг трехкратно на 1, 14 и 21-е сут.

Каждое лабораторное животное наблюдали 17 раз: на 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105, 112-е сут после моделирования ожога. При осмотре производился мониторинг состояния лабораторного животного с оценкой его поведения, движения, сердечно-сосудистой и/или респираторной функций, изменения аппетита и веса; температуры тела и др. В установленные сутки производили осмотр поверхности кожи и оценивали течение раневого процесса (глубина повреждения кожных покровов, их размеры (длина, ширина), общая площадь измененной кожи, площадь открытой раневой поверхности, наличие отделяемого, пузырей, струпа, слущенного эпидермиса, цвете обнаженной дермы, фибринового налета).

Вывод животных из эксперимента осуществляли на 28, 42, 56, 70, 91 и 112-е сут недели с начала экс-

перимента. Проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Моделирование МЛП

Моделирование МЛП проводили на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП100-10) (ООО «Диагностика-М», Россия) с режимом радиационного воздействия в дозе 110 Гр с алюминиевым фильтром 0,1 мм, напряжением 30 кВп, током пучка 6,1 мА, мощностью дозы 21,4 Гр/мин, неопределенностью измерения дозы $\pm 6\%$ по предложенной ранее методике [7], приводящего к длительно текущим поражениям кожи (язв) у лабораторных животных. После облучения животных рассаживали по индивидуальным стерильным боксам с автономной системой вентиляции Smart Flow (Tecniplast Group, Италия), обеспечивая свободный доступ к воде и еде.

Получение МСК и кондиционированной среды

В эксперименте были использованы неперсонифицированные образцы МСК, находящиеся на длительном криохраниении в биобанке. Размороженные МСК (на 3 пассаже) культивировались в среде без ксеногенных компонентов – xeno-free (Stem Cell, Канада) с добавлением 100 Ед/мл пенициллина 100 Ед/мл стрептомицина; 2 мМ глутамина. МСК культивировали до 5 пассажа. Проводили тестирование полученной клеточной суспензии (оценивали количество, иммунофенотип и жизнеспособность).

Забор КС МСК проводили в стерильные пробирки на 3–5 пассаже при достижении 80–90 % конfluence. Для получения ККС использовали лабораторную систему фильтрации в тангенциальном потоке LabScale, разработанную для концентрирования, диафильтрации и микрофильтрации. КС помещали в систему фильтрации в тангенциальном потоке и осуществляли ее концентрирование в 10 раз с установкой входного давления 40–52 psi и выходного давления 8–12 psi. Полученный объем пропускали через нейлоновый шприцевой фильтр с размером пор 0,22 мкм (Corning, США). Для клинического применения расчет дозы введения КС проводили с учетом концентрации клеток.

Иммунологическая характеристика МСК

Иммунофенотип МСК определяли до 5-го пассажа с помощью проточной цитофлуориметрии. Экспрессию поверхностных маркеров оценивали с помощью меченных флуорохромами антител против CD34, CD45, CD90, CD105, CD73, HLA-DR (BD Biosciences и Becton Coulter, США) на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson CA, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Жизнеспособность МСК

Жизнеспособность оценивали с помощью красителя 7-ADD, понижающего через цитоплазматическую мембрану клетки и связывающегося с ДНК. Определяли количество 7-ADD позитивных клеток на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton

Dickinson CA, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Планиметрический анализ

Планиметрического анализа фотографий с МЛП кожи лабораторных животных анализировали в программе ImageTool. Задавали необходимый масштаб изображения в программе и рассчитывали площадь выделенного повреждения МЛП кожи животного.

Гистологическое исследование

Материал иссеченных образцов пораженных участков кожи (область раневого дефекта с прилежащей кожей и подлежащими мышцами) фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине. Дальнейшая обработка производилась по стандартной общепринятой унифицированной методике. Гистологическое исследование биоптатов проводили с применением стандартной окраски гематоксилин-эозином. Исследование гистологических препаратов проводилось в световом микроскопе при увеличениях от $\times 40$ до $\times 400$.

Иммуногистохимическое исследование

Анализировали следующие маркеры: антиген CD31 – маркер тромбоцитарно-эндотелиальной молекулы адгезии, антиген CD68 – маркер гистиоцитов (макрофагов) и VEGF – маркер эндотелия кровеносных сосудов VEGF, фирмы Roche (Франция). Экспрессия VEGF оценивалась в эндотелиальных клетках сосудов и клетках стромы, в т.ч. воспалительных, в области дна раны полуколичественно в баллах от 0 до 3, где 0 – отсутствие экспрессии, а 3 – выраженная экспрессия.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6, ImageTool.

Результаты

При анализе иммунофенотипа МСК с помощью проточной цитометрии во всех культурах клеток была выявлена высокая экспрессия маркеров МСК (CD73, CD90, CD105), маркеры гемопоэтического и лимфоцитарного происхождения отсутствовали (CD34, CD45, HLA-DR). Иммунофенотип соответствовал требованиям Международной организации клеточной терапии, предъявляемым к МСК человека [16]. При дальнейших пассажах клетки в течение нескольких часов прикреплялись к пластиковой поверхности культуральных флаконов и сохраняли высокую пролиферативную активность и жизнеспособность ($98 \pm 1,2\%$ 7-ADD) на протяжении всего периода культивирования.

Планиметрический анализ

На 3-и сут наблюдения после облучения у животных появлялась первичная эритема, сопровождающаяся нарушением нормального тонуса кожи.

На 7-е сут у животных всех групп прослеживались признаки появления демаркационной линии, у 6,25 % из них отмечалось развитие сухого дерматита

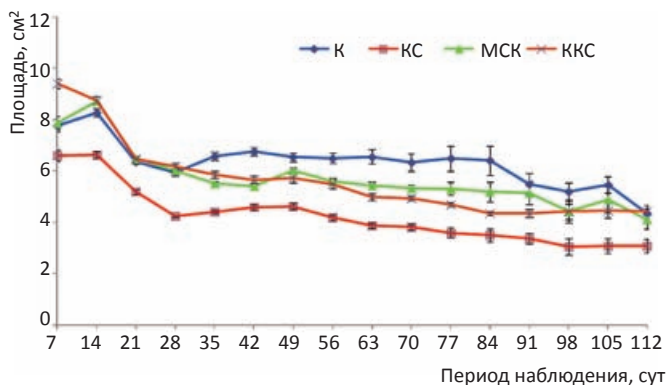


Рис. 1. Динамика площади измененной кожи животных
Fig. 1. Dynamics of skin ulcers in animals

Таблица 1

Площадь общей измененной поверхности
кожи животных при МЛП
The area of the total modified surface of animal skin in MSC

Дни	К	КС	МСК	ККС
14	6,59 $\pm$ 0,27	5,19 $\pm$ 0,32*	7,16 $\pm$ 0,31**	7,06 $\pm$ 0,30**
21	3,91 $\pm$ 0,19	3,05 $\pm$ 0,14*	4,00 $\pm$ 0,19**	3,76 $\pm$ 0,22**
28	3,40 $\pm$ 0,18	1,92 $\pm$ 0,13*	2,73 $\pm$ 0,13*/**	3,02 $\pm$ 0,24**
35	2,54 $\pm$ 0,18	1,23 $\pm$ 0,16*	2,42 $\pm$ 0,20**	2,40 $\pm$ 0,24**
42	1,90 $\pm$ 0,28	0,55 $\pm$ 0,16*	1,85 $\pm$ 0,32**	1,90 $\pm$ 0,36**
49	2,32 $\pm$ 0,33	0,39 $\pm$ 0,18*	1,57 $\pm$ 0,40**	1,50 $\pm$ 0,56
56	3,07 $\pm$ 0,51	0,41 $\pm$ 0,17*	1,39 $\pm$ 0,43*/**	1,29 $\pm$ 0,57*
63	3,12 $\pm$ 0,67	0,68 $\pm$ 0,30*	1,41 $\pm$ 0,45*	0,83 $\pm$ 0,50*
70	3,20 $\pm$ 0,68	0,78 $\pm$ 0,35*	1,47 $\pm$ 0,46*	0,68 $\pm$ 0,39*
77	3,91 $\pm$ 0,91	0,94 $\pm$ 0,58*	1,74 $\pm$ 0,69	0,97 $\pm$ 0,47*
84	3,82 $\pm$ 0,89	0,90 $\pm$ 0,64*	1,95 $\pm$ 0,95	0,96 $\pm$ 0,42*
91	2,98 $\pm$ 0,78	0,93 $\pm$ 0,58	2,02 $\pm$ 1,05	1,08 $\pm$ 0,53
98	2,74 $\pm$ 0,62	1,16 $\pm$ 0,87	1,08 $\pm$ 0,93	0,90 $\pm$ 0,56
105	2,40 $\pm$ 0,55	1,09 $\pm$ 0,71	1,22 $\pm$ 1,01	0,92 $\pm$ 0,42
112	2,15 $\pm$ 0,51	1,04 $\pm$ 0,61	0,93 $\pm$ 0,74	1,01 $\pm$ 0,50

Примечание: * – достоверные различия всех групп по сравнению с контролем (К) ($p \leq 0,05$), ** – достоверные различия МСК и ККС групп по сравнению с группой КС ($p \leq 0,05$)

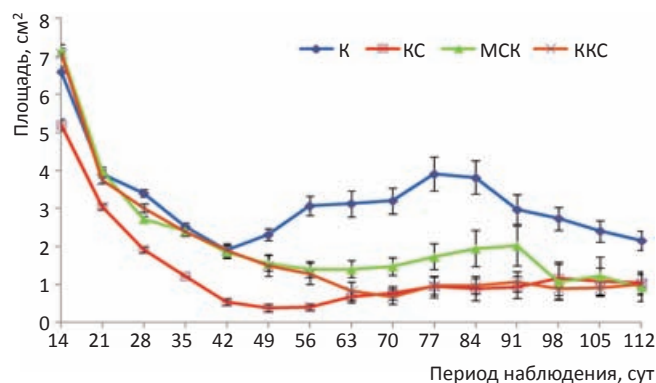


Рис. 2. Динамика развития язв кожи у животных
Fig. 2. Dynamics of skin ulcers in animals

Таблица 2

Площадь язвенной поверхности кожи животных при МЛП**The area of the ulcerative surface of animal skin in MSC**

Дни	К	КС	МСК	ККС
14	6,59 ± 0,27	5,19 ± 0,32*	7,16 ± 0,31**	7,06 ± 0,30**
21	3,91 ± 0,19	3,05 ± 0,14*	4,00 ± 0,19**	3,76 ± 0,22**
28	3,40 ± 0,18	1,92 ± 0,13*	2,73 ± 0,13**	3,02 ± 0,24**
35	2,54 ± 0,18	1,23 ± 0,16*	2,42 ± 0,20**	2,40 ± 0,24**
42	1,90 ± 0,28	0,55 ± 0,16*	1,85 ± 0,32**	1,90 ± 0,36**
49	2,32 ± 0,33	0,39 ± 0,18*	1,57 ± 0,40**	1,50 ± 0,56
56	3,07 ± 0,51	0,41 ± 0,17*	1,39 ± 0,43**	1,29 ± 0,57*
63	3,12 ± 0,67	0,68 ± 0,30*	1,41 ± 0,45*	0,83 ± 0,50*
70	3,20 ± 0,68	0,78 ± 0,35*	1,47 ± 0,46*	0,68 ± 0,39*
77	3,91 ± 0,91	0,94 ± 0,58*	1,74 ± 0,69	0,97 ± 0,47*
84	3,82 ± 0,89	0,90 ± 0,64*	1,95 ± 0,95	0,96 ± 0,42*
91	2,98 ± 0,78	0,93 ± 0,58	2,02 ± 1,05	1,08 ± 0,53
98	2,74 ± 0,62	1,16 ± 0,87	1,08 ± 0,93	0,90 ± 0,56
105	2,40 ± 0,55	1,09 ± 0,71	1,22 ± 1,01	0,92 ± 0,42
112	2,15 ± 0,51	1,04 ± 0,61	0,93 ± 0,74	1,01 ± 0,50

Примечание: * – достоверные различия всех групп по сравнению с контролем (К) ($p \leq 0,05$), ** – достоверные различия МСК и ККС групп по сравнению с группой КС ($p \leq 0,05$)

в области облучения. При планиметрической оценке измененной кожи животных на 7-е сут в группе ККС площадь была достоверно больше по сравнению с остальными группами К, МСК, КС ($p \leq 0,05$) (рис. 1, табл. 1).

На 14-е сут у всех животных отмечалось появление влажного дерматита, а также увеличение размеров области пораженной кожи с формированием открытой раневой поверхности. В группе КС площадь открытой раневой поверхности была достоверно меньше по сравнению с другими группами К, МСК и ККС ($p \leq 0,05$) (рис. 2, табл. 2).

На 28-е сут у всех животных зарегистрировано появление отслоившегося некротизированного эпидермиса (язва), покрывающего раневую поверхность кожи. В группе КС площадь язвы была достоверно меньше по сравнению со всеми тремя группами К, МСК и ККС ($p \leq 0,05$) (рис. 3, табл. 2).

До 42-х сут исследования во всех группах отмечалась динамика уменьшения площади язвы кожи животных. Площадь язвы кожи была меньше в группе КС при сравнении с группами К, МСК и ККС ($p \leq 0,05$). В группе К с 42 до 77-е сут наблюдения отмечалось увеличение площади язвы кожи по сравнению с группами КС и ККС ($p \leq 0,05$).

С 91-х сут и до конца наблюдения (112-е сут) статистически достоверных различий по параметрам общая площадь измененной кожи и площадь язвы во всех группах отсутствовали (табл. 1 и 2).

На 112-е сут полное заживление язвы кожи в группе КС отмечалось у 40 %, в группе МСК – у 60 %, в группе ККС – лишь у 20 % животных, а в группе К не было ни одного животного с затянувшейся раневым дефектом. Динамика заживления язвы кожи животных представлена на рис. 3.

Гистологические исследования

В группе К при гистологическом исследовании иссеченных образцов пораженных участков кожи у

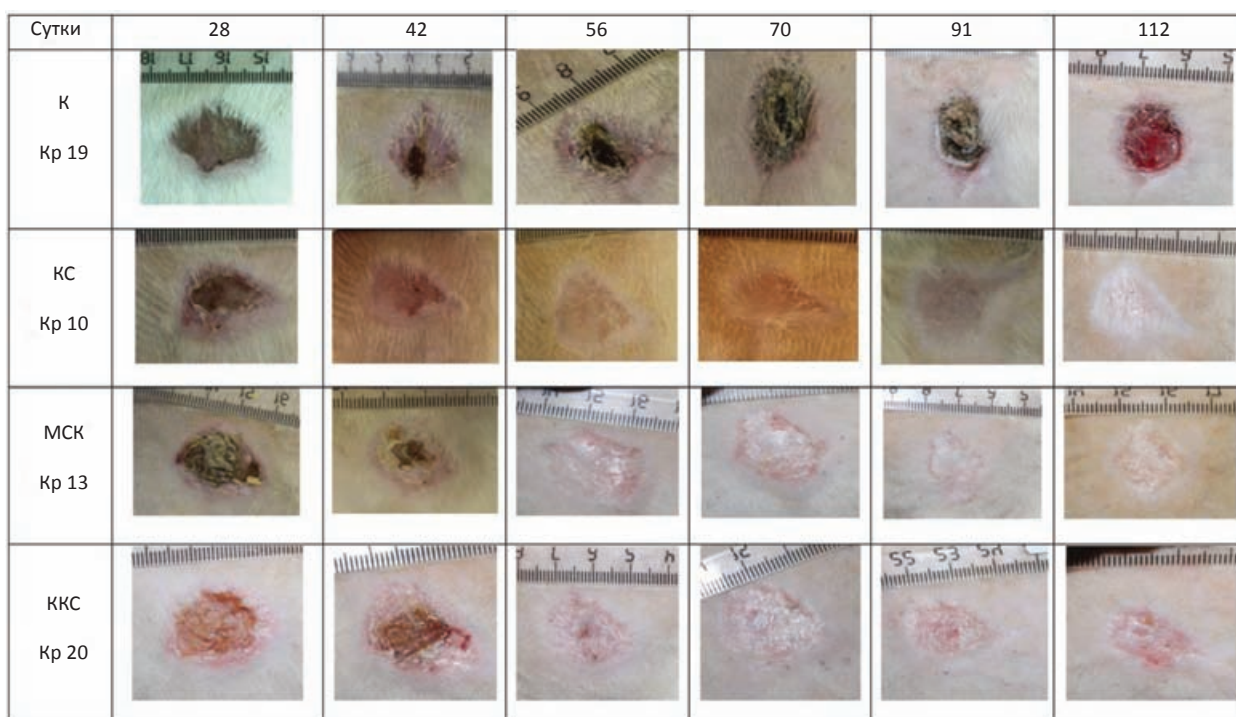


Рис. 3. Динамика заживления язвы у животных
Fig. 3. Dynamics of ulcer healing in animals

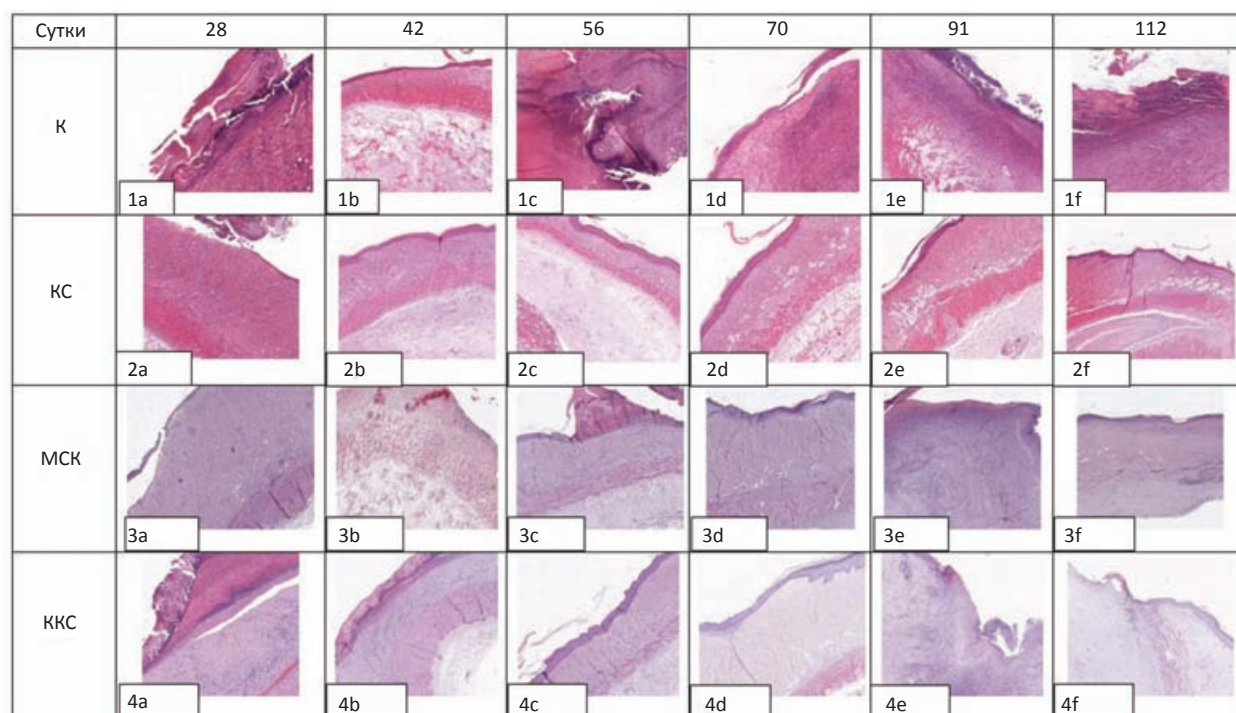


Рис. 4. Гистологическое исследование кожного дефекта животных. Окраска гемтоксилин-эозином, увеличение $\times 40$
 Fig. 4. Histological examination of animal skin defects. Hemotoxylin-eosin staining, increase $\times 40$

всех лабораторных животных отмечались гнойно-геморрагические изменения с участками краевой эпителизации на протяжении всего наблюдения (рис. 4, 1a-1f). Воспаление дермы с признаками инфильтрации сохранялось на протяжении всего исследования, при этом фиброз дермы всех образцов отмечался с 42-х сут. Зачатки волосных фолликулов присутствовали у 66 % животных в 28 и 42-е сут исследования, в последующие сутки не выявлялись. Во все сутки наблюдения у животных наблюдали краевое утолщение эпидермиса с явлениями дистрофии эпителиоцитов, иногда с явлениями акантоза и дегенеративными изменениями кератиноцитов. Подкожная мышца в период всего наблюдения была с признаками лимфоцитарной инфильтрации, а начиная с 42-х сут регистрировался фиброз. Слабую пролиферацию сосудов на протяжении эксперимента наблюдали в 61 % образцов.

В группе КС до 56-х сут исследования отмечалось уменьшение гнойно-геморрагической поверхности, покрытой темно-коричневой корочкой. До 70-х сут площадь эпителизированной поверхности не изменялась, а затем в некоторых случаях наблюдались рецидивы (уменьшение площади эпителизации и увеличение гнойно-геморрагических поверхностей). Воспаление дермы с признаками инфильтрации сохранялось на протяжении всего исследования. Волосные фолликулы и их зачатки (1–3 фолликула в поле зрения) начинали активно появляться с 56-х сут и последующие сутки наблюдения. В подкожно-жировой клетчатке и подкожной мышце явления отека и инфильтрации (до 70-х сут) сменялись фиброзированием (с 91-х сут). Краевое утолщение эпидермиса и

дистрофия эпителиоцитов отмечались во всех образцах иссеченной ткани в 28 и 42-е сут и у 33 % образцов в период с 70 по 112-е сут наблюдения.

В группе МСК на протяжении всего исследования сохранялось гнойно-геморрагическое повреждение кожи, уменьшение или отсутствие его с увеличением площади эпителизированной поверхности отмечалось только в 112-е сут наблюдения (рис. 4. 3f). В подлежащей дерме до 56-х сут наблюдали процессы лимфо-плазмочитарной инфильтрации, наличие некрозов и отеков, с 70-х сут отмечали уменьшение этих процессов и фиброз дермы. Воспаление с инфильтрацией и отеком в подкожно-жировой клетчатке и подкожной мышце в исследуемых образцах сохранялось до 70-х сут с последующим очаговым разрастанием соединительной ткани. Отмечались увеличение количества зачатков волосных фолликулов с 56-х сут и до конца наблюдения. Краевое утолщение эпидермиса с вакуольной дистрофией наблюдали на 28, 56, 70 и 91-е сут. Увеличение количества сосудов микроциркуляторного русла отмечали с 70-х сут и до конца наблюдения.

В группе ККС с 28 до 56-х сут наблюдалось гнойно-геморрагическое повреждение кожи. На 70-е сут язвы были полностью эпителизированы, а на 91 и 112-е сут снова наблюдалось формирование язвенных поверхностей. Процессы краевой эпителизации были выявлены на 28-е сут и сохранялись на протяжении всего исследования. Подлежащая дерма во все сутки наблюдения была с признаками фиброза, лимфоцитарной инфильтрации, а так же грануляциями и некрозом. В 28, 42, 56-е сут гистологического исследования в подкожно-жировой клетчатке и под-

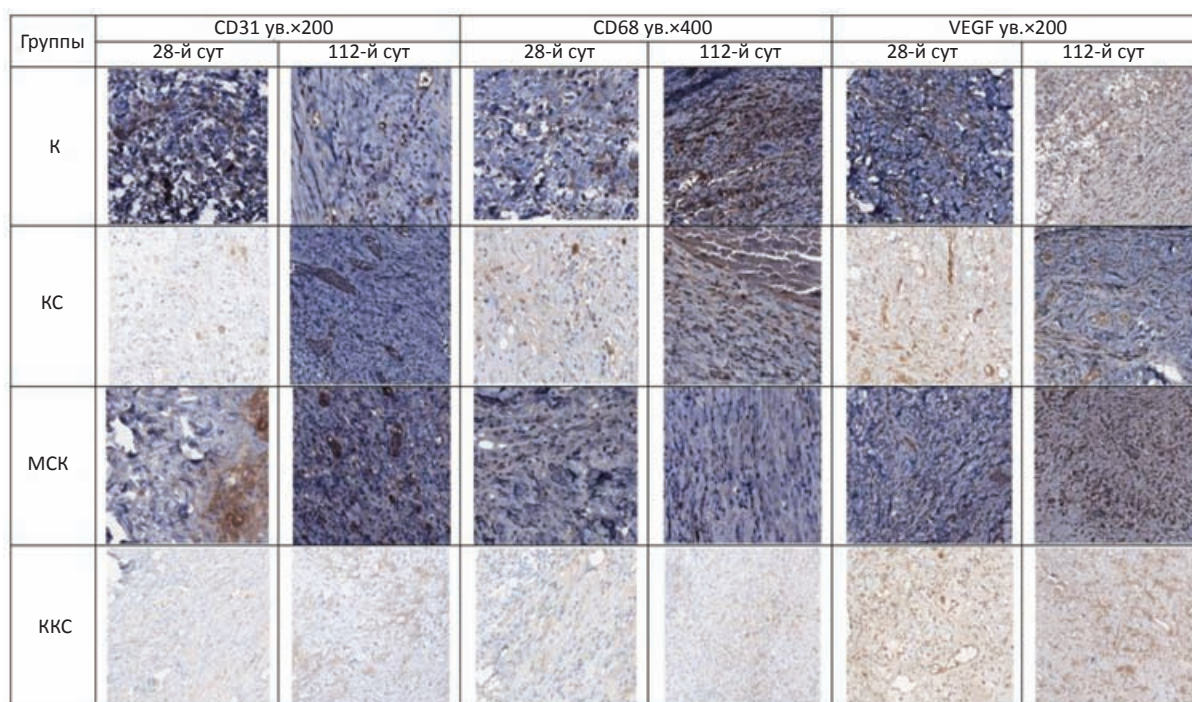


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование кожного дефекта животных
Fig. 5. Immunohistochemical study of animal skin defects

кожной мышце обнаружены инфильтрации и отеки, а в 112-е сут они не выявлены. Волосные фолликулы обнаружены на 91 и 112-е сут наблюдения у 66 % животных. С 70-х сут у всех животных развивалось краевое утолщение эпидермиса и гиперкератоз.

Иммуногистохимическое исследование

Положительная экспрессия маркера VEGF в эндотелиальных клетках и клетках стромы отмечалась при иммуногистохимическом исследовании иссеченных образцов пораженных участков кожи во всех групп животных, а выраженная экспрессия (3 балла) – в группах К и КС на 28-е сут и в группах МСК и ККС на 112-е сут (рис. 5).

В ходе исследования отмечено значительное увеличение количества новообразованных сосудов по данным антигена CD31: на 28-е сут в группе МСК среднее количество сосудов в поле зрения составило $6,0 \pm 1,2$, а на 112-е сут – $12,75 \pm 2,1$ ($p \leq 0,05$), в группе ККС – $19,10 \pm 1,1$ и $28,6 \pm 2,7$ соответственно ($p \leq 0,05$).

При иммуногистохимическом исследовании определяли маркер макрофагов CD68. Статистически значимое увеличение количества макрофагов выявлено в контрольной группе с 28 до 112-е сут ($11,7 \pm 1,4$ и $24,73 \pm 2,4$ ($p \leq 0,05$)), а в группе КС уменьшение – $22,1 \pm 1,6$ и $13,07 \pm 1,8$ соответственно ($p \leq 0,05$).

Обсуждение

Известно, что цикл обновления клеток эпидермиса в зависимости от их расположения варьирует от 4–5 до 14–20-х сут, поэтому кожа является радиочувствительным органом («Закон Бергонье-Трибондо»).

Длительный и болезненный период заживления язв при МЛП кожи вероятно связан с гибелью клеток базального слоя эпидермиса, включающего основную массу стволовых клеток и около 70 % всех пролиферирующих клеток кожи [2, 3]. Применение клеточной терапии направлено на восстановление погибших базальных клеток, волосных фолликулов и фибробластов.

При сравнительном анализе с контрольной группой (К) начиная с 42-х сут исследования наблюдали тенденцию уменьшения площади язвы кожи животных во всех группах (КС, МСК и ККС) (рис. 2), несмотря на то, что не во все сутки статистические значимые различия были выявлены (табл. 2).

Наибольшее количество случаев полного заживления язвы кожи у животных после МЛП к концу периода наблюдения (112-е сут) было выявлено в группе МСК и отмечалось в группах КС и ККС, но не в группе К (рис. 3).

По данным гистологического исследования отмечали уменьшение воспалительных процессов и фиброза дермы, увеличение количества зачатков волосных фолликулов и количества сосудов микроциркуляторного русла в группе МСК в отличие от других групп, в которых эти изменения были не столь заметны. В то же время в группах МСК и ККС отмечалась выраженная экспрессия маркера VEGF в эндотелиальных клетках и клетках стромы. Более того, при оценке маркера CD31 в нашем исследовании показано увеличение абсолютного количества сосудов микроциркуляторного русла в группах ККС и МСК. Все эти данные могут свидетельствовать об интенсивных регенеративных процессах и успешном

заживление ран после применения МСК и концентрата их кондиционированной среды.

У всех животных в ходе исследования определялась экспрессия макрофагов CD68, что согласуется с нашими результатами планиметрического анализа о воспалении в очаге поражения. Интересно, что использование концентрата культуральной среды значительно уменьшало количество макрофагов в язве кожи, что может быть связано как со снижением воспалительного процесса, так и отсутствием адекватного иммунного ответа.

Заключение

Таким образом, все использованные методы лечения, включая трехкратное введение МСК, концентратов культуральной и кондиционированной среды в дозе 2 млн на 1 кг были эффективны при МЛП кожи и приводили к сокращению площади поражения, ускоренному заживлению язвы, улучшению регенеративных процессов. Кроме того, применение мезенхимальных стволовых клеток слизистой десны человека приводило к улучшению васкуляризации и уменьшению воспалительных процессов в очаге лучевого поражения.

Experimental Treatment of Radiation Skin Lesions with Mesenchymal Stem Cells and Their Conditioned Media

V.A. Brunchukov, T.A. Astrelina, V.A. Nikitina, I.V. Kobzeva, Yu.B. Suchkova, D.Yu. Usupzhanova, A.A. Rastorgueva, T.V. Karaseva, T.V. Gordeev, O.A. Maxsimova, L.A. Naumova, S.V. Lischuk, E.A. Dubova, K.A. Pavlov, V.A. Brumberg, A.E. Makhova, E.E. Lomonosova, E.I. Dobrovol'sskaya, I.M. Barabash, A.Yu. Bushmanov, A.S. Samoilov

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

ABSTRACT

Purpose: To study the regeneration processes in the treatment of radiation skin lesions with the mesenchymal stem cells (MSC) derived from human gingiva and their conditional medium concentrate (CCM) during animal studies.

Material and methods: The study includes 80 white male Wistar rats weighing 210 ± 30 g at the age of 8–12 weeks, randomized into 4 groups (20 animals in each): control group (C), animal did not receive treatment; control with the introduction of the conditional medium concentrate (CCM) three times on days 1, 14 and 21; the introduction of MSC in a dose of 2 million cells per 1 kg three times on days 1, 14 and 21; the introduction of CCM in the estimated dose of 2 million cells per 1 kg three times on days 1, 14 and 21. Radiation burn simulation was performed (using on an X-ray unit at a dose of 110 Gy) and each animal was observed 17 times: at days 1, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 and 112. Histological (stained with hematoxylin-eosin) and immunohistochemical (CD31, CD68, and VEGF) studies were performed. MSC was cultivated according to the standard procedure up to passages 3–5, the conditioned medium was collected and concentrated 10 times. The MSC immunophenotype (CD34, CD45, CD90, CD105, CD73, HLA-DR) and viability (7-ADD) were determined using flow cytometry.

Results: Under the assessment of the animal skin on the day 7 in the CCM group, the area was significantly larger compared to the C, MSC, CM groups ($p \leq 0.05$). In the CM group on the day 14 the area of the open wound surface and ulcers from day 28 to day 42 was significantly less, compared with the C, MSC and CCM groups ($p \leq 0.05$). In group C, from 42 to 77 days of observation, an increase in the area of skin ulcers was observed compared with the CM and CCM groups ($p \leq 0.05$). On the day 112, healing of skin ulcers in the CM group was observed in 40 %, in the MSC group in 60 %, and only in 20 % of animals in the CCM group, and in the C group it was not registered. Expression of VEGF marker on endothelial cells and stromal cells was observed in groups C and CM on day 28 and in groups MSCs and CCM on day 112. On the 28th day in the MSC group, the average number of vessels (CD31) in the field of view was 6.0, and on day 112 it was 12.75, $p \leq 0.05$, in the CCM group – 19.10 and 28.6, respectively, $p \leq 0.05$. An increase in the number of macrophages (CD68) was found in group C from 28 to 112 days (11.6 and 24.73, $p \leq 0.05$), and in the CM group the decrease was 22.1 and 13.07, respectively, $p \leq 0.05$.

Conclusion: Thus, all used treatment modes of radiation skin lesions, including 3-fold administration of CM, MSC and CCM at a dose of 2 million cells per 1 kg, were effective and resulted in a reduction in the damage area, accelerated ulcer healing, and improvement of the regenerative processes. In addition, the use of MSCs led to the improvement of inflammatory processes' vascularization and reduction in the radiation skin lesions.

Key words: mesenchymal stem cells, radiation skin lesions, conditioned medium, cellular technologies, X-rays, skin

For citation: Brunchukov VA, Astrelina TA, Nikitina VA, Kobzeva IV, Suchkova YuB, Usupzhanova DY, Rastorgueva AA, Karaseva TV, Gordeev TV, Maxsimova OA, Naumova LA, Lischuk SV, Dubova EA, Pavlov KA, Brumberg VA, Makhova AE, Lomonosova EE, Dobrovol'sskaya EI, Barabash IM, Bushmanov AY, Samoilov AS. Experimental Treatment of Radiation Skin Lesions with Mesenchymal Stem Cells and Their Conditioned Media. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):5–12. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-5-12

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ. 2001;(2):432 [Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers. Ed. LA Ilyin. Moscow: Izdat. 2001;(2):432 (In Russ.)].
2. Howpel JW, Coggle JE, Wells J, et al. The acute effects of different energy beta-emitters on pig and mouse skin. *Drit J Radiobiology*. 1968;(190):47-51.
3. Осанов ДП. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. М.: Энергоатомиздат. 1983. 152 с. [Osanov DP. Dosimetry and Radiation Biophysics of the Skin. M.: Energoatomizdat. 1983:152 (In Russ.)].
4. Zheng K, Wu W, Jang S, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell implantation for the treatment of radioactivity-induced acute skin damage in rats. *Molecular Medicine Reports*. 2015;12:7065-71.
5. Мороз ББ, Онищенко НА, Лебедев ВГ, и др. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на течение местных лучевых поражений у крыс после локального β -облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2009;49(6):688-93. [Moroz BB, Onishchenko NA, Lebedev VG, et al. Influence of multipotent mesenchymal bone marrow stromal cells on local radiation injury in rats after local β -irradiation. *Radiation Biology. Radioecology*. 2009;49(6):688-93 (In Russ.)].
6. Котенко КВ, Еремин ИИ, Мороз ББ, и др. Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2012;7(2):97-102. [Kotenko KV, Eremin LI, Moroz BB, et al. Cell technologies in the treatment of radiation burns: experience of the Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre. *Cell Transplantation and Tissue Engineering*. 2012;7(2):97-102 (In Russ.)].
7. Темнов АА, Астрелина ТА, Рогов КА, и др. Исследование влияния факторов кондиционированной среды, полученной при культивировании мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на течение тяжелых местных лучевых поражений кожи у крыс. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018;63(1):35-9. [Temnov AA, Astrelina TA, Rogov KA, et al. Investigation of the influence of the conditioning medium factors obtained during the cultivation of bone marrow mesenchymal stem cells on the course of severe local radiation injuries of skin in rats. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(1):35-9. (In Russ.)].
8. Kim HS, Choi DY, Yun SJ, et al. Proteomic analysis of microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *J Proteome Res*. 2012;11(2):839-49.
9. Daltro PS, Barreto BC, Silva PG, et al. Therapy with mesenchymal stromal cells or conditioned medium reverse cardiac alterations in a high-fat diet-induced obesity model. *The International Society for Cellular Therapy Position Statement Cytotherapy*. 2017;19:1176-88.
10. Gnechi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cells signaling and therapy. *Circ Res*. 2008;103:1204-19.
11. Lee C, Shim S, Jang H, et al. Human umbilical cord blood derived mesenchymal stromal cells and small intestinal submucosa hydrogel composite promotes combined radiation-wound healing of mice. *The International Society for Cellular Therapy Position Statement Cytotherapy*. 2017;19(9):1048-59.
12. Öksüz S, Şahin Alagöz M, Karagöz H, et al. Comparison of treatments with local mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cells with increased vascular endothelial growth factor expression on irradiation injury of expanded skin. *Ann Plast Surg*. 2015;75:219-30.
13. Mitrano TI, Grob MS, Carrión F, et al. Culture and Characterization of Mesenchymal Stem Cells From Human Gingival Tissue. *Journal of Periodontology*. 2010;81:917-25.
14. Zhang QZ, Nguyen AL, Yu WH, Le AD. Human oral mucosa and gingiva: a unique reservoir for mesenchymal stem cells. *J Dent Res*. 2012;91(11):1011-8.
15. Duan HG, Ji F, Zheng CQ, et al. Conditioned medium from umbilical cord mesenchymal stem cells improves nasal mucosa damage by radiation. *Biotechnol Lett*. 2018;40(6):999-1007.
16. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *The International Society for Cellular Therapy Position Statement. Cytotherapy*. 2006;8:315-7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 гг. и на период до 2030 г.». Планируется серия публикаций по результатам проведенных исследований.

Financing. The study was financially supported by the Federal Target Program “Ensuring Nuclear and Radiation Safety for 2016–2020 and for the period until 2030”. A series of publications is planned based on the results of the studies.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with the rules of bioethics. The study was performed in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the protection of vertebrates used for research and other scientific purposes.

Поступила: 12.10.2018. **Принята к публикации:** 11.12.2019

Article received: 12.10.2018. **Accepted for publication:** 11.12.2019

С.С. Сомов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКИ НА ПАЦИЕНТОВ ПРИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области, Самара, Россия.
Контактное лицо: Сомов Сергей Сергеевич 1-doz@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Повышение качества оценки лучевой нагрузки пациентов медицинского учреждения стоматологического профиля с помощью расчётных значений эффективных доз.

Материал и методы: С помощью программ РЭД-2018 и ОРТО-2018 были рассчитаны значения эффективных доз облучения пациентов для 29 медицинских организаций стоматологического профиля. Полученные значения эффективной дозы сравнивались со значениями, указанными в методических рекомендациях МР 0100/1659-07-26 от 16.02.2007 «Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения 3-ДОЗ».

Результаты: Проведенный анализ показал, что дозы, полученные с использованием компьютерных программ РЭД-2018 и ОРТО-2018, соответственно в 21 и 14 раз меньше доз, указанных в методических рекомендациях МР 0100/1659-07-26.

Заключение: Показано, что разработанные компьютерные программы могут быть применены практикующим врачом-стоматологом, проводящим рентгенологические исследования, с целью автоматизированного достоверного определения дозы пациентов при проведении рентгеностоматологических исследований согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований», а также использоваться при подготовке радиационно-гигиенических паспортов организаций и статистической формы 3-ДОЗ. Указание фактически рассчитанных значений эффективной дозы пациента, а не многократно завышенных средних позволит снизить уровень радиофобии в обществе.

Ключевые слова: лучевая нагрузка, определение дозы, доза за процедуру, рентгенодиагностика, стоматология

Для цитирования: Сомов С.С. Определение лучевой нагрузки на пациентов при стоматологических рентгенологических исследованиях. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):13-16.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-13-16

Введение

Определение лучевой нагрузки пациентов при рентгенологических исследованиях, в том числе в стоматологической практике, по-прежнему остается актуальной проблемой [1]. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009 требуют обязательного контроля доз при планировании и проведении процедур, связанных с облучением ионизирующим излучением, их регистрации и информирования пациента об ожидаемой или полученной дозе [2]. В 2011 г. были изданы методические указания МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований», в которых приведены способы расчета доз, полученных пациентом за исследование [3].

Однако на практике медицинскими организациями стоматологического профиля при предоставлении ежегодной формы статистической отчетности

3-ДОЗ «Сведения о дозах пациентов при проведении медицинских рентгенорадиологических исследований» использовались средние значения из МР 0100/1659-07-26 в связи со сложностью расчета доз облучения пациентов по МУ 2.6.1.2944-11. Для автоматизации расчета доз, полученных пациентами учреждений стоматологического профиля были разработаны компьютерные программы расчета эффективной дозы облучения пациента при проведении рентгенологических стоматологических исследований РЭД-2018 (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018613383 от 13.03.2018) и ОРТО-2018 (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018618170 от 24.05.2018) [4]. Одним из преимуществ данных программ в сравнении с аналогами является их некоммерческая основа и свободное распространение.

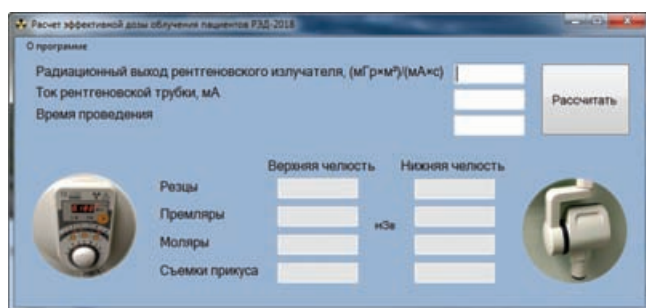


Рис. 1. Интерфейс программы РЭД-2018
Fig. 1. Interface of the RED-2018 program

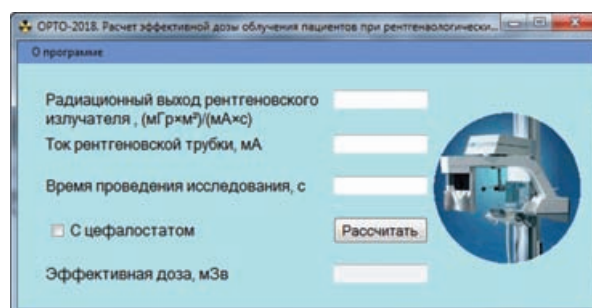


Рис. 2. Интерфейс программы ОРТО-2018
Fig. 2. Interface of the ORTHO-2018 program

Цель работы – повышение качества оценки лучевой нагрузки пациентов медицинского учреждения стоматологического профиля на основе получения расчётных значений эффективных доз.

Материал и методы

Программа РЭД-2018 (рис. 1) позволяет вычислить значения эффективной дозы у пациента при использовании рентгеновских аппаратов для контактной съемки зубов с использованием значения радиационного выхода аппарата, программа ОРТО-2018 (рис. 2) – при использовании рентгеновских аппаратов для панорамной съемки зубов и цефалографии. Авторы и разработчики программы: Сомов С.С. / ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области»; профессор, д.м.н., Березин. И.И. / ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; доцент, к.м.н., Чигарина С.Е. / ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; доцент, к.м.н., Хайкин М.Б. / ГБУЗ СО «Самарская государственная стоматологическая поликлиника № 1».

Обе программы разработаны в соответствии с методическими указаниями 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований». С помощью вышеуказанных программ были рассчитаны эффективные дозы пациентов 29 медицинских организаций стоматологического профиля, эксплуатирующих рентгеновские дентальные аппараты для прицельной и панорамной рентгенографии.

В качестве параметров силы тока, времени и напряжения использовались характеристики, рекомендованные производителем и позволяющие получить качественное диагностическое изображение на конкретных аппаратах. Значения радиационного выхода излучателя взяты из протоколов эксплуатационных параметров, выполненных аккредитованной испытательной лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области».

Результаты и обсуждение

С помощью компьютерной программы РЭД-2018 определялись дозы для резцов, клыков верхней челюсти (далее РК ВЧ); премоляров верхней челюсти (далее П ВЧ); моляров верхней челюсти (далее М ВЧ); резцов, клыков нижней челюсти (далее РК НЧ); премоляров нижней челюсти (далее П НЧ); моляров нижней челюсти (далее М НЧ). Программа ОРТО-2018 использовалась для определения доз при производстве ортопантограммы (ОПТГ), 3D томографии (сегмент).

Следует отметить, что в методических рекомендациях МР 0100/1659-07-26 от 16.02.2007 г. «Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения 3-ДОЗ» (далее МР) средняя индивидуальная доза пациента при производстве снимка на рентгеновском стоматологическом

Таблица 1

Значения эффективных доз для рентгеновских аппаратов прицельной рентгенографии, полученные по программе РЭД-2018

Values of effective doses for x-ray devices of targeted radiography obtained under the RED-2018 program

Тип исследования Модель аппарата	Доза облучения пациентов, мЗв					
	РК ВЧ	П ВЧ	М ВЧ	РК НЧ	П НЧ	М НЧ
PHOT-X II 303	0,005	0,005	0,003	0,003	0,003	0,002
Elitys	0,001	0,001	0,0008	0,0006	0,0004	0,0004
Planmeca Intra	0,004	0,003	0,01	0,01	0,01	0,007
IntraOs 70	0,0006	0,001	0,001	0,0002	0,0002	0,0004
X-MIND SYSTEM	0,002	0,001	0,0009	0,0007	0,0006	0,0005
Kodak 2100	0,002	0,002	0,002	0,002	0,001	0,001
Planmeca Intra	0,003	0,002	0,001	0,002	0,001	0,0008
X-Genus DC	0,002	0,002	0,001	0,0007	0,0006	0,0006
MyRay RX DC	0,002	0,002	0,001	0,0009	0,0007	0,0006
Kodak 2000	0,006	0,004	0,004	0,003	0,002	0,002
eXpert DC	0,002	0,002	0,002	0,001	0,0007	0,001
CS 2100	0,001	0,0006	0,0008	0,0005	0,0004	0,0003
Evolution X3000	0,002	0,002	0,002	0,001	0,0007	0,0007

ческом цифровом аппарате для прицельной рентгенографии составляет 0,02 мЗв на процедуру, на панорамном аппарате – 0,05 мЗв на процедуру.

Универсальность данных программ заключается в минимальных требованиях к ПК, интуитивно понятном интерфейсе и простоте определения лучевой нагрузки по сравнению с ручным расчетом.

Значения, полученные при расчете доз с помощью программы РЭД-2018, показали, что у проанализированной группы аппаратов максимальная

Таблица 2

Значения эффективных доз для рентгеновских аппаратов панорамной рентгенографии, полученные по программе ОРТО-2018

Values of effective doses for panoramic x-ray machines obtained under the ORTHO-2018 program

Тип исследования Модель аппарата	Доза облучения пациентов, мЗв	
	Ортопан-томография	3D-томография (сегмент)
Kodak 9000	0,007	0,005
Orthophos XG	0,003	0,005
Gendex CB-500	0,003	0,004
Orthopantomograph OP 300	0,007	0,006
I MAX PLUS TOUCH	0,001	0,005
Pax-i 3D SC	0,002	0,003
Vatech модели EPX-FC	0,008	0,004
CS 900 3D	0,007	0,004

эффективная доза на одно исследование резцов, клыков верхней челюсти составляет 0,006 мЗв, минимальная – 0,0006 мЗв, средние значения в 11,7 раз меньше, чем в МР; максимальная эффективная доза на одно исследование премоляров верхней челюсти – 0,005 мЗв, минимальная – 0,0006 мЗв, средние значения в 13 раз меньше, чем в МР; максимальная эффективная доза на одно исследование моляров верхней челюсти – 0,01 мЗв, минимальная – 0,0008 мЗв, средние значения в 15 раз меньше, чем в МР; максимальная эффективная доза на одно исследование резцов, клыков нижней челюсти – 0,01 мЗв, минимальная – 0,0002 мЗв, средние значения в 25,2 раз меньше, чем в МР; максимальная эффективная доза на одно исследование премоляров нижней челюсти – 0,01 мЗв, минимальная – 0,0002 мЗв, средние значения в 31,6 раз меньше, чем в МР; максимальная эффективная доза на одно исследование моляров нижней челюсти – 0,007 мЗв, минимальная – 0,0003 мЗв, средние значения в 30 раз меньше, чем в МР.

Значения, полученные при расчете доз с помощью программы ОРТО-2018, показали, что у проанализированной группы аппаратов максимальная эффективная доза на одну ортопантограмму – 0,008 мЗв, минимальная – 0,001 мЗв, средние значения в 17 раз меньше, чем в МР; максимальная эффективная доза на одну 3D-томографию (сегмент) – 0,006 мЗв, минимальная – 0,003 мЗв, средние значения в 11,6 раз меньше, чем в МР.

Заключение

Показано, что разработанные компьютерные программы могут быть применены практикующим врачом-стоматологом, проводящим рентгенологическое исследование, с целью автоматизированного достоверного определения дозы пациентов согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении рентгенологических исследований», а также использоваться при подготовке радиационно-гигиенических паспортов организаций и статистической формы 3-ДОЗ.

Проведенный анализ показал, что дозы, полученные с использованием компьютерных программ РЭД-2018 и ОРТО-2018, соответственно в 21 и 14 раз меньше доз, указанных в методических рекомендациях МР 0100/1659-07-26 от 16.02.2007. «Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения 3-ДОЗ».

Таким образом, используя рассчитанные значения лучевой нагрузки пациентов, а не многократно завышенные средние и своевременно информируя пациентов и общественность (через ежегодные отчетные формы 3-ДОЗ) можно в конечном счете планомерно снижать уровень радиophobia в обществе.

Примечание: Обе представленные программы планируется распространять на безвозмездной основе.

Determination of Radiation Exposure for Patients with Dental X-Ray Studies

S.S. Somov

Center of Hygiene and Epidemiology in the Samara Region, Samara, Russia.

E-mail: 1-doz@mail.ru

ABSTRACT

Purpose: Improving the quality of radiation assessment of patients of the medical institution of the dental profile using the calculated values of effective doses.

Material and methods: Using the RED-2018 and ORTO-2018 programs, the values of effective patient exposure doses for 29 medical organizations of the dental profile were calculated. The obtained values of the effective dose were compared with the values specified in the methodological recommendations МР 0100 / 1659-07-26 of February 16, 2007 “Filling of forms of federal state statistical observation 3-DOZ”.

Results: The analysis showed that the doses obtained using the RED-2018 and ORTO-2018 computer programs, respectively, are 21 and 14 times lower than the doses indicated in the methodological recommendations МР 0100 / 1659-07-26.

Conclusion: It is shown that the developed computer programs can be applied by a dentist practicing physician who performs an x-ray examination in order to automatically and reliably determine the patient's dose when performing x-ray-mathematical studies in accordance with the guidelines of МУ 2.6.1.2944-11 “Monitoring effective doses of patients during x-ray examinations” also used in the preparation of radiation hygienic passports of organizations and statistical form 3-DOZ. The indication of the actually calculated values of the effective dose of the patient, rather than repeatedly overestimated averages, will reduce the level of radiophobia in society.

Key words: absorbed radiation dose, dose determination, dose per procedure, X-ray diagnostic, dentistry

For citation: Somov SS. Determination of Radiation Exposure for Patients with Dental X-Ray Studies. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):13–6. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-13-16

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. UNSCEAR. Sources and Effects of Ionising Radiation. UNSCEAR 2008 Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Volume I, New York, UN, 2010. 683 с.
2. СанПиН 2.6.1.2523-09 "Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)" // СПС Кодекс [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/902170553> (дата обращения: 15.09.2018). [SanPiN 2.6.1.2523-09 «Radiation Safety Standards (NRB-99/2009)» // ATP Code [Electronic resource]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/902170553> (access date: September 15, 2018). (In Russ.)].
3. Методические указания МУ 2.6.1.2944-11 «Контроль эффективных доз облучения пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований» // СПС Кодекс [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200092857> [Guidelines MU 2.6.1.2944-11 "Monitoring of effective doses of patients during medical x-ray studies" // ATP Code [Electronic resource]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200092857>. (In Russ.)].
4. Сомов СС, Чигарина СЕ. Определение эффективных доз облучения стоматологических пациентов при рентгенодиагностических исследованиях. Актуальные вопросы радиационной гигиены. Материалы международной научно-практической конференции. 2018:252-3. [Somov SS, Chigarina SE. Determination of effective radiation doses of dental patients during X-ray diagnostic studies. Actual issues of radiation hygiene. Materials of the International Scientific-Practical Conference. 2018:252-3. (In Russ.)].
5. Заполнение форм федерального государственного статистического наблюдения 3-ДОЗ. Методические рекомендации 0100/1659-07-26. М.: Роспотребнадзор, 2007. 23 с. [Completion of the forms of the federal state statistical observation 3-DOZ. Methodical recommendations 0100/1659-07-26. Moscow: Rospotrebnadzor. 2007. 23 p. (In Russ.)].
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018613383 «Программа для расчета эффективной дозы облучения пациентов РЭД-2018» (дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 13 марта 2018 г.) [Certificate of state registration of computer program No. 2018613383 «Program for calculating the effective dose of radiation to patients RED-2018» (date of state registration in the Register of computer programs on March 13, 2018) (In Russ.)].
7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018616170 «Программа для расчета эффективной дозы облучения пациентов при рентгенологических стоматологических исследованиях ОРТО-2018» (дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 24 мая 2018 г.) [Certificate of state registration of computer program No. 2018616170 «Program for calculating the effective dose of radiation of patients with dental x-ray studies ORTO-2018» (date of state registration in the Register of computer programs May 24, 2018) (In Russ.)].

ORCID АВТОРОВ / ORCID AUTHORS'

С.С. Сомов / S.S. Somov <https://orcid.org/0000-0002-9307-5815>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Поступила: 15.01.2019. **Принята к публикации:** 11.12.2019

Article received: 15.01.2019. **Accepted for publication:** 11.12.2019

**А.Р. Туков¹, О.Н. Прохорова¹, Ю.В. Орлов¹, Т.Г. Талалаева², Е.М. Маркова²,
А.С. Балканов², Т.Г. Бушманова²**

ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС – РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИИ И ЖИТЕЛЕЙ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва
Контактное лицо: Туков Александр Романович atukov40@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Сравнительный анализ здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников предприятий и предприятий атомной промышленности и жителей Московской области.

Материал и методы: В работе использованы информационные базы Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС и регистра ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – жителей Московской области. Разработка материала проведена по суммарным показателям заболеваемости и смертности мужчин+женщин за 2017 г. по классам болезней (МКБ-10). Статистическая обработка материала проводилась в системе Excel, рассчитывались показатели заболеваемости, смертности, их неопределенности, структура показателей (%), показатели отношения и достоверность различия показателей ($p = 0,05$ %).

Результаты: Показано, что заболеваемость некоторыми болезнями выше у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников предприятий атомной промышленности России, чем у ликвидаторов – жителей Московской области: заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки (коэффициент отношения 2,0), мочеполовой системы (коэффициент отношения 1,7). Отмечено более высокая смертность от болезней органов пищеварения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников предприятий атомной промышленности России, чем у жителей Московской области (коэффициент отношения 1,8).

Заключение: Отличие показателей здоровья исследуемых когорт может объяснено различием их возрастно-половой структуры, временем первого посещения 30-км зоны ЧАЭС и, возможно, качеством их диспансерного наблюдения. Показана необходимость дальнейшего наблюдения этой когорты лиц для увеличения мощности исследования и последующего анализа динамики их здоровья.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, ликвидаторы, заболеваемость, смертность, работники атомной промышленности, жители Московской области

Для цитирования: Туков А.Р., Прохорова О.Н., Орлов Ю.В., Талалаева Т.Г., Маркова Е.М., Балканов А.С., Бушманова Т.Г. Оценка здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС – работников атомной промышленности России и жителей Московской области. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):17-21.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-17-21

Введение

Авария на Чернобыльской АЭС в 1986 г. стала крупнейшей в мире ядерной аварией, с большим числом ликвидаторов её последствий. У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС отмечается существенное повышение риска самых различных болезней, их полисистемность, сочетающаяся с цереброваскулярной патологией, снижением иммунитета организма, появление раковых заболеваний. Авторы отмечают высокую заболеваемость лиц данной когорты болезнями сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, костно-мышечной систем и соединительной ткани. Характерно увеличение частоты психоневрологических расстройств, проявляющихся астеническими, вегетативными, депрессивными симптомами, хронической ишемией головного мозга. Анализ состояния здоровья ликвидаторов показал рост ишемической болезни сердца с различными нарушениями ритма, артериальной гипертензии с осложнениями. Ведущими в структуре болезней органов дыхания остаются ХОБЛ и бронхиальная астма. Патология органов желудочно-кишечного тракта представлена хроническим гастритом, эрозивным гастродуоденитом, язвенной болезнью,

неспецифическим язвенным колитом. Среди патологии щитовидной железы преобладают диффузное увеличение, узловой эутиреоидный зоб, гипотиреоз, рак щитовидной железы. Результаты наблюдения также свидетельствуют о прогрессирующем росте онкологических заболеваний [1, 2].

Оценивая заболеваемость общесоматической патологией ликвидаторов на ранних этапах наблюдения (1987–1991 гг.), исследователи отметили, что у них чаще, чем у взрослого населения России, регистрировались новообразования (в 1,6–2 раза), болезни эндокринной системы, расстройств питания, нарушения обмена веществ и иммунитета (в 6,9–10,9 раза), болезни крови и кроветворных органов (в 4,9–6,8 раза), психические расстройства (в 2,2–6,5 раза), болезни нервной системы и органов чувств (в 3,0–3,4 раза), болезни системы кровообращения (в 6,3–8,0 раза), болезни органов дыхания (в 1,1–1,4 раза), болезни органов пищеварения (в 5,9–9,0 раза), болезни мочеполовой системы (в 1,2–1,6 раза), болезни костно-мышечной системы (в 3,3–4,8 раза), а также симптомы, признаки и неточно обозначенные состояния (в 2,1–5,1 раза) [3–5]. Здесь надо обратить внимание на большой интерес к здоровью ликвидаторов в

начальных исследованиях, когда проводилось сравнение данных регистра и государственной медицинской статистики не очень корректно из-за различных методов сбора информации.

Изучая связь между многолетней динамикой изменений уровня заболеваемости по классу болезней системы кровообращения (IX класс МКБ-10) у военнослужащих – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, с дозой и возрастом на момент участия в аварийно-восстановительных работах, авторами установлено, что в первые 15 лет после аварии уровень заболеваемости по классу болезней системы кровообращения у военнослужащих – ликвидаторов вырос в 5,8 раза, преимущественно за счёт гипертонической и ишемической болезней сердца. В последующие годы отмечалось понижение уровня заболеваемости до 60–75 % [6].

Таким образом, при анализе данных литературы отмечается различие в оценках здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, что делает актуальным проведение работ с различными сценариями исследований.

Материал и методы

Для исследования были использованы базы данных из регистров лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС – работников предприятий и организаций атомной промышленности России (ОРЧ) и жителей Московской области (МО).

Распределение ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (далее ликвидаторы) по датам въезда в 30-км зону ЧАЭС несколько различается: 85,3 % ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности России были командированы в 30-км зону ЧАЭС в 1986, 1987 гг., в этом же периоде 58,8 % ликвидаторов – жителей МО работали в той же зоне (табл. 1).

Структура ликвидаторов по полу также различна: мужчины из числа ликвидаторов – жителей МО составили 95,2 %, из числа работников предприятий

Таблица 1

Распределение ликвидаторов – жителей МО и ОРЧ по датам въезда в 30-км зону ЧАЭС

Distribution of liquidators-residents of the Moscow region and enterprises and organizations of the nuclear industry by the dates of entry into the 30-km zone of the Chernobyl nuclear power plant

Год въезда в 30-км зону ЧАЭС	Число ликвидаторов из МО	Удельный вес %	Число ликвидаторов из ОРЧ	Удельный вес %
Все	5091	100,0	20678	100,0
1986	1110	21,8	12122	58,6
1987	1884	37,0	5530	26,7
1988	1028	20,2	1950	9,4
1989	529	10,4	834	4,0
1990	540	10,6	242	1,2

Таблица 2

Распределение ликвидаторов – жителей МО и ОРЧ по полу

Distribution of liquidators – residents of MO and ORCH by gender

Пол	МО		ОРЧ	
	Число ликвидаторов	Удельный вес, %	Число ликвидаторов	Удельный вес, %
Всего	5091	100,0	20678	100,0
Мужчины	4848	95,2	17514	84,7
Женщины	243	4,8	3164	15,3

и организаций атомной промышленности – 84,7 % (табл. 2).

За период наблюдения 1986–2017 гг. с учёта регистров было снято по МО 2109 ликвидаторов, а из отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС (ОРЧ), – 14056. По МО было в другое учреждение 53,3 % из числа лиц, снятых с учёта, и 69,5 % умерло. Из ОРЧ были в другое учреждение 68,1 %, умерли – 31,9 % (табл. 3).

Таблица 3

Распределение ликвидаторов – жителей МО и ОРЧ по причинам снятия с учёта

Distribution of liquidators, residents of MO and ORCH reasons of deregistration

Причина снятия с учёта	МО		ОРЧ	
	Число ликвидаторов	Удельный вес, %	Число ликвидаторов	Удельный вес, %
Всего, в т. ч.:	2109	100,0	14056	100,0
Выбыл в другое учреждение	744	35,3	9567	68,1
Умер	1365	64,7	4489	31,9

Разработка материала проведена по суммарным показателям заболеваемости и смертности мужчин+женщин за 2017 г. по классам болезней МКБ-10.

Статистическая обработка материала проводилась в системе Excel, рассчитывались показатели заболеваемости, смертности, их неопределённости, структура показателей (%), показатель отношения и достоверность различия показателей ($p = 95\%$) [7].

Результаты и обсуждение

Заболеваемость болезнями практически всех классов ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности за 2017 г. превышает таковую ликвидаторов – жителей МО (табл. 4). Отмечается наибольшее различие в заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки (МКБ-10: L00–L99,9) – в 2,0 раза. В 1,7 раза заболеваемость болезнями мочеполовой системы (МКБ-10: N00–N99,9) у ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности превышает таковую у ликвидаторов – жителей МО.

Таблица 4

Заболеваемость ликвидаторов – жителей МО и ОРЧ, за 2017 г.
Morbidity of liquidators – residents of MO and ORCH of the nuclear industry in 2017

Наименование классов болезней (МКБ-10)	Заболеваемость М ± m (МО)	Заболеваемость М ± m (ОРЧ)	Отношение заболеваемость МО/ заболеваемость ОРЧ	p
Все болезни (A00–T99,9), в т.ч.:	213,31 ± 14,68	254,31 ± 9,87	1,2	<0,05
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99,9)	4,35 ± 2,36	8,69 ± 2,1	2,0	> 0,05
Болезни мочеполовой системы (N00–N99,9)	11,7 ± 3,85	20,19 ± 3,19	1,7	> 0,05
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E99,9)	9,36 ± 3,45	14,44 ± 2,7	1,5	> 0,05
Злокачественные новообразования (C00–C99,9)	7,69 ± 3,13	9,89 ± 2,24	1,3	> 0,05
Болезни нервной системы, болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни уха и сосцевидного отростка (G00–H99,9)	25,41 ± 5,64	31,02 ± 3,93	1,2	> 0,05
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00–T99,9)	14,38 ± 4,27	17,92 ± 3,01	1,2	> 0,05
Болезни системы кровообращения (I00–I99,9)	37,11 ± 6,77	41,05 ± 4,5	1,1	> 0,05
Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99,9)	0,67 ± 0,93	0,67 ± 0,59	1,0	> 0,05
Болезни органов пищеварения (K00–K99,9)	20,39 ± 5,07	21,13 ± 3,26	1,0	> 0,05
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99,9)	22,4 ± 5,3	22,86 ± 3,39	1,0	> 0,05
Болезни органов дыхания (J00–J99,9)	55,5 ± 8,21	49,87 ± 4,93	0,9	> 0,05

У ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности заболеваемость болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (МКБ-10: E00–E99,9) в 1,5 раза выше заболеваемости ликвидаторов – жителей МО.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями (МКБ-10: C00–C99,9) в 1,3 раза выше у ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности.

Заболеваемость болезнями системы кровообращения (МКБ-10: I00–I99,9), психическими расстройствами и расстройствами поведения (МКБ-10: F00–F99,9), болезнями органов пищеварения (МКБ-10:

K00–K99,9), костно-мышечной системы и соединительной ткани (МКБ-10: M00–M99,9) и органов дыхания (МКБ-10: J00–J99,9) у обоих контингентов практически одинакова.

Смертность в 2017 г. ликвидаторов – жителей МО, в основном, превышает таковую у ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности – коэффициент отношения при причинах смерти от всех болезней (МКБ-10: A00–T99,9) составил 0,6 (табл. 5), и только смертность от болезней органов пищеварения (МКБ-10: K00–K99,9) ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности выше, чем у ликвидаторов – жителей МО – коэффициент от-

Таблица 5

Смертность ликвидаторов – жителей МО и ОРЧ, за 2017 г.
Mortality of liquidators – residents of MO and ORCH in 2017

Наименование классов болезней (МКБ-10)	Смертность М ± m (МО)	Смертность М ± m (ОРЧ)	Отношение смертность МО/ смертность ОРЧ	p
Все болезни (A00–T99,9)	21,26 ± 3,27	13,71 ± 4,17	0,6	> 0,05
Болезни органов пищеварения (K00–K99,9)	0,94 ± 0,69	1,67 ± 1,46	1,8	> 0,05
Болезни системы кровообращения (I00–I99,9)	9,09 ± 2,15	7,02 ± 2,99	0,8	> 0,05
Злокачественные новообразования (C00–C99,9)	6,42 ± 1,81	3,68 ± 2,17	0,6	> 0,05
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (S00–T99,9)	0,94 ± 0,69	0,33 ± 0,66	0,4	> 0,05
Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99,9)	0,53 ± 0,52	–	–	–
Болезни нервной системы, болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни уха и сосцевидного отростка (G00–H99,9)	–	0,67 ± 0,93	–	–
Болезни органов дыхания (J00–J99,9)	0,94 ± 0,69	–	–	–
Болезни мочеполовой системы (N00–N99,9)	–	0,33 ± 0,66	–	–

ношения равен 1,8. Смертность же ликвидаторов – жителей МО от болезней системы кровообращения (МКБ-10: I00–I99,9), злокачественных новообразований (МКБ-10: C00–C99,9) и травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин (МКБ-10: S00–T99,9) превышает таковую у ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности – коэффициент отношения менее единицы.

Заключение

Проведённое исследование с использованием данных 20678 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС – работников предприятий и организаций атомной промышленности и 5091 ликвидаторов – жителей МО, показало различие их заболеваемости. В 2,0 раза заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки (МКБ-10: L00–L99,9) выше у ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности, чем у ликвидаторов – жителей МО. В 1,7 раза выше заболеваемость болезнями мочеполовой системы (МКБ-10: N00–N99,9) у ликвидаторов – работников предприятий и организаций

атомной промышленности, заболеваемость болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (МКБ-10: E00–E99,9) в 1,5 раза выше заболеваемости ликвидаторов – жителей МО.

Смертность же ликвидаторов – жителей МО, в основном, превышает таковую у ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности – коэффициент отношения при причинах смерти от всех болезней (МКБ-10: A00–T99,9) составил 0,6 (табл. 5), и только смертность от болезней органов пищеварения (МКБ-10: K00–K99,9) ликвидаторов – работников предприятий и организаций атомной промышленности выше, чем у ликвидаторов – жителей МО – коэффициент отношения равен 1,8. Отличие показателей здоровья исследуемых когорт можно отнести за счёт половозрастных различий, времени первого посещения 30-км зоны ЧАЭС и, возможно, качества их диспансерного наблюдения и статистического учёта. Для подтверждения этих предположений целесообразно проведение дальнейших исследований с увеличением их статистической мощности и последующего анализа динамики их здоровья.

Health Assessment of the Liquidators of the Consequences of the Chernobyl Accident – Workers of the Nuclear Industry of Russia and Residents of the Moscow Region

A.R. Tukov¹, O.N. Prohorova¹, Y.V. Orlov¹, T.G. Talalaeva², E.M. Markova²,
A.S. Balkanov², T.G. Bushmanova²

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

E-mail: atukov40@mail.ru;

2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose: A comparative analysis of the health of the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident, employees of enterprises and enterprises of the nuclear industry, and residents of the Moscow region.

Material and methods: The information bases of the Industrial Register of Persons Exposed to Radiation from the Chernobyl Accident and the Register of the Liquidators of the Consequences of the Chernobyl NPP Residents of the Moscow Region were used in the work. The development of the material was carried out according to the total morbidity and mortality rates of men + women in 2017 by disease classes (ICD-10). Statistical processing of the material was carried out in the Excel system; morbidity, mortality, their error, indicator structure (%), ratio indicator and reliability of the difference in indicators were calculated ($p = 0.05$ %).

Results: The results of the study showed that the incidence of some diseases is higher among the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident – residents of the Moscow region: incidence of diseases of the skin and subcutaneous tissue (ratio 2.0), urogenital system (ratio 1.7). There was a higher mortality from diseases of the digestive system among the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident – residents of the Moscow region (ratio 1.8).

Conclusion: The difference in the health indicators of the studied cohorts can be explained by the difference in their age structure and the difference in dispensary observation. The need for further observation of this cohort of individuals to increase the power of the study is shown.

Key words: radiation accident, Chernobyl nuclear power plant, liquidators, morbidity, mortality, nuclear industry workers, residents of the Moscow region

For citation: Tuko AR, Prohorova ON, Orlov YuV, Talalaeva TG, Markova EM, Balkanov AS, Bushmanova TG. Health Assessment of the Liquidators of the Consequences of the Chernobyl Accident – Workers of the Nuclear Industry of Russia and Residents of the Moscow Region. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):17–21. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-17-21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Богова ВС, Махонько МН, Шелехова ТВ, Шкробова НВ, Зайцева МР. Опыт наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012;2(11):656. [Bogova VS, Maхon'ko MN, Shelexova TV, Shkrobova NV, Zajceva MR. The experience of monitoring the health of liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2012;2(11):656 (In Russ.)].
2. Баранова ОВ, Королева ТМ, Шубик ВМ. Некоторые показатели здоровья ликвидаторов Чернобыльской аварии (отдалённые последствия). Радиационная гигиена. 2012;5(2):20-5. [Baranova OV, Koroleva TM, Shubik VM. Some indicators of health of liquidators of Chernobyl accident (long-term consequences). Radiation Hygiene. 2012;5(2):20-5. (In Russ.)].
3. Состояние здоровья ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. <https://www.progettohumus.it/wp-content/uploads/2018/05/Novara1.pdf> (Обращение 07.10.2019). [The state of health of the liquidators of the Chernobyl accident. <https://www.progettohumus.it/wp-content/uploads/2018/05/Novara1.pdf> (Accessed 07.10.2019). (In Russ.)].
4. Эпидемиологический анализ состояния здоровья участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории Томской области. – Томск, 1999. <http://www.biometrika.tomsk.ru/ftp/medicine/chernobyl.html>. (Обращение 07.10.2019). [Epidemiological analysis of the health status of participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl accident, living in the Tomsk region. Tomsk, 1999. <http://www.biometrika.tomsk.ru/ftp/medicine/chernobyl.html>. (Accessed 07.10.2019). (In Russ.)].
5. Бирюков АП, Иванов СИ, Меских НЕ, Круглова ЗГ. Состояние здоровья ликвидаторов по данным РГМДР: динамика заболеваемости и её нозологическая структура. Радиация и риск. 1999;11:21-34. [Biryukov AP, Ivanov SI, Meskikh NE, Kruglova ZG. State of health of liquidators according to RSMR: dynamics of morbidity and its nosological structure. Radiation and Risk. 1999;11:21-34. (In Russ.)].
6. Лережа ВИ, Резник ВМ, Пимбурский ВФ. К вопросу об особенностях многолетней динамики уровня болезней системы кровообращения у военнослужащих – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016;1:34-40. [Legeza VI, Reznik VM, Pimbursky VF. On the peculiarities of long-term dynamics of the level of diseases of the circulatory system in servicemen-liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2016;1:34-40. (In Russ.)].
7. Мерков АМ, Поляков ЛЕ. Санитарная статистика. – М.: Медицина. 1974, 384 с. [Merkov AM, Polyakov LE. Sanitary Statistics. Moscow. Medicine. 1974, 384 p. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Поступила: 06.11.2019. Принята к публикации: 11.12.2019

Article received: 06.11.2019. Accepted for publication: 11.12.2019

А.С. Самойлов, Ю.Г. Григорьев

ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ПОЛЯ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ: РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОПАСНОСТИ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.
Контактное лицо: Григорьев Юрий Григорьевич profgrig@gmail.com

РЕФЕРАТ

За прошедшие десять лет среди мирового научного сообщества активно обсуждалась возможность развития отдаленных последствий, в частности рака головного мозга (ГМ), у пользователей мобильных телефонов (МТ). Ряд международных организаций имеет до сих пор точку зрения, что для этого нет абсолютных доказательств. Однако Международное агентство исследования рака (IARC) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сделало официальное сообщение для печати № 208 от 31 мая 2011 г., в котором классифицировало радиочастотные электромагнитные поля (ЭМП) как возможный канцерогенный фактор для населения (группа 2B), в том числе при использовании мобильного телефона. Это решение было основано на увеличенном риске развития глиомы – рака ГМ высокой злокачественности.

Решению IARC предшествовал очень длительный период научного противостояния. Однако радиобиологи России прогнозировали возможность развития опухолей ГМ, слухового и вестибулярного анализаторов.

Проведенные два классических эксперимента в США (2016) и Италии (2018) – тотальное ЭМП-облучение животных в течение двух лет или в течение всей их жизни от перинатального периода до их естественной гибели, укрепили мнение большинства ученых в возможности развития опухолевого процесса при длительном воздействии ЭМП РЧ.

В статье рассмотрены риски развития рака ГМ у пользователей мобильными телефонами на первых этапах развития сотовой связи. Соответствующей корреляции не было получено. В дальнейшем были проанализированы результаты эпидемиологических исследований, полученные в ряде стран (США, Швеция, Великобритания, Финляндия) в период массового использования сотовой связи всеми слоями населения, включая детей.

До сих пор не проводятся международным научным сообществом исследования по обоснованию стандартов с учетом локального воздействия ЭМП сотовой связи на ГМ пользователя. Отсутствует соответствующая научная база. По нашему мнению, население находится в зоне высокого риска. Считаем необходимым проинформировать население о возможной опасности развития опухолей ГМ. Имеются серьезные основания усилить профилактические мероприятия, направленные на снижение электромагнитного воздействия на население.

Ключевые слова: радиочастотные электромагнитные поля, мобильные телефоны, канцерогенный фактор, опухоли головного мозга

Для цитирования: Самойлов А.С., Григорьев Ю.Г. Опухоли головного мозга и электромагнитные поля мобильных телефонов: радиобиологические критерии оценки опасности для населения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):22–6.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-22-26

Введение

Ежедневно происходят локальные воздействия радиочастотных электромагнитных полей (ЭМП РЧ) мобильной связи на головной мозг (ГМ) пользователей в значительных поглощенных дозах на протяжении многих лет [1]. Безусловно, это оказывает непосредственную лучевую нагрузку на нервные структуры анализаторов внутреннего уха, нервные центры, находящиеся в самом ГМ [2–4].

20 лет назад мы указывали на возможность развития опухолей ГМ у пользователей МТ [5]. Позднее академик Г.Г. Онищенко на основе экспертных оценок пришел к выводу, что такое развитие патологии вполне возможно [6].

Российский национальный комитет по защите от неионизирующих излучений (РНКЗНИ) неоднократно обращал внимание в своих решениях на эту проблему (2001, 2004, 2007, 2008, 2009). Последнее решение РНКЗНИ (март 2011 г.) было опубликовано в [7].

В 2008 г. было разослано письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 01/6838-8-32 «О санитарно-эпидемиологическом надзоре за объектами – источниками неионизирующих излучений», в

котором было указано: «При использовании мобильных телефонов происходит преимущественное облучение ГМ пользователя. Воздействие осуществляется ежедневно, на протяжении длительного времени (хроническое воздействие)» [8].

Однако группа зарубежных ученых, особенно связанных по финансовому обеспечению своих экспериментов или эпидемиологических исследований с соответствующей промышленностью, отрицает такую возможность

Риск развития рака ГМ у пользователей мобильными (сотовыми) телефонами на первых этапах развития сотовой связи

В США исследовали 469 пациентов с опухолями ГМ и 422 контрольных субъектов, которые в основном (80 %) использовали аналоговые мобильные телефоны [9]. Исследование было начато в 1996 г. Не было получено статически значимого различия между опытной и контрольной группами, не установлено зависимости между локализацией опухоли в определенной половине ГМ, с учетом предпочтительного нахождения вблизи этой области МТ. В дальнейшем там же было проведено исследование по принципу опухоль–контроль [10]. Были оценены

данные 782 пациентов с опухолями и 799 контрольных случаев. Также не был установлен повышенный риск развития опухоли ГМ после пятилетнего использования МТ. Авторы посчитали, что это исследование не позволяет оценить риск и необходимо провести исследование в более отдаленные сроки, то есть после длительного использования МТ.

В Дании в 2000 г. было проведено исследование более 420 тыс. человек, которые пользовались сотовыми телефонами в 1982–1995 гг. [11]. Развитие опухолей ГМ в наблюдаемой группе не имело различий по отношению к данным общей статистики для всего населения Дании. Не было установлено связи между риском и средней длительностью разговора, общим временем использования МТ, возрастом начала пользования МТ и типа телефона (аналоговый и цифровой). Не была получена корреляция относительно развития опухолей как общего характера, так и опухолей ГМ специфических типов.

В Финляндии в 2001 г. были проанализированы 398 случаев опухолей ГМ, которые были диагностированы у пользователей аналоговыми МТ [12]. При сравнении с общестатистическими данными по стране различия были незначительны. В этом случае длительность использования МТ была очень короткой, всего 2–3 года (принятый «срок ожидания» развития опухолевого процесса равен 10 лет).

В 1998–2000 гг. были проведены исследования среди жителей Швеции – пользователей МТ с целью установления корреляции между воздействием ЭМП и развитием опухолей ГМ [13]. Материал для анализа был получен в результате анкетного опроса. Были проанализированы две выборки 270 и 233 случаев, относящихся к 1994–1996 гг. Авторы пришли к выводу, что в случае использования МТ стандарта NMT риск развития опухоли не повышался, даже при использовании МТ в течение более чем 10 лет. Когда ученые сконцентрировали свое внимание на локализацию опухоли, то было обнаружено, что опухоли височной и затылочной долях мозга более часто встречались на стороне, где обычно пользователь держал телефон. При использовании цифровых телефонов все корреляции были отрицательными.

Была проведена оценка развития опухолей ГМ при жизни у жителей Швеции с 1997 по 2000 гг., используя анкетный опрос [14]. Выводы авторов были основаны на 1303 случаях. Анализ был сделан с учетом типа телефонов (аналоговые, цифровые или переносные), времени пользования телефоном, локализации опухоли и др. В этом исследовании был отмечен статистически значимый риск развития различных опухолей ГМ при использовании аналоговых телефонов.

Возможности развития опухолей ГМ (дальнейшие исследования)

Группа шведских ученых во главе с L. Hardell провела комплекс эпидемиологических исследо-

ваний в течение более чем 15 лет по развитию опухолей ГМ у пользователей МТ. Авторы получили увеличение риска развития опухолей ГМ у пользователей МТ с «периодом ожидания» 10 лет от 1,3 до 1,8. Был отмечен увеличенный риск развития астроцитомы и акустической невромы на ипсилатеральной стороне ГМ. Риск развития опухолей ГМ увеличивался до 5 раз у людей, которые начали использовать МТ в детском возрасте, в 8–10 лет. Развитие опухоли зависело от продолжительности использования МТ [15, 16].

Международное агентство исследования рака (IARC) при Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) мае 2011 г. сделало официальное сообщение для печати, в котором классифицировало радиочастотные электромагнитные поля как возможный канцерогенный фактор для населения (группа 2B) связанный с использованием МТ. Это решение было основано на увеличенном риске развития глиомы – рака высокой злокачественности [1].

IARC особо отметило, что данное решение имеет большое значение для здравоохранения, особенно для пользователей портативных (мобильных) телефонов, поскольку число пользователей имеет тенденцию к постоянному росту, особенно среди молодежи и детей. В пресс-релизе указано, что исследования полученных материалов до 2004 г. показало, что до 40 % может увеличиться риск развития опухоли ГМ (глиомы) при «тяжелом» использовании МТ: в среднем по 30 мин в день на протяжении свыше 10 лет. Следует отметить, что в принятии этого решения участвовал 31 ученый из 14 стран. В течение последующего месяца было дополнительно опубликовано обоснование решения IARC [17].

Между тем, на заседаниях консультативного комитета ВОЗ по международной программе «ЭМП и здоровье населения» в 2011 и 2012 гг. большинством активно формировалось мнение, что у IARC не имеется достаточных данных для подобного решения. Однако проведенные исследования шведских ученых подтвердили увеличенный риск для опухолей ГМ при использовании мобильных и бесшнуровых телефонов [18, 19]. L. Hardell предложил модернизировать классификацию IARC и перевести ЭМП РЧ в группу 1 как «реальный канцероген для населения» [15].

В начале 2016 г. были опубликованы статистические данные, полученные в США на основе материалов Национального института рака (NCI), Национальной программы регистрации рака (NPCR) и эпидемиологической программы наблюдения (SER) за 2008–2012 гг. Заключение было сделано относительно увеличения частоты развития опухолей ГМ у населения США различных возрастных групп в течение 2000–2010 гг. Авторы этих материалов полагают, что данное увеличение было значимо и связано с использованием населением мобильной связи [18].

В 2018 г. были опубликованы данные регистра UK National Statistics (ONS) о повышении темпа роста заболеваемости раком ГМ у населения Англии с 1995 по 2014 гг., особенно в лобных и височных долях [19]. Исследование выявило «устойчивое и достоверно статистически значимое» увеличение мультiformной глиобластомы (GBM) для всех возрастов. Уровень развития GBM удвоился с 2,4 до 5,0 на 100 тыс. человек. В 1995 г. количество злокачественных опухолей лобных или височных долей ГМ составляло 41 %, а к 2015 г. было установлено 60 % GBM. По итогам этого реестра сделан вывод: «Наиболее убедительным объяснением роста заболеваемости от этих смертельных опухолей головного мозга, особенно в лобных и височных долях, может быть воздействие микроволнового излучения мобильных телефонов».

В 2016 г. было сообщено о результатах крупномасштабного эксперимента, проведенного в США по Национальной программе токсикологии (Microwave News, May 2016; <http://bit.ly/WSJsaferemr>). Эксперимент был выполнен Национальным институтом здоровья окружающей среды (NIEHS). Эта программа финансировалась правительством США, стоимость этого эксперимента составило \$ 25 млн [20]. Крыс облучали ЭМП РЧ каждые 10 мин с перерывом 10 мин в течение 18 ч в день в течение двух лет. В качестве облучателей использовали два стандарта GSM и CDMA. Частота сигналов ЭМП была равна 900 МГц. Было четыре группы крыс: три опытные по 180 шт. и одна группа «ложный контроль» – 90 крыс. Было выбрано три величины малой нетепловой интенсивности SAR 1,5; 3 и 6 Вт/кг, которые не вызывали нагрев тканей, то есть исключали т.н. тепловой эффект. Это исследование показало статистически существенное увеличение развития рака среди опытных крыс в течение двухлетнего облучения (опухоли развились у 30 из 540 крыс) [20]. В дальнейшем, более детальное рассмотрение результатов было продолжено [21]. Полученные результаты показали, что нетепловые уровни ЭМП РЧ могут причинять развитие опухолей ГМ. Это заключение противоречит рекомендациям INCRIP, которые рекомендуют допустимый уровень поглощенной дозы SAR для МТ 2,0 Вт/кг. Таким образом, результаты уникального двухлетнего эксперимента увеличили надежность глобального заключения относительно возможного развития опухолей ГМ у пользователей МТ.

В 2018 г. был опубликован отчет о развившихся опухолях ГМ и сердца у крыс, подвергшихся облучению ЭМП в течение всей своей жизни. Животные находились в радиочастотном поле МТ GSM с частотой 1,8 ГГц. Исследование было выполнено в институте Рамазини (Италия) [22]. Необходимо отме-

тить, что Институт Рамазини с 1971 г. занимается изучением токсического воздействия химических веществ и физических факторов и, в том числе, электромагнитных полей 50 Гц (высоковольтные линии электроснабжения) и радиочастотного диапазона.

В этом исследовании 2448 самцов и самок крыс подвергли действию радиации сотового телефона 19 часов в день от перинатального периода до естественной смерти. Экспозиции были гораздо ниже, чем в исследовании NTP. Значения SAR в этом исследовании варьировались от 0,001 до 0,1 Вт / кг по сравнению с 1,5 до 6,0 Вт / кг в исследовании NTP США. Эти уровни воздействия находились в пределах текущих стандартов. Интенсивность излучения МТ в данном исследовании соответствовала той, что можно получить от ближайшей базовой станции сотовой связи.

Несмотря на эти различия в уровнях облучения, оба исследования выявили статистически значимое увеличение развития злокачественных опухолей одного и того же типа шванномы и в ГМ у самок, и в сердце у самцов крыс при их тотальном облучении.

Предшествующие исследования также свидетельствуют, что долгосрочное использование МТ может привести к повышенным рискам развития вестибулярной шванномы – акустической невриномы слухового нерва, возникающей из клеток Шванна, но, в отличие от своего аналога в сердце, это обычно медленно растущая опухоль и не злокачественная.

Международное агентство по исследованию рака (IARC) классифицировало радиочастоты как «возможный канцероген для человека» (группа 2B) при отсутствии экспериментальных исследований, проведенных на животных. Подтверждение взаимосвязи между воздействием радиочастот и появлением некоторых видов рака на основе двух важных приведенных экспериментальных исследований позволило укрепить решение IARC и предложить более высокую классификацию радиочастот сотовой связи, как «вероятного канцерогена для человека» (группа 2A) или как «определенный канцероген для человека» (группа 1).

Заключение

Авторы данной статьи считают, что результаты рассмотренных исследований и решение IARC убедительно указывают на возможность развития опухолевого процесса под влиянием ЭМП РЧ сотовой связи. Считаем необходимым проинформировать население о возможной опасности развития опухолей ГМ. Имеются серьезные основания для усиления профилактических мероприятий, направленных на снижение электромагнитного воздействия на население.

Brain Tumors and Cell EMF Radiobiological Criteria for Assessment Hazardous Population

A.S. Samoylov, Yu.G. Grigoriev

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

E-mail: profgrig@gmail.com

ABSTRACT

Over the past ten years, the possibility of developing long-term consequences, in particular brain cancer in mobile phone users, has been actively discussed among the world scientific community. A number of international organizations still have the view that there is no absolute evidence for this. However, the International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization (WHO) issued an official press release No. 208 of May 31, 2011, which classified radio frequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to the public (Group 2B), which is associated with the use of a mobile phone. This decision was based on the increased risk of developing glioma brain cancer, high malignancy brain cancer.

The IARC decision was preceded by a very long period of scientific confrontation. However, Russian radiobiologists predicted the possibility of developing brain tumors, auditory and vestibular analyzers.

Two classical experiments conducted in the USA (2016) and Italy (2018) – total irradiation of animals for two years or throughout their life from the perinatal period to their natural death, strengthened the opinion of most scientists about the possibility of developing a tumor process with prolonged exposure to RF EMF.

The article discusses the risks of developing brain cancer in users of mobile phones in the early stages of the development of cellular communications. No corresponding correlation was obtained. Further, the results of epidemiological studies obtained in a number of countries (USA, Sweden, Great Britain, Finland) were analyzed during the period of mass use of cellular communications by all segments of the population, including children.

Until now, studies have not been conducted by the international scientific community to justify standards, taking into account the local effects of cellular EMF on the user's brain. There is no corresponding scientific base. In our opinion, the population is at high risk. We consider it necessary to inform the population about the possible danger of developing a brain tumor. There are serious reasons to strengthen preventive measures aimed at reducing the electromagnetic effect on the population.

Key words: radio-frequency electromagnetic fields, mobile phones, carcinogenic factor, brain tumors

For citation: Samoylov AS, Grigoriev YuG. Brain Tumors and Cell EMF Radiobiological Criteria for Assessment Hazardous Population. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):22–6. (In Russ.).

DOI: 10.10273/1024-6177-2020-65-1-22-26

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. IARC / A / WHO. Classifies Radiofrequency Electromagnetic Fields as Possibly Carcinogenic to Humans. PRESS RELEASE No. 208, May 31, 2011.3 p.
2. Григорьев ЮГ. Мобильный телефон и неблагоприятное влияние на головной мозг пользователя – оценки риска. Радиационная биология. Радиоэкология. 2014;54 (2):203–16. [Grigoryev YuG. Mobile phone and adverse effects on the user's brain – risk assessment. Radiation Biology. Radioecology. 2014;54 (2):203–16. (In Russ.).]
3. Григорьев ЮГ. Электромагнитные поля мобильной связи и оценка риска для населения (современное состояние проблемы и перспективные исследования). Медицина экстремальных ситуаций. 2006;4 (8):58–67. [Grigoryev YuG. Mobile electromagnetic fields and risk assessment for the population (current state of the problem and future research). J. Emergency medicine. 2006;4 (8):58–67. (In Russ.).]
4. Григорьев ЮГ, Самойлов АС, Бушманов АЮ, Хорсева НИ. Мобильная связь и здоровье детей: проблема третьего тысячелетия. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000; 40(2):217–25. [Grigoryev YuG, Samoilov AS, Bushmanov AYU, Khorseva NI. Mobile communications and children's health: the problem of the third millennium. Medical Radiology and Radiation Safety. 2017; 62(2):39–46. (In Russ.).]
5. Григорьев ЮГ. Отдаленные последствия биологического действия электромагнитных полей. Радиационная биология. Радиоэкология. 2000;40(2):217–25. [Grigoryev YuG. Long-term effects of the biological effects of electromagnetic fields. Radiation Biology. Radioecology. 2000;40(2):217–25. (In Russ.).]
6. Онищенко ГГ. Мобильники плохо влияют на мозг. 2009, Февраль, URL: <https://www.rbc.ru/society/10/02/2009/5703d1eb9a79473dc814c4d8> (дата обращения 28.09.2019)
7. РНКЗНИ. Решение от 19 марта 2011 г. “Электромагнитное поле мобильных телефонов: влияние на здоровье детей и молодежи”. Радиационная биология. Радиоэкология. 2011;51(4):483–7. [RNCPIR. Decision of March 19, 2011 “Electromagnetic field of mobile phones: effects on the health of children and youth”. Radiation Biology. Radioecology. 2011;51(4):483–7. (In Russ.).]
8. Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being of June 27, 2008 No. 01 / 6838-8-32 “On Sanitary and Epidemiological Surveillance of Objects-Sources of Non-ionizing Radiations” URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4086917/> (access date 15.10.2019)
9. Muscat J, Malkin M, Thompson S. et al. Handheld cellular telephone use the risk of brain cancer. JAMA. 2000;284:3001–7.
10. Jnskip P, Tarone R, Hatch E. et al. Cellular-telephone use and brain tumors. N. Engl. J. Med. 2001;344(2):79–86.
11. Johansen C, Boice J, McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001;93:203–7. DOI: 10.1093/jnci/93.3.203.
12. Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, et al. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. Epidemiol. 2002;13:356–9. DOI: 10.1097/00001648-200205000-00018.
13. Hardell L, Mild K, Palson A, Hallquist A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prev. 2001;10(6):523–9. DOI: 10.1097/0000846920011200000007

14. Hardell L, Hallquist A, Mild H. et al. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumors. *Eur. J. Cancer Prev.* 2002;11(4):377-86. DOI: 10.1097/00008469-200208000-00010.
15. Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997-2003 and 2007-2009 and use of mobile and cordless phones. *Int J Oncol.* 2013;43(4):1036-44.
16. Hardell L, Carlberg M. Mobile phone and cordless phone use and the risk for glioma. Analysis of pooled case-control studies in Sweden, 1997-2003 and 2007-2009. *Pathophysiology.* 2015 Mar;22(1):1-13. DOI: 10.1016/j.
17. IARC. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *The Lancet Oncology.* 2011 July; 12:624-5.
18. Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008. *Neuro Oncol.* 2015; Oct.17. Suppl.
19. Register UK National of National Statistics. ONS. Study: Rates of Aggressive Brain Cancer Increasing in England, 2018. URL: <http://www.saferemr.com/2018/03/brain-tumor-incidence-trends.html> (access date 05.09.2019).
20. Wyde M, Cesta M, Blystone C. et al. Report of Partial Findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley® SD rats (Whole Body Exposures). Draft 5-19-2016. US National Toxicology Program (NTP), 2016. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/055699v1> (access date 10.10.2019) DOI: 10.1101/055699.
21. Smith-Roe SL, Wyde ME, Stout MD, et al. Evaluation of the genotoxicity of cell phone radiofrequency radiation in male and female rats and mice following subchronic exposure. *Environmental Mutagenesis and Genomics Society Annual Conference*; Raleigh, NC, USA; 2017. Sept 9-13, DOI: 10.1002/em.22343.
22. Falcioni L, Bua L, Tibaldi E, Lauriola M, et al: Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station environmental emission. *Environ Res* 2018;165:496-503. URL: <https://www.mainecoalitiontostopsmartmeters.org/wp-content/uploads/2018/03/Belpoggi-Heart-and-Brain-Tumors-Base-Station-2018.pdf> (access date 10.10.2019) DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.037.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Поступила: 05.11.2019. Принята к публикации: 11.12.2019

Article received: 05.11.2019. Accepted for publication: 11.12.2019

А.С. Крылов¹, А.Д. Рыжков¹, **С.В. Ширяев¹**, М.О. Гончаров¹, М.А. Крылова², Д.А. Комановская¹,
М.Е. Билик¹, С.М. Каспшик¹, Е.В. Михайлова¹, Е.Е. Станякина¹, Г.А. Жуков³

ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ У ДЕТЕЙ

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва;
2. Детская городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва;
3. Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Контактное лицо: Крылов Александр Сергеевич krilovas@rambler.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: Опухоли головы и шеи чрезвычайно разнообразны как по гистологической форме, так и по локализации процесса. Своевременная и точная диагностика таких опухолей у детей обладает высокой социальной значимостью. Точность диагностики можно повысить, применяя современные алгоритмы обследования и внедряя новые технологии. В данной статье изложен первый в России опыт применения в рутинной практике метода ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом для визуализации опухолей головы и шеи у детей.

Цель: Повысить эффективность диагностики злокачественных опухолей головы и шеи у детей путём внедрения в практику метода гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ. Определить сравнительную диагностическую эффективность планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом в диагностике опухолей головы и шеи у детей.

Материал и методы: С января по декабрь 2017 г. обследовано 53 пациента. Проведено 61 парное исследование в режиме «всё тело» и ОФЭКТ/КТ головы и шеи. У 10 пациентов исследования проведены дважды и у одного – трижды. Первичных пациентов – 23, динамических – 30. Сканирование проводили с туморотропным РПП ^{99m}Tc-технетрилом через 15 мин после внутривенного введения на гибридном томографе Symbia T2 (Siemens, Германия). Первым этапом проводили планарную сцинтиграфию в режиме «всё тело», которую дополняли ОФЭКТ/КТ головы и шеи.

Результаты: Оценена диагностическая эффективность сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом в планарном и гибридном томографическом режимах. Чувствительность, специфичность, ОПЦ и ППЦ составили 68,8, 96,6, 73,7, 95,7 % и 87,5, 96,6, 87,5, 96,6 % соответственно.

Выводы:

1. Радиоизотопное сканирование с ^{99m}Tc-технетрилом при визуализации опухолей головы и шеи у детей обладает высокой диагностической эффективностью.
2. Эффективность метода повышается при внедрении гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ, которая минимизирует ложные результаты и играет решающую роль при формировании диагностического заключения.
3. ОФЭКТ/КТ позволяет дополнительно выявлять деструкцию костей черепа, даже при отрицательных результатах сцинтиграфии.
4. Необходимо строгое обоснование назначения исследования для каждого конкретного пациента.
5. Дальнейшая оценка диагностических возможностей томографии с ^{99m}Tc-технетрилом у большего числа пациентов представляется актуальной задачей.

Ключевые слова: ОФЭКТ/КТ, ^{99m}Tc-технетрил, опухоли головы и шеи, онкопедиатрия

Для цитирования: Крылов А.С., Рыжков А.Д., **Ширяев С.В.**, Гончаров М.О., Крылова М.А., Комановская Д.А., Билик М.Е., Каспшик С.М., Михайлова Е.В., Станякина Е.Е., Жуков Г.А. ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-технетрилом в диагностике злокачественных опухолей головы и шеи у детей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):27–36.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-27-36

Введение

Опухоли головы и шеи (ОГШ) составляют около 10 % всех злокачественных новообразований по локализации процесса. Группа этих опухолей гетерогенна, что обусловлено их широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом проявлении эти опухоли ведут себя по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинкоморфологические варианты опухолей существенно различаются между собой по агрессивности и клиническому поведению. Большинство случаев у взрослых приходится на плоскоклеточный рак, у детей – на рабдомиосаркому [1].

Так как опухоли в течение длительного времени остаются местнораспространенными, первые симптомы заболевания невыразительны и имитируют ЛОР-патологию. Боли возникают поздно. ОГШ часто обнаруживаются случайно или при плановом

обследовании. Прогноз зависит от инвазии окружающих тканей и поражения лимфоузлов. При отсутствии поражения лимфатических узлов пятилетняя выживаемость составляет 50 %, при вовлечении лимфоузлов снижается до 30 % [1].

По локализации выделяют 5 типов злокачественных образований головы и шеи: новообразования гортани, полости носа и околоносовых пазух, носоглотки, полости рта и ротоглотки, слюнных желез.

Своевременная комплексная диагностика ОГШ является залогом успешного лечения и повышает 5-летнюю выживаемость.

На современном этапе развития онкологии диагностика ОГШ включает эндоскопические исследования (ларингоскопия, фиброларингоскопия), рентгенологическое обследование, УЗИ, КТ/МРТ, радионуклидные методы исследования, а также биопсию опухоли с исследованием материала в лаборатории, которая является «золотым стандартом».

Анатомотопографические методы визуализации дают точную информацию о топографии и кровоснабжении опухоли, её связи с окружающими анатомическими структурами, но не позволяют достоверно оценивать жизнеспособность опухоли на разных этапах лечения. Особое внимание, благодаря возможности выявления патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется методам ядерной медицины [2]. Гамма-сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяют количественно оценивать уровень биологической активности опухоли и контролировать эффективность проводимой химиотерапии на ранних стадиях, начиная с первого курса [3].

Активно внедряемые в последнее время методы гибридной визуализации, такие как ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ, сочетают в себе все преимущества методов структурной и функциональной визуализаций.

Наиболее перспективным методом диагностики опухолей в ядерной медицине является ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, которая обладает высокой чувствительностью, а диагностическая аппаратура – высокой разрешающей способностью [4]. Однако метод имеет естественные ограничения в виде пока еще недостаточной доступности и высокой стоимости.

В отечественной радионуклидной практике для визуализации злокачественных мягкотканых опухолей наиболее часто применяется единственно доступный туморотропный РФП, а именно меченый $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил. Он является удобным для применения как с физической, так и с методологической точек зрения (низкие лучевые нагрузки, удобство приготовления, быстрая аккумуляция в опухоли через 15–20 мин после внутривенного введения). Метод сцинтиграфии основан на выявлении избирательного повышенного накопления РФП в опухоли по сравнению с окружающими здоровыми тканями. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил также широко применяется в кардиологии для исследования перфузии миокарда. Как туморотропный РФП он начинает использоваться после 1986 г. Накопление РФП в клетке зависит от плазменного и митохондриального потенциалов. Около 90 % активности РФП концентрируется в митохондриях и на мембране клетки. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил, как катионный комплекс технеция, пассивно диффундирует в цитоплазму клетки благодаря отрицательному трансмембранному потенциалу. Опухолевые клетки по сравнению с нормальными клетками обладают более высоким трансмембранным потенциалом. РФП одинаково хорошо накапливается как первичными опухолями, так и метастазами.

Лабораторией радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ накоплен большой опыт в диагностике опухолей мягких тканей у детей [2, 3, 5, 6]. Однако при визуализации в планарном режиме ОГШ с помощью сцинтиграфии с технетрилом возникают естественные огра-

ничения, связанные с компактностью/сложностью анатомических структур и физиологической гипераккумуляцией РФП в экзокринных железах и слизистых оболочках. При ретроспективном анализе исследований, выполненных в планарном режиме, мы обнаружили большое количество ложных результатов, дискредитирующих метод диагностики. Проанализировав работу за несколько лет, мы пришли к выводу о необходимости пересмотра диагностического подхода к ведению онкопедиатрического контингента с ОГШ. Представлялись два пути решения проблемы: полный отказ в исследовании детям с ОГШ или проведение двухэтапного исследования в режиме сканирования «всё тело», дополненного локальной ОФЭКТ/КТ головы и шеи.

С появлением новых гибридных методов визуализации, таких как ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ, диагностические подходы к ведению онкологических больных эволюционируют. Ранее в сложных для интерпретации случаях назначались дополнительные методы исследования. Сейчас, внедряя в практику гибридные методы, возможно одновременно решать несколько задач, пользуясь преимуществами методов структурной и функциональной визуализаций. Такой прогрессивный метод диагностики, как ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, в нашем случае не лишен недостатков. Повышенный физиологический уровень аккумуляции РФП головным мозгом и реактивно изменёнными слизистыми оболочками, которые часто наблюдаются у детей с ОГШ, вносят существенные ограничения к внедрению метода в диагностический алгоритм обследования таких детей.

Принимая во внимание высокую социальную значимость проблемы, мы сделали выбор в пользу второго пути развития. Пересмотрев протокол диагностики, с начала 2017 г. всем детям с ОГШ стали проводить двухэтапное исследование: планарная сцинтиграфия с последующей ОФЭКТ/КТ.

Анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучению применения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила для диагностики ОГШ у детей показал ограниченное количество статей несмотря на то, что социальная значимость проблемы высокая [7–11].

Цель исследования – определить сравнительную диагностическую эффективность планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в диагностике ОГШ у детей.

Материал и методы

С января по декабрь 2017 г. обследовано 53 пациента с ОГШ, из них первичных пациентов – 23 чел., динамических – 30 чел. Выполнено 61 парное исследование в режиме планарной сцинтиграфии «всё тело» и ОФЭКТ/КТ головы и шеи. У 10 пациентов исследования проведены дважды и у одного – трижды.

При включении пациентов в исследование нами были использованы следующие критерии отбора:

- Возраст пациента от 1 года до 18 лет.

- Масса тела не менее 10 кг.
- Гистологическая верификация опухоли. (У 4 пациентов верификация получена после исследования и ещё у 2 изначальный гистологический диагноз был изменён при пересмотре).
- У первичных пациентов наличие объемного опухолевого образования мягких тканей не менее 2 см в наибольшем измерении, установленное с помощью методов инструментальной лучевой диагностики.
- Наличие свежих (не старше двух недель) результатов КТ/МРТ.

Технология и дозиметрия

^{99m}Tc -технетрил (Диамед, Москва) вводили внутривенно струйно в контралатеральную по отношению к очагу поражения конечность активностью – 37 МБк на 5 кг массы тела. Исследования проводились в положении больного лежа на спине на гибридном томографе Symbia T2 (Siemens, Германия) с использованием плоскопараллельных коллиматоров высокого разрешения для низких энергий общего назначения LEHR. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 кэВ. Средняя продолжительность исследования составила 15 мин. Скорость движения стола 15 см/мин.

Вторым этапом, не снимая пациента со стола аппарата, проводилась дополнительная ОФЭКТ/КТ головы и шеи с низкоэнергетичной 2-срезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAS 60 360 составлял 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°). Параметры ОФЭКТ – матрица 128×128, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 20 с. Общее время гибридной томографии не превышало 25 мин.

Лучевые нагрузки при сцинтиграфии и КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151–13 и МУ 2.6.1.2944–11 соответственно. Лучевые нагрузки при планарной сцинтиграфии варьировали в диапазоне от 3,1 до 6,2 мЗв, при ОФЭКТ/КТ – от 0,3 до 0,5 мЗв.

Таблица 1

Распределение пациентов по нозологическим группам опухолей

Distribution of patients by nosological forms of tumors

Опухоль	Количество пациентов
Рабдомиосаркома	32
Рак носоглотки	6
ЗНО	5
Доброкачественные опухоли	3
Воспаление	2
Нейробластома	1
Ретинобластома	1
Эстезионейробластома	1
Саркома Юинга	1
Гистиоцитоз X	1

Интерпретация результатов

Сцинтиграммы оценивались визуально с целью выявления очагового повышенного накопления РФП соответственно первичной опухоли. Также проводился количественный анализ уровня накопления РФП в очаге с подсчётом показателя среднего относительного накопления ($\text{ОН}_{\text{ср}}$) на планарных сцинтиграммах. Количественная оценка уровня аккумуляции РФП на срезах ОФЭКТ (SUV) у настоящей гибридной системы не предусмотрена. Выполнялось сопоставление результатов томосцинтиграфии с данными КТ и другими методами структурной визуализации (диагностическая КТ/МРТ).

Результаты и обсуждение

В табл. 2 приведены результаты исследований.

Таблица 2

Результаты проведённых исследований

Results of the research

Результат	Планарная сцинтиграфия	ОФЭКТ/КТ
Истинно-отрицательный (ИО)	28	28
Истинно-положительный (ИП)	22	28
Ложноотрицательный (ЛО)	10	4
Ложноположительный (ЛП)	1	1

Методом верификации полученных результатов было гистологическое исследование или, при невозможности его выполнения, клиническое наблюдение за пациентом в течение года с чередой контрольных инструментальных исследований (КТ/МРТ).

У 10 исследуемых пациентов дополнительно была зафиксирована деструкция костей черепа по КТ с гиперфиксацией РФП у 8 из них и отсутствием повышенного накопления у 2 – пациенты из группы ложноотрицательной диагностики (ЛО).

Рассчитанная диагностическая эффективность метода представлена в табл. 3.

Таблица 3

Диагностическая эффективность радионуклидных исследований с ^{99m}Tc -технетрилом при визуализации опухолей головы и шеи

Diagnostic effectiveness of radionuclide studies with ^{99m}Tc -MIBI of head and neck tumors

Показатель, %	Планарная сцинтиграфия	ОФЭКТ/КТ
Чувствительность (Ч)	69	88
Специфичность (С)	97	97
Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ)	74	88
Положительная прогностическая ценность (ППЦ)	96	97

Как мы видим из табл. 3, дополнительная визуализация ОФЭКТ/КТ позволяет повысить чув-

ствительность и ОПЦ метода радионуклидного сканирования.

Проанализированы полученные ложные результаты исследования. При скинтиграфии в режиме «всё тело» было получено 10 ЛО и 1 ЛП результат.

В режиме исследования ОФЭКТ/КТ было получено 4 ЛО и 1 ЛП результат.

Четыре парных исследования с ЛО результатами как при планарной скинтиграфии, так и при ОФЭКТ/КТ были зафиксированы у двух пациентов до лечения. Один пациент с рабдомиосаркомой солидно-кистозной структуры и с деструкцией костей основания черепа, второй – со злокачественной опухолью носоглотки неуточнённого генеза. В обоих случаях уровень включения РФП в опухоли был фоновым. Причины отсутствия накопления РФП опухолью неизвестны. Ещё у двух пациентов с отрицательными результатами причину диагностической неудачи удалось установить. У одного ребёнка с рабдомиосаркомой орбиты стартовое исследование было выполнено на 7-е сут после инициации первого курса полихимитепии (ПХТ). Второй пациент до лечения попал на исследование с диагнозом гемангиоперицитомы. В процессе лечения гистологический диагноз изменился на нейробластома, при которой сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом является неэффективным. В обоих случаях мы наблюдаем ошибку в обосновании назначения сканирования.

Одна пациентка с ЛП результатами планарного и томографического исследований была с не верифицированным объёмным процессом в левой орбите, состояние до лечения. Последующая биопсия показала наличие грануляционной ткани из области воспаления. Опухоль не обнаружена. Это классический пример ложного результата исследования, связанный с гипераккумуляцией РФП в зоне воспаления.

У троих первичных пациентов на планарных скинтиграммах в проекции опухоли было фоновое, либо незначительно повышенное накопление РФП, и результаты скинтиграфии были расценены как отрицательные. Однако при ОФЭКТ/КТ у этих пациентов удалось визуализировать первичную опухоль, накапливающую радиоиндикатор. Это дети с рабдомиосаркомой полости носа, гистиоцитозом пирамиды височной кости и плеоморфной аденомой слёзной железы. Интересно, что у последнего пациента при сканировании в режиме «всё тело» определялось слабоинтенсивное включение РФП в области объёмного образования, а при ОФЭКТ/КТ чётко визуализировалась патология с интенсивным включением РФП. Изначально результаты исследования были расценены как ИО и ЛП соответственно. Однако при пересмотре гистологических препаратов была выявлена микроинвазия опухоли в сосуды и прорастание капсулы с формированием зон склерозного роста – морфологические признаки малиг-

низации. Поэтому после уточнения гистологии результаты сканирования были изменены на ЛО и ИП.

Ещё у троих пациентов, находящихся в процессе ПХТ или после её окончания, были получены отрицательные планарные сканы. При томографии удалось визуализировать опухоль с гиперфиксацией РФП в отдельных её фрагментах, что соответствовало положительной динамике.

Таким образом, при повторном внимательном анализе парных ложных результатов исследований в 2 случаях удалось установить причину ошибки, которая заключалась в неправильном обосновании назначения. В 2 случаях причина неудачи не установлена.

Большинство ЛО результатов было получено при планарной скинтиграфии, что объективно было связано со сложностями интерпретации плоскостных изображений и, особенно, у пациентов в процессе терапии. Тогда как дополнительная гибридная томография помогла точно установить наличие активной жизнеспособной опухолевой ткани у 6 пациентов.

Ниже приводим несколько клинических примеров.

Пример I (рис. 1–6)

Пациентка Р. 1999 г.р., больна с сентября 2010 г. Обратилась к оториноларингологу по поводу снижения слуха и кровотечений из полости носа. Выявлено объёмное образование полости носа, проведена биопсия. Гистология: эстезионейробластома. По месту жительства проведены 4 курса ПХТ. По данным промежуточных исследований зафиксировано сокращение опухоли более чем на 50 %. Проведено дополнительно 5 курсов ПХТ, после чего ребёнок направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России на диагностику и консультацию.

После обследования ребёнок получил хирургическое лечение в объёме эндоскопического удале-



Рис. 1. Планарная скинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней проекции. В проекции носоглотки определяется патологическая гиперфиксация туморотропного РФП (указано стрелкой)

Fig. 1. Planar scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI of head and neck (anterior view). In the projection of the nasopharynx, pathological hyperfixation of the tumorotropic tracer is observed (arrow)

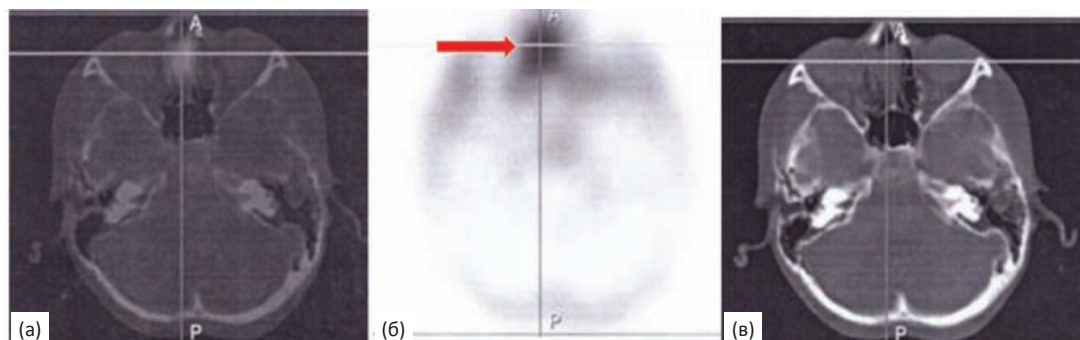


Рис. 2. Тот же пациент, ОФЭКТ/КТ головы и шеи. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). В клетках решётчатого лабиринта справа визуализируется мягкотканное патологическое объёмное образование с интенсивным уровнем включения РФП (указано стрелкой) – метаболически активная опухоль

Fig. 2. The same patient, SPECT/CT of head and neck. Axial sections in different modes SPECT/CT (a), SPECT (b), CT (c). In the the right part of ethmoidal labyrinth , a soft-tissue pathological mass with an intensive level of accumulatoin of tracer (arrow) is visualized – a active tumor

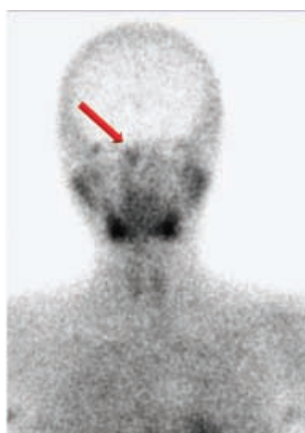


Рис. 3. Контрольная планарная скintiграмма с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней проекции. В проекции носоглотки справа определяется умеренно-повышенное накопление туморотропного РФП (указано стрелкой)

Fig. 3. Control planar scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI of head and neck (anterior view). In the projection of the nasopharynx on the right, a moderate-increased accumulation of tumorotropic tracer is observed (arrow)

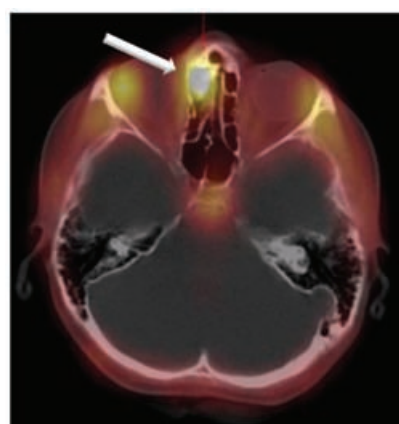


Рис. 4. Аксиальный срез головы в режиме ОФЭКТ/КТ. Определяется объёмное образование в передних ячейках решётчатой кости справа с распространением в правый носовой ход (указано стрелкой). Патологическое образование интенсивно и равномерно накапливает РФП. Рецидив заболевания

Fig. 4. Axial section of the head in the SPECT/CT mode. In the the front-right part of ethmoid air cells a mass that spreads to the right nasal passage (arrow) is observed. Pathological mass intensively and evenly accumulates radiotracer. Relapse of the disease



Рис. 5. Контрольная планарная скintiграмма с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней проекции. В проекции носоглотки отмечается неравномерное распределение РФП. Патологической гиперфиксации не выявлено

Fig. 5. Control planar scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI of head and neck (anterior view). In the projection of the nasopharynx, there is an uneven distribution of tracer. No pathology

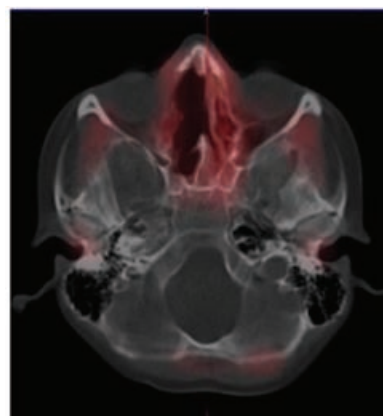


Рис. 6. Аксиальный срез головы в режиме ОФЭКТ/КТ. Наблюдается послеоперационный дефект в решётчатой кости справа, патологической гипераккумуляции РФП не выявлено

Fig. 6. Axial section of the head in the SPECT/CT mode. There is a postoperative defect in the right ethmoid bone, with no pathological hyperaccumulation of tracer

ния опухоли. Гистология: эстезионейробластома, лечебный патоморфоз I степени. Дополнительно проведено 4 курса ПХТ и курс лучевой терапии (ЛТ).

Через 4 года при плановом обследовании по данным КТ и МРТ заподозрен рецидив заболевания.

После комплексного обследования выполнена операция: трансназальное эндоскопическое удаление рецидива эстезионейробластомы справа с пластикой дефекта основания черепа трансплантатом из фасции бедра.

Гистология: эстезионейробластома. Проведено 7 курсов ПХТ и ЛТ (45 Гр).

На контрольном обследовании по данным МРТ на фоне послеоперационных и постлучевых изменений убедительных признаков остаточной опухолевой ткани не выявлено.

Этим случаем мы хотим продемонстрировать высокую тропность используемого РФП к эстезио-

нейробластеме, редкой опухоли из семейства нейробластом. В нашей практике у всех пациентов с эстезионейробластомой удавалось чётко визуализировать первичную опухоль на планарных скintiграммах. Настоящий ребенок наблюдается в нашей лаборатории с 2011 г. по настоящее время. Во время последнего исследования признаков рецидива заболевания не выявлено. За всё время наблюдения было выполнено 8 планарных исследований и 3 ОФЭКТ/КТ [6].

Пример II (рис. 7, 8)

Ребёнок Е., 2009 года рождения. Анамнез заболевания: болен с июня 2017 г., когда появилась прогрессирующая головная боль. По инициативе мамы выполнены КТ и МРТ головы. Обнаружена опухоль параменингеальной локализации. В Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко проведена операция – трансназальное трансмаксиллярное эндоскопиче-

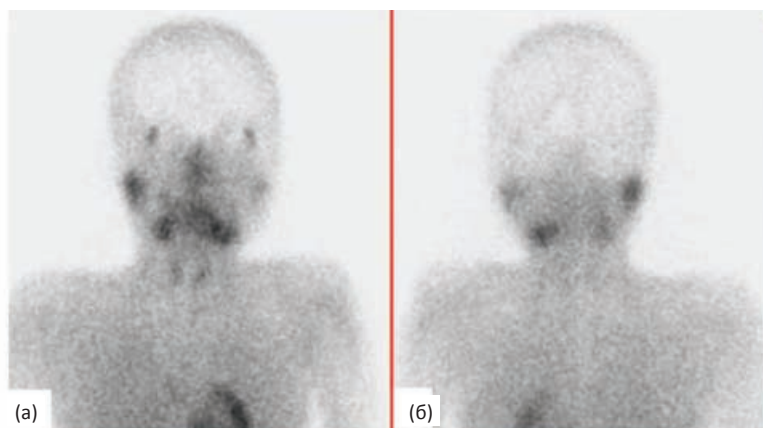


Рис. 7. Планарные скintiграммы с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней (а) и задней (б) проекциях. Наблюдается асимметричное распределение РФП за счёт гиперфиксации в левой околоушной слюнной железе
Fig. 7. Planar scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI of head and neck (anterior (a) and posterior views (b)). An asymmetric distribution of the tracer due to hyperfixation in the left parotid gland can be observed

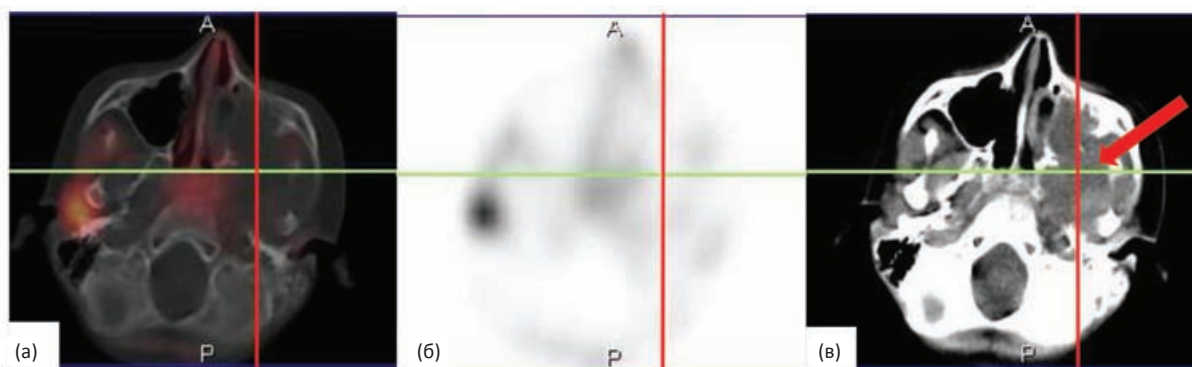


Рис. 8. Тот же пациент, ОФЭКТ/КТ головы и шеи. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). Визуализируется многоузловое объемное образование в параменингеальной области слева с вовлечением верхнечелюстной пазухи, крылонёбной и подвисочных ямок, клеток решётчатого лабиринта с деструкцией верхней и нижней челюстей, основной и решётчатой костей слева (указано стрелкой). Гиперфиксации РФП в опухоли не выявлено
Fig. 8. The same patient, SPECT/CT of head and neck. Axial sections in the SPECT/CT mode (a), SPECT (b), CT (c). Mass lesion in the left parameningeal region with involvement of the maxillary sinus, pterygopalatine and temporal fossae, ethmoid labyrinth cells with destruction of the upper and lower jaws, the sphenoid and ethmoid bones on the left is observed (arrow). Hyperfixation of tracer in the tumor was not detected

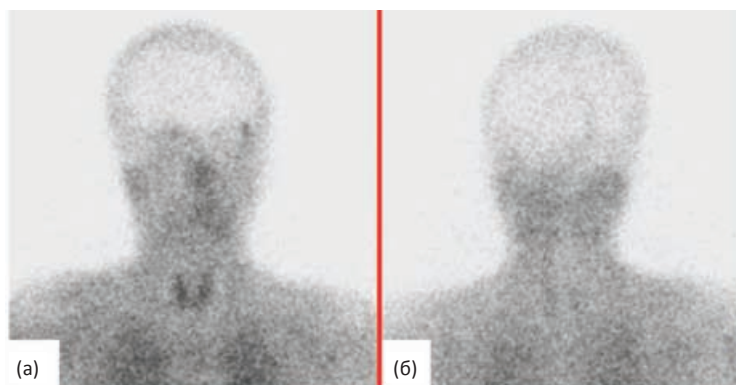


Рис. 9. Планарные скintiграммы с ^{99m}Tc -технетрилом головы и шеи в передней (а) и задней (б) проекциях. Патологической гиперфиксации РФП не выявлено, правая слёзная железа не визуализируется. ЛО результат
 Fig. 9. Planar scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI of head and neck anterior (a) and posterior views (b). There was no pathological hyperfixation of the tracer, the right lacrimal gland was not visualized. FN result

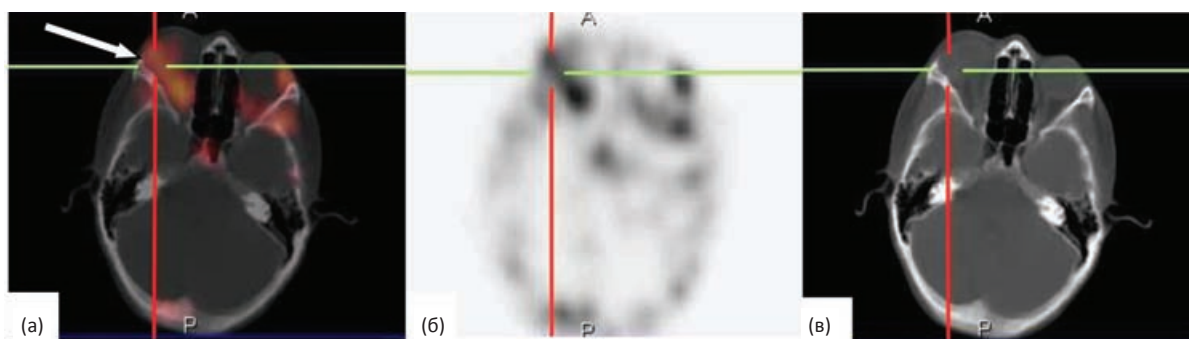


Рис. 10. Тот же пациент, аксиальные срезы головы в режиме ОФЭКТ/КТ (а), ОФЭКТ (б), КТ (в). В правой орбите определяется объёмное образование в верхне-латеральных отделах с равномерным повышенным уровнем накопления РФП (указано стрелкой) – метаболически активная опухоль. ИП результат

Fig. 10. The same patient, axial sections of the head in SPECT/CT mode (a), SPECT (b), CT (c). In the right orbit, a mass in the upper-lateral part with equally increased level of accumulation of tracer is observed (arrow) – an active tumor. TP result

ское удаление краниофасциальной опухоли слева. Гистологический диагноз – низкодифференцированная саркома. Верификация гистологических препаратов в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ: эмбриональная рабдомиосаркома. Проведен 1 курс ПХТ и через 5 дней по настоянию клиницистов проведена радионуклидная диагностика.

Был получен ЛО результат исследования, обусловленный ошибкой обоснования. Пациент не должен проходить исследование в процессе ПХТ. Лечащий врач был предупреждён о возможном искажении диагностических результатов.

Пример III (рис. 9, 10)

Ребенок 2004 г.р. Из анамнеза: в 2013 г. появился экзофтальм, был консультирован офтальмологом и онкологом, направлен в НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где проведена операция поднадкостничной орбитотомии. Гистология – плеоморфная аденома (смешанная опухоль). Затем ребенок был

направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России на консультацию, от которой родители отказались. По месту жительства получил 2 сеанса дистанционной ЛТ на область правой орбиты, после которой оставался под динамическим наблюдением. В октябре 2017 г. выполнена МРТ орбит и головного мозга с контрастированием, по данным которой отмечено увеличение образования правой орбиты. Повторно направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России на консультацию и пересмотр гистологических препаратов. Результаты пересмотра: плеоморфная аденома (смешанная опухоль). Выявлена микроинвазия опухоли в сосуды и прорастание капсулы с формированием зон скirrosного роста.

Пациенту было выполнено радионуклидное исследование мягких тканей.

Случай демонстрирует преимущество гибридной томографической визуализации над планарным исследованием.

В нашей работе оценены возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в планарном и гибридном режимах в диагностике злокачественных ОГШ у детей. Пациенты осознанно не разделялись на группы первичных, находящихся в процессе лечения и на динамическом контроле. Основная задача исследования состояла в уточнении диагностических возможностей ОФЭКТ/КТ по сравнению с планарной сцинтиграфией для принятия решения о целесообразности её внедрения в рутинную практику и планирования дальнейшего изучения.

Не оценивалось состояние регионарных лимфоузлов, поскольку пациентов с доказанно пораженными регионарными лимфоузлами было мало, и лишь у одного было зафиксировано повышенное накопление РФП в лимфоузлах. Оценка состояния регионарных лимфоузлов по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом представляется нам актуальной на большей выборке пациентов. Согласно результатам отечественных исследователей, ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом не несет дополнительной информации о состоянии зон регионарного лимфооттока. В большей степени это связано с тем, что физиологическая гиперфиксация РФП в проекции щитовидной железы экранирует область регионарного лимфатического коллектора [9, 10]. Другие авторы показывают, что ОФЭКТ обладает преимуществами перед КТ и МРТ в выявлении метастазов рака языка [12].

Также нами не проводился анализ зависимости уровня аккумуляции РФП в опухоли от её гистологического типа, степени дифференцировки и стадии процесса, поскольку все эти параметры широко варьировали у наших пациентов и не подлежали статистической обработке.

Отдельно следует подчеркнуть, что проведение исследования в режиме ОФЭКТ/КТ головы и шеи у детей в нашем случае было сопряжено с получением дополнительной лучевой нагрузки от КТ в пределах всего от 0,3 до 0,5 мЗв.

Анализ зарубежной научной литературы показал, что тема диагностики ОГШ у детей широко не освещена. В основном вся литература посвящена диагностике опухолей мягких тканей у детей в целом. Встречаются единичные статьи, посвященные диагностике ОГШ у взрослых пациентов. Есть сравнительные работы. В статье [13] авторы показывают, что ^{201}Tl имеет более высокое накопление в опухоли, чем ^{99m}Tc -MIBI у взрослых пациентов с ОГШ. В другой статье того же авторского коллектива изучена роль ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MIBI у пациентов с ОГШ в первичной диагностике и оценке ответа на лечение. В 95 % случаев удалось визуализировать первичную опухоль, тогда как пораженных шейных лимфоузлов удалось выявить только 6 из 25. В оценке противоопухолевого лечения МРТ обладала преимуществами над ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MIBI [14]. Нам не встретилось

ни одной статьи, посвященной гибридной визуализации ОГШ у детей с ^{99m}Tc -MIBI.

Нами здесь и ранее [15] представлены предварительные расчёты диагностической эффективности двухэтапной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике ОГШ. Но предстоит еще решить ряд задач. На большем количестве пациентов с применением статистических методов обработки планируется изучить возможности ОФЭКТ/КТ в первичной диагностике ОГШ и оценке эффективности противоопухолевой терапии.

Несмотря на преимущества ПЭТ/КТ, применение этого метода в настоящее время имеет ограничения. Мы полагаем, что внедрение гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом в рутинную практику может существенно улучшить результаты исследования и поднять престиж метода радионуклидной диагностики в онкопедиатрии.

При назначении сканирования с ^{99m}Tc -технетрилом необходимо строго придерживаться обоснования в каждом конкретном случае, чтобы избежать диагностических ошибок. В нашей работе при детальном изучении ошибок только у 2 пациентов в 4 исследованиях не удалось установить причину ЛО результата, тогда как другие ложные результаты у других пациентов были объяснены.

Обязательно следует выполнять стартовое исследование методом ОФЭКТ/КТ ещё до начала лечения для того, что бы представлять целесообразность контрольных исследований для оценки эффективности противоопухолевого лечения.

Выводы

1. Планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом при визуализации опухолей головы и шеи у детей обладает высокой диагностической эффективностью: Ч – 68,8 % (95 % ДИ = 57,3–71,7 %), С – 96,6 % (95 % ДИ = 83,9–99,8 %), ОПЦ – 73,7 % (95 % ДИ = 64,0–76,2 %), ППЦ – 95,7 % (95 % ДИ = 79,7–99,8 %).

2. Эффективность метода повышается при дополнительном использовании гибридной визуализации ОФЭКТ/КТ, которая минимизирует ложные результаты и играет решающую роль при формировании диагностического заключения: Ч – 87,5 % (95 % ДИ = 76,7–90,5 %), С – 96,6 % (95 % ДИ = 84,6–99,8 %), ОПЦ – 87,5 % (95 % ДИ = 76,7–90,5 %), ППЦ – 96,6 % (95 % ДИ = 84,6–99,8 %).

3. ОФЭКТ/КТ позволяет дополнительно выявлять деструкцию костей черепа даже при отрицательных результатах сцинтиграфии.

4. Необходимо строгое обоснование для назначения исследования для каждого конкретного пациента.

5. Дальнейшая оценка диагностических возможностей томографии с ^{99m}Tc -технетрилом у большего числа пациентов представляется актуальной задачей.

The Value of ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT Imaging in Evaluation of Head and Neck Cancer in Children

A.S. Krylov¹, A.D. Ryzhkov¹, S.V. Shiryayev¹, M.O. Goncharov¹, M.A. Krylova², D.A. Komanovskaya¹,
M.E. Bilik¹, S.M. Kaspshik¹, E.M. Mikhailova¹, E.E. Stanyakina¹, A.G. Zhukov³

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

2. Children's City Polyclinic No. 11 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

3. Clinical Hospital No. 52 Department of health of Moscow, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancers is a group of cancers that can vary in their histological form and localization. This disease has a high social significance thus it require well-timed and delicate approach, especially in children. We can improve the accuracy of diagnostic methods by using new algorithms and technologies. In this article we reveal the first experience of implementing ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT imaging for evaluation of head and neck cancer in children and introduce it as a routine method in Russia.

Purpose: Improve the diagnostic accuracy of head and neck cancer imaging in children by practical application of hybrid SPECT/CT method. Determine diagnostic value of planar scintigraphy and ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT of head and neck cancer in children.

Material and methods: This study was performed as a prospective clinical study. Between January 2017 and December 2017, 53 patients which met the inclusion criteria were examined. The inclusion criteria were patients with histologically proven malignancy, age 1–18, weight more than 10 kg, up to date CT or MRI scans (less than two weeks passed from scanning), for initial patients a tumor findings (more than 20 mm in the largest scale). We concluded 61 whole body planar scintigraphy followed by head and neck ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT examinations. 10 patients were examined twice, 1 patient was undergoing for this procedure for three times. Initial patients – 23, dynamic – 30. We performed scanning using a hybrid SPECT/CT after 15 minutes ^{99m}Tc -MIBI was injected. First stage was standard whole-body planar scintigraphy, second stage SPECT/CT (head and neck).

Results: We evaluated diagnostic accuracy of planar scintigraphy and ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT.

Planar scintigraphy sensitivity, specificity, NPV and PPV were 68.8, 96.6, 73.7, 95.7 %. SPECT/CT – 87.5, 96.6, 87.5, 96.6 %.

The verification method was histological examination or follow-up imaging (CT or MRI) during a 12 month period. Additional imaging using hybrid SPECT/CT method allows us to increase sensitivity and NPV of isotope scanning.

Most of false-negative results were obtained after planar scintigraphy, it can be related with image interpretation difficulties caused by equivocal image, especially, in patients during therapy. Six of such patients were correctly diagnosed with SPECT/CT and we revealed the presence of active tumor tissue.

With CT we additionally detected destruction of skull bones in 10 patients.

Conclusion: 1. Diagnostic accuracy of scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI is high: Sens. – 68.8 %. 2. We can increase diagnostic accuracy using hybrid methods, and so it plays an important role in final diagnosis: Sens. – 87.5 %, Spec. – 96.6 %. 3. SPECT/CT additionally detected destruction of skull bones even with negative scintigraphy results. 4. A strict clinical reasoning is needed in each individual case. 5. A further evaluation of the diagnostic capabilities of ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT in a larger number of patients appears justified.

Key words: SPECT/CT, ^{99m}Tc -MIBI, neck and head cancer, oncopediatry

For citation: Krylov AS, Ryzhkov AD, Shiryayev SV, Goncharov MO, Krylova MA, Komanovskaya DA, Bilik ME, Kaspshik SM, Mikhailova EM, Stanyakina EE, Zhukov AG. The Value of ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT Imaging in Evaluation of Head and Neck Cancer in Children. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):27-36. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-27-36

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. Москва. 2017. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2015. Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV (ed.). P.A. Herzen. Moscow Scientific Oncological Institute. Moscow, 2017, 250 p. (In Russ.).]
2. Крылов АС. Радионуклидная диагностика злокачественных мезенхимальных опухолей мягких тканей у детей. Дисс. канд. мед. наук. Москва. 2011. 150 с. [Krylov AS. Radionuclide diagnostics of malignant mesenchymal tumors of soft tissues in children. PhD Med. Moscow, 2011, 150 p. (In Russ.).]
3. Крылов АС, Поляков ВГ, Ширяев СВ. Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи скинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и ^{67}Ga -цитратом. Онкопедиатрия. 2014(2):42-8. [Krylov AS, Polyakov VG, Shiryayev SV. Estimation of efficiency of treatment of children's soft tissues sarcomas using ^{99m}Tc -mibi and ^{67}Ga -citrate scintigraphy. Oncopediatry. 2014(2):42-8. (In Russ.).]
4. Алтынбаева ЛР, Габдрахманова АФ. Современные радионуклидные методы в диагностике объемных образований орбиты. Казанский медицинский журнал. 2015;96(3):381-4. DOI: 10.17750/KMJ2015-381. [Altynbaeva LR, Gabdrakhmanova AF. Modern radionuclide methods in diagnosing orbital masses. Kazan Medical Journal. 2015;96(3):381-4. DOI: 10.17750/KMJ2015-381. (In Russ.).]
5. Крылов АС, Ширяев СВ, Поляков ВГ, и др. Сравнительная оценка возможности скинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом и ^{99m}Tc -технетрилом при злокачественных мезенхимальных опухолях мягких тканей у детей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010;55(3):63-8. [Krylov AS, Shiryayev SV, Polyakov VG, et al. The Comparative Assessment of ^{99m}Tc -MIBI and ^{67}Ga -citrate Scintigraphy in Children's Malignant Mesenchymal Tumors of Soft Tissues. Medical Radiology and Radiation Safety. 2010;55(3):63-8. (In Russ.).]
6. Крылов АС, Ширяев СВ, Рызжков АД, и др. ОФЭКТ/ПКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в мониторинге эстезионейробластомы. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(2):97-102. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102. [Krylov AS, Shiryayev SV, Ryzhkov AD, et al. SPECT/CT with ^{99m}Tc -MIBI in monitoring of esthesioneuroblastoma. Siberian Journal of Oncology. 2017;16(2):97-102. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-97-102. (In Russ.).]

7. Kirton A, Kloiber R, Rigel J, Wolff J. Evaluation of Pediatric CNS Malignancies with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile SPECT. *J Nucl Med.* 2002;43(11):1438-43.
8. Sobic-Saranovic DP, Pendjer IP, Kozarevic NDj, et al. Evaluation of undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type with thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2007;137(3):405-11. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.03.026.
9. Чернов ВИ, Зельчан РВ, Тицкая АА, и др. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки. / Молекулярная медицина. 2013(4):26-30. [Chernov VI, Zelchan RV, Titskaya AA, et al. Single photon emission computed tomography with ^{99m}Tc -MIBI and ^{199}Tl -chloride in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of chemotherapy of primary and recurrent tumors of the larynx and hypopharynx. *Molecular Medicine.* 2013(4):26-30. (In Russ.)].
10. Чернов ВИ, Зельчан РВ, Тицкая АА, и др. Применение гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011;56(2):38-43. [Chernov VI, Zelchan RV, Titskaya AA, et al. Gamma Scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the Complex Diagnostics and Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy Efficacy in Laryngeal and Laryngopharyngeal Cancers. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2011;56(2):38-43. (In Russ.)].
11. Leitha T, Glaser C, Pruckmayer M, et al. Technetium-99m-MIBI in Primary and Recurrent Head and Neck Tumors: Contribution of Bone SPECT Image Fusion. *J Nucl Med.* 1998;39(7):1166-71.
12. Tuli HS, Singh B, Prasad V, et al. Diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -MIBI-SPECT in the detection of lymph node metastases in patients with carcinoma of the tongue: comparison with computed tomography and MRI. *Nucl Med Commun.* 2008;29(9):803-8. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328302ccfa.
13. Tomura N, Watanabe O, Takahashi S, et al. Comparison of ^{201}Tl -chloride SPECT with ^{99m}Tc -MIBI SPECT in the depiction of malignant head and neck tumors. *Ann Nucl Med.* 2006;20(2):107-14.
14. Tomura N, Hirano H, Watanabe O, et al. Evaluation of single photon emission computed tomography of tumors in the head and neck with technetium-99m MIBI. *Kaku Igaku.* 1997;34(7):471-9.
15. Крылов АС, Билик МЕ, Комановская ДА, и др. Роль ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике злокачественных опухолей головы и шеи у детей. Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018», 5-8 июля, Санкт-Петербург, 139 с. [Krylov AS, Ryzhkov AD, Shiryayev SV, et al. The role of ^{99m}Tc -MIBI SPECT/CT in the diagnosis of malignant tumors of the head and neck in children. In the book: Proceedings of the IV St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights 2018", July 5-8, St. Petersburg, 139 p. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. Parents of patients signed an informed consent for their children to participate in the study.

Поступила: 30.10.2018. Принята к публикации: 11.12.2019

Article received: 30.10.2019. Accepted for publication: 11.12.2019

О.Д. Брагина¹, А.Г. Воробьева⁵, В.М. Толмачев⁵, А.М. Орлова⁵, В.И. Чернов^{1,2}, С.М. Деев^{2,4},
Г.Н. Прошкина⁴, А.А. Шульга⁴, М.С. Ларькина³, А.А. Медведева¹, Р.В. Зельчан¹

IN VITRO И IN VIVO ОЦЕНКА РАДИОХИМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ МЕЧЕННОГО ^{99m}Tc КАРКАСНОГО БЕЛКА DARPIn9_29 ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ Her2/neu

1. Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск;
2. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск;
3. Сибирский государственный медицинский университет, Томск;
4. Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва;
5. Уппсальский университет, Уппсала, Швеция

Контактное лицо: Брагина Ольга Дмитриевна rungis@mail.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Для обеспечения направленной доставки радионуклидов при диагностике злокачественных новообразований активно используют молекулы, связывающиеся со специфическим «таргетным» антигеном. В последние годы исследуется возможность применения для этих целей адресных молекулярных структур DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein). Одной из наиболее изучаемых молекулярных мишеней по-прежнему остается рецептор эпидермального роста Her2/neu, гиперэкспрессия которого определяется на поверхности опухолевых клеток.

Цель: Изучение эффективности радиохимического соединения на основе меченного ^{99m}Tc адресных молекул DARPIn9_29 для радионуклидной диагностики злокачественных опухолей с гиперэкспрессией Her2/neu.

Материал и методы: Последовательность DARPIn9_29 была амплифицирована с плазмиды pET-DARP-6HIS для экспрессии гена DARPIn9_29-His6 в клетках *E. coli*. Элюат ^{99m}TcO⁴⁺ (400–500 мкл, 4 ГБк) был добавлен в набор для приготовления трикарбонила технеция [^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺ (CRS Kit, Швейцария) с последующей инкубацией при температуре 100 °С в течение 20 мин. После инкубации 40 мкл [^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺ было добавлено к 168 мкг DARPIn9_29 в 100 мкл PBS (натрий-фосфатный буфер) с последующей инкубацией при температуре 40 °С в течение 60 мин. Радиохимические выход и чистота определялись с помощью тонкослойной радиохроматографии (ТСРХ), очищение проводилось с использованием очищающих колонок NAP-5 (GE Healthcare, Швеция). Для изучения специфичности исследуемого радиофармацевтического соединения использовались клеточные линии с различным уровнем экспрессии Her2/neu: SKOV-3 > BT474 >> DU-145. Для проведения *in vitro* исследования использовалась экспрессирующая Her2/neu клеточная линия SKOV-3. Исследование проводилось через 6 ч после введения препарата.

Результаты: Радиохимический выход составил 72 ± 8 %, радиохимическая чистота после очищения – 98,7 ± 1,0 %. Показатели стабильности в растворе PBS через 1 ч составили 99,8 ± 0,2; через 3 ч – 98,2 ± 0,1. Данные *in vitro* исследований продемонстрировали, что накопление изучаемого соединения прямо пропорционально уровню экспрессии Her2/neu клеток, при этом при блокировании рецепторов избытком немеченого протеина отмечается значительное снижение связывания в группе клеток. Данные по биораспределению и ОФЭКТ/КТ в организме животного BALB/c nu/nu через 6 ч после введения радиофармпрепарата продемонстрировали быстрое выведение соединения из кровотока и высокую аккумуляцию в опухоли, печени, почках и мочевом пузыре.

Заключение: Проведенные исследования продемонстрировали высокие показатели радиохимического выхода и чистоты, а также стабильность изучаемого соединения. Результаты *in vitro* и *in vivo* анализа показали специфичность и аффинность радиофармпрепарата к рецептору Her2/neu на поверхности опухолевых клеток. Выявленная при *in vivo* исследованиях высокая аккумуляция препарата в печени и почках, вероятно, обусловлена липофильностью ^{99m}Tc(CO)₃⁻, связанной с гексагистидиновым концом, и свидетельствует об ограничении его дальнейшего клинического использования в оценке состояния указанных выше органов, что потребует дополнительных методов диагностики, а также возможной модификации химической структуры.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, Her2/neu, радионуклидная диагностика, DARPIn9_29

Для цитирования: Брагина О.Д., Воробьева А.Г., Толмачев В.М., Орлова А.М., Чернов В.И., Деев С.М., Прошкина Г.Н., Шульга А.А., Ларькина М.С., Медведева А.А., Зельчан Р.В. *In vitro* и *in vivo* оценка радиохимического соединения на основе меченного ^{99m}Tc каркасного белка DARPIn9_29 для молекулярной визуализации злокачественных образований с гиперэкспрессией Her2/neu. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):37–41.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-37-41

Введение

В последние годы все большую популярность получают таргетные радионуклидные методы диагностики злокачественных заболеваний, обладающие высокой специфичностью к различным молекулярным мишеням и позволяющие визуализировать опухолевые очаги различных размеров – как основной опухолевый узел, так и метастатические очаги [1–3]. Для обеспечения направленной доставки радионуклидов

необходимо использование молекул, имеющих ряд обязательных характеристик, таких как связывание исключительно с «таргетным» антигеном для специфической локализации, отсутствие иммуногенности, стабильность и возможность быстрой химической модификации для проведения процессов мечения [4–6]. Также для медицинской визуализации существенным является скорость связывания с мишенью и быстрое удаление несвязавшихся молекул из организма паци-

ента для достижения высокого качества визуализации опухоли и сокращения временного промежутка между инъекцией и началом исследования [7–9]. В настоящее время для этих целей используются новые молекулярные структуры, получившие название «альтернативных каркасных белков» и отвечающие всем требованиям оптимальной доставки радионуклида к опухолевым клеткам [10, 11]. Одним из представителей адресных молекул неиммуноглобулиновой природы является DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein), к преимуществам которого относятся небольшой размер (14–20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [12, 13].

Одной из наиболее изучаемых молекулярных мишеней по-прежнему остается рецептор эпидермального роста Her2/neu, гиперэкспрессия которого определяется на поверхности опухолевых клеток (преимущественно рака молочной железы, режа рака яичников, желудка, простаты и пр.) и характеризуется неблагоприятным прогнозом относительно безрецидивной и общей выживаемости [14–17].

Целью настоящего исследования является изучение эффективности препарата на основе меченных ^{99m}Tc адресных молекул DARPIn9_29 для радионуклидной диагностики злокачественных опухолей с гиперэкспрессией Her2/neu.

Материал и методы

Кодирующая последовательность DARPIn9_29 была амплифицирована с плазмиды pET-DARP-6HIS в клетках *E. coli* лабораторией молекулярной онкологии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН под руководством проф. Деева С.М. (рис. 1).

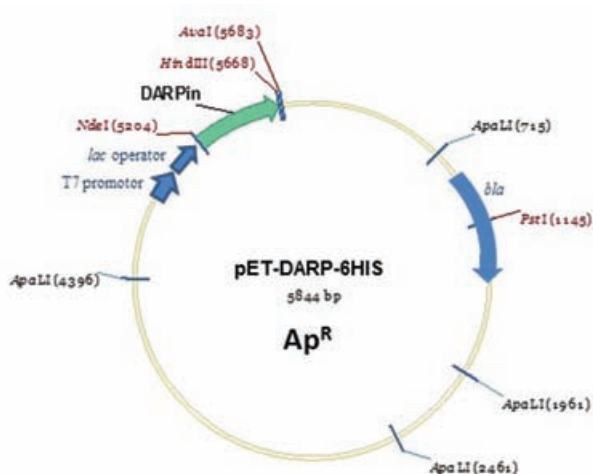


Рис. 1. Схема плазмиды pET-DARP-6HIS для экспрессии гена DARPIn9_29-His6 в клетках *E. coli*

Fig. 1. pET-DARP-6HIS plasmid scheme for DARPIn9_29-His6 gene expression in *E. coli* cells

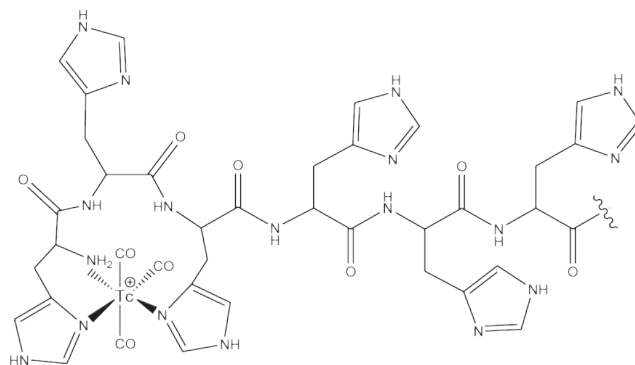


Рис. 2. Структура меченого через гексагистиридиновый конец $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPIn9_29}$

Fig. 2. The structure labeled using exogetically the end of the $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPIn9_29}$

Мечение и определение стабильности

Для приготовления трикарбонила технеция $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ нами использовался набор CRS Isolink (Center for Radiopharmaceutical Science, Paul Scherrer Institute, Villigen, Швейцария). Элюат $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (400–500 мкл, 4 ГБк) добавлялся в набор с последующей инкубацией при температуре 100 °C в течение 20 мин. После инкубации 40 мкл трикарбонила технеция было добавлено к 168 мкг DARPIn9_29 в 100 мкл PBS (натрий-фосфатный буфер) и инкубировано при температуре 40 °C в течение 60 мин (рис. 2).

Радиохимический выход и чистоту мы определяли с помощью тонкослойной радиохроматографии (TCPX), очищение проводилось с использованием колонок NAP-5 (GE Healthcare, Швеция). Тест на стабильность выполняли при инкубации исследуемого соединения в растворе PBS (натрий-фосфатный буфер) при комнатной температуре в течение 1 и 3 ч, анализ выполнялся методом TCPX. Анализ хроматограмм мы проводили с использованием хроматографа Hitachi Chromaster HPLC systems с радиоактивным детектором. Радиоактивность измеряли с помощью автоматизированного гамма-спектрометра 1480 Wizard (Wallac, Финляндия).

Клеточные линии и условия культивирования

Для изучения специфичности исследуемого радиофармацевтического соединения нами использовались клеточные линии с различным уровнем экспрессии Her2/neu: SKOV-3 > BT474 >> DU-145. Каждую клеточную линию высевали в 6 чашек Петри диаметром 3 см ($1,2 \times 10^6$ клеток на чашку) за 2 дня до исследования до образования монослоя. На первом этапе мы выполняли блокирование рецептора Her2/neu путем добавления немеченого DARPIn9_29 (500 мкл, 1000 нмоль) в половину чашек Петри каждой клеточной линии с последующей инкубацией в течение 30 мин при температуре 37 °C. Затем в каждую чашку добавлялось меченое соединение (500 мкл, 20 нмоль) с последующей инкубацией в течение 30 мин при температуре 37 °C.

Таблица 1

Биораспределение $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ в организме BALB/c nu/nu
Bio-distribution of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ in the body of BALB/c nu/nu

Исследуемые органы	Аккумуляция $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$, % от введенной дозы/г
Кровь	$0,8 \pm 0,1$
Железистая ткань	$1,7 \pm 0,4$
Легкие	$1,7 \pm 0,2$
Печень	27 ± 4
Селезенка	$8,4 \pm 3,0$
Желудок	$1,3 \pm 0,1$
Почки	80 ± 11
Опухоль	$2,9 \pm 0,7$
Мышцы	$0,5 \pm 0,1$
Кости	$2,0 \pm 0,8$
Желудочно-кишечный тракт	$5,3 \pm 0,9$

Исследование на животных

Для проведения *in vivo* исследования нами использовалась экспрессирующая Her2/neu клеточная линия SKOV-3, которая в количестве 5×10^7 клеток в 100 мкл среды подкожно вводилась в правую заднюю конечность самкам мышей BALB/c nu/nu. Исследования выполнялись через 2,5 нед после имплантации, средний вес животных составил 16 ± 1 г, средний вес опухоли – $0,26 \pm 0,16$ г.

Всем мышам проводилась инъекция препарата $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ (4 мкг, 4,4 МБк), через 6 ч после внутривенного введения выполнялось исследование с использованием ОФЭКТ/КТ-сканера NanoScan (Mediso Medical Imaging System, Венгрия) после предварительной наркотизации, проводимой путем ингаляционного наркоза этиловым эфиром.

Содержание животных и уход за ними производились на основании законодательных и нормативных документов, регламентирующих работу с лабораторными животными, а также согласно этическо-правовым нормам Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Вывод животных из эксперимента осуществлялся путем цервикальной дислокации.

Результаты исследования

При проведении меченая DARPin9_29 трикарбонилном технеции радиохимический выход составил 72 ± 8 %, радиохимическая чистота после очищения – $98,7 \pm 1,0$ %. Показатели стабильности в растворе PBS через 1 ч составили $99,8 \pm 0,2$; через 3 ч – $98,2 \pm 0,1$.

Данные *in vitro* исследований продемонстрировали, что накопление изучаемого соединения прямо пропорционально уровню экспрессии Her2/neu клеток. Показано, что при блокировании рецепторов избытком немеченого протеина отмечается значительное снижение связывания в группе клеток (рис. 3).

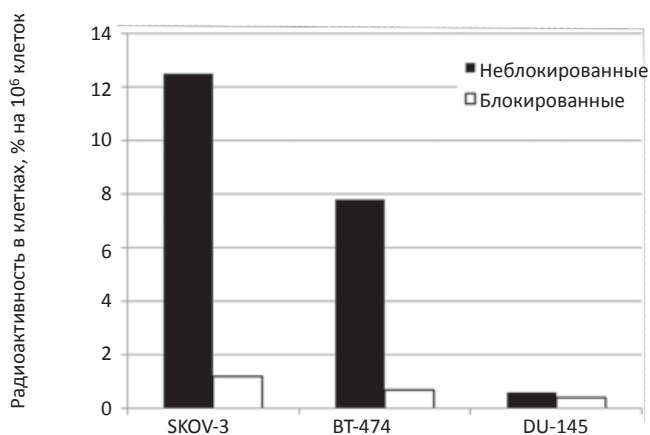


Рис. 3. Изучение специфической активности $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ на клеточных линиях с гиперэкспрессией Her2/neu

Fig. 3. Study of the specific activity of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ on cell lines with Her2/neu overexpression

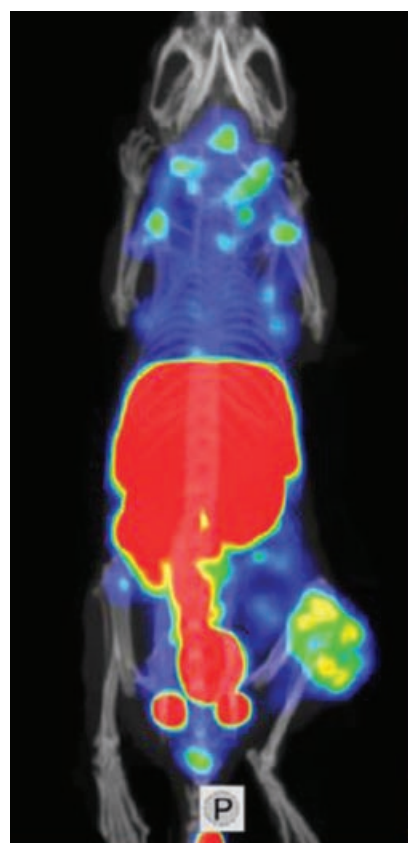


Рис. 4. Визуализация Her2/neu экспрессирующей опухоли при использовании $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ через 6 ч после введения

Fig. 4. Visualization of Her2/neu expressing tumor using $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ 6 hours after administration

Данные по биораспределению исследуемого препарата в организме животного BALB/c nu/nu через 6 ч после введения радиофармпрепарата представлены табл. 1. Было отмечено быстрое выведение радиофармпрепарата из кровотока у всех исследуемых жи-

вотных. Наряду с этим была выявлена высокая аккумуляция радиофармпрепарата в печени и почках.

Результаты проведения ОФЭКТ/КТ для лабораторных животных подтвердило результаты биораспределения исследуемого соединения, при этом опухоль с гиперэкспрессией Her2/neu визуализировалась во всех случаях, также отмечалось отчетливое накопление $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$ в печени, почках и мочевом пузыре (рис. 4).

Заключение

Проведенных нами исследований продемонстрировали высокие показатели радиохимического выхода

и чистоты, а также стабильность изучаемого соединения $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-DARPin9_29}$. Результаты *in vitro* и *in vivo* анализа показали специфичность и аффинность радиофармпрепарата к рецептору Her2/neu на поверхности опухолевых клеток. Выявленная при *in vivo* исследованиях высокая аккумуляция препарата в печени и почках, мы связываем с липофильностью $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-гистидинового}$ конца и свидетельствует об ограничении его дальнейшего клинического использования в оценке состояния указанных выше органов, что потребует дополнительных методов диагностики, а также возможной модификации химической структуры.

Nuclear Medicine

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 1. P. 37–41

***In vitro* and *in vivo* Evaluation of the Radiochemical Compound Based on ^{99m}Tc Technetium Labelled DARPin9_29 for Molecular Visualization of Malignancies Overexpressing Her2/neu**

O.D. Bragina¹, A.G. Vorobyeva⁵, V.M. Tolmachev⁵, A.M. Orlova⁵, V.I. Chernov^{1,2}, S.M. Deyev^{2,4}, G.N. Proshkina⁴, A.A. Shulga⁴, M.S. Larkina³, A.A. Medvedeva¹, R.V. Zelchan¹

1. Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia.
E-mail: rungis@mail.ru

2. National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

3. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

4. Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
5. Uppsala University, Uppsala, Sweden

ABSTRACT

Purpose: Evaluation of a radiopharmaceutical based on ^{99m}Tc -labeled targeted molecules DARPin9_29 for radionuclide diagnostics of malignancies with Her2/neu overexpression.

Material and methods: The DARPin9_29 sequence was amplified from the plasmid pET-DARP-6HIS for the DARPin9_29-His6 gene expression in *E. coli* cells. The eluent of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (400–500 μl , 4 GBq) was added to the kit and incubated at a temperature of 100 °C for 20 minutes. After incubation, 40 μl of tricarbonyl technetium was added to 168 μg of DARPin9_29 in 100 μl of PBS (sodium phosphate buffer), followed by incubation at 40 °C for 60 minutes. The radiochemical yield and purity were determined by thin layer radiochromatography, the purification was performed using NAP-5 cleansing columns (GE Healthcare). Cell lines with different levels of Her2/neu expression were used: SKOV-3 > BT474 > DU-145 for the determination of the radiopharmaceutical specificity. Her2/neu expressing cell line SKOV-3 was used for *in vitro* study. The study was conducted 6 hours after the administration of the drug.

Results: The radiochemical yield was $72 \pm 8\%$, the radiochemical purity after purification was $98.7 \pm 1.0\%$. The stability in PBS (phosphate buffered saline) solution after 1 hour was 99.8 ± 0.2 ; after 3 hours – 98.2 ± 0.1 . *In vitro* studies showed that the accumulation of explored compound was directly proportional to the level of Her2/neu expression in cells, while blocking the receptors with an excess of unlabeled protein showed a significant reduction in binding in the group of cells. Data on biodistribution and SPECT/CT in the body of the animal BALB/c nu/nu demonstrated rapid removal of the compound from the blood stream and high accumulation in the liver, kidney and bladder 6 hours after the introduction of the radiopharmaceutical.

Conclusion: The studies demonstrated high radiochemical yields and purity, as well as stability of the studied compound. The results of *in vitro* and *in vivo* analysis showed the specificity and affinity of the radiopharmaceutical to the Her2/neu receptor on the surface of tumor cells. The high accumulation of the drug in the liver and kidneys, detected in *in vivo* studies, is probably due to the lipophilicity of the $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-histidine}$ tag and indicates the limitation of its further clinical use in assessing the condition of the above organs, which will require additional diagnostic methods, as well as possible modification chemical structure.

Key words: malignancies, Her2/neu, radionuclide diagnostics, DARPin9_29

For citation: Bragina OD, Vorobyeva AG, Tolmachev VM, Orlova AM, Chernov VI, Deyev SM, Proshkina GN, Shulga AA, Larkina MS, Medvedeva AA, Zelchan RV. *In vitro* and *in vivo* Evaluation of the Radiochemical Compound Based on ^{99m}Tc Technetium Labelled DARPin9_29 for Molecular Visualization of Malignancies Overexpressing Her2/neu. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):37–41. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-37-41

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Чернов ВИ, Медведова АА, Синилкин ИГ, и др. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(1):220–31. [Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Choyznzonov EL. Nuclear medicine

as a tool for diagnosis and targeted cancer therapy. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(1):220–231. (In Russ.).]

2. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ, и др. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2016;62(1):24–30. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zelchan RV

- Radioimmunotherapy: current state of the problem. *Oncology issues*. 2016;62(1):24-30. (In Russ.).
3. Брагина ОД, Чернов ВИ, Зельчан РВ, и др. Альтернативные каркасные белки в радионуклидной диагностике злокачественных заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;3(18):125-133. [Bragina OD, Chernov VI, Zelchan RV, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Larkina MS. Alternative scaffolds in radionuclide diagnosis of malignancies. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(3):125-133. (In Russ.).]
 4. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ, и др. Радиоиммунотерапия в лечении злокачественных образований. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(2):101-6. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zel'chan RV Radioimmunotherapy in the treatment of malignancies. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(2):101-6. (In Russ.).]
 5. Tamaskovic R, Simon M, Stefan N, Schwill M, Plückthun A. Designed ankyrin repeat proteins (DARPin) from research to therapy. *Methods Enzymol*. 2012; 503:101-34.
 6. Boersma YL, Pluckthun A. DARPins and other repeat protein scaffolds: advances in engineering and applications. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2011; 22:849-57.
 7. Брагина ОД, Ларькина МС, Стасюк ЕС, и др. Разработка высокоспецифичного радиохимического соединения на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/ neu. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):25-33. [Bragina OD, Larkina MS, Stasyuk ES, Chernov VI, Yusubov MS, Skuridin VS, et al. Development of highly specific radiochemical compounds based on ^{99m}Tc -labeled recombinant molecules for targeted imaging of cells overexpressing Her-2/ neu. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):25-33. (In Russ.).]
 8. Vorobyeva A, Bragina O, Altai M, Mitran B, Orlova A, Shulga A, et al. Comparative Evaluation of Radioiodine and Technetium-Labeled DARPin_{9_29} for Radionuclide Molecular Imaging of HER2 Expression in Malignant Tumors. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2018; 2018: 6930425.
 9. Goldstein R, Sosabowski J, Livanos M, Leyton J, Vigor K, Bhavsar G, et al. Development of the designed ankyrin repeat protein (DARPin) G3 for HER2 molecular imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):288-301.
 10. Lindbo S, Garousi J, Mitran B, Altai M, Buijs J, Orlova A, et al. Radionuclide Tumor Targeting Using ADAPT Scaffold Proteins: Aspects of Label Positioning and Residualizing Properties of the Label. *J Nucl Med*. 2018;59(1):93-9.
 11. Plückthun A. Designed ankyrin repeat proteins (DARPins): binding proteins for research, diagnostics, and therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015; 55:489-511.
 12. Garousi J, Honarvar H, Andersson KG, Mitran B, Orlova A, Buijs J, et al. Comparative Evaluation of Affibody Molecules for Radionuclide Imaging of in vivo Expression of Carbonic Anhydrase IX. *Mol Pharm*. 2016 Nov 7;13(11):3676-87.
 13. Nicholes N, Date A, Beaujean P, Hauk P, Kanwar M, Ostermeier M. Modular protein switches derived from antibody mimetic proteins. *Protein Engineering, Design and Selection*. 2016; 29:77-85.
 14. Kramer L, Renko M, Završnik J, Turk D, Seeger MA, Vasiljeva O, et al. Non-invasive in vivo imaging of tumour-associated cathepsin B by a highly selective inhibitory DARPin. *Theranostics*. 2017; 8:2806-21.
 15. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse a survival with amplification of the Her-2/neu oncogenes. *Science*. 1987; 235:177-82.
 16. Zavyalova M, Vtorushin S, Krakhmal N, Savelieva O, Tashireva L, Kaigorodova E, et al. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Experimental Oncology*. 2016;38(2):122-27.
 17. Vorobyeva A, Garousi J, Tolmachev V, Schulga A, Konovalova E, Deyev SM, et al. Optimal composition and position of histidine-containing tags improves biodistribution of ^{99m}Tc -labeled DARPinG3. *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 9405.
 18. Чернов ВИ, Брагина ОД, Синилкин ИГ, и др. Радионуклидная тераностика злокачественных образований. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016;97(5):306-13. [Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zel'chan RV Radionuclide teranostic of malignancies. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016;97(5):306-13. (In Russ.).]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполняется в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченных ^{99m}Tc рекомбинантных адресных молекул для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний с гиперэкспрессией Her-2/neu».

Financing. The research is carried out within the framework of the Federal target program «Development of the pharmaceutical and medical industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond» on the topic «Preclinical research of a radiopharmaceutical drug based on ^{99m}Tc -labeled recombinant targeted molecules for radionuclide diagnostics of cancer diseases with hyperexpression of Her-2/neu».

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Поступила: 28.05.2018. **Принята к публикации:** 11.12.2019.

Article received: 28.05.2018. **Accepted for publication:** 11.12.2019.

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

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ГРУППЫ pN₂ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава РФ, Москва.

Контактное лицо: Троценко Сергей Дмитриевич trotsenkod87@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Детальный сравнительный анализ общей выживаемости (ОВ) больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с пораженными лимфатическими узлами средостения (pN₂) после хирургического и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией (ПОРТ).

Материал и методы: Сравнивались ОВ 243 больных НМРЛ III стадии (pT₁₋₄N₂M₀): I группа – 79 больных после радикальной (R₀) операции в объеме лоб/билобэктомии, пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, и II группа – 164 больных с аналогичным объемом радикальной (R₀) операции и ПОРТ в режиме гиподифракционирования (РОД = 3 Гр, СОД = 36–39 Гр (EQD₂ = 43,2–46,8 Гр, α/β = 3) или классического фракционирования (РОД = 2 Гр, СОД = 44 Гр). Анализировались факторы: пол, возраст, локализация и морфология опухоли, градация ее по критерию Т (T₁₋₄).

Результаты: В целом по группам 2- и 5-летняя ОВ была статистически значимо выше во II группе (62,4 и 31,6 % vs 44,8 и 12,3 %, p = 0,0028), за счет пациентов мужчин (62,4 и 31,6 % vs 44,8 и 12,3 %, p = 0,0028), пациентов с центральным раком (59,2 и 43,7 % vs 36,3 % и н/д, p = 0,0023), пациентов с плоскоклеточным раком (64,0 и 43,1 % vs 42,3 и 6,7 %, p = 0,0006), пациентов старше 60 лет (74,8 и 46,2 % vs 45,1 % и н/д, p = 0,007). При дальнейшем анализе установлено, что проведение ПОРТ статистически значимо увеличивало 2- и 5-летнюю ОВ при центральном плоскоклеточном раке (67,3 и 53,0 % vs 33,3 и 0 %, соответственно, p = 0,0013). Статистически значимое увеличение 2-летней ОВ во II группе наблюдалось только при опухолях T₃₋₄ (57,1 % vs 36,4 % соответственно, p = 0,0102). При опухолях T₂ в этой группе отмечалась лишь тенденция к увеличению ОВ (5-летняя – 31,1 % vs 15,4 %, соответственно, p = 0,1319), а при опухолях T₁ различий в ОВ между группами не выявлено. При периферическом плоскоклеточном раке наблюдалась статистически незначимая тенденция к увеличению 5-летней ОВ в пределах 7 %. При центральной и периферической аденокарциноме легкого в ОВ между анализируемыми группами не получено.

Выводы: У больных НМРЛ pN₂, радикально оперированных (R₀) в объеме лоб/билобэктомии, пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, ПОРТ может быть рекомендована при центральном плоскоклеточном раке стадии T₁₋₄. При периферическом плоскоклеточном раке pN₂ применение ПОРТ может обсуждаться у больных с индивидуально оцениваемым высоким риском локорегионарного рецидива. ПОРТ, в рамках использованных объемов облучения и суммарных очаговых доз, не имеет возрастных ограничений. Целесообразность ПОРТ у радикально оперированных больных аденокарциномой легкого pN₂ требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, послеоперационная лучевая терапия, общая выживаемость

Для цитирования: Сотников В.М., Паньшин Г.А., Солодкий В.А., Чхиквадзе В.Д., Харченко В.П., Нуднов Н.В., Троценко С.Д., Васильев В.Н., Смыслов А.Ю., Моргунов А.А. Общая выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого группы pN₂ после радикальной операции и послеоперационной лучевой терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):42–47.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-42-47

Введение

По данным различных авторов, послеоперационная лучевая терапия (ПОРТ) у радикально оперированных больных немелкоклеточным раком легкого IIIA стадии (pN₂) не толькократно снижает вероятность локорегионарного рецидива, но и увеличивает 5-летнюю общую выживаемость на 5–22 % [1–3]. Применению ПОРТ, в том числе и в сочетании с химиотерапией, у радикально оперированных больных немелкоклеточным раком легкого pN₂ общепризнано и предусматривается клиническими рекомендациями как в Европе, так и в США [4, 5]. В соответствии с концепцией персонализации лечения, насущной необходимостью является поиск для этой обширной и разнородной группы больных, возможных предикторов эффективности ПОРТ [6]. Этой теме и посвящена данная работа.

Материал и методы

Из базы данных по проводившимся в РНЦРР рандомизированным и нерандомизированным исследованиям по сравнению эффективности различных программ комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) ретроспективно отобрано 243 больных НМРЛ по следующим критериям:

- 1) радикальная (R₀) операция в объеме лоб/билобэктомии, пульмонэктомии;
- 2) морфологически подтвержденные по операционному материалу метастазы в лимфатические узлы средостения уровня N₂;
- 3) морфологический вариант опухоли – плоскоклеточный рак либо аденокарцинома;
- 4) программы лечения – хирургическое ± адъювантная химиотерапия (группа I), комбинированное лечение с ПОРТ в режиме классического фракционирования с РОД = 2 Гр до СОД = 44 Гр, либо с ПОРТ

Таблица 1

Характеристика больных немелкоклеточным раком легкого pN₂ в группах хирургического и комбинированного лечения с ПОРТ**Characteristics of patients with non-small cell lung cancer pN₂ in groups of surgical and combined treatment with postoperative radiotherapy**

		Всего 243 пациента		Хирургия 79 пациентов		Хирургия+ПОРТ 164 пациента		Двухсторонний тест р
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Муж		195	80,2	66	86,1	129	78,7	0,21
Жен		48	19,8	13	13,9	35	21,3	0,56
Возраст (медиана), лет		31–75 лет (58)		31–73 лет (58)		34–75 (59)		
Возраст < 61 лет		135	55,6	49	46,5	86	52,4	0,51
Возраст > 60 лет		108	44,4	30	53,5	78	47,6	0,58
Состояние по шкале ECOG до лечения	1	221	90,9	69	87,3	152	92,7	0,19
	2	22	9,1	10	12,7	12	7,3	0,59
Сроки наблюдения (медиана) лет		0,25–11,3 (1,26)		0,25–7,5 (1,17)		0,25–11,3 (1,38)		
Периферический рак		135	55,6	40	48,5	95	57,9	0,32
Центральный рак		108	44,4	39	51,5	69	42,1	0,36
Плоскоклеточный рак		126	51,9	47	64,4	79	48,2	0,08
Аденокарцинома		117	48,1	32	35,6	85	51,8	0,12
Периферический плоскоклеточный рак		43	17,7	17	22,8 %	26	15,9	0,57
Периферический рак аденокарцинома		92	37,9	23	25,6	69	42,1	0,16
Центральный плоскоклеточный рак		83	34,2	30	41,6	53	32,3	0,40
Центральный рак аденокарцинома		25	10,3	9	11,4	16	9,8	0,89
Опухоль pT ₁		24	9,9	6	7,6	18	11,0	0,81
Опухоль pT _{2a}		76	31,3	20	25,3	56	34,4	0,45
Опухоль pT _{2b}		40		13	16,5	27	16,6	0,99
Опухоль pT ₂		116		33	41,8	83	50,9	0,38
Опухоль pT ₃		77		30	38,0	47	28,7	0,39
Опухоль pT ₄		25		10	12,7	15	9,1	0,77
Пулumonэктомия		153		49	62,0	104	63,4	0,87
Лоб/билобэктомия		90		30	38,0	60	36,6	0,89
Адьювантная химиотерапия		71		21	26,6	50	30,5	0,74

в режиме гипофракционирования с РОД = 3 Гр до СОД = 36–39 Гр, (43,2–46,8 Гр в пересчете по LQ модели, при $\alpha/\beta = 3$) ± адьювантная химиотерапия (группа II).

Таким образом, в группу I (хирургического лечения) отобраны 79 пациентов, в группу II (с ПОРТ) – 164 пациента. Стадирование больных проводилось в соответствии с классификацией TNM VII пересмотра [5] по результатам исследования операционного материала. Методика хирургического вмешательства и ее объем в обеих группах были идентичны, во всех случаях выполнялась ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция. Методика ПОРТ в плане объема облучения также была идентичной и подробно изложена нами ранее [3]. Характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что анализируемые группы не различались статистически значимо по анализируемым параметрам. Адьювантная химиотерапия проведена только 29 % больных, без значимых различий между группами ($p = 0,74$), и в данном исследовании отдельно не оценивалась в связи с малой численностью наблюдений.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13. Достоверность различий по составу групп хирургического и комбинирован-

ного лечения вычислялась с помощью двухстороннего p -теста. Актуаральная общая выживаемость определялась от даты начала лечения до даты смерти от любой причины. Достоверность различий выживаемости больных в сравниваемых группах определялась с использованием лог-ранк-теста. Для многофакторного анализа выживаемости использовалась регрессионная модель Кокса.

Результаты

Общая выживаемость больных НМРЛ pN₂ в группах хирургического лечения и комбинированного лечения с послеоперационной радиотерапией представлена в табл. 2.

По группам в целом, ПОРТ статистически значимо увеличила 5-летнюю ОВ на 19 % (рис. 1). Статистически значимое увеличение ОВ наблюдалось только у мужчин, у больных старше 60 лет, у больных с центральным раком и больных с плоскоклеточным раком (рис. 2). При периферических раках и аденокарциномах (рис. 3), различия в ОВ находились в пределах статистической погрешности. При дальнейшем анализе установлено, что прирост ОВ в группе ПОРТ достигался, главным образом, за счет больных с центральным плоскоклеточным раком (рис. 4). При периферическом плоскоклеточ-

Таблица 2

Общая выживаемость больных НМРЛ pN₂ при хирургическом и комбинированном лечении с ПОРТ
Overall survival of patients with pN₂ NSCLC during surgical and combined treatment with postoperative radiotherapy

	Всего пациентов	Хирургия, %			Хирургия + ПОРТ, %			Log-rank test	p
		n	2 года	5 лет	n	2 года	5 лет		
Все пациенты	243	79	44,8	12,3	164	61,5	31,6	2,9949	0,0028
Мужчины	195	66	42,2	11,8	129	57,1	28,6	2,9127	0,0036
Женщины	48	13	68,2	–	35	74,3	40,3	0,1202	0,9043
Возраст < 61	135	49	44,1	16,3	86	51,0	16,7	1,3646	0,1724
Возраст > 60	108	30	45,1	–	78	74,8	46,2	2,6968	0,007
Периферический рак	135	40	55,6	26,5	95	62,5	25,4	0,9099	0,3629
Центральный рак	108	39	36,3	–	69	59,2	43,7	3,0551	0,0023
Плоскоклеточный рак	126	47	42,3	6,7	79	64,0	43,1	3,4179	0,0006
Аденокарцинома	117	32	44,5	21,8	85	60,0	24,1	0,5739	0,5660
Периферический плоскоклеточный рак	43	17	57,6	12,3	26	59,3	19,7	1,2714	0,2036
Периферический рак аденокарцинома	92	23	54,6	54,6	69	64,6	26,4	0,6670	0,9470
Центральный плоскоклеточный рак	83	30	33,3	–	53	67,3	53,1	3,2239	0,0013
Центральный плоско-клеточный рак T ₁₋₂	35	10	13,6	–	25	73,6	64,5	2,5095	0,0121
Центральный плоско-клеточный рак T ₃₋₄	48	20	41,8	0	28	69,7	45,3	2,0503	0,0403
Центральный рак аденокарцинома	25	9	30,1	–	16	41,5	–	0,1869	0,8517
Опухоль T ₁	24	6	75,2	–	18	78,8	47,4	0,2313	0,8171
Опухоль T ₂	116	33	45,8	15,4	83	61,4	31,1	1,5068	0,1319
Опухоль T ₃	77	30	38,6	–	47	55,7	23,1	2,5944	0,0095
Опухоль T ₃₋₄	102	40	36,4	–	62	57,1	27,9	2,5708	0,0102

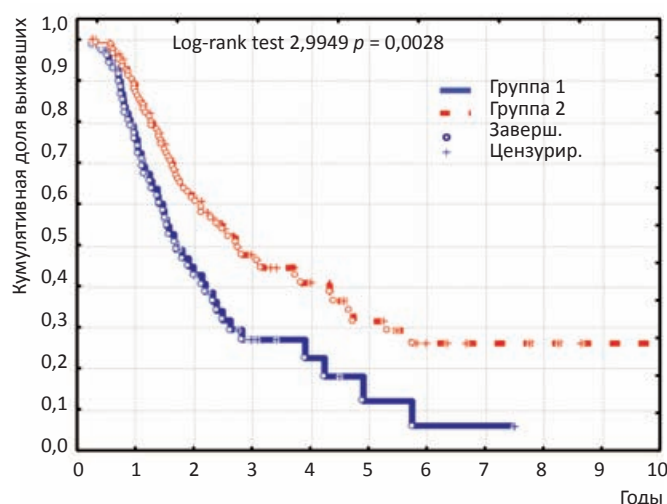


Рис. 1. Общая выживаемость больных НМРЛ pN₂ в целом по группам хирургического (1) и комбинированного лечения с ПОРТ (2)

Fig. 1. The overall survival of patients with NSCLC pN₂ as a whole for the groups of surgical (1) and combined treatment with postoperative radiotherapy (2)

ном раке наблюдался статистически незначимый прирост 5-летней ОВ в пределах 7 %. У больных центральным плоскоклеточным раком статистически значимый прирост 5-летней ОВ наблюдался как в группе опухолей T₁₋₂ (рис. 5), так и в группе опухолей T₃₋₄ (рис. 6), хотя в целом по I и II группам этот эффект на уровне статистической значимости наблюдался только при опухолях T₃ и T₄ и уровне, близком к статистической значимости, при T₂.

При многофакторном регрессионном анализе общей выживаемости всех 243 больных (табл. 3) выявлен только один статистически значимый фактор – ПОРТ (p = 0,00223).

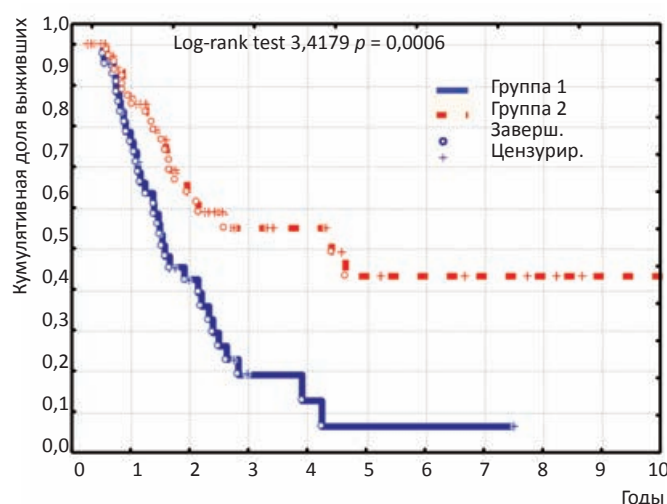


Рис. 2. Общая выживаемость больных плоскоклеточным раком pN₂ в группах хирургического (1) и комбинированного лечения с ПОРТ (2)

Fig. 2. The overall survival of patients with squamous cell carcinoma pN₂ in groups of surgical (1) and combined treatment with postoperative radiotherapy (2)

Обсуждение

Во всех клинических рекомендациях по лечению НМРЛ, принятых наиболее авторитетными профессиональными сообществами (ESMO, ASCO, ASTRO), проведение ПОРТ у радикально оперированных больных обосновывается только наличием регионарных метастазов уровня N₂ [7]. Однако в последние годы опубликовано достаточно много работ, описывающих зависимость эффективности ПОРТ при НМРЛ от различных клинических и морфологических факторов. В частности, в Национальной базе данных по раку США были проанализированы 2115 радикально оперированных пациентов с немелкоклеточным ра-

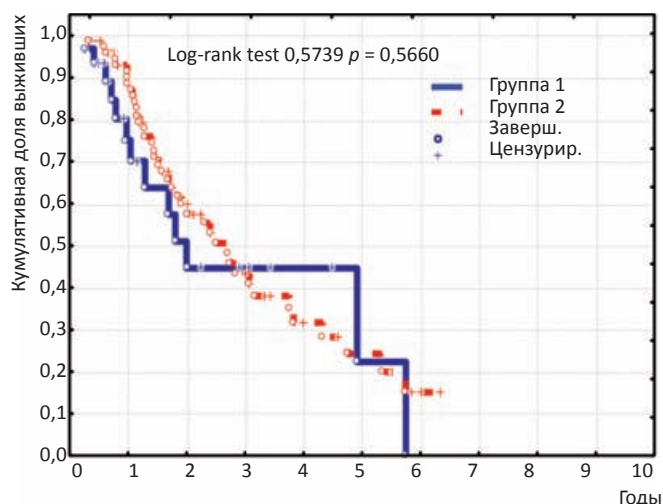


Рис. 3. Общая выживаемость больных аденокарциномой pN₂ в группах хирургического (1) и комбинированного лечения с ПОРТ (2)

Fig. 3. The overall survival of patients with pN₂ adenocarcinoma in groups of surgical (1) and combined treatment with postoperative radiotherapy (2)

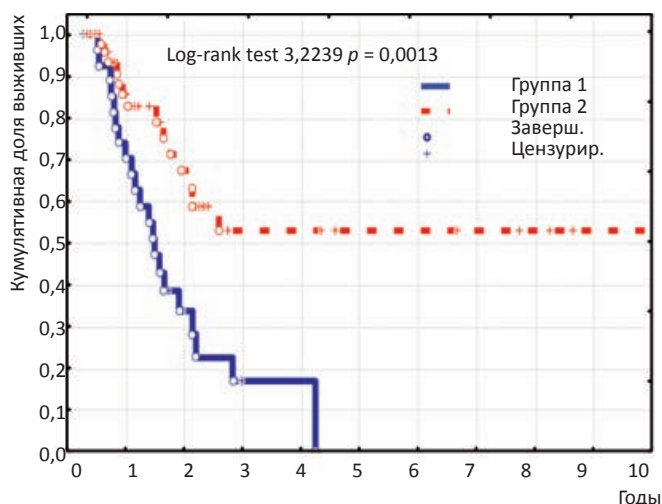


Рис. 4. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pN₂ в группах хирургического (1) и комбинированного лечения с ПОРТ (2)

Fig. 4. The overall survival of patients with central squamous cell carcinoma pN₂ in groups of surgical (1) and combined treatment with postoperative radiotherapy (2)

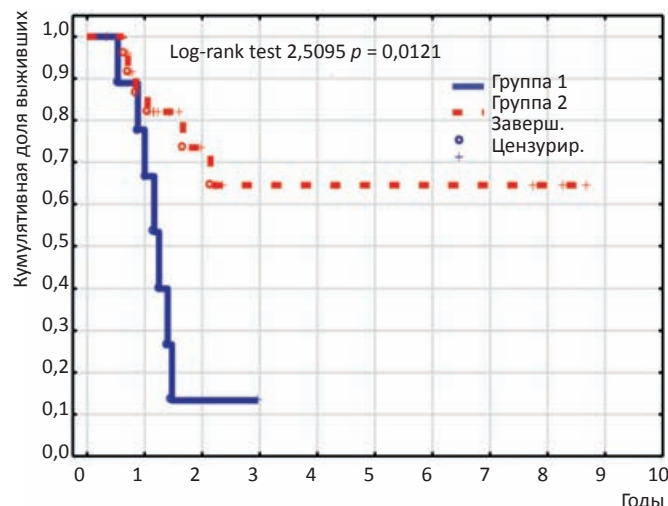


Рис. 5. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pT₁₋₂N₂ в группах хирургического (1) и комбинированного лечения с ПОРТ (2)

Fig. 5. The overall survival of patients with central squamous cell carcinoma pT₁₋₂N₂ in groups of surgical (1) and combined treatment with postoperative radiotherapy (2)

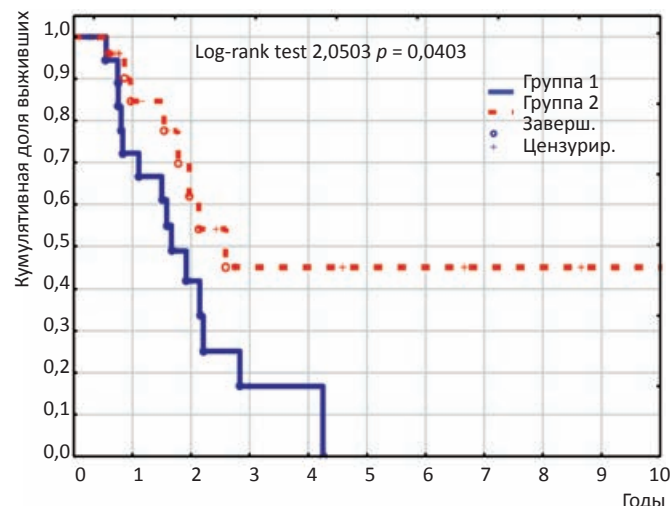


Рис. 6. Общая выживаемость больных центральным плоскоклеточным раком pT₃₋₄N₂ в группах хирургического (1) и комбинированного лечения с ПОРТ (2)

Fig. 6. The overall survival of patients with central squamous cell carcinoma pT₃₋₄N₂ in groups of surgical (1) and combined treatment with postoperative radiotherapy (2)

Таблица 3

Многофакторный анализ общей выживаемости больных НМРЛ pN₂
Multivariate analysis of overall survival of patients with NSCLC pN₂

$\chi^2 = 8,93684$; df = 1; p = 0,00280						
	Beta	Standard – Error	t-value	Exponent – beta	Wald – Statist.	p
ПОРТ	-0,600004	0,196218	-3,05783	0,548810	9,350347	0,00223

ком легкого pN₂, из которых 43,4 % получили ПОРТ. В группе ПОРТ медиана ОВ составила 42 мес против 38 мес в группе без ПОРТ, p = 0,045. При многофакторном анализе такие факторы, как женский пол, молодой возраст, гистология аденокарциномы, меньшая стадия Т, 1–2 пораженных лимфатических узла, были связаны с лучшей ОВ (все p < 0,05) [8].

Отличия данной работы от наших результатов по набору прогностических факторов, в частности, касающиеся аденокарциномы, предположительно связаны с применением в США адъювантной химио- и таргетной терапии наряду с ПОРТ у всех больных НМРЛ с N₂. В работе других авторов на материале 221 больного НМРЛ IIIA–N₂ стадии было показано,

что предикторами эффективности ПОРТ являются: индекс курения 400, предоперационный N_2 , pT_{3-4} , плоскоклеточный рак, более 4 пораженных лимфатических узлов. Авторы настоятельно рекомендуют ПОРТ только у больных с тремя и более признаками, что позволяет получить максимальный прирост 3-летней ОВ – 33 % [9].

В нашей работе выявлены существенные различия в отдаленных результатах ПОРТ при двух различных морфологических типах рака легкого. При плоскоклеточном раке получен статистически значимый абсолютный прирост 5-летней ОВ на 35 %, в то время как при аденокарциноме влияния ПОРТ на ОВ не зарегистрировано. Наиболее демонстративен эффект ПОРТ при центральном плоскоклеточном раке – 5-летняя ОВ у 53 % и 0 % соответственно во II и I группах. Наиболее вероятной причиной этого является различие в путях первоначального распространения первичной опухоли при плоскоклеточном раке (первоочередное регионарное и лишь последующее отдаленное метастазирование) и аденокарциноме легкого (преимущественно раннее отдаленное метастазирование) [10]. Статистически значимое увеличение ОВ у мужчин, у больных старше 60 лет и при центральном раке легкого, полученное в данной работе, по нашему мнению, патогенетически связано с преимущественным возникновением плоско-

клеточного рака легкого центральной локализации у пожилых длительно курящих мужчин.

Лечебный эффект ПОРТ при плоскоклеточном раке особенно важен, ввиду ограниченной возможности лечения его рецидивов, по сравнению с рецидивами аденокарциномы, для лечения которых возможно применение пеметрекседа и таргетной терапии [11].

Выводы

1. У больных аденокарциномой легкого pN_2 , радикально оперированных (R_0) в объеме лоб/билобэктомии, пульмонэктомии с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, ПОРТ не увеличивает общую выживаемость.

2. При центральном плоскоклеточном раке T_{1-4} ПОРТ статистически значимо увеличивает общую выживаемость и показана всем радикально оперированным больным, независимо от классификации первичной опухоли (T_{1-4}).

3. При периферическом плоскоклеточном раке pN_2 применение ПОРТ может обсуждаться у больных с индивидуально оцениваемым высоким риском локорегионарного рецидива.

4. Возраст старше 60 лет не является противопоказанием для комбинированного лечения с ПОРТ, в пределах использованных в данном исследовании объемов облучения и суммарных очаговых доз.

The Overall Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Group pN_2 after Radical Surgery and Postoperative Radiotherapy

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

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

ABSTRACT

Purpose: Comparative analysis of the overall survival (OS) in different subgroups of the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with affected mediastinal lymph nodes (pN_2) after surgical and combined treatment using postoperative radiotherapy (PORT).

Material and methods: A comparative assessment of the overall survival of 243 patients with NSCLC stages IIIA, IIIB ($pT_{1-4}N_2M_0$) was carried out: the I group – 79 patients after radical (R_0) surgical treatment (lobe/bilobectomy, pulmonectomy with ipsilateral mediastinal lymph node dissection) and the second group – 164 patients after the combined modality therapy with the same volume of surgery and postoperative radiotherapy in the mode of hypofractionation (daily dose 3 Gy, 5 times a week, TD = 36–39 Gy (EQD₂ = 43.2–46.8 Gy, α/β = 3) or classical fractionation (2 Gy, 5 times a week, TD = 44 Gy). We analyzed subgroups of men and women, patients younger than 60 years and older, with central and peripheral cancer, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, with different gradation of tumors according to the criterion T (pT_{1-4}).

Results: In the compared groups, 2-year and 5-year OS was significantly higher in the PORT group (62.4 and 31.6 vs 44.8 % and 12.3 %, p = 0.0028), at the expense of male patients (62.4 and 31.6 % vs 44.8 and 12.3 %, p = 0.0028), patients with central cancer (59.2 and 43.7 % vs 36.3 % and n/a, p = 0.0023), patients with squamous cell carcinoma (64.0 % and 43.1 % vs 42.3 % and 6.7 %, p = 0.0006), patients older than 60 years (74.8 and 46.2 % vs 45.1 % and n/a, p = 0.007). A more detailed analysis revealed that PORT significantly increased 2- and 5-year OS in the central squamous cell carcinoma of the lung (67.3 and 53.0 % vs. 33.3 and 0 %, respectively, p = 0.0013), and in pT_{3-4} tumors (2-year OS 57.1 vs. 36.4 %, respectively, p = 0.0102). There was only a tendency of increasing OS after the PORT in T_2 tumors (5-year OS 31.1 vs 15.4 %, respectively, p = 0.1319). In T_1 tumors, no differences in OS were found, possibly due to the small number of cases (27). In peripheral squamous cell carcinoma there was a statistically insignificant increasing of 5-year OS – 7 %. There was no significant differences in OS survival were obtained in central and peripheral lung adenocarcinoma between the I and II groups.

Conclusion: In the patients with non-small cell lung cancer pN₂, radically operated (R₀) in the volume of lobe/bilobectomy, pneumonectomy with ipsilateral mediastinal lymph node dissection, PORT can be recommended for central squamous cell carcinoma pT₁₋₄. In the patients with peripheral squamous cell carcinoma, PORT can be discussed for the patients with individually assessed high risk of the locoregional relapse. PORT, within the scope of irradiation and total doses used in this study, has no age restrictions. The feasibility of PORT for radically operated patients with pN₂ lung adenocarcinoma requires further study.

Key words: non-small cell lung cancer, surgical treatment, postoperative radiation therapy, overall survival

For citation: Sotnikov VM, Panshin GA, Solodkiy VA, Chkhikvadze VD, Kharchenko VP, Nudnov NV, Trotsenko SD, Vasilev VN, Smyslov AY, Morgunov AA. The Overall Survival of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Group pN₂ after Radical Surgery and Postoperative Radiotherapy. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):42-47. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-42-47

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Feng W, Zhang Q, Fu X-L, et al. The emerging outcome of postoperative radiotherapy for stage IIIA(N₂) non-small cell lung cancer patients: based on the three-dimensional conformal radiotherapy technique and institutional standard clinical target volume. BMC Cancer. 2015;15:348-57. DOI: 10.1186/s12885-015-1326-6.
2. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, et al. Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base. J Clin Oncol. 2015;33(8):870-6.
3. Троценко СД, Солодкий ВА, Сотников ВМ, и др. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования. Общая и болезнь-специфичная выживаемость. Вопросы онкологии. 2015(1):71-6. [Trotsenko SD, Solodkiy VA, Sotnikov VM, et al. The results of surgical and combined treatment for non-small cell lung cancer with postoperative radiotherapy in the mode of hypofractionating. Overall and disease-specific survival. Problems in Oncology. 2015(1):71-6. (In Russ.)].
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28 (Suppl. 4): iv1-iv21.
5. Bezjak A, Temin S, Franklin G, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2015;33(18):2100-5. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.2360.
6. Billiet C, Dirix P, Meijnders P, Ruyscher DD, et al. Prognostic Models for Patient Selection in Postoperative Radiotherapy: Ready for Use? J Thorac Oncol. 2018;13(12):1809-11.
7. Gomez JA, Gonzalez F, Counago et al. Evidence-based recommendations of postoperative radiotherapy in lung cancer from Oncologic Group for the Study of Lung Cancer (Spanish Radiation Oncology Society. Clin Transl Oncol. 2016;18:331-41. DOI: 10.1007/s12094-015-1374-z.
8. Mikell JL, Gillespie TW, Hall WA, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) is associated with better survival in non-small cell lung cancer with involved N2 lymph nodes. J Thorac Oncol. 2015;10(3):462-71.
9. Hui Z, Dai H, Liang J, et al. Selection of Proper Candidates with Resected IIIA-N₂ Non-small Cell Lung Cancer for Postoperative Radiotherapy: A New Prediction Model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(1). Suppl. A. 1015.
10. Cox JD, Scott CB, Byhardt RW, et al. Addition of chemotherapy to radiation therapy alters failure patterns by cell type within non-small cell carcinoma of lung (NSCLC): analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(3):505-9.
11. Yano T, Okamoto T, Fukuyama S, Maehara Y. Therapeutic strategy for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer. World J Clin Oncol. 2014;5(5):1048-54.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 21.05.2019. **Принята к публикации:** 11.12.2019.
Article received: 21.05.2019. **Accepted for publication:** 11.12.2019.

Н.С. Воротынцева, В.В. Орлова

**ЛУЧЕВОЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБЩУЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ГИПОТЕРМИЮ**

Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск.
Контактное лицо: Орлова Вероника Викторовна orlova.v.v.88@mail.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение состояния внутренних органов новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию и подвергшихся общей терапевтической гипотермии (ОТГ).

Материал и методы: Под наблюдением находились 80 доношенных детей с тяжелой степенью перинатальной асфиксии, рожденных с января 2014 по май 2019 г. в Курске. В первые 6 ч жизни 52 пациентам была начата ОТГ – первая группа наблюдений, 28 новорожденным гипотермия не выполнялась – вторая группа (контрольная). Всем детям проводилось динамическое комплексное лучевое обследование, включавшее в себя УЗИ головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиографию с доплерометрией и рентгенографию органов грудной клетки (ОГК).

Результаты и обсуждение: В обеих группах наблюдений были выявлены лучевые симптомы поражения печени и желчного пузыря: однородное повышение эхогенности печеночной паренхимы (98,1 % случаев в группе 1 и 100 % случаев в группе 2, $p > 0,05$), визуальное «обеднение» сосудистого рисунка (98,1 % в группе 1 и 100 % в группе 2, $p > 0,05$), гепатомегалия (19,2 % в группе 1 и 21,4 % в группе 2, $p > 0,05$), утолщение стенок желчного пузыря, рыхлый осадок или взвесь в его просвете (7,7 % в группе 1 и 10,7 % в группе 2, $p > 0,05$). У всех 80 обследованных пациентов наблюдалось двустороннее повышение эхогенности паренхимы почек с визуальным обеднением внутриорганного кровотока и нарушением кортикомедулярной дифференцировки. Описанные изменения внутренних органов были обратимы и обусловлены, по нашему мнению, преимущественно воздействием асфиксии.

По результатам рентгенографии ОГК было установлено, что у пациентов, перенесших ОТГ, в первые 14 сут жизни достоверно чаще развивался синдром дыхательной недостаточности, вызванный преимущественно отечно-геморрагическими изменениями в легких. В первой группе данная патология выявлена в 76,9 % наблюдений, а во второй группе – в 42,8 % случаев ($p < 0,05$). Это указывает на негативное воздействие ОТГ на дыхательную систему новорожденных с тяжелой формой перинатальной асфиксии.

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

Для цитирования: Воротынцева Н.С., Орлова В.В. Лучевой мониторинг состояния внутренних органов новорожденных, перенесших общую терапевтическую гипотермию. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):48–53.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-48-53

Введение

Несмотря на значительный прогресс в охране материнства и детства, тяжелая перинатальная асфиксия доношенных детей остается по-прежнему одной из актуальных проблем неонатологии. Частота данной патологии в мире составляет от 0,37 до 3 случаев на 1 тыс. новорожденных. При отсутствии своевременной эффективной терапии до 15 % таких пациентов умирают в первые недели жизни, а 80 % выживших имеют неврологические последствия [1–3]. Однако проблема перинатальной асфиксии выходит за рамки только неврологической. Центральная нервная система наиболее чувствительна к недостатку кислорода, но гипоксия воздействует на все системы и органы ребенка. В литературе описано ее влияние на почки, легкие, миокард, надпочечники. Полиорганность поражений ухудшает состояние пациентов, прогноз их состояния и требует постоянного мониторинга работы органов-мишеней [4].

В настоящее время наилучший нейропротективный результат у детей, рожденных в условиях асфиксии, показывает проведение общей терапевтической гипотермии (ОТГ) в комплексе со стандартным консервативным лечением тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии [5, 6]. Однако данная процедура имеет ряд побочных эффектов, таких как гипокоагуляция, сердечная аритмия, снижение иммунитета и другие проявления полиорганной патологии [7–9]. Следовательно, клиницисту бывает сложно решить, являются ли осложнения неонатального пе-

риода у детей с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией результатом воздействия тяжелой асфиксии или нежелательным эффектом ОТГ.

В литературе имеются единичные сведения об ультразвуковой картине головного мозга детей с тяжелой перинатальной асфиксией, подвергшихся ОТГ, но практически отсутствуют систематизированные данные о лучевой картине других паренхиматозных органов и о динамическом контроле за состоянием внутренних органов-мишеней (сердца, легких, печени, желчного пузыря, селезенки, почек, надпочечников).

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение состояния внутренних органов новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию и подвергшихся ОТГ.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 80 детей с перинатальной асфиксией тяжелой степени, рожденных с января 2014 г. по март 2019 г. в Курском областном перинатальном центре и Курском городском клиническом родильном доме. Срок гестации пациентов составлял от 35 до 41 нед. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни не превышала 6 баллов. В первые 6 ч жизни детям проводилась стандартная клиничко-лабораторная оценка показателей жизнедеятельности, по результатам которой определялась необходимость и возможность ОТГ.

В зависимости от проводимых лечебных мероприятий все пациенты были разделены на 2 группы.

Группа 1 включила в себя 52 человека, которым в первые 6 ч жизни была начата ОТГ сроком на 72 ч. Среди них было 32 (61,5 %) мальчика и 20 (38,5 %) девочек. Диагноз внутриутробного инфицирования неуточненной этиологии был поставлен 24 (46,2 %) пациентам, имевшим при рождении биохимические маркеры воспаления в пуповинной крови – повышение количества острофазовых белков и лейкоцитоз в общем анализе крови выше $21 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерными лейкоцитами более 11 %. Однако результаты бактериологических посевов околоплодных вод, пуповинной крови и мазков из наружного слухового прохода и интубационной трубки у всех пациентов были сомнительны.

В группу 2 (контрольная группа) вошли 28 детей, которым гипотермия была показана, но не выполнялась по объективным причинам, среди них было 15 (53,6 %) мальчиков и 13 (46,4 %) девочек. Диагноз внутриутробного инфицирования неуточненной этиологии имели 12 (42,9 %) новорожденных. Противопоказаниями для выполнения ОТГ у пациентов данной группы были некупируемые кровотечения, тяжелые жизнеугрожающие пороки развития, а также невозможность в течение первых 6 ч жизни транспортировать детей из другого родильного дома в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) перинатального центра, где проводилась процедура гипотермии.

ОТГ проводилась при помощи аппарата Allon 2001 (Израиль) на основании протоколов терапевтической гипотермии у новорожденных детей [1, 8]. В данные протоколы нами были внесены коррективы, касающиеся сроков и объема лучевого обследования пациентов, с целью объективной оценки состояния организма новорожденного, перенесшего ОТГ.

Комплексное лучевое обследование включало в себя УЗИ головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиографию с доплеровским исследованием кровотока в камерах сердца и магистральных сосудах, рентгенографию органов грудной клетки (ОГК) в прямой проекции. Боковая рентгенограмма новорожденным детям практически никогда не выполняется, поскольку тень средостения, включающая, помимо сердечно-сосудистой тени, и тень вилочковой железы, занимает более 60 % объема грудной клетки и не позволяет на боковой рентгенограмме достоверно оценить состояние легочной ткани. Первичное лучевое обследование в полном объеме проводилось в 1-е сут жизни новорожденных, в дальнейшем весь УЗ-комплекс повторялся на 3–5-е, 7–10-е, 14–16-е и 21–28-е сут жизни ребенка. Кратность рентгенологических исследований ввиду, хотя и небольшой, но неизбежной лучевой нагрузки определялась в индивидуальном порядке на основе клинических показаний.

В работе была использована ультразвуковая аппаратура Toshiba Xario SSA-660A (Япония) и Toshiba Viamo SSA-640A (Япония) с конвексным (7 МГц), секторным фазированным (7 МГц) и линейным (7,5 МГц) датчиками. Всего было выполнено 315 УЗИ внутренних органов, 308 эхокардиографий с доплерометрией по стандартным методикам. Рентгеновское исследова-

ние 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 337 рентгенографий ОГК в прямой проекции.

Для статистической обработки результатов использовался точный критерий Фишера, рассчитанный с помощью программы MS EXCEL 2010.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов УЗИ внутренних органов с момента первичного обследования у 51 (98,1 %) пациента первой и 28 (100 %) детей из второй группы мы наблюдали ряд эхо-симптомов изменения печени и желчного пузыря: однородное повышение эхогенности печеночной паренхимы по сравнению с селезенкой – 51 (98,1 %) случай в группе 1 и 28 (100 %) случаев в группе 2 ($p > 0,05$); визуальное «обеднение» сосудистого рисунка 51 (98,1 %) случай в группе 1 и 28 (100 %) случаев в группе 2 ($p > 0,05$); умеренную гепатомегалию с увеличением косо-вертикального размера правой доли печени до 75 мм у 10 (19,2 %) новорожденных первой и у 6 (21,4 %) детей второй группы ($p > 0,05$), утолщение стенок желчного пузыря до 3 мм, рыхлый осадок или взвесь в его просвете в 4 (7,7 %) случаях в группе 1 и в 3 (10,7 %) случаях во второй группе наблюдений ($p > 0,05$). У одного (1,9 %) ребенка, подвергшегося ОТГ, были обнаружены УЗ-симптомы врожденного гепатита: гепатоспленомегалия, перипузырный отек, выраженное утолщение стенок желчного пузыря, наличие осадка и взвеси в его просвете. Описанные изменения сохранялись у детей до 7–14 сут жизни. На 21-е сут у 79 пациентов из обеих групп эхо-признаки структурных изменений печени и желчного пузыря выявлены не были. У ребенка, страдавшего врожденным гепатитом, к концу неонатального периода на фоне терапии наблюдалась положительная динамика в виде нормализации размеров правой доли печени, уменьшения селезенки, уменьшения отечных и воспалительных изменений желчного пузыря.

У 80 (100 %) обследованных пациентов наблюдалось двустороннее повышение эхогенности паренхимы почек с нарушением кортикомедуллярной дифференцировки и обеднением внутриорганного кровотока. К 14-м сут у всех новорожденных эхографическая картина почек нормализовалась. Наши исследования показали, что изменения паренхиматозных органов живота были обратимы, Ю и различия в их частоте у новорожденных, получавших и не получавших ОТГ, были статистически недостоверны. Поскольку описанные изменения имели место в обеих группах обследованных новорожденных, они трактовались нами в качестве реакции паренхиматозных органов на перенесенную асфиксию и реанимационные пособия. Для обозначения указанных симптомов в заключении протокола УЗИ мы использовали термин «реактивные изменения печени и почек».

У 2 (3,9 %) пациентов из первой и у 1 (3,6 %) ребёнка из второй группы в первые 3 сут жизни развились односторонние кровоизлияния в надпочечники, выяв-

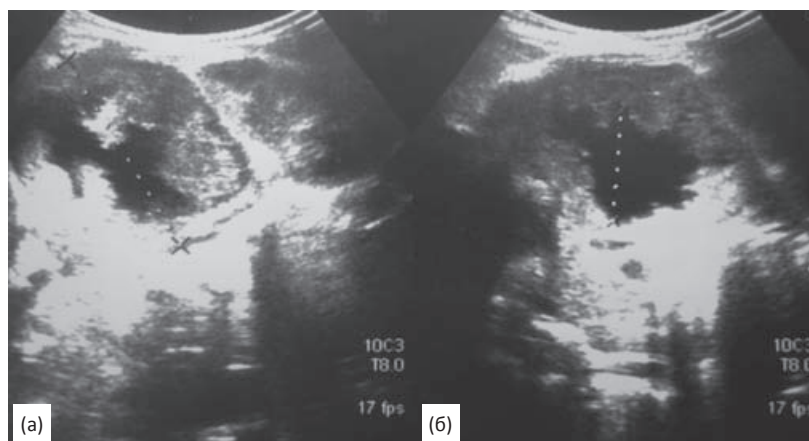


Рис. 1. Ребенок после ОТГ, 21-е сут жизни. Эхограмма правого надпочечника. При продольном (а) и поперечном (б) сканировании в области правого надпочечника визуализируется солидное гетерогенное образование средней эхогенности с кистозным компонентом – гематома в стадии лизиса
Fig. 1. The child after OTG, the 21st day of life. Echogram of the right adrenal gland. With longitudinal (a) and transverse (b) scanning in the region of the right adrenal gland, a solid heterogeneous formation of medium echogenicity with a cystic component is visualized – a hematoma in the stage of lysis

ленные при УЗИ как солидные гетерогенные образования средней эхогенности без кровотока. В дальнейшем до выписки пациентов из стационара на 28-е сут мы наблюдали постепенный лизис гематом (рис. 1а, б). В коагулограммах этих трех пациентов отклонений не было выявлено.

Лабораторно подтвержденная гипокоагуляционная фаза ДВС-синдрома с клиникой желудочного и легочного кровотечений была диагностирована у 3 (5,8 %) новорожденных на фоне ОТГ и у 1 (3,6 %) пациента из контрольной группы на 3–5-е сут жизни. Суммируя все случаи кровоизлияний, выявленные клиническими, лабораторными и лучевыми методами, мы заключаем, что частота данной патологии сопоставима в группе исследования и контроля: 9,7 % и 7,2 % соответственно ($p > 0,05$).

В позднем неонатальном периоде после 14-х сут при УЗИ мы наблюдали тромбозы долевых ветвей воротной вены с частичной или полной окклюзией сосудов и развитием коллатерального кровотока у 8 (15,4 %) пациентов из группы 1 и у 5 (17,9 %) пациентов из группы 2 ($p > 0,05$). По нашему мнению, тромбозы являются осложнением катетеризации пупочной вены на фоне постгипоксических сдвигов в системе гемостаза в сторону прокоагулянтов, что соответствует выводам И.И. Шахматова и соавт. [10].

Полученные в ходе данного исследования результаты сопоставимы с данными A.D. Edwards et al об отсутствии влияния ОТГ на частоту развития постгипоксических геморрагий и тромбозов [5]. Тем не менее, наши результаты указывают на необходимость выполнения УЗИ паренхиматозных органов живота до начала ОТГ (первые 6 ч жизни), после согревания младенца (3-и сут), на 7-е сут жизни, в дальнейшем – каждые 7 сут стационарного лечения для исключения поздних геморрагических паренхиматозных и тромботических сосудистых изменений, которые могут возникать в любой момент неонатального периода у детей, перенесших тяжелую асфиксию.

При эхокардиографии у детей первой группы нами не было выявлено никаких специфических изменений на фоне ОТГ. У 79 пациентов обеих групп до 3-х сут жизни функционировал артериальный проток. До момента выписки у 76 (95 %) детей сохранялись ультразвуковые признаки персистирующего фетального кровообращения: открытое овальное окно размерами от

1 до 3 мм, не влиявшее на гемодинамику – у 50 (96,2 %) детей из первой группы и у 26 (92,9 %) из второй группы, $p > 0,05$), при этом среди пациентов второй группы был один (3,6 %) новорожденный, имевший врожденный порок сердца – полную форму транспозиции магистральных сосудов.

Таким образом, мы считаем, что эхокардиографию с доплерометрией необходимо проводить в первые часы жизни новорожденных до начала процедуры терапевтической гипотермии с целью исключения тяжелых врожденных пороков сердца, являющихся противопоказанием для ОТГ. Далее эхокардиографию следует выполнять на 3-и сут жизни пациентов – для контроля состояния артериального протока. После закрытия артериального протока и при отсутствии других структурных изменений в сердце и клинических признаков возникшей сердечно-сосудистой патологии, наличие открытого овального окна небольших размеров (до 5 мм) не требует контрольной эхокардиографии на стационарном этапе лечения ребенка.

Исходная рентгенологическая картина ОГК новорожденных первой и второй групп, полученная при первичном обследовании, отражена на рис. 2 и 3. Следует отметить, что у детей первой и второй групп врожденная пневмония сочеталась в 100 % случаев с отдельными формами пневмопатий, а также наблюдались различные комбинации невоспалительных поражений легких, чем и обусловлена разница количества пациентов и рентгенологических заключений. Наиболее частой патологией ОГК в обеих группах в первые сут жизни были различные формы пневмопатий, выявленные у 35 (67,3 %) пациентов из группы 1 и у 17 (60,7 %) детей из группы 2. В структуре пневмопатий преобладал отечно-геморрагический компонент (35,3 % случаев в группе 1 и 23,8 % случаев в группе 2). Дистелектазы составили 28,2 % и 14,3 % рентгенологических заключений в группах 1 и 2 соответственно.

Второй по частоте респираторной патологией стала полисегментарная пневмония, диагностированная у 14 (26,9 %) новорожденных первой группы, что составило 16,5 % рентгенологических заключений (рис. 2), и у 12 пациентов (42,9 %) из второй группы, составив 28,5 % заключений (рис. 3). У 12 (23,1 %) детей, подвергшихся ОТГ, и у 11 (39,3 %), не получавших данную терапию, пневмония была расценена как внутриутробная. Основным критерием для вынесения данного

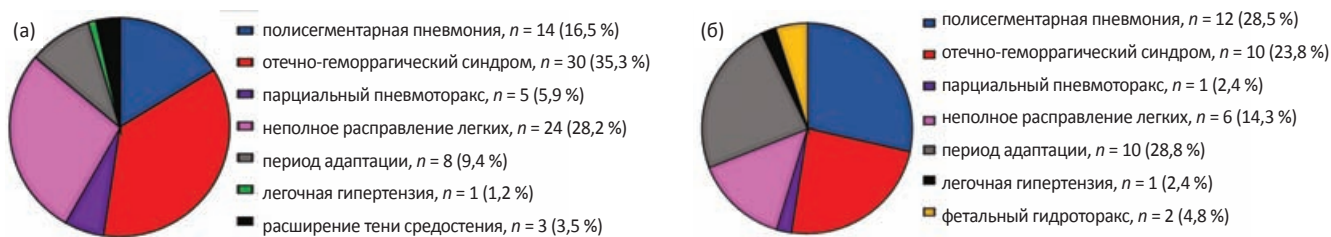


Рис. 2. Результаты первичного рентгенологического обследования органов грудной клетки, выполненного в 1-е сутки жизни, у 52 новорожденных детей первой группы, $n_1 = 85$ (а), и у 28 новорожденных детей второй группы, $n_2 = 42$ (б), где n_1, n_2 – число рентгенологических заключений

Fig. 2. The results of the initial x-ray examination of the chest organs, performed on the 1st day of life, in 52 newborns of the first group, $n_1 = 85$ (a), and in 28 newborns of the second group, $n_2 = 42$ (b), where n_1, n_2 is the number of radiological findings

заключения в 1-е сут жизни в соответствии с национальным руководством по неонатологии под редакцией Н.Н. Володина было обнаружение очаговых и/или инфильтративных теней в легочных полях на рентгенограммах ОГК, выполненных в прямой проекции, а в качестве дополнительных диагностических критериев учитывался лейкоцитоз в общем анализе крови выше $21 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерными лейкоцитами более 11 % и повышение уровня острофазовых белков [11].

Еще у двух (3,8 %) пациентов из группы 1 и одного из группы 2 (3,6 %) инфильтративные тени в легочных полях были выявлены на фоне анамнестических данных о массивной аспирации околоплодных вод.

Последующие рентгенологические обследования ОГК новорожденных проводились строго по клиническим показаниям. Показанием для рентгенографии ОГК у всех детей, включенных в наблюдение, был синдром дыхательной недостаточности, неоднократно повторявшийся на протяжении неонатального периода у 45 (86,5 %) новорожденных первой группы и у 24 (85,8 %) из второй группы ($p > 0,05$). Анализируя в динамике снимки пациентов, мы пришли к выводу, что наиболее частой патологией легких у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию, были отечно-геморрагические изменения в легких (рис. 3а, б). В первые 14 сут жизни их частота составляла 76,9 %

у детей первой группы и 42,8 % контрольной группы ($p < 0,05$). Во второй половине неонатального периода частота данной патологии постепенно уменьшалась, составив к 21–28-м сут жизни у пациентов, подвергшихся ОТГ, – 25,0 %, у новорожденных контрольной группы – 21,4 % ($p > 0,05$). Полученные нами результаты косвенно сопоставимы с экспериментальными данными К.М. Хамчиева и др. о влиянии гипотермии и длительной иммобилизации на сосуды микроциркуляторного русла легких с развитием признаков венозного застоя и отека интерстиция, то есть с формированием отечно-геморрагического синдрома [12]. Частота гиповентиляционных расстройств у пациентов обеих групп на протяжении всего неонатального периода была сопоставима и достигала 21,2 % случаев в группе 1 и 17,9 % в группе 2 ($p > 0,05$).

Данные о распространенности постнатальных пневмоний по результатам рентгенографии ОГК у детей, рожденных в условиях тяжелой асфиксии, представлены на рис. 5. Пик развития данной патологии у новорожденных обеих групп наблюдался в раннем неонатальном периоде. После 7-х сут происходило постепенное снижение количества новых случаев нозокомиальной пневмонии, что вполне закономерно и объяснимо постепенной адаптацией организма новорожденных к новым условиям существования. При

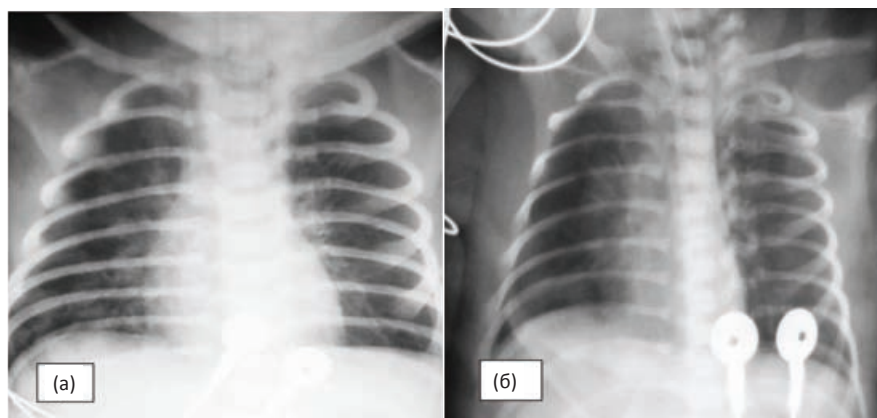


Рис. 3. Обзорные рентгенограммы органов грудной клетки в прямой проекции. Синдром дыхательной недостаточности, вызванный преимущественно отечно-геморрагическими изменениями в легких. Интерстициальный и альвеолярный отек. Прозрачность легочных полей диффузно неоднородно снижена. Справа над диафрагмой определяются единичные округлые тени низкой плотности с нечеткими ровными контурами. Легочный рисунок усилен, деформирован, тени корней легких расширены – «крылья бабочки».

(а) ребенок после ОТГ, 4-е сут жизни; (б) другой ребенок во время ОТГ, 2-е сут жизни. Установка пациента с поворотом вправо. Некорректное положение интубационной трубки на уровне С7

Fig. 3. Survey radiographs of the chest in a direct projection. Respiratory failure syndrome, caused mainly by edematous hemorrhagic changes in the lungs. Interstitial and alveolar edema. The transparency of the pulmonary fields is diffusely heterogeneous reduced. To the right above the diaphragm single rounded shadows of low density with fuzzy even contours are determined. The pulmonary pattern is strengthened, deformed, the shadows of the roots of the lungs are expanded – “butterfly wings”. (a) child after OTG, 4th day of life; (b) another child during OTG, 2nd day of life. Installation of the patient with a turn to the right. Incorrect position of the endotracheal tube at level C7

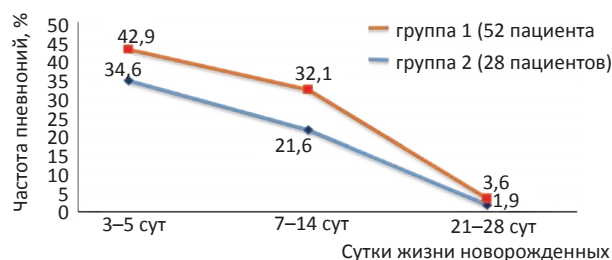


Рис. 4. Частота развития постнатальных пневмоний у новорожденных первой и второй групп

Fig. 4. The incidence of postnatal pneumonia in newborns of the first and second groups

увеличении количества обследованных детей группы контроля (на 32,2 % по сравнению с исследованиями, проведенным в 2018 г.) мы не получили подтверждения выдвинутой нами ранее гипотезе о более высокой заболеваемости постнатальной пневмонией среди пациентов, перенесших ОТГ [13]. Напротив, частота воспалительных заболеваний легочной ткани оказалась несколько ниже у детей первой группы исследования по сравнению с контрольной группой: 34,6 % и 42,9 % соответственно, но разница между ними не может быть признана достоверной ($p > 0,05$). Полученные результаты сопоставимы с эпидемиологическими показателями у новорожденных ОРИТН, находившихся на искусственной вентиляции легких, – по данным З.В. Сиротиной, частота нозокомиальных пневмоний у таких пациентов доходит до 40 % [14].

Таким образом, проведение ОТГ не провоцирует развитие постнатальной пневмонии у детей, не имеющих лабораторно подтвержденного внутриутробного инфицирования.

На основании полученных нами данных мы рекомендуем следующую схему лучевого обследования внутренних органов новорожденных, нуждающихся в проведении ОТГ:

- Первичное обследование производится в первые 6 ч жизни ребёнка до начала ОТГ с целью выявления возможных противопоказаний для гипотермии, таких как кровотечения и тяжелые пороки развития, а также с целью получения исходной лучевой картины – «отправной точки» для последующей оценки

динамики. Данный этап включает УЗИ головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиографию с доплерометрией кровотока в магистральных сосудах и камерах сердца, рентгенографию ОГК.

- Второе обследование проводится после согревания младенца (3-и сут жизни) с целью выявления последствий асфиксии и возможных осложнений гипотермии – отечно-геморрагического синдрома в легких. Этап включает весь ранее названный комплекс УЗИ. Рентгенография ОГК производится при наличии респираторного дистресс-синдрома.
- В дальнейшем УЗИ головного мозга и органов брюшной полости и забрюшинного пространства повторяются на 7-е сут жизни и далее каждые 7 сут стационарного лечения. Эхокардиография и рентгенография ОГК проводятся при наличии клинически признаков нарушений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Выводы

1. На фоне ОТГ в первые 14 сут жизни достоверно чаще по сравнению с группой контроля развивался синдром дыхательной недостаточности, вызванный преимущественно отечно-геморрагическим изменением в легких.

2. В ходе исследования нам не удалось установить статистически достоверную связь между выявленными нами лучевыми симптомами поражения паренхиматозных органов живота у детей и проведением ОТГ. Описанные изменения, вероятно, обусловлены полиорганым воздействием перенесенной перинатальной асфиксии и реанимационными мероприятиями.

3. Лучевой мониторинг состояния внутренних органов новорожденных, перенесших ОТГ, включающий УЗИ головного мозга, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эхокардиографию с доплерометрией кровотока в магистральных сосудах и камерах сердца, рентгенографию ОГК, является залогом ранней диагностики тяжелых патологических состояний неонатального периода до их клинического проявления.

Radiation Monitoring of the State of the Internal Organs in Newborns with General Therapeutic Hypothermia

N.S. Vorotyntseva, V.V. Orlova

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

ABSTRACT

Purpose: Learning the state of the internal organs in newborns with severe perinatal asphyxia after general therapeutic hypothermia.

Material and methods: 80 newborns with severe perinatal asphyxia born from January 2014 to May 2019 in Kursk were under observation. In the first 6 hours of life, 52 patients were started with general therapeutic hypothermia (1st observation group), 28 newborns did not perform hypothermia (2nd control group). All children underwent a dynamic complex radiological examination, included ultrasound of the brain, abdominal organs and retroperitoneal space, echocardiography with Doppler, chest X-rays.

Results and discussion: In both groups of observations, radiation symptoms of liver and gallbladder changes were identified: a uniform increase in the echogenicity of the hepatic parenchyma (98.1 % of cases in group 1 and 100 % of cases in group 2, $p > 0.05$), visual “impoverishment” of the vascular pattern (98.1 % and 100 %, $p > 0.05$), hepatomegaly (19.2 % and 21.4 %, $p > 0.05$), thickening of the gallbladder walls, loose sediment or suspension in its lumen (7.7 % and 10.7 %, $p > 0.05$). All 80 examined patients showed

a bilateral increase in echogenicity of the renal parenchyma with visual impoverishment of intraorgan blood flow and impaired corticomedullary differentiation. The described internal organs changes were reversible and due, in our opinion, mainly to the effect of asphyxiation and resuscitation measures.

According to the results of chest X-ray, we did not reveal the effect of therapeutic hypothermia on the incidence of hospital pneumonia: it was found in 34.6 % newborns from the 1st group and in 42.9 % – from the 2nd one ($p > 0.05$). However, in the first 14 days of life the respiratory failure caused by edematous and hemorrhagic changes in patient's lungs was detected more often in patients from observation group than in patients from control group: respectively 76.9 % and 42.8 % of cases ($p < 0.05$). This indicates a negative effect of general therapeutic hypothermia on the respiratory system of newborns with severe perinatal asphyxia.

Key words: newborns, severe perinatal asphyxia, general therapeutic hypothermia, radiation examination

For citation: Vorotyntseva NS, Orlova VV. Radiation Monitoring of the State of the Internal Organs in Newborns with General Therapeutic Hypothermia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):48-53. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-48-53

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Буров АА, Горев ВВ, Горелик КД, и др. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей. Клинические рекомендации. Февраль 2019 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://neonatal22.ru/Protocol/protokol_hypothermia_2019.pdf (дата обращения: 01.07.2019 г.) [Burov AA, Gorev VV, Gorelik KD, et al. Therapeutic hypothermia in newborns [Electronic resource]. Access mode: http://neonatal22.ru/Protocol/protokol_hypothermia_2019.pdf (access date: 01.07.2019). (In Russ.)].
2. Зарубин АА, Михеева НИ, Филиппов ЕС, и др. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2017;2(2):95-101 [Zarubin AA, Miheeva NI, Filippov ES, et al. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns born to severe asphyxia. Newsletter VSNC SO RAMN. 2017;2(2):95-101. (In Russ.)].
3. Hayakawa, M, Ito Y, Saito S. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int.* 2014;56(2):215-21.
4. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:152-5.
5. Задворнов АА, Голомидов ЕВ, Григорьев АВ. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016;1:49-54. [Zadvornov AA, Golomidov EV, Grigor'ev AV. Neonatal therapeutic hypothermia: how to work? Neonatology: News, Opinions, Discussion. 2016;1:49-54. (In Russ.)].
6. 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.
7. Григорьев ЕВ, Шукевич ДЛ, Плотников ГП, Тихонов НС. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы. Клиническая медицина. 2014;9:9-16 [Grigor'ev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Tihonov NS. Therapeutic hypothermia: opportunities and prospects. Clinical Medicine. 2014;9:9-16. (In Russ.)].
8. Ионов ОВ. Протокол проведения лечебной гипотермии детей, родившихся в асфиксии. Неонатология. 2014;2:43-5. [Ionov OV. The protocol for therapeutic hypothermia of children born asphyxiated. Neonatology. 2014;2:43-5. (In Russ.)].
9. UK TOBY Cooling Register Clinician's Handbook. Version 4, May 2010 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/tobyregister/Register-Clinicians-Handbook1-v4-07-06-10>. Pdf. (access date: 15.06.2019).
10. Шахматов ИИ, Вдовина ВМ, Бондарчука ЮА, и др. Гипоксическая гипоксия как фактор, активирующий систему гемостаза. Бюллетень сибирской медицины. 2007;1:67-72. [Shahmatov II, Vdovina VM, Bondarchuka YuA, et al. Hypoxic hypoxia as a factor activating the hemostatic system. Newsletter of Siberical Medicine. 2007;1:67-72. (In Russ.)].
11. Володин НН. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 749 с. [Volodin NN. Neonatology. National Handbook. Moscow. 2008. 749 p. (In Russ.)].
12. Хамчиев КМ. Легочное кровообращение и морфофункциональные изменения в легких крыс при сочетанном влиянии гипотермии и иммобилизации. Международный журнал экспериментального образования. 2015;7:153-4. [Hamchiev KM. Pulmonary circulation and morphofunctional changes in the lungs of rats with the combined effect of hypothermia and immobilization. International Journal of Experimental Education. 2015;7:153-4. (In Russ.)].
13. Воротынцева НС, Орлова ВВ. Лучевое обследование новорожденных при общей терапевтической гипотермии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(1):31-7. [Vorotyntseva NS, Orlova VV. Radiation examination of newborns with general therapeutic hypothermia. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(1):31-7. (In Russ.)].
14. Сиротина ЗВ. Внутритрунная пневмония. Клиническая лекция. Здравоохранение Дальнего Востока. 2015;3:75-80. [Sirotnina ZV. Intrauterine pneumonia. Clinical lecture. Healthcare of the Far East. 2015;3:75-80. (In Russ.)].
15. Дворяковский ИВ, Яцык ГВ. Ультразвуковая диагностика в неонатологии. М.: Атмосфера, 2012. 168 с. [Dvorjakovskij IV, Jacyk GV. Ultrasound diagnostics in neonatology. Moscow. 2012. 168 p. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. Parents of patients signed an informed consent for their children to participate in the study.

Поступила: 16.08.2019. **Принята к публикации:** 11.12.2020.

Article received: 16.08.2019. **Accepted for publication:** 11.12.2020.

Т. Меджадж¹, А.И. Ксенофонтов¹, А.В. Далечина²

ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ LEKSELL GAMMA KNIFE PERFEXION МЕТОДОМ ПОВОРОТА В ФАЙЛЕ ФАЗОВОГО ПРОСТРАНСТВА

1. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва;
 2. Деловой центр нейрохирургии, Центр Гамма-Нож, Москва
- Контактное лицо: Toufik Medjadj toufik.medjadj@yahoo.fr

РЕФЕРАТ

Цель: Разработка эффективного способа моделирования методом Монте-Карло системы Гамма-Нож модели Perfexion на основе поворота частиц в файле фазового пространства PSF (phase space file). Этот способ не нуждается в моделировании всех 192 источников излучения установки, распределенных в коллиматоре конической формы. Моделирование выполняется только для 5 источников из 192 источников для каждого коллиматора установки.

Материал и методы: В предыдущей модели системы Гамма-Нож применялся файл фазового пространства только для одного источника при моделировании дозового распределения методом Монте-Карло, так как такое фазовое пространство одинаково для всех 201 источника прежней модели. Модель Perfexion является более сложной как из-за не-коаксиального расположения источников, так из-за сложности самой системы коллиматора.

В данной работе предложен эффективный способ моделирования излучения для модели Perfexion с помощью файла фазового пространства с использованием программного пакета Penelope. При этом файл фазового пространства был создан для одного источника в каждом кольце, т.е. всего 5 файлов для каждого размера коллиматора. Файлы фазового пространства для других источников были получены с помощью поворота вокруг оси Z азимутальным перераспределением частиц, после чего полученные файлы фазового пространства одного кольца сохранялись вместе в одном файле.

Результаты: Достоверность полученных результатов проверялась сравнением дозовых профилей и выходных факторов с результатами расчетов по алгоритму TMR10 планирующей системы Leksell Gamma Plan в гомогенной среде. Критерий приемлемости между расчетами по TMR10 и методом Монте-Карло основан на гамма-индексе (GI), значение которого больше единицы не обнаружено для всех случаев, что свидетельствует о хорошем согласии результатов. Различия между факторами выхода, полученными в данной работе, и данными TMR10 для коллиматоров диаметров 8 и 4 мм составляют 0,74 и 0,73 % соответственно.

Заключение: В работе успешно разработан и предложен эффективный способ моделирования системы Гамма-Нож модели Perfexion. Данный способ обеспечивает корректные расчеты дозовых распределений в гомогенной среде для коллиматоров с диаметром 16, 8 и 4 мм.

Ключевые слова: установка Гамма-Нож Perfexion, Монте-Карло-моделирование, файл фазового пространства

Для цитирования: Меджадж Т., Ксенофонтов А.И., Далечина А.В. Эффективный способ моделирования системы Leksell Gamma Knife Perfexion методом поворота в файле фазового пространства. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):54-8.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-54-58

Введение

Leksell GammaKnife (LGK) – это радиохирургическая установка, которая используется для лечения внутричерепной патологии. В этой системе используется энергия гамма-излучения радиоактивных источников кобальта-60, сфокусированного в одной точке (изоцентре) и создающего большое значение мощности дозы. Для обеспечения жесткой фиксации головы пациента используется стереотаксическая рама.

Моделирование методом Монте-Карло (ММК) является наиболее подходящим и надежным способом проверки дозиметрических характеристик установки LGK. Предыдущие модели U, B, C и 4C имели 201 пучок, направленный в одну точку, расположенную на расстоянии 40,3 см от мишени [1, 2], а файл фазового пространства PSF (Phase Space File) применялся только для одного источника при моделировании дозового распределения, при этом фазовое пространство было одинаково для всех 201 источников [3].

Модель Perfexion имеет иную систему коллимации по сравнению с предыдущими моделями [2]. В данной системе источников 192 пучка ^{60}Co располагаются в 5 кольцах, радиационная полость имеет коническую

форму. Каждое кольцо имеет различное расстояние источник–изоцентр (от 374 до 433 мм) [4, 5]. Кольца соединены в 8 секторов, в каждом из которых находится по 24 источника (рис. 1). ММК для этой модели является нетривиальной задачей из-за не-коаксиального

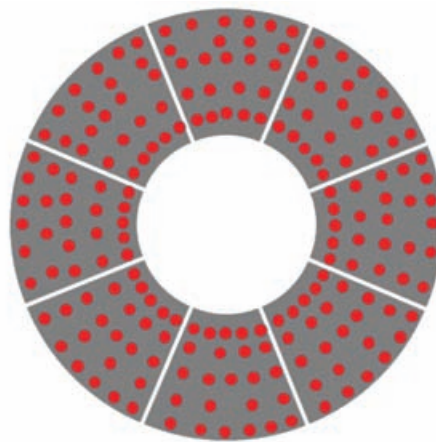


Рис. 1. Положение 192 источников в коллиматоре LGK. Эта модель состоит из 8 секторов, в каждом секторе 24 источника распределены в 5 кольцах

Fig. 1. Position 192 source JD in the LGK Perfexion collimator. This model consists of 8 sectors, in each sector, 24 sources are distributed in 5 rings

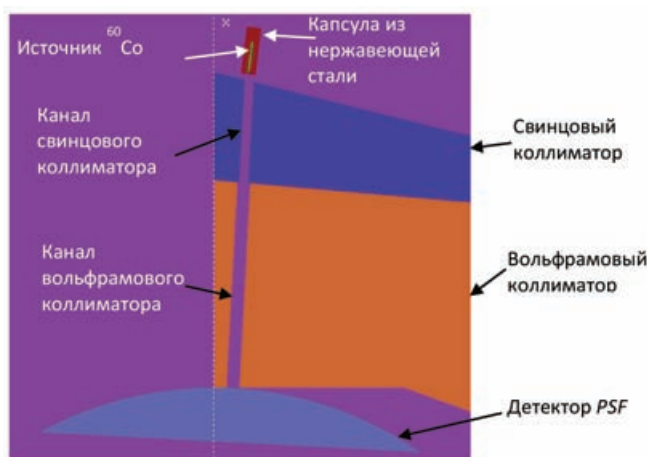


Рис. 2. Геометрия коллиматора с детектором PSF
Fig. 2. The geometry of the collimator with the detector PSF

расположения источников и сложности самой системы коллимации.

Материал и методы

Моделирование

Для выполнения моделирования использовался программный пакет Penelope [6]. Первый этап моделирования заключался в сохранении характеристик частиц (тип частицы, энергия, расположение и направление движения) в файле фазового пространства PSF для одного источника в каждом кольце (рис. 2). Таким образом были получены 5 файлов фазового пространства для каждого размера апертуры коллиматора (16, 8 и 4 мм). Файлы фазового пространства для других источников получались с помощью поворота вокруг оси Z азимутальным перераспределением частиц в файле фазового пространства PSF [7, 8]. Затем файлы PSF одного кольца сохранялись вместе в одном файле программы.

На втором этапе осуществлялась генерация частиц из файла фазового пространства для последующего расчета дозовых распределений в мишени.

Азимутальное перераспределение

Для повышения эффективности расчетов с учетом наличия симметричных колец коллимационной

системы был разработан метод азимутального перераспределения частиц, основанный на использовании широтных и азимутальных углов источников [9].

Программа Penelope обладает способностью записывать характеристики частиц в файле фазового пространства (PSF), что позволяет останавливать и перезапускать процесс моделирования, анализировать характеристики частиц и их модификации и др. Характеристики, зарегистрированные в PSF, включают тип частиц, энергию, координаты (x, y, z), направляющие косинусы (U, V, W) и т.д. Направление движения частицы описывается единичным вектором $\vec{a}$, определяемый направляющими косинусов:

$$\begin{pmatrix} U \\ V \\ W \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \alpha \\ \cos \beta \\ \cos \gamma \end{pmatrix}. \quad (1)$$

Единичный вектор может быть записан через полярный угол θ и азимутальный угол φ [6]:

$$d(\theta, \varphi) = \begin{pmatrix} \sin \theta \cos \varphi \\ \sin \theta \sin \varphi \\ \cos \theta \end{pmatrix}. \quad (2)$$

Направляющие косинусы вектора (U, V, W) – это косинусы углов (α, β, γ), которые определяют вектор с положительными полуосями координат (рис. 3).

Азимутальный угол (φ) – угол между положительной полуосью X и проекцией вектора на плоскость XY (рис. 4).

Полярный угол (θ) – угол между положительной осью Z и вектором (рис. 4).

Для того, чтобы повернуть частицы в PSF азимутальным углом на плоскость XY, азимутальный угол (φ) вычисляется из выражений (1) и (2):

$$\frac{V}{U} = \frac{\sin \varphi}{\cos \varphi} = \tan \varphi \Rightarrow \varphi = \tan^{-1} \left(\frac{V}{U} \right). \quad (3)$$

С целью учета знака двух компонентов вектора и размещения траектории в правильное направление функция арктангенс $\varphi = \text{atan2}(V, U)$ двух переменных используется в программе, написанной в системе Matlab.

Характеристики частиц, записанные в файле PSF, затем пересчитываются при повороте вокруг центральной оси Z с учетом цилиндрической симметрии колец коллимационной системы, после чего генерируется новый азимутальный угол φ' , а новые направляющие

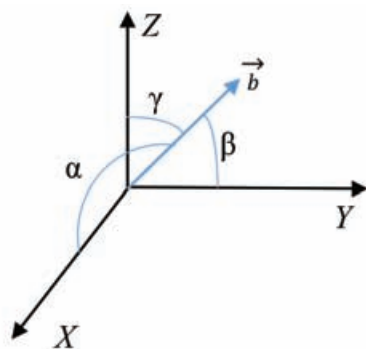


Рис. 3. Направляющие косинусы
Fig. 3. The guides of the cosines

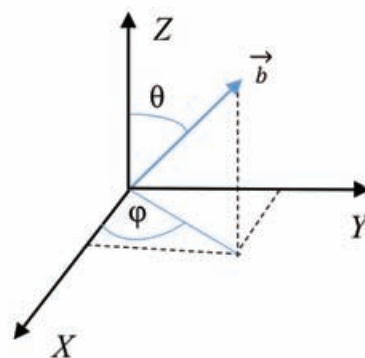


Рис. 4. Полярный (θ) и азимутальный (φ) углы
Fig. 4. Polar (θ) and azimuthal (φ) angles

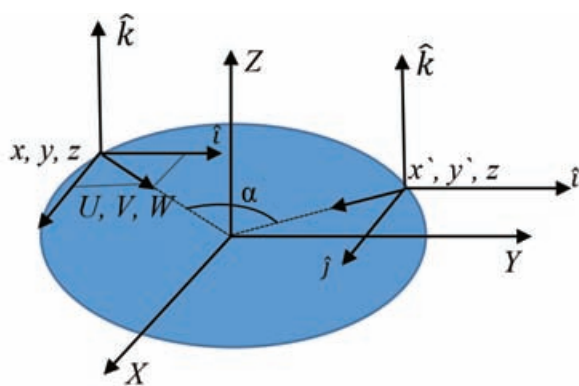


Рис. 5. Поворот частицы
Fig. 5. The rotation of the particles

щие косинусов частиц U' и V' преобразуются для того, чтобы сохранить исходное направление относительно центральной оси Z :

$$\begin{aligned} U' &= \sin' \cos \varphi' \\ V' &= \sin' \sin \varphi', \end{aligned} \quad (4)$$

где: $\varphi' = \varphi + \alpha$; α – азимутальный угол вращения.

Новое положение частицы (x', y') рассчитывается с помощью матрицы вращения (рис. 5):

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \alpha & -\sin \alpha \\ \sin \alpha & \cos \alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}. \quad (5)$$

Симуляция коллимационной системы с 192 источниками является трудной задачей из-за сложной геометрии коллиматора и нестандартного распределения источников в этой системе. Поэтому поворот частиц, записанных в PSF, представляет эффективную альтернативу.

Использование только одного источника в каждом кольце с получением его файла фазового пространства даёт возможность получить файлы фазового пространства для других источников с помощью поворота частиц вокруг оси Z с азимутальным перераспределением. Для вычисления поворота всех частиц в файле PSF была использована программа, написанная в системе Matlab. На выходе были получены 5 файлов PSF для каждого размера коллиматора. Все файлы фазового пространства одного и того же кольца сохранялись вместе в одном общем файле (табл. 1).

Каждая частица в файлах фазового пространства была генерирована два раза при расчете распределения дозы.

Таблица 1

Объем файлов для колец каждого коллиматора, Гб
The size of the files for the rings of each collimator, GB

Кольца	Коллиматоры, мм		
	16	8	4
1 (48 источников)	12,3	3,05	0,891
2 (32 источника)	8,18	2,22	0,646
3 (40 источников)	10,8	2,81	0,805
4 (32 источника)	8,81	1,85	0,585
5 (40 источников)	9,75	2,06	0,646

Критерий приемлемости между расчетами по TMR10 и Penelope основан на гамма-индексе GI (Gamma Index) [10]. Этот индекс учитывает относительный сдвиг как по значениям дозы так и по положению, объединяя вместе методы по разности доз DD (Dose Difference) и по расстоянию до согласия DTA (Distance To Agreement).

$$\gamma(m) = \min \{ \Gamma(r_m, r_c) \} \forall \{ r_c \}, \quad (6)$$

где:

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_M^2}};$$

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m|;$$

$$\delta(r_m, r_c) = D_c(r_c) - D_m(r_m);$$

$D_m(r_m)$ – референсная доза D_m на справочном расстоянии r_m ;

$$D_c(r_c) – \text{рассчитанная доза } D_c \text{ на расстоянии } r_c;$$

$$d_M – \text{расстояние до согласия DTA};$$

$$\Delta D_M – \text{разность доз DD}.$$

Результаты и обсуждение

Дозиметрические расчеты были выполнены вдоль осей X и Z на дозовой матрице, состоящей из кубических вокселей размером 1 мм^3 для коллиматоров диаметром 16 и 8 мм и $0,5 \text{ мм}^3$ для коллиматора 4 мм.

Достоверность модели определяли путем сравнения дозовых профилей и выходных факторов данной работы с результатами расчетов по алгоритму TMR10 планирующей системы Leksell Gamma Plan в гомогенной среде методом гамма-индекса по следующим критериям приемлемости: расстояние до согласия DTA 1 мм и разность доз DD 3 %.

Дозовые профили

Дозовые профили в настоящей работе и полученные с помощью алгоритма TMR10, показаны на рис. 6 для коллиматоров каждого размера вдоль осей X и Z . Показано, что вдоль этих осей результаты практически совпадают. Над каждым профилем представлены результаты сравнения гамма-индекса. Как видно, во всех случаях значение гамма-индекса больше единицы не обнаружено, что свидетельствует о хорошем совпадении результатов.

Выходные факторы

В табл. 2 представлены результаты расчетов ММК в сравнении с данными TMR10, полученными без расчетов неопределенностей. Результаты по программе

Таблица 2

Выходные факторы для коллиматоров 8 и 4 мм
Output factors for collimators 8 and 4 mm

Размер коллиматора, мм	Выходные факторы			Δ , %
	TMR10	Penelope	Неопределенности расчетов ММК (3σ)	
8	0,900	0,907	$\pm 0,013$	0,74
4	0,814	0,820	$\pm 0,011$	0,73

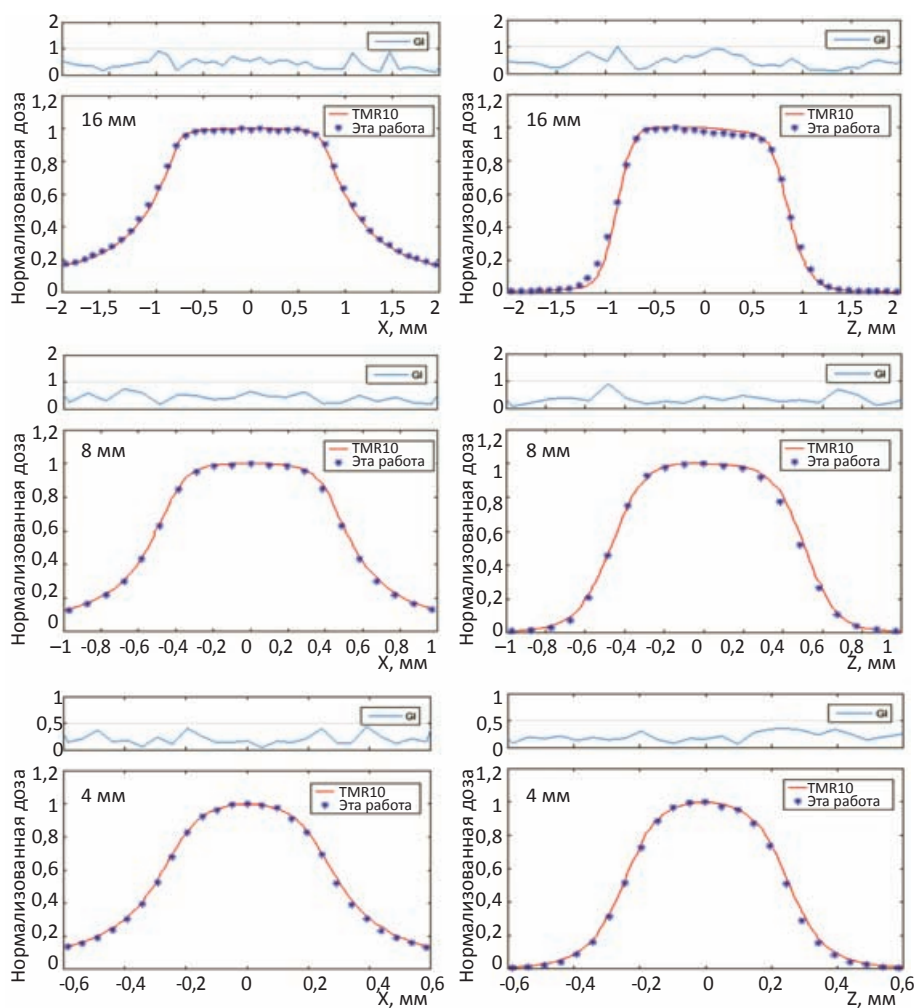


Рис. 6. Сравнение дозовых профилей вдоль осей X и Z для коллиматоров с апертурой 16, 8 и 4 мм методом гамма-индекса и графическое сравнение

Fig. 6. Comparison of dose profiles along the x and Z axes for 16, 8 and 4 mm collimators using the gamma index method and graphical comparison

Penelope получены при величине неопределенностей 3σ (статистическая неопределенность, определяемая в процессе расчета методом Монте-Карло).

Различие ($\Delta\%$) между выходными факторами настоящей работы и полученными методом TMR10 вычислялось следующим образом:

$$\Delta\% = \left(\frac{B\Phi_{\text{Penelope}}}{B\Phi_{\text{TMR10}}} - 1 \right) \times 100. \quad (7)$$

Эти значения для каждого размера коллиматора, по рекомендациям Elekta, не должны превышать 2,5 %. Их значения полученные в настоящей работе, равны 0,74 % и 0,73 % для коллиматоров 8 и 4 мм соответственно. В табл. 2 представлены выходные факторы, вычисленные для коллиматоров 8 и 4 мм при референсной дозе для коллиматора 16 мм.

Заключение

Разработан эффективный способ моделирования методом Монте-Карло системы LGK Perfexion с использованием перемещения и азимутального перераспределения частиц в файле фазового пространства PSF (*Phase Space File*). Представленный способ не требует моделирования для всех 192 источников, распределенных в коллиматоре конической формы данной модели. Моделирование выполняется только для 5 источников каждого размера коллиматора с получением их PSF файла.

Файлы фазового пространства для других источников были получены способом азимутального перераспределения частиц в файле фазового пространства с помощью поворота вокруг оси Z, что обеспечивает корректные расчеты дозовых распределений в гомогенной среде для коллиматоров 16, 8 и 4 мм.

An Effective Method of Simulation for the Leksell Gamma Knife Perfexion by Rotating Particles in the Phase Space File

T. Medjadj¹, A.I. Ksenofontov¹, A.V. Dalechina²

1. National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute) MEPhI, Moscow, Russia;

2. OJSC Neurosurgery Business Center, Moscow GammaKnife Center, Moscow, Russia

E-mail: toufik.medjadj@yahoo.fr

ABSTRACT

Purpose: To develop an effective method of Monte Carlo simulation of the GammaKnife Perfexion system by rotating particles in the phase space file (PSF). This method does not require simulating of all 192 sources that are distributed in the conical form of the Perfexion collimator. The simulation was performed only for 5 out of 192 sources for each collimator size.

Material and methods: Monte Carlo simulation of dose distribution for previous models of GammaKnife system requires phase space file for only one source, since this phase space is identical for all the 201 sources. The Perfexion model is more complex due to the non-coaxial positions of the sources and the complexity of the collimator system itself.

In this work, we present an effective method to simulate the Perfexion model using a phase space file. Penelope Monte Carlo code was used to perform this simulation. In this method, the PSF was obtained for one source in each ring, resulting in five files for each collimator size. PSF for other sources were created by azimuthal redistribution of particles, in the obtained PSF, by rotation around the Z-axis. The phase space files of the same ring were then stored together in a single file.

Results: The paper presented MC simulation using the azimuthal redistribution of particles in the phase space file by rotation around the Z-axis. The simulation has been validated comparing the dose profiles and output factors with the data of the algorithm TMR10 planning system Leksell Gamma Plan (LGP) in a homogeneous environment. The acceptance criterion between TMR10 and Monte Carlo calculations for the profiles was based on the gamma index (GI). Index values more than one were not detected in all cases, which indicates a good agreement of results. The differences between the output factors obtained in this work and the TMR10 data for collimators 8 mm and 4 mm are 0.74 and 0.73 %, respectively.

Conclusion: In this work successfully implemented an effective method of simulating the Leksell Gamma knife Perfexion system. The presented method does not require modeling for all 192 sources distributed in the conical form of the Perfexion collimator. The simulation was performed for only five sources for each collimator and their files PSF were obtained. These files were used to create the PSF files for other sources by azimuthal redistribution of particles, in these files, by rotation around the Z-axis providing correct calculations of dose distributions in a homogeneous medium for 16, 8 and 4 mm collimators.

Key words: Gamma-Knife Perfexion, Monte Carlo simulation, file phase field

For citation: Medjadj T, Ksenofontov AI, Dalechina AV. An Effective Method of Simulation for the Leksell Gamma Knife Perfexion by Rotating Particles in the Phase Space File. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):54-8. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-54-58

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Maitz A, Flickinger J, Lunsford L. Gamma Knife Technology and Physics: Past, Present, and Future. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC (eds): Gamma Knife Brain Surgery. Prog Neurol Surg. Basel, Karger. 1998;14:5-20.
2. Голанова АВ, Костюченко ВВ. Нейрорадиохирургия на Гамма-Нож. В сб.: История стереотаксиса и радиохирургии. ред. Костюченко ВВ. – Москва, 2018;121-31. [Golanov AV, Kostjuchenko BB. Neurosurgery with Gamma Knife. In: History of Stereotaxy and Radiosurgery. Kostjuchenko BB, ed. Moscow. 2018:121-31. (In Russ.).]
3. Yuan J, Lo SS, Zheng Y, Sohn JW, Sloan AE, Ellis R, et al. Development of A Monte Carlo Model for Treatment Planning Dose Verification of the Leksell Gamma Knife Perfexion Radiosurgery System. J Applied Clinical Medical Physics. 2016;17(4):190–201.
4. Lindquist C, Paddick I. The Leksell Gamma Knife Perfexion and Comparisons with Its Predecessors. Neurosurgery. 2007;61:130-40.
5. Ma L, Kjäll P, Novotny J, Nordström H, Johansson J, Verhey L. A Simple and Effective Method for Validation and Measurement of Collimator Output Factors for Leksell Gamma Knife Perfexion. Phys Med Biol. 2009;54:3897-907.
6. Salvat F, Jose M, Josep S. PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport, OECD-NEA, Report 6416, Issy-les-Moulineaux, France. 2009.
7. Bush K, Zavgorodni SF, Beckham WA. Azimuthal Particle Redistribution for the Reduction of Latent Phase-Space Variance in Monte Carlo Simulations. Phys Med. Biol. 2007;52:4345-60.
8. Brualla L, Sauerwein W. On the Efficiency of Azimuthal and Rotational Splitting for Monte Carlo Simulation of Clinical Linear Accelerators. Radiation Phys and Chemistry. 2010;79:929-32.
9. Cho YB, van Prooijen M, Jaffray DA, Islam MK. Verification of Source and Collimator Configuration for Gamma Knife Perfexion Using Panoramic Imaging. Med Phys. 2010;37(3):1325-31.
10. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A Technique for the Quantitative Evaluation of Dose Distributions. Med Phys. 1998;25:656-61.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Поступила: 08.04.2019. **Принята к публикации:** 11.12.2019.

Article received: 08.04.2019. **Accepted for publication:** 11.12.2019.

А.К. Сухоручкин

ПРИМЕНЕНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ МКРЗ ДЛЯ РАСЧЕТА ДОЗОВОГО КОЭФФИЦИЕНТА АЭРОЗОЛЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ДИСПЕРСНОСТИ

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва
 Контактное лицо: Сухоручкин Андрей Константинович Sukhoruchkin_AK@nrcki.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Разработать метод расчета дозового коэффициента радиоактивного аэрозоля для мультимодального распределения активности радионуклида по размерам частиц.

Материал и методы: Физическая предпосылка предлагаемого метода состоит в том, что мультимодальное распределение может быть результатом существования нескольких источников аэрозолей различной дисперсности. В базе данных МКРЗ каждому значению дозового коэффициента аэрозоля соответствует одна из десяти функций логарифмически нормального (одномодального) распределения с заданными параметрами. В разработанном методе сумма этих стандартных функций (каждая со своим весом) используется для аппроксимации результата измерения дисперсного состава аэрозоля. Веса функций определяются из условия наилучшей аппроксимации по методу наименьших квадратов. После этого дозовый коэффициент исследуемого аэрозоля рассчитывается по свойству аддитивности дозовых величин: каждый вес умножается на соответствующее известное из базы данных МКРЗ значение дозового коэффициента, и полученные произведения складываются.

Результаты: Выполнена серия численных экспериментов, в каждом из которых «экспериментальные» точки просто нанесены на график функции некоторого кумулятивного распределения. Координаты точек как исходные данные вводятся в программу, которая действует по разработанному алгоритму. Вычисленное значение дозового коэффициента сравнивается с истинным значением и/или со значением, полученным методом линейной интерполяции по АМАД.

Заключение: Физические предпосылки и результаты численных экспериментов подтверждают правомерность применения разработанного метода.

Ключевые слова: радиоактивный аэрозоль, аэродинамический диаметр частиц, распределение активности, аппроксимация, дозовый коэффициент, база данных МКРЗ

Для цитирования: Сухоручкин А.К. Применение базы данных МКРЗ для расчета дозового коэффициента аэрозоля мультимодальной дисперсности. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):59-64.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-59-64

Известно, что доза внутреннего облучения, обусловленная ингаляционным поступлением радионуклида, определяется по соотношению вида [1]:

$$E = e(50)I, \quad (1)$$

где E – ожидаемая (полувековая) эффективная доза, Зв; $e(50)$ дозовый коэффициент (эффективная доза на единицу поступления), Зв/Бк; I – поступление радионуклида через органы дыхания, Бк.

Поступление I устанавливается по результатам радиационного мониторинга (индивидуального или рабочих мест), дозовый коэффициент $e(50)$ – известная (табулированная) величина, представленная в Нормах безопасности [1, 2] и, наиболее полно, в базе данных МКРЗ [3]. Дозовый коэффициент зависит от физико-химических свойств радионуклида и, в частности, от дисперсности аэрозоля.

База данных МКРЗ

В [3] представлены дозовые коэффициенты, рассчитанные в предположении, что имеет место логарифмически нормальное распределение (ЛНР) активности аэрозоля по его частицам:

$$\varphi(d_a) = \frac{A}{d_a \ln s \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\ln d_a - \ln d_{a0})^2}{2 \ln^2 s}\right) \quad (2)$$

где $\varphi(d_a)$ – плотность распределения активности аэрозоля по частицам диаметра d_a (по диаметрам частиц), Бк×мкм⁻¹; d_a – аэродинамический диаметр (АД) частицы, мкм; A – активность аэрозоля, Бк; параметры распределения: d_{a0} – аэродинамический медианный по активности диаметр (АМАД) аэрозоля, мкм; s – стандартное геометрическое отклонение (СГО).

База данных МКРЗ содержит дозовые коэффициенты, соответствующие набору из десяти значений этих параметров при определенном их сочетании (табл. 1).

Таблица 1

Параметры логарифмически нормальных распределений активности аэрозоля, принятые в базе данных МКРЗ [3], и соответствующие дозовые коэффициенты $e(50)$ для ^{239}Pu типа S поглощения из легких
The parameters of the logarithmically normal distribution of aerosol activity, adopted in the ICRP database [3], and the corresponding dose coefficients $e(50)$ for ^{239}Pu type S absorption from the lungs

Обозначение функции распределения	Плотность распределения (2)		Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9	Φ_{10}
	Кумулятивное распределение (4)		Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9	Φ_{10}
Параметры распределения	АМАД	d_{a0} , мкм	0,001	0,003	0,01	0,03	0,1	0,3	1,0	3,0	5,0	10
	СГО	s	1,002	1,009	1,053	1,25	1,85	2,34	2,47	2,50	2,50	2,50
$e(50)$, мкЗв/Бк			13	35	66	72	39	20	14	11	8,0	5,8

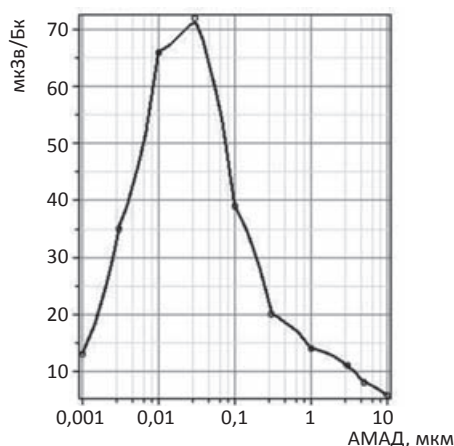


Рис. 1. Зависимость дозового коэффициента ^{239}Pu (тип S) от АМАД: точки – данные МКРЗ [3], ломанная кривая – линейная интерполяция по соседним точкам
Fig. 1. The dependence of the dose coefficient ^{239}Pu (type S) on AMAD: points – ICRP data [3], a broken curve – linear interpolation by neighboring points

Коэффициенты $e(50)$ для ^{239}Pu типа S помещены в таблицу как пример, и будут использоваться в дальнейшем. Значения СГО вычислены по алгоритму, представленному в Публикации 66 ([4], разделы D.4, D.13), при референсных значениях индивидуальных параметров аэрозольных частиц: плотность материала $\rho = 3 \text{ г/см}^3$, динамический коэффициент формы $\chi = 1,5$ [4].

Параметры реально измеренного распределения активности аэрозоля могут в той или иной степени отличаться от табличных значений. В большинстве случаев возможна интерполяция дозовых коэффициентов по АМАД (рис. 1), однако если значения СГО существенно отличаются от табличных значений или форма распределения отличается от ЛНР, то такая интерполяция сопряжена с погрешностью, значение которой не установлено.

Значение дозового коэффициента можно получить, используя экспериментальные данные по дисперсному составу аэрозолей в качестве входных параметров в дозиметрической модели дыхательного тракта человека [4], но это корректно только в случае распределения вида (2), кроме того, компьютерный код не всегда доступен.

Поэтому целесообразно разработать альтернативный метод расчета дозового коэффициента аэрозоля, распределение активности в котором отличается от ЛНР и/или значения АМАД и СГО не соответствуют набору функций, представленному в табл. 1.

Сущность предлагаемого метода

Физическая предпосылка предлагаемого метода состоит в том, что отклонение от логнормального распределения активности может быть результатом существования двух или нескольких источников аэрозолей различной дисперсности, например, представляющих механические, термические, гидравли-

ческие воздействия на радиоактивно загрязненные поверхности.

Предлагаемый метод расчета основан на использовании уже известных из базы данных [3] дозовых коэффициентов для стандартных распределений. При этом произвольное экспериментально измеренное распределение аппроксимируем арифметической суммой F нескольких функций логнормальных распределений Φ_i :

$$F = \sum_{i=k}^n q_i \Phi_i, \quad (3)$$

где q_i – вес функции Φ_i (функции МКРЗ) с табличными значениями АМАД и СГО (табл. 1), при этом $0 \leq q_i \leq 1$ и $\sum_{i=k}^n q_i = 1$; $k, \dots, n$ – номера функций Φ_i , участвующих в аппроксимации ($k, n \leq 10$); Φ_i – кумулятивная функция распределения, определяемая как интеграл с переменным верхним пределом:

$$\Phi_i(d_a) = \frac{1}{A} \int_0^{d_a} \varphi_i(d'_a) dd'_a. \quad (4)$$

Значение Φ_i равно доле δ активности аэрозоля, ассоциированной с частицами, имеющими АМАД в диапазоне от 0 до d_a . По определению $\Phi_i(0) = 0$, $\Phi_i(\infty) = 1$. Этими же свойствами обладает и сумма (3) этих функций.

Следует сказать, что ранее в работе [6] была применена алгебраическая сумма вида (3), т.е. веса q_i могли принимать отрицательные значения. При этом в отдельных случаях удавалось получить более точную аппроксимацию, но в некоторых других случаях аппроксимирующая функция F теряла свойство монотонного возрастания, присущее кумулятивным функциям распределения, и аппроксимация выглядела явно неудачной.

Известно, что на использовании функции (4) основан наиболее простой и эффективный способ представления экспериментальных данных [4]. В логарифмически-вероятностном масштабе эта функция ЛНР отображается прямой линией, по ее расположению определяют параметры АМАД и СГО (рис. 2).

Если аппроксимация (3) какого-либо экспериментального распределения получена, т.е. выбран набор функций Φ_i и определены их веса q_i , то соответствующий аппроксимирующему распределению (3) дозовый коэффициент $e(50)_{\text{анпр}}$ определяется из свойства аддитивности дозовых величин суммой:

$$e(50)_{\text{анпр}} = \sum_{i=k}^n q_i e(50)_i, \quad (5)$$

где $e(50)_i$ – табличное значение дозового коэффициента, соответствующее функции Φ_i .

Процедура аппроксимации

В нашем распоряжении имеется десять функций Φ_i ($i = 1, \dots, 10$), представленных в табл. 1 и на рис. 2, которые, вообще говоря, можно использовать в процедуре аппроксимации, но не все из них целесообразно применять одновременно. В зависимости от вида конкретного экспериментального распределения, к его аппроксимации достаточно привлечь несколько

Таблица 2

Численные эксперименты по аппроксимации результатов измерений дисперсного состава аэрозоля функциями МКРЗ по алгоритму (3, 6, 7)

Numerical experiments to approximate the results of measurements of the aerosol dispersed composition by the ICRP functions according to the algorithm (3, 6, 7)

Эксперимент N°	рис. N°	Линия расположения точек – результатов измерения	Аппроксимирующая кривая	АМАД, мкм	Дозовый коэффициент, мкЗв/Бк		
					$e(50)_{sic}$	$e(50)_{аннр}$	$e(50)_{АМАД}$
1	2	$\Phi = 1/2 \cdot (\Phi_4 + \Phi_9)$	$F = 0,5(\Phi_4 + \Phi_9)$	0,3	40	40	20
2	3	$\Phi = 1/4 (\Phi_4 + \Phi_6 + \Phi_7 + \Phi_8)$	$F = 0,25(\Phi_4 + \Phi_6 + \Phi_7 + \Phi_8)$	0,5	28,5	28,5	18,3
3	4	Φ_9	$F = 0,574\Phi_8 + 0,426\Phi_{10}$	5,0	8,0	8,8	9,5
4	5	$\Phi = 1 - \exp(-0,1d_n)$	$F = 0,072\Phi_6 + 0,025\Phi_7 + 0,247\Phi_8 + 0,656\Phi_{10}$	6,0	–	8,3	8,4
5	6	$\Phi = 1 - 1/(1 + d_n)$	$F = 0,013\Phi_4 + 0,178\Phi_5 + 0,546\Phi_7 + 0,263\Phi_9$	1,0	–	16,7	14
6	7	$\Phi = 0,3\Phi(0,2;1,15) + 0,4\Phi(0,7;1,5) + 0,2\Phi(2,0;2,5) + 0,1\Phi(7,0;2,5)$	$F = 0,452\Phi_6 + 0,424\Phi_7 + 0,0\Phi_8 + 0,124\Phi_9$	0,7	–	16,0	16,6

функций Φ_i , проходящих наиболее близко к экспериментально измеренным точкам.

В некоторых случаях, если, например, известны параметры отдельных источников, формирующих исследуемую аэрозольную систему, функции Φ_i и веса q_i могут быть подобраны из физических предпосылок.

В общем случае значения весов q_i можно определить по методу наименьших квадратов, т.е. путем минимизации значения следующей функции Y от переменных q_i :

$$Y(q_k, \dots, q_n) = \sum_{j=1}^m \left(p(d_{aj}) - \sum_{i=k}^n q_i \Phi_i(d_{aj}) \right)^2, \quad (6)$$

где p – экспериментально измеренное значение кумулятивной функции распределения в точке d_{aj} ; m – чис-

ло точек (число каскадов импактора), в которых выполнено измерение.

Тогда искомые веса, при которых функция Y принимает минимальное значение, определяются из решения системы уравнений вида:

$$\frac{\partial Y}{\partial q_i} = 0, \quad i = k, \dots, n. \quad (7)$$

Число уравнений в системе (7) равно числу привлекаемых к аппроксимации функций.

Для решения задачи по алгоритму (3, 6, 7) разработана программа в среде математического пакета Maple [7], которая вычисляет значения q_i , осуществляет графическое представление аппроксимирующей функции (3) в логарифмически-вероятностном или в полулогарифмическом масштабе и вычисляет значение дозового коэффициента (5).

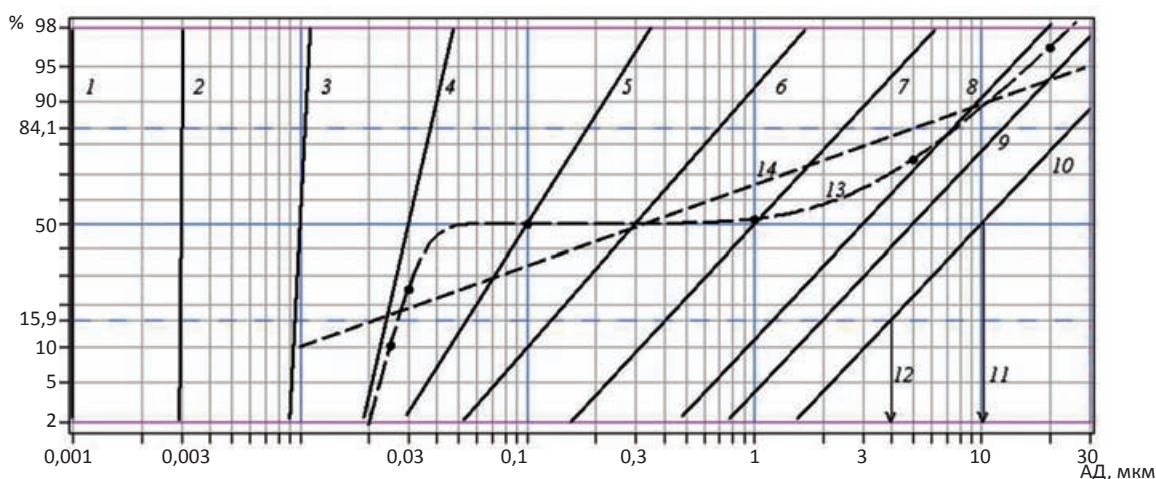


Рис. 2. Точки – результаты условного измерения (численный эксперимент № 1). Кумулятивные функции распределения активности аэрозоля по диаметрам частиц. Прямые линии 1...10 – Φ_i , т.е. функции ЛНР с АМАД и СГО по табл. 1 (функции МКРЗ). Стрелки 11, 12 – алгоритм определения параметров ЛНР на примере функции Φ_{10} : $d_{a0} = 10$ мкм, $d_{a0}/s = 4$ мкм, следовательно, $s = 2,5$. Кривая 13 – аппроксимация результатов измерения предлагаемым методом. 14 – аппроксимация результатов измерения прямой линией

Fig. 2. Points – results of conditional measurement (numerical experiment No. 1). Cumulative distribution functions of aerosol activity over particle diameters. Straight lines 1–10 – Φ_i , i.e. functions of LPR with AMAD and SGO according to the table. 1 (ICRP functions).

Arrows 11, 12 – an algorithm for determining the LPR parameters using the function Φ_{10} as an example: $d_{a0} = 10 \mu\text{m}$, $d_{a0}/s = 4 \mu\text{m}$, therefore, $s = 2.5$. Curve 13 – approximation of the measurement results by the proposed method. 14 – approximation of the measurement results by a straight line

Результаты и обсуждение

На рис. 2–7 и в табл. 2 представлены результаты численных экспериментов, в каждом из которых «экспериментальные» точки просто нанесены на график функции некоторого кумулятивного распределения. Координаты точек, как исходные данные, вводятся в программу, которая действует по указанному алгоритму (3,6,7). Вычисленное таким способом значение коэффициента $e(50)_{\text{анпр}}$ сравнивается в табл. 2 с истинным значением $e(50)_{\text{sic}}$ и/или значением $e(50)_{\text{АМАД}}$,

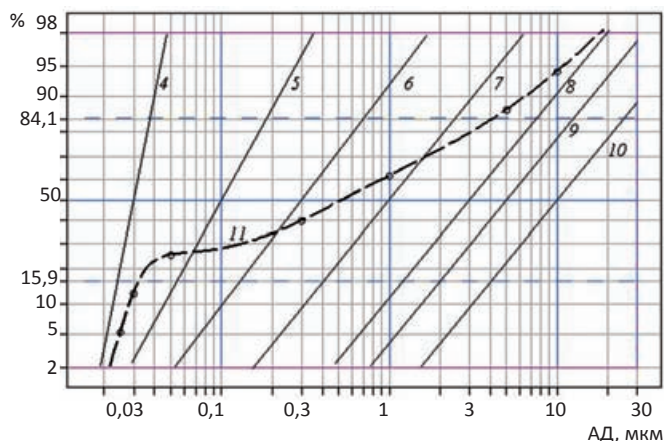


Рис. 3. Точки – результаты условного измерения (эксперимент № 2). Прямые линии 4–10 – Φ_i , т.е. функции ЛНР с АМАД и СГО по табл. 1 (функции МКРЗ). Кривая 11 – аппроксимация результатов измерения предлагаемым методом

Fig. 3. Points – results of conditional measurement (experiment No. 2). Straight lines 4–10 – Φ_i , i.e. functions of LPR with AMAD and SGO according to the table. 1 (ICRP functions). Curve 11 – approximation of the measurement results by the proposed method

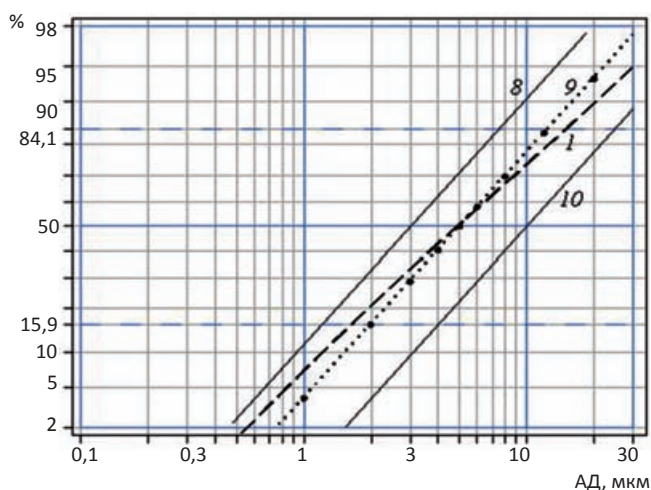


Рис. 4. Точки – результаты условного измерения (эксперимент № 3). Прямые линии 8–10 – Φ_i , т.е. функции ЛНР с АМАД и СГО по табл. 1 (функции МКРЗ). Кривая 1 – аппроксимация результатов измерения предлагаемым методом

Fig. 4. Points – results of conditional measurement (experiment No. 3). Straight lines 8–10 – Φ_i , i.e. functions of LPR with AMAD and SGO according to the table. 1 (ICRP functions). Curve 1 – approximation of the measurement results by the proposed method

полученным через значение АМАД линейной интерполяцией значений $e(50)$ из табл. 1.

На рис. 2 показан набор из десяти функций лог-нормального распределения (функции МКРЗ), который можно использовать в процедуре аппроксимации, а также результаты условного импакторного измерения. Точки (результаты измерения) подобраны таким образом, что моделируют выраженное бимодальное распределение вида:

$$\Phi = 1/2 \cdot \Phi_4 + 1/2 \cdot \Phi_9, \quad (8)$$

в котором почти отсутствуют частицы в диапазоне $d_a = 0,1 \dots 1,0$ мкм – об этом свидетельствует горизонтальная часть графика. Истинное значение $e(50)_{\text{sic}}$ дозового коэффициента такого аэрозоля составляет $(e(50)_4 + e(50)_9)/2 = 40$ мкЗв/Бк (табл. 1).

В соответствии с расположением на графике экспериментальных точек для целей аппроксимации выбраны шесть функций с номерами $i = 4, \dots, 9$. Расчет по алгоритму (3, 6, 7) определил следующие значения весов: $q_4 = 0,5$; $q_5 = q_6 = q_7 = q_8 = 0,0$; $q_9 = 0,5$, т.е. в этом случае программа точно распознала составляющие исходного распределения (8), и аппроксимирующая кривая прошла через все экспериментальные точки. В соответствии с (5) и значениями $e(50)$ в табл. 1 вычисленное значение $e(50)_{\text{анпр}}$ составляет 40 мкЗв/Бк, т.е. совпадает с $e(50)_{\text{sic}}$.

Для сравнения на рис. 2 показан также обычный способ обработки экспериментальных данных: по экспериментальным точкам методом наименьших квадратов проведена аппроксимирующая прямая, по расположению которой определяется $d_{a0} = 0,3$ мкм, и, соответственно, по табл. 1 определяется значение $e(50) = 20$ мкЗв/Бк.

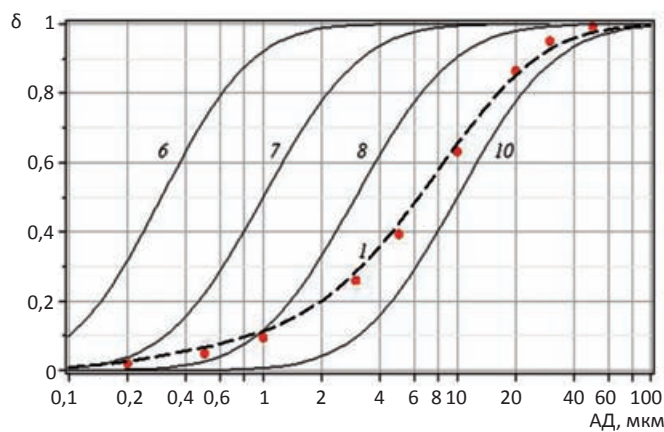


Рис. 5. Точки – результаты условного измерения (эксперимент № 4) расположены по кривой распределения Разина – Раммплера [8]. 6, 7, 8, 10 – Φ_i , т.е. функции ЛНР с АМАД и СГО по табл. 1 (функции МКРЗ). Кривая 1 – аппроксимация результатов измерения предлагаемым методом

Fig. 5. Points – results of conditional measurement (experiment No. 4) are located along the Razin – Rammler distribution curve [8]. 6, 7, 8, 10 – Φ_i , i.e. functions of LPR with AMAD and SGO according to the table. 1 (ICRP functions). Curve 1 – approximation of the measurement results by the proposed method

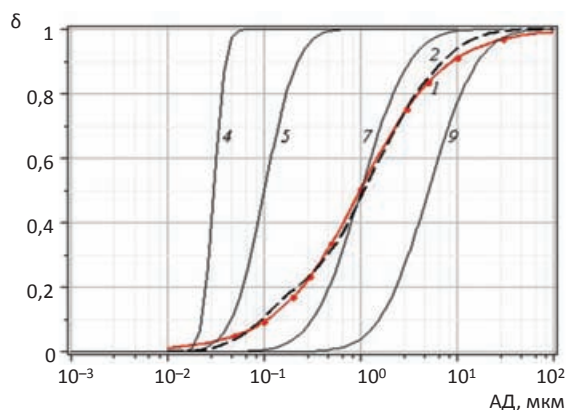


Рис. 6. Точки – результаты условного измерения (эксперимент № 5) расположены по гиперболической кривой 1. 4, 5, 7, 9 – Φ_p , т.е. функции ЛНР с АМАД и СГО по табл. 1 (функции МКРЗ). Кривая 2 – аппроксимация результатов измерения предлагаемым методом

Fig. 6. Points – the results of a conditional measurement (experiment No. 5) are located along the hyperbolic curve 1. 4, 5, 7, 9 – Φ_p , i.e. functions of LPR with AMAD and SGO according to the table. 1 (ICRP functions). Curve 2 – approximation of the measurement results by the proposed method

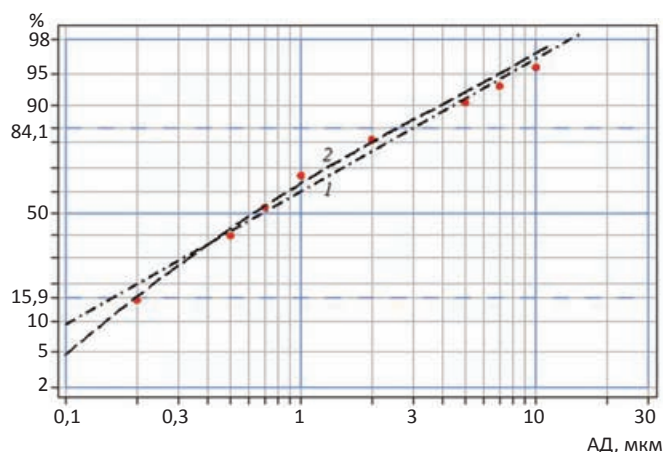


Рис. 7. Точки – результаты условного измерения (эксперимент № 6) расположены по линии мультимодального распределения, указанного в табл. 2. 1 – аппроксимация результатов измерения прямой линией по методу наименьших квадратов; кривая 2 – аппроксимация результатов измерения предлагаемым методом

Fig. 7. Points – the results of the conditional measurement (experiment No. 6) are located along the line of the multimodal distribution indicated in the table. 2. 1 – approximation of the measurement results by a straight line according to the least squares method; curve 2 – approximation of the measurement results by the proposed method

Аналогичные действия выполнены и в экспериментах по аппроксимации других распределений. В экспериментах № 1, 2, 3 точки результатов измерений размещены так, чтобы было известно истинное

значение коэффициента $e(50)$. Эти эксперименты проведены с целью верификации программы вычислений по алгоритму (3, 6, 7), при этом получены вполне предсказуемые правильные результаты.

В эксперименте № 2, в отличие от № 1, на кривой распределения отсутствует горизонтальный участок, поэтому затруднительно визуально разделить это мультимодальное распределение на отдельные составляющие, но предлагаемый метод такое разделение позволяет выполнить. Возможно, в каких-то случаях подобные разложения могут быть полезны при решении задач организации и оптимизации радиационной защиты по фактору внутреннего облучения персонала.

В эксперименте № 3 точки лежат на графике функции Φ_9 . С целью избежать тривиального (точного) решения, на этапе аппроксимации и при вычислении $e(50)_{\text{АМАД}}$ сделано предположение, что в наборе функций МКРЗ распределение Φ_9 отсутствует. При этом отклонение от истинного значения $e(50)_{\text{sic}}$ составило 10 %, но это все же меньше, чем в случае применения линейной интерполяции (~19 %, табл. 2).

Эксперименты № 4–6 выполнены с целью демонстрации возможностей рассматриваемого здесь метода аппроксимации различных кумулятивных распределений.

В эксперименте № 4 точки расположены в соответствии с эмпирическим распределением Разина – Рамллера $\Phi = 1 - \exp(-a(d_a/2)^S)$, представленным, например, в монографии [8]. Точки на рис. 5 соответствуют значениям $a = 0,2$; $S = 1,0$.

В эксперименте № 5 точки расположены в соответствии с обычной гиперболической зависимостью.

В эксперименте № 6 точки расположены в соответствии с мультимодальным распределением $\Phi = 0,3\Phi(0,2;1,15) + 0,4\Phi(0,7;1,5) + 0,2\Phi(2,0;2,5) + 0,1\Phi(7,0;2,5)$, где запись вида $0,3\Phi(0,2;1,15)$ означает кумулятивную функцию ЛНР с весом $q = 0,3$, АМАД $d_{a0} = 0,2$ мкм и СГО $s = 1,15$. Точное значение $e(50)_{\text{sic}}$ в этом случае неизвестно, но приближенные значения $e(50)_{\text{appr}}$ и $e(50)_{\text{АМАД}}$, полученные разными методами, практически совпадают.

Заключение

Из рис. 2–7 и табл. 2 следует, что предложенный метод аппроксимации (3) и расчета (5) дает удовлетворительные результаты. Таким образом, база данных МКРЗ содержит функции, позволяющие выполнить аппроксимацию, вероятно, любого мультимодального распределения и рассчитать дозовый коэффициент аэрозоля сложного дисперсного состава, отличающегося от простого ЛНР.

Application of the ICRP Database for Calculation of the Dose Coefficient for Aerosol Having Multimodal Particle Size Distribution

A.K. Sukhoruchkin

National Research Centre “Kurchatov Institute”.
E-mail: Sukhoruchkin_AK@nrcki.ru

ABSTRACT

Purpose: Development of a method for calculating radioactive aerosol dose coefficient when the aerosol particle size measurements resulted in a multimodal radionuclide activity distribution by particle diameters.

Material and methods: The physical prerequisite for the proposed method is that the multimodal distribution may be caused by the presence of several sources of aerosols with different particle sizes. In the ICRP database to each value of the aerosol dose coefficient there corresponds one of ten functions of log-normal (unimodal) distribution with specified parameters. In the developed method the result of the aerosol particle size measurement is approximated by the sum of said standard functions with weight factors of each of the functions defined such that the best least squares approximation is obtained. Then the dose coefficient of the aerosol under study is calculated based on the dose value additivity property, i.e. each weight factor is multiplied by a respective value of the dose coefficient from the ICRP database, and the obtained products are added up.

Results: There was carried out a series of numerical experiments, in each of which “experimental” points were simply plotted on a graph of a certain cumulative distribution function. Coordinates of the points are used as input for the programme implementing the developed algorithm. The calculated dose coefficient value is compared with the true value and/or the value obtained with the linear interpolation method using the AMAD.

Conclusion: Physical prerequisites and results of numerical experiments confirm the validity of the developed method.

Key words: radioactive aerosol, aerodynamic diameter of a particle, activity distribution, approximation, dose coefficient, ICRP database

For citation: Sukhoruchkin AK. Application of the ICRP Database for Calculation of the Dose Coefficient for Aerosol Having Multimodal Particle Size Distribution. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):59-64. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-59-64

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Международные основные нормы безопасности для защиты от ионизирующих излучений и безопасного обращения с источниками излучения. Серия изданий по безопасности № 115. – Вена: МАГАТЭ. 1997. 382 с. [IAEA. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. Safety Series No. 115, 1996. (In Russ.).]
2. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523-09. М. 2009. 100 с. [Radiation Safety Standards (NRB-99/2009). SP 2.6.1.2523-09. Moscow. 2009, 100 p. (In Russ.).]
3. The ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. ICRP CD-ROMS (Version 3.0, 1998–2011).
4. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, ICRP Publication 66, Annals of ICRP, 1994.
5. Райст П. Аэрозоли. Введение в теорию. М.: «МИР». 1987. 287 с. [Reist PC. Introduction to Aerosol Science. New York: Macmillan, 1984, 299 p. (In Russ.).]
6. Сухоручкин АК. Расчет дозового коэффициента аэрозоля произвольной дисперсности. В сб.: «Проблемы безопасности атомных электростанций и Чернобыля». 2005. Вып. 3, ч. 1. С. 98–101. [Sukhoruchkin AK. Calculation of the dose factor for aerosol having arbitrary particle size distribution. In: Safety issues related to nuclear power plants and Chernobyl. 2005. Issue 3, Part 1, P. 98–101. (In Russ.).]
7. Maple 2018.2. Licensed to: NRC Kurchatov Institute. www.maplesoft.com.
8. Фукс НА. Механика аэрозолей. М.: Изд-во АН СССР. 1955. 352 с. [Fuks NA. The Mechanics of Aerosols. Moscow, USSR Academy of Sciences Publishing House. 1955. 352 p. (In Russ.).]

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Благодарности. Автор выражает искреннюю признательность д.т.н. С.М. Шинкареву за замечания и обсуждение данной статьи.

Acknowledgments. The author expresses sincere gratitude to Shinkarev SM, Dr Sci Tech, for comments and discussion of this article.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ от 14.08.2019 № 1808).

Financing. This work was supported by the Research Center “Kurchatov Institute” (order of August 14, 2019, No. 1808).

Поступила: 23.01.2020. **Принята к публикации:** 27.01.2020.

Article received: 23.01.2020. **Accepted for publication:** 27.01.2020.

А.С. Балканов, Е.А. Степанова

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПОЛОСТИ РТА И ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва.

Контактное лицо: А.С. Балканов andreybalkanov@yandex.ru.

РЕФЕРАТ

В мире отмечается неуклонный рост онкозаболеваемости, в том числе раком головы и шеи (РГиШ). Доля РГиШ составляет 2,2–10 %, что позволяет занимать данной онкопатологии шестое место в ряду онкозаболеваемости. Уровень заболеваемости РГиШ составляет 4,8 случая на 100 тыс. населения. Рак дна полости рта и орофарингеальной зоны являются наиболее часто выявляемыми типами РГиШ – 4,8–20 % и 13,2–27 % соответственно. Среди причин возникновения рака полости рта и орофарингеальной зоны отмечают злоупотребление алкоголем, табаком и инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ-16). Смертность от рака полости рта и орофарингеальной зоны занимает 8 место в ряду аналогичных показателей среди пациентов с опухолями основных локализаций. С начала 2018 г. при решении вопроса о тактике лечения рака полости рта и орофарингеальной зоны используется новая классификация AJCC8th, основными отличиями которой от предыдущей версии являются включение данных о глубине инвазии опухоли и наличии экстранодального роста лимфогенных метастазов.

Наиболее часто при раке полости рта и орофарингеальной области используется лучевая терапия до суммарной очаговой дозы 60–74 Гр в сочетании с цисплатином. При планировании в объем мишени включаются как сама опухоль (или её резидуальный компонент) так и лимфогенные метастазы или лимфоузлы с высоким риском метастатического поражения. 5-летняя безрецидивная выживаемость среди пациентов раком полости рта составляет 91 % при стадии T₁₋₂, 83 % – при T₃ и 12 % – при T₄. Отдаленные метастазы обнаруживаются в 16,1 % случаев. В течение первых 5 лет после завершения лечения вероятность локорегионарного рецидива у пациентов раком орофарингеальной зоны наблюдается значительно реже, чем при инфицировании ВПЧ-16 – в 28,9 % и в 54,9 % случаев соответственно.

Эффективным мультимодальное лечение рака полости рта и орофарингеальной зоны может быть, только если при оценке опухолевого процесса используется действующая классификационная версия, соблюдаются требования стандартов лечения и клинических рекомендаций, а также учитываются последние достижения соответствующего направления медицинской науки.

Ключевые слова: рак полости рта, рак орофарингеальной зоны, современная классификация, дистанционная лучевая терапия, локальный рецидив, продолжительность жизни

Для цитирования: Балканов А.С., Степанова Е.А. Современная концепция использования лучевой терапии при раке полости рта и орофарингеальной зоны. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):65-71.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-65-71

Введение

В мире отмечается неуклонный рост онкозаболеваемости, в том числе раком головы и шеи (РГиШ), составляющего 2,2–10 % от общего числа ежегодно выявляемых опухолей и занимающего шестое место в ряду онкозаболеваемости [1]. Уровень заболеваемости РГиШ в среднем составляет 4,8 случая на 100 тыс. населения [2].

Ежегодно в мире выявляется 48 330 новых случаев РГиШ. Наиболее часто РГиШ диагностируется в азиатских странах – Индии, Шри-Ланке и Пакистане. В Европе РГиШ часто выявляется во Франции, Венгрии, Словакии и Словении [3]. В США с 1988 по 2004 гг. число ежегодно регистрируемых случаев рака выше указанной локализации возросло на 225 % [4].

По некоторым данным, раки полости рта и орофарингеальной зоны являются наиболее часто выявляемыми типами РГиШ [5]. Так, рак языка составляет до 14–40 % от всех ежегодно выявляемых РГиШ, рак дна полости рта – 4,8–20 %, рак орофарингеальной зоны – 13,2–27 % [2, 3, 6, 7]. В 90 % случаев рак полости рта и орофарингеальной зоны имеет морфологические признаки плоскоклеточного рака [3].

Среди причин возникновения рака полости рта и орофарингеальной зоны отмечают, прежде всего,

злоупотребление алкоголем и табаком – длительное курение и злоупотребление алкоголем способствует увеличению в 4 раза риска возникновения рака обозначенной выше локализации [6]. В последнее время появились данные о том, что инфицирование вирусом папилломы ч(ВПЧ) в 36–72 % случаев является причиной развития опухолей орофарингеальной зоны, причем в 86,7 % случаев диагностируется ВПЧ-16 типа (ВПЧ-16) [3, 4]. Отмечается, что инфицирование ВПЧ-16 чаще выявляется среди молодых белых мужчин без вредных привычек [4]. Последняя классификация рака орофарингеальной зоны отдельным пунктом выделяет данные об инфицировании ВПЧ-16.

Международная статистика свидетельствует о том, что ежегодно от рака умирает около 8,2 млн чел. [1]. Смертность от рака полости рта и орофарингеальной зоны занимает 8 место в ряду аналогичных показателей среди пациентов с опухолями основных локализаций и составляет, например, в США, до 9 570 случаев ежегодно [4]. Вот почему проблема поиска новых путей диагностики и лечения, а также совершенствование уже существующих эффективных методов лечения, среди которых прежде всего следует отметить дистанционную лучевую терапию (ДЛТ), является наиболее актуальной.

Современная классификация рака полости рта и орофарингеальной зоны

К опухолям полости рта (рис. 1) следует относить опухоли, возникшие в следующих анатомических зонах: передняя и средняя трети языка, дно полости рта, слизистая альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти, а также щеки и преддверия рта. К опухолям орофарингеальной зоны (рис. 2) относят опухоли задней трети и корня языка, небных миндалин, мягкого нёба, латеральной и задней стенок глотки. Нижняя

граница орофарингеальной зоны проходит по язычной поверхности надгортанника и включает валекулы.

С начала 2018 г. для оценки степени распространения опухолей и решения вопроса о тактике лечения используется новая, восьмая, классификация Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer 8th edition – AJCC^{8th}), включающая подразделы отдельно по опухолям полости рта и орофарингеальной зоне. Наиболее значимое изменение в AJCC^{8th} классификации рака

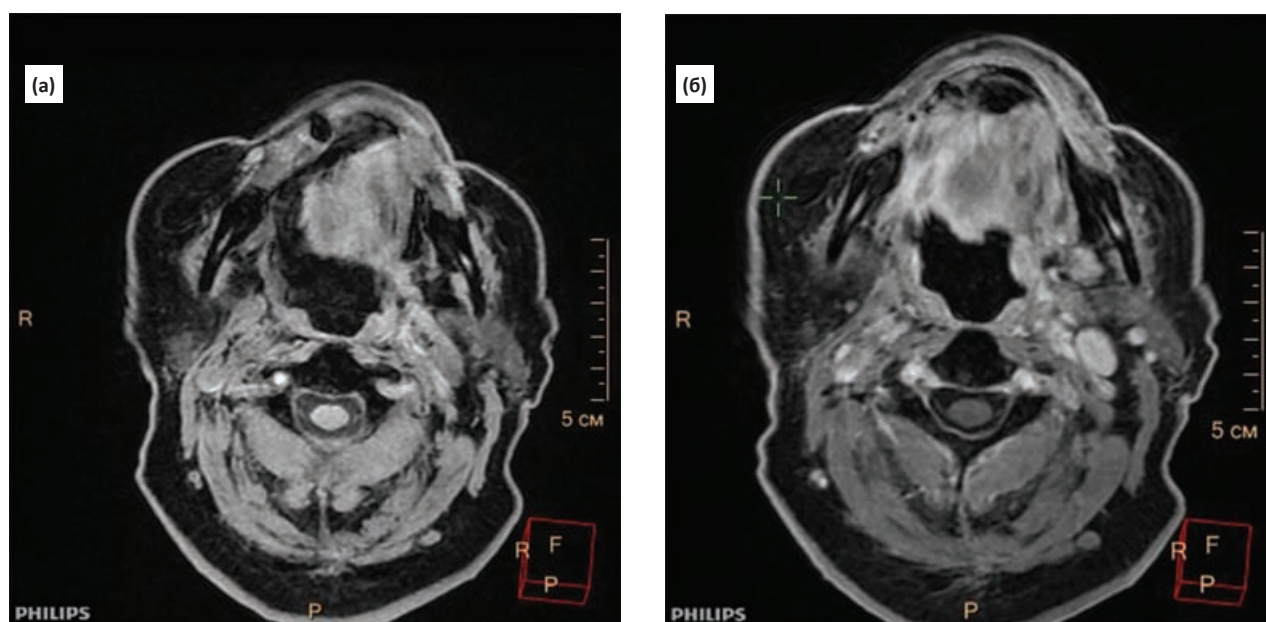


Рис. 1. Аксиальные контрастно усиленные T_1 -ВИ с жироподавлением: (а-б) опухоль языка справа с распространением на контралатеральную сторону органа

Fig. 1. Axial contrast-enhanced T_1 -VI with fat suppression: (a-b) a tumor of the tongue on the right with spreading to the contralateral side of the organ

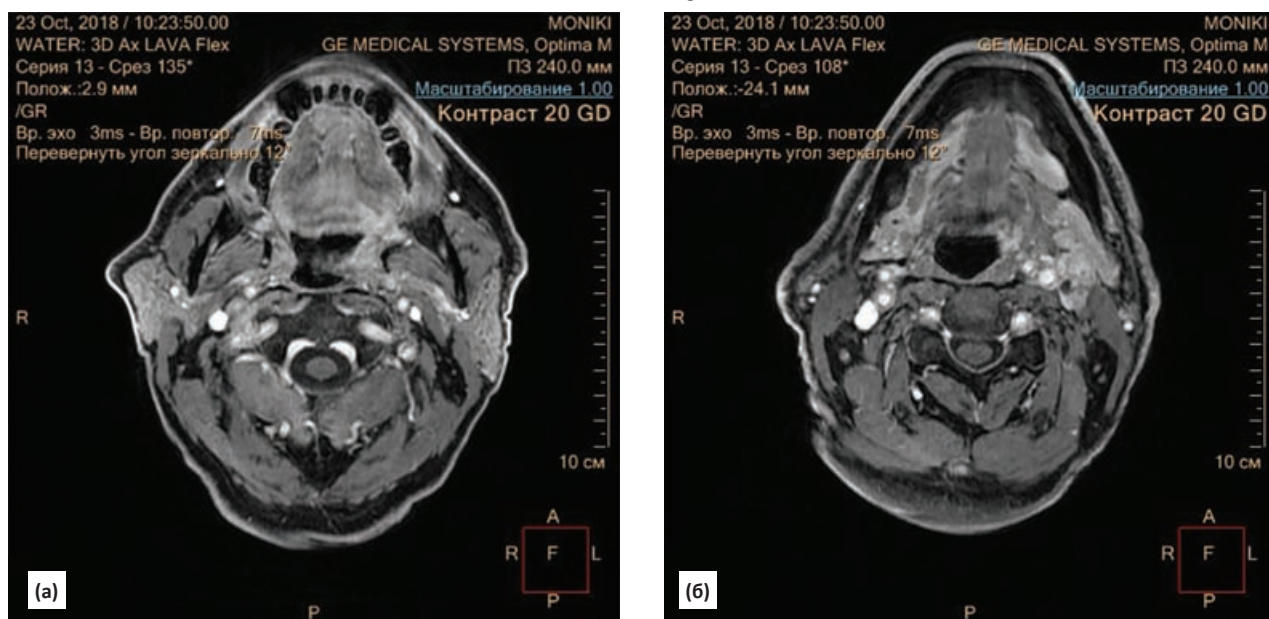


Рис. 2. Аксиальные контрастно усиленные T_1 -ВИ с жироподавлением: (а) опухоль левой небной миндалины; (б) метастатическое поражение 2А группы ипсилатеральных лимфатических узлов (стрелка) у пациента раком нёбной миндалины

Fig. 2. Axial contrast enhanced T_1 -VI with fat suppression: (a) tumor of the left palatine tonsil; (b) metastatic lesion of the 2A group of ipsilateral lymph nodes (arrow) in a patient with palatine tonsil cancer

Таблица 1

Сравнительная характеристика изменений в классификации AJCC опухолей полости рта
Comparative characteristics of changes in the classification AS tumors of the oral cavity

Опухоль полости рта	AJCC 7 th edition	AJCC 8 th edition
T ₁	Диаметр опухоли < 2 см	Диаметр опухоли ≤ 2 см, глубина инвазии ≤ 5 мм
T ₂	Диаметр опухоли 2–4 см	Диаметр опухоли ≤ 2 см, глубина инвазии ≥ 10 мм Диаметр опухоли 2,1–4 см, глубина инвазии ≤ 10 мм
T ₃	Диаметр опухоли > 4 см	Диаметр опухоли > 4 см, глубина инвазии > 10 мм, но ≤ 20 мм
T _{4a}	Распространяется на кортикальный слой костной ткани, кожу или наружные мышцы языка	То же или глубина инвазии ≥ 20 мм
T _{4b}	Распространяется на жевательные мышцы, основание черепа, или внутреннюю сонную артерию	То же
N ₁	Ипсилатеральный метастаз в лимфоузел < 3 см	То же, но без экстранодального роста
N _{2a}	Ипсилатеральный лимфогенный метастаз от 3 до 6 см	Ипсилатеральный лимфогенный метастаз < 3 см, но с экстранодальным ростом Ипсилатеральный лимфогенный метастаз более 3 см без экстранодального роста
N _{2b}	Множественные ипсилатеральные метастазы от 3 до 6 см	То же, но без экстранодального роста
N _{2c}	Билатеральные или контралатеральные лимфогенные метастазы не более 6 см	То же, но без экстранодального роста
N ₃	Лимфогенные метастазы более 6 см	N _{3a} – то же, но без экстранодального роста N _{3b} – единственный лимфогенный метастаз более 3 см с экстранодальным ростом – множественные лимфогенные метастазы с экстранодальным ростом – или контралатеральный метастаз с экстранодальным ростом

полости рта (табл. 1) касается включения глубины инвазии при определении характеристики Т самой опухоли. Основанием для этого стали данные о том, что глубина инвазии более корректно позволяет прогнозировать продолжительность жизни пациентов с опухолями данной локализации. Такой подход позволяет дифференцировать экзофитные опухоли с незначительной инвазией в подлежащие ткани от опухолей со значительным инфильтративным компонентом. Однако до сих пор нет единого мнения о методике измерения глубины инвазии: наиболее часто предлагают измерять инвазию по данным МРТ как на аксиллярных (например, от поверхности языка до наиболее глубоко расположенной точки опухоли), так и на корональных срезах. Также включены значимые изменения, касающиеся характеристики N рака полости рта – в последнюю версию классификации включены данные о наличии экстранодального роста. Однако остается без ответа, как определять экстранодальный рост у пациентов без лимфодиссекции [8].

Что касается изменений классификации AJCC8th рака орофарингеальной зоны, то в последней версии произошло разделение опухолей стадии Т₄ на 2 подгруппы в зависимости от распространения опухоли на сонные артерии, также внесены более детальные характеристики лимфогенных метастазов по их размеру, числу, локализации и наличию экстранодального роста. В последней версии подтверждено первостепенное значения данных об инфицировании ВПЧ-16 как основного классификационного признака рака орофарингеальной зоны (табл. 2) [8]. В связи с благоприятным прогнозом лечения ВПЧ-положительного рака орофарингеальной зоны классификация лимфогенных

метастазов у таких пациентов осталась как при раке носоглотки. Также в классификации рекомендовано обязательное иммуногистохимическое исследование лимфогенных метастазов из невыявленного первичного очага на предмет инфицирования ВПЧ, так как при ВПЧ-положительном результате у 90 % таких пациентов в дальнейшем диагностируется орофарингеальной рак.

Основные принципы лечения рака полости рта и орофарингеальной зоны

Тактика лечения пациентов раком полости рта и орофарингеальной зоны, прежде всего, зависит от стадии опухолевого процесса. Как правило рассматриваются варианты применения всех трех наиболее эффективных на сегодняшний день методов лечения в онкологии – хирургической резекции опухоли, дистанционной лучевой и лекарственной терапии или их сочетания. Однако по некоторым данным, ДЛТ используется у таких пациентов наиболее часто – у 92,7–95,4 % пациентов [7, 9]. Следует отметить, что в Азии при опухолях выше обозначенных локализаций чаще применяется ДЛТ. В рекомендациях NCCN предпочтение отдается хирургии [10].

При раке языка ДЛТ, как правило, применяется у 30 % пациентов только в адъювантном режиме. В большинстве случаев основанием для назначения адъювантной ДЛТ является размер опухоли Т_{3/4}, радикальная резекция опухоли и/или наличие лимфогенных метастазов [11, 12]. Публикуются данные о том, что применение адъювантной ДЛТ при раке языка Т_{1/2}N₀ не обеспечивает увеличение общей и безрецидивной выживаемости, в том числе при наличии таких неблагоприятных морфологических признаков как глубина

Таблица 2

Сравнительная характеристика изменений в классификации AJCC опухолей орофарингеальной зоны
Comparative characteristics of changes in the classification of AJSS tumors of the oropharyngeal zone

Опухоли орофарингеальной зоны	AJCC 7 th edition	AJCC 8 th edition
p16	+ / -	То же
T ₁	Диаметр опухоли меньше 2 см	То же
T ₂	Диаметр опухоли 2–4 см	То же
T ₃	Диаметр опухоли более 4 см Распространение на язычную поверхность надгортанника	То же
T ₄	Распространяется на гортань, твердое небо, кости, наружные мышцы языка, внутренние жевательные мышцы	T _{4a} – распространяется на гортань твердое небо, кости, наружные мышцы языка T _{4b} – распространяется на наружные жевательные мышцы, кости основания черепа, носоглотку, внутреннюю сонную артерию
N ₁	Один или несколько ипсилатеральных лимфогенных метастазов не более 6 см в диаметре	N _{1a} – один ипсилатеральный лимфогенный метастаз без экстранодального роста не более 3 см
N ₂	Контралатеральные или билатеральные лимфогенные метастазы не более 6 см	N _{2b} – один ипсилатеральный лимфогенный метастаз с экстранодальным ростом не более 3 см – множественные ипсилатеральные метастазы без экстранодального роста более 3 см, но не более 6 см N _{2c} – контралатеральные или билатеральные лимфогенные метастазы без экстранодального роста не более 6 см в диаметре
N ₃	Лимфогенные метастазы более 6 см	N _{3a} – единичный лимфогенный метастаз более 6 см в диаметре без экстранодального роста – ипсилатеральный лимфогенный метастаз более 3 см, но без экстранодального роста – контралатеральный лимфогенный метастаз не более 3 см с экстранодальным ростом – множественные ипсилатеральные и контралатеральные лимфогенные метастазы, каждый из которых имеет экстранодальный рост N _{3b} – любой лимфогенный метастаз с экстранодальным ростом

инвазии более 4 мм, лимфоваскулярной или периневральной инвазии. Именно в этой связи у таких пациентов применение ДЛТ не является обязательным [13]. Лучевая и химиолучевая терапия (в том числе в адьювантном режиме) при раке ротоглотки используется значительно чаще – в 81 % случаев [14]. Причина в том, что резекция первичной опухоли, например, корня языка, не оказывает существенного влияния на показатель локального контроля (только лучевая терапия – 76 %, резекция + адьювантная лучевая терапия – 79 %). Не отличаются и показатели локорегионарного контроля в зависимости от того, применяли хирургическое вмешательство на первом этапе лечения рака орофарингеальной зоны или использовали только шейную лимфодиссекцию после завершения ДЛТ (60 % и 69 % соответственно) [15]. Использование цисплатина в сочетании с ДЛТ у больных раком орофарингеальной зоны обеспечивает увеличение общей выживаемости на 5–8 % [4, 10].

Планирование ДЛТ у пациентов раком полости рта и орофарингеальной зоны включает выделение следующих анатомических объемов: прежде всего, это так называемый объем GTV (gross tumor volume), включающий саму опухоль и/или её лимфогенные метастазы. Границу GTV определяют по МРТ-изображениям в режиме T₂. На расстоянии 5–20 мм снаружи от GTV должна располагаться граница следующего объема – CTV (clinical tumor volume), в который должны быть включены зоны наиболее вероятной

субклинической инвазии опухоли. При использовании модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT или VMAT) выделяют следующие объемы CTV: CTV опухоли, CTV лимфогенных метастазов, CTV лимфоузлов с высоким и, отдельно, низким риском метастатического поражения. Кстати сказать, лимфогенные метастазы, отличительным признаком которых является их увеличение, устанавливают по данным КТ, либо при накоплении в такой зоне ¹⁸F-ФДГ при ПЭТ/КТ-исследовании [11, 12]. Итоговая граница мишени – так называемый planning tumor volume (PTV), – располагается на расстоянии в среднем 3–5 мм снаружи от границы CTV. Планирование ДЛТ также включает обозначение критических органов, которые следует исключить из зоны мишени [16–18].

Если ДЛТ применяется в самостоятельном режиме, то суммарная очаговая доза (СОД) должна составлять 60–74 Гр в границах PTV (30–35 фракций/2 Гр). Для профилактического облучения лимфоузлов считается достаточной СОД, равная 50 Гр в границах PTV [16, 19]. Если используется адьювантная (послеоперационная) ДЛТ, то, как правило, СОД в границах GTV опухоли не превышает 60–66 Гр [17]. При опухолях T_{1/2}N₀ допускается включение в объем мишени только ипсилатеральных лимфоузлов [17]. Ряд авторов считает возможным исключение из объема мишени контралатеральных ретрофарингеальных лимфоузлов и/или контралатеральных лимфоузлов II уровня, так как это повышает качество жизни пациентов без увеличения риска реги-

онарного рецидива [17]. В границах РТВ допускается колебания дозы облучения в пределах 95–107 % [16].

Перинеуральная инвазия, расстояние менее 5 мм от границы опухоли до края резекции, позитивный край резекции являются признаками высокого риска местного рецидива и рассматриваются как показания для адъювантной ДЛТ, которая проводится до СОД 60 Гр не более чем через 6 нед после операции [3].

Шейная лимфодиссекция включает, как правило, удаление лимфоузлов II–IV уровня и показана в случае выявления резидуальной ткани лимфогенного метастаза, например, после завершения ДЛТ [10, 19].

Роль лекарственной терапии в лечении рака полости рта и орофарингеальной зоны

С целью уменьшения размеров опухоли до начала ДЛТ применяется индукционная химиотерапия (доцетаксел 75 мг/м² в 1 день + 5 фторурацил (ФУ) 1000 мг/м² в/в в 1–4 дни, 3 курса с интервалом 3 нед; доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² в 1 день + 5ФУ 750 мг/м² с 1–4 дни, 4 цикла с интервалом 3 нед; паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1 день + цисплатин 100 мг/м² в/в во 2 день + 5ФУ 500 мг/м² в/в в 2–6 дни, 3 цикла с интервалом 3 нед). Индукционная химиотерапия, как правило, назначается пациентам с N₂₋₃ [10].

Наиболее часто лекарственная терапия используется одновременно с ДЛТ. Эффективными считаются следующие схемы лекарственной терапии: цисплатин 100 мг/м² в 1, 22, 43 дни цикла ДЛТ (или еженедельно по 40–50 мг/м²); цетуксимаб 400 мг в/в за неделю до начала ДЛТ, далее каждую неделю по 250 мг; цисплатин 20 мг/м² + паклитаксел 30 мг/м² каждую неделю в течение всего курса ДЛТ; цисплатин 20 мг/м² + 5ФУ 1000 мг/м² с 1 по 4 и с 22 по 25 дни цикла ДЛТ; карбоплатин 70 мг/м² + 5ФУ 600 мг/м² на 1–4, 22–25 и 43–46 дни цикла ДЛТ [19].

В сочетании с адъювантной ДЛТ чаще всего назначают химиотерапию цисплатином (100 мг/м² в 1, 22, 43 дни цикла ДЛТ или еженедельно по 40–50 мг/м²).

Результаты лечения рака полости рта

При раке языка ДЛТ осуществляется в режиме классического или, реже, гиперфракционирования до СОД 74,4 Гр (65–76,8 Гр). Как правило, непрерывный курс лучевой терапии занимает от 36 до 68 сут (медиана – 45,5 сут). Химиолучевое лечение получают 96 % пациентов, у 4 % пациентов химиотерапевтическое лечение используется в виде индукционных циклов [20, 21]. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость для опухолей полости рта составляют 60–71,6 % и 53,5–60 % соответственно [16, 21]. В свою очередь, 5-летний локальный контроль зависит от размера опухоли и составляет 91 % при T₁₋₂, 83 % – при T₃ и 12 % при T₄ [20]. Отдаленные метастазы обнаруживаются в 16,1 % случаев [21].

Установлено что у пациентов раком полости рта использование ДЛТ в адъювантном режиме обеспечивает повышение 3-летней общей выживаемости до 53,9 % только у пациентов с опухолями T₃₋₄ [22].

Следует иметь в виду, что высокий риск локорегионарного рецидива наблюдается в случае позитивного края резекции и экстранодального роста опухоли. При отсутствии вышеперечисленных признаков СОД при адъювантной ДЛТ можно уменьшить до 57–63 Гр без существенного увеличения риска рецидива [23]. Считается, что риск метастазирования рака языка/дна полости рта T₁₋₄N₁₋₂ в контралатеральные лимфоузлы минимальный при отсутствии его распространения за среднюю линию. В этом случае в объем облучения включаются лишь ипсилатеральные лимфоузлы [24].

Результаты лечения рака орофарингеальной зоны

Вероятность полной регрессии опухоли орофарингеальной зоны на момент завершения ДЛТ составляет 66,7 %, полная регрессия лимфогенных метастазов имеет место при N₁ – в 100 % случаев, при N₂ – в 84,5 % случаях, при N₃ – в 50 % случаев [19]. В течение первых двух лет после завершения лечения локорегионарный рецидив диагностируется у 19 % [10]. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость для опухолей орофарингеальной зоны составляют 57,6 и 52,6 % соответственно [16].

Установлено, что использование лучевой терапии как в самостоятельном режиме, так и в сочетании с химиотерапией более эффективно у пациентов с опухолями орофарингеальной зоны, возникновение которых явилось следствием инфицирования ВПЧ-16. Так, однолетняя безрецидивная выживаемость составляет в этой группе пациентов 87–91 % [4]. В этой связи проводятся исследования, посвященные проблеме снижения (деэскалации) дозы облучения при ВПЧ-ассоциированном орофарингеальном раке. Получены результаты, свидетельствующие о высокой (91 %) однолетней безрецидивной выживаемости у пациентов с ВПЧ-ассоциированным орофарингеальным раком в случае снижения СОД с 70 до 54 Гр. Однако авторы отмечают, что указанная выше деэскалация дозы облучения возможна только в случае полной морфологической регрессии опухоли в ответ на проведение 3 циклов индукционной химиотерапии (паклитаксел/цисплатин/цетуксимаб). Авторы отмечают, что однолетняя выживаемость в этом случае составляет 100 % [4].

В течение первых 5 лет после завершения лечения вероятность локорегионарного рецидива также наблюдается значительно реже, чем у пациентов, инфицированных ВПЧ-16, – в 28,9 % и в 54,9 % случаев соответственно [4].

Осложнения при лучевой терапии рака полости рта и орофарингеальной зоны

При использовании ДЛТ у пациентов раком полости рта и орофарингеальной зоны в 64–70,8 % случаев зафиксирована острая токсичность 3 степени (мукозит, кожная реакция, гематологическая токсичность, тошнота/рвота, дисфагия, почечная недостаточность), в 25 % случаев – острая токсичность 4 степени [19, 21].

У 15–51,3 % пациентов раком языка в разные сроки после завершения ДЛТ развиваются поздние постлучевые осложнения 3–5 степени [20, 21]. Использование цисплатина в сочетании с ДЛТ у пациентов с орофарингеальной раком увеличивает риск от токсичности на 23–50 %, периферической нейропатии – на 30–86 %, нефротоксичности – на 20–40 % [4].

Гибель пациентов раком полости рта и/или орофарингеальной зоны как следствие осложнений, обусловленных проводимой ДЛТ, химиотерапией, или как следствие обострения неопухоловой патологии наблюдается в 4–39 % случаев [21, 25]. По некоторым данным, в течение 16 мес после завершения ДЛТ 39 % случаев гибели пациентов не связаны с прогрессированием опухоли. Среди причин гибели пациентов от неопухоловой патологии отмечают сепсис и, в меньшей степени, сердечно-сосудистую патологию. Наиболее часто смерть, не связанная с прогрессированием, имела место у пациентов распространенным раком орофарингеальной зоны [19, 25]. У 50 % паци-

ентов РГиШ в процессе проведения ДЛТ развивается кахексия (деградация мышечных клеток, увеличение глюконеогенеза и липолизиса), способствующая их гибели. Единственным способом, позволяющим снизить риск гибели пациента как следствия кахексии, является коррекция питания – гастростомия и/или парентеральное питание [19]. Последние данные показывают, что выявление пациентов с высоким уровнем белка TNF- α в крови позволяет выявить пациентов с высоким риском развития кахексии. Такой подход в перспективе даст возможность проводить профилактические мероприятия для пациентов этой категории [26].

В заключение следует отметить, что эффективным мультимодальное лечение рака полости рта и орофарингеальной зоны может быть только если при оценке опухолевого процесса используется современная классификационная версия, соблюдаются требования стандартов лечения и клинических рекомендаций, а также учитываются последние достижения соответствующего направления медицинской науки.

Review

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 1. P. 65–71

The Modern Concept of Using Radiation Therapy for Cancer of the Oral Cavity and the Oropharyngeal Area

A.S. Balkanov, E.A. Stepanova

M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Moscow, Russia. E-mail: andreybalkanov@yandex.ru.

ABSTRACT

In the world, there is a rise of cancer incidence, including cancer of the head and neck. The incidence cancer of the head and neck is 4.8 cases per 100 000 population. Oral and oropharyngeal cancers are the most frequently forms cancer of the head and neck – 4,8–27 % of all cancer with this location. Among the causes of oral and oropharyngeal cancer noted alcohol abuse, tobacco and infection with human papilloma virus (HPV-16). Mortality from oral and oropharyngeal cancer is on 8 rank among patients with all tumors. Now when deciding about treatment of oral and oropharyngeal cancer is applied a new classification AJCC8th, the main differences from the previous version are the inclusion of data on the depth of tumor invasion and the presence of extranodal growth of lymphogenic metastasis.

The chemoradiotherapy to a total dose 60–74 Gy is the most common treatment used in oral and oropharyngeal cancer. When planning irradiation, both the tumor itself (or its residual component) and lymphogenic metastases or lymph nodes with a high risk of metastatic lesions are included in the target volume. The most commonly used chemotherapy drug is cisplatin. The duration of life of patients is significantly influenced by the stage of the tumor process. So 5-year relapse-free survival among patients with oral cancer is 91 % at T₁₋₂, 83 % – at T₃ and 12 % – at T₄. During the first 5 years after completion of treatment, the probability of locoregional recurrence in patients with oropharyngeal cancer is much shorter in infected HPV-16 – 28.9 % and 54.9 %, respectively.

The effective multimodal treatment of oral and oropharyngeal cancer can be only if the evaluation of the tumor process under the current classification, comply with the requirements of treatment standards and clinical guidelines as well as take into account the latest achievements of the relevant field of medical science.

Key words: oral cancer, oropharyngeal cancer, new classification, radiation therapy, local relapse, life expectancy

For citation: Balkanov AS, Stepanova EA. The Modern Concept of Using Radiation Therapy for Cancer of the Oral Cavity and the Oropharyngeal Area. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):65–71. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-65-71

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar; 65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
2. Taziki MH, Fazel A, Salamat F, Sedaghat SM, Ashaari M, Poustchi H, et al. Epidemiology of Head and Neck Cancers in Northern Iran: A 10-Year Trend Study From Golestan Province. Arch Iran Med. 2018 Sep 1;21(9):406–11.
3. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2014 May; 26(2):123–41. DOI: 10.1016/j.coms.2014.01.001.
4. Naghavi AO, Strom TJ, Ahmed KA, et al. Management of Oropharyngeal Cancer in the HPV Era. Cancer Control. 2016;23(3):197–207.
5. Kostev K, Lasrich M, Schüller L, Diogo I, Sesterhenn A, Jacob L. Diagnoses of suspected cancer in otolaryngology practices in

- Germany. *Mol Clin Oncol*. 2018 Oct; 9(4):459-63. DOI: 10.3892/mco.2018.1694.
6. Stanford-Moore G, Bradshaw PT, Weissler MC, Zevallos JP, Brennan P, Anantharaman D, et al. Interaction between known risk factors for head and neck cancer and socioeconomic status: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes Control*. 2018 Sep;29(9):863-73. DOI: 10.1007/s10552-018-1062-8.
 7. Wong YF, Yusof MM, Wan Ishak WZ, Alip A, Phua VC. Treatment outcome for head and neck squamous cell carcinoma in a developing country: University Malaya Medical Centre, Malaysia from 2003-2010. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(7):2903-8.
 8. Subramaniam N, Thankappan K, Anand A, Balasubramanian D, Iyer S. Implementing American Joint Committee on Cancer 8th edition for head-and-neck cancer in India: Context, feasibility, and practicality. *Indian J Cancer*. 2018 Jan-Mar;55(1):4-8. DOI: 10.4103/ijc.IJC_475_17.
 9. Richardson PA, Kansara S3, Chen GG, Sabichi A, Sikora AG, Parke RB, et al. Treatment patterns in veterans with laryngeal and oropharyngeal cancer and impact on survival. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018 Aug 9;3(4):275-82. DOI: 10.1002/lio2.170.
 10. D'Cruz A, Lin T, Anand AK, Atmakusuma D, Calaguas MJ, Chitapanarux I, et al. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: a review of international guidelines. *Oral Oncol*. 2013 Sep;49(9):872-7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2013.05.010.
 11. Zhu Y, Zhou C, He Q. Radiation therapy's efficacy on tongue cancer: a population-based survival analysis. *Onco Targets Ther*. 2018 Oct 23;11:7271-6. DOI: 10.2147/OTT.S169231.
 12. Pollom EL, Chin AL, Lee NY, Tsai CJ. Patterns of Care in Adjuvant Therapy for Resected Oral Cavity Squamous Cell Cancer in Elderly Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 15;98(4):758-66. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.224.
 13. Subramaniam N, Balasubramanian D, Murthy S, Limbachiya S, Thankappan K, Iyer S. Adverse pathologic features in early oral squamous cell carcinoma and the role of postoperative radiotherapy-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017 Jul;124(1):24-31. DOI: 10.1016/j.oooo.2017.03.002.
 14. Baxi SS, O'Neill C, Sherman EJ, Atoria CL, Lee NY, Pfister DG, Elkin EB. Trends in Chemoradiation Use in Elderly Patients with Head and Neck Cancer: Changing treatment patterns with cetuximab. *Head Neck*. 2016 Apr; 38(Suppl 1): E165-E171. DOI: 10.1002/hed.23961
 15. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer*. 2002 Jun 1;94(11):2967-80.
 16. Moncharmont C, Vallard A, Guy JB, Prades JM, Rancoule C, Magné N. Real-life efficacy of volumetric modulated arc therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 May; 134(3):165-9. DOI: 10.1016/j.anorl.2016.12.005.
 17. Spencer CR, Gay HA, Haughey BH, Nussenbaum B, Adkins DR, Wildes TM, et al. Eliminating radiotherapy to the contralateral retropharyngeal and high-level II lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma is safe and improves quality of life. *Cancer*. 2014 Dec 15;120(24):3994-4002. DOI: 10.1002/cncr.28938.
 18. Mohamed ASR, Bahig H, Aristophanous M, Blanchard P, Kamal M, Ding Y, et al. Prospective *in silico* study of the feasibility and dosimetric advantages of MRI-guided dose adaptation for human papillomavirus positive oropharyngeal cancer patients compared with standard IMRT. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018 May 5;11:11-8. DOI: 10.1016/j.ctro.2018.04.005.
 19. Vivek RS, Baludavid M, Mohanram R, Chitra, Amanullah, Vijayalakshmi, et al. Concurrent chemo-irradiation using accelerated concomitant boost radiation therapy in loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer Res Ther*. 2006 Jul-Sep;2(3):90-6.
 20. Gephardt BJ, Mendenhall CM, Morris CG, Kirwan J, McAfee WJ, Mendenhall WM. Radiotherapy alone or combined with chemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(6):535-8. DOI: 10.1097/COC.0b013e31827e5505.
 21. Ang KK, Harris J, Garden AS, Trotti A, Jones CU, Carrascosa L, Cheng JD, Spencer SS, Forastiere A, Weber RS. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: radiation therapy oncology group phase II trial 99-14. *J Clin Oncol*. 2005 May 1; 23(13):3008-15. DOI: 10.1200/JCO.2005.12.060.
 22. Spiotto MT, Jefferson G, Wenig B, Markiewicz M, Weichselbaum RR, Koshy M. Differences in survival with surgery and postoperative radiotherapy compared with definitive chemoradiotherapy for oral cavity cancer: A National Cancer Database Analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Jul 1;143(7):691-9. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.0012.
 23. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Kamal M, et al. Final report of a prospective randomized trial to evaluate the dose-response relationship for postoperative radiation therapy and pathologic risk groups in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(5):1002-11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.218.
 24. O'steen L, Amdur RJ, Morris CG, Hitchcock KE, Mendenhall WM. Challenging the requirement to treat the contralateral neck in cases with >4 mm tumor thickness in patients receiving postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue or floor of mouth. *Am J Clin Oncol*. 2019 Jan;42(1):89-91. DOI: 10.1097/COC.0000000000000480.
 25. Muzumder S, Nirmala S, Avinash HU, Kainthaje PB, Sebastian MJ, Raj JM. Early competing deaths in locally advanced head-and-neck cancer. *Indian J Palliat Care*. 2018 Oct-Dec;24(4):446-50. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_91_18. 26.
 26. Powrózek T, Mlak R, Brzozowska A, Mazurek M, Gołębiowski P, Małecka-Massalska T. Relationship between TNF- α -1031T/C gene polymorphism, plasma level of TNF- α , and risk of cachexia in head and neck cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(8):1423-34. DOI: 10.1007/s00432-018-2679-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 05.06.2019. **Принята к публикации:** 11.12.2020.
Article received: 05.06.2019. **Accepted for publication:** 11.12.2020.

N.K. Shandala¹, M.K. Sneve², M.P. Semenova¹, K. Segen², A.A. Filonova¹

Cooperation between State Research Center – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia and Norwegian Radiation and Nuclear Safety Authority

1. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia.

E-mail: mps-fmbc@yandex.ru;

2. Norwegian Radiation and Nuclear Safety Authority, Oslo, Norway

Key words: radiation safety, nuclear legacy, regulatory supervision, radiation health physics monitoring, emergency preparedness and response, international cooperation

For citation: Shandala NK, Sneve MK, Semenova MP, Segien K, Filonova AA. Cooperation Between State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency and Norwegian Radiation and Nuclear Safety Authority. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(1):72-78. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-72-78

Since 2004, the professionals of State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), together with specialists from the Norwegian Radiation and Nuclear Safety Authority (formerly NRPA, since 2019 – DSA), have carried out a number of research and practical projects on regulating radiation safety at the sites of nuclear legacy of the Northwest Center for Radioactive Waste Management SevRAO – a branch of FSUE RosRAO (Fig.1). This work became the basis for the formation of methodologies for improving regulatory supervision of nuclear legacy sites [1, 2].

Since 2008, cooperation has continued under an agreement between the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation and the Ministry of Health and Social Services of the Kingdom of Norway “On cooperation in the field of regulation of the safe use of atomic energy in conducting health and epidemiological supervision of radiation hazardous work”. This agreement was officially signed on November 13, 2008, by the head of the FMBA of Russia V.V. Uyba and NRPA director Ole Harbits.

Scientific and practical work carried out within the framework of cooperation is aimed at solving the following problems:

- Radiological threat assessment to identify regulatory priorities.
- Researches to assure radiation protection and safety of workers.

- Detailed radiation survey at sites, territories and in the vicinity of the facility.
- Control and monitoring of the environment.
- Improvement of safety culture of the personnel and increasing their performance reliability.
- Enhancing and maintaining emergency preparedness in the event of a radiation emergency.
- The development of computer maps and geo-informational systems.
- The development of regulatory documents.

During the cooperation, some scientific and practical studies were carried out related to the development of criteria and regulations for the remediation of the site for temporary storage (STS) of Spent nuclear fuel (SNF) and radioactive waste (RW) at Andreeva Bay, the assessment of doses to the personnel, conducting emergency exercises at the facility, and the direct organization of radiation health physics monitoring.

In the field of *radiation safety and protection of the personnel*, an informational and analytical system has been developed using the visualization technologies of the personnel routes and visualization of the radiation environment in workshops. This helped to:

- Find areas where radiation situation is known with the highest uncertainty, i.e., additional radiation survey is required.
- Predict individual occupational doses.
- Localize areas with the higher contribution to dose.
- Optimize transport flows during the personnel evacuation in case of potential radiological accident.

The analytical capabilities of the developed Andreeva Planner software consist in the creation and simulation of different scenarios for radiation hazardous operations, as well as in calculating both individual effective doses of each of the virtual participants in the work and collective doses. In general, the created software complex helped to reduce the uncertainty in the assessment of radiation exposure during occupational operations, i.e. have a more accurate idea of the potential occupational doses. This allows considering these developments as a working tool for optimizing and management decision making in order to prevent potential threats connected with overexposure of workers [3, 4].



Fig. 1. Nuclear heritage sites in northwestern Russia

Operation under abnormal conditions makes special requirements for monitoring the *professional reliability* of the personnel. In connection with this new direction, the scientific work on the creation of an anthropogenic (manmade) risk monitoring system has been developed, which allows assessing the impact of the human factor during complex SNF management operations. This is an expert diagnostic information system for express pre-shift assessment of the personnel professional reliability during nuclear and radiation hazardous operations. Moreover, a method for radiation safety culture assessment has been developed and internal assessment of such a culture at the Andreeva Bay STS was performed [5, 6].

Reliable information on the parameters of the radiation situation and the dynamics of its change is the basis for activities to optimize the public and environmental radiation protection at all stages of the STS remediation. The receipt and accumulation of this information is carried out during *radiation health physics monitoring*. In order to structure radioecological information and analyze changes in the state of environmental contamination during remedial activities, information systems have been developed that include detailed stores of data on environmental media contamination [7, 8].

Comparative analysis of the field work data allows representing the dynamics of changes at the facility, identifying areas of radioactive contamination of the environment and optimizing monitoring studies. The current research results allow us to state that a change in the radiation situation at the Andreeva Bay facility is characterized by a positive dynamics in the reduction of manmade radionuclides as in environmental media, including the offshore sea area. According to the results of

monitoring of ground water contamination, the dynamics in reducing the levels of manmade radionuclides is positive.

An analysis of the data on the dynamics of changes in the gamma dose rate at the industrial site also testifies in favor of a positive tendency to reduce the upper limit of the gamma dose rate (Fig. 2). Dynamic changes in the dose rate distribution at the industrial site characterize the redistribution of zones of increased gamma dose rate, a decrease in their size and quantity, which is a reflection of the ongoing remedial work on the site for the RW management.

The high hazard potential of the accumulated SNF and RW, the need for work in abnormal conditions require the improvement of the *emergency preparedness and response* system in the direction of minimizing and mitigation of the consequences of possible emergencies. In this light, four large-scale international exercises and trainings were conducted at the Andreeva Bay STS: in 2006, 2009, 2016 and 2018.

In practice, the early warning procedure of the IAEA and neighboring states was trained for a suppositive radiation accident. In general, at the conducted emergency exercises, not only the organization of interaction between emergency response participants was improved, but also a wide range of tasks was worked out to provide medical assistance to the victims and conduct health physics measures in the aftermath of the accident [9, 10]. Representatives of a large number of interested ministries and departments took part in the emergency exercises, the media actively demonstrated these exercises, and special films were created for each exercise.

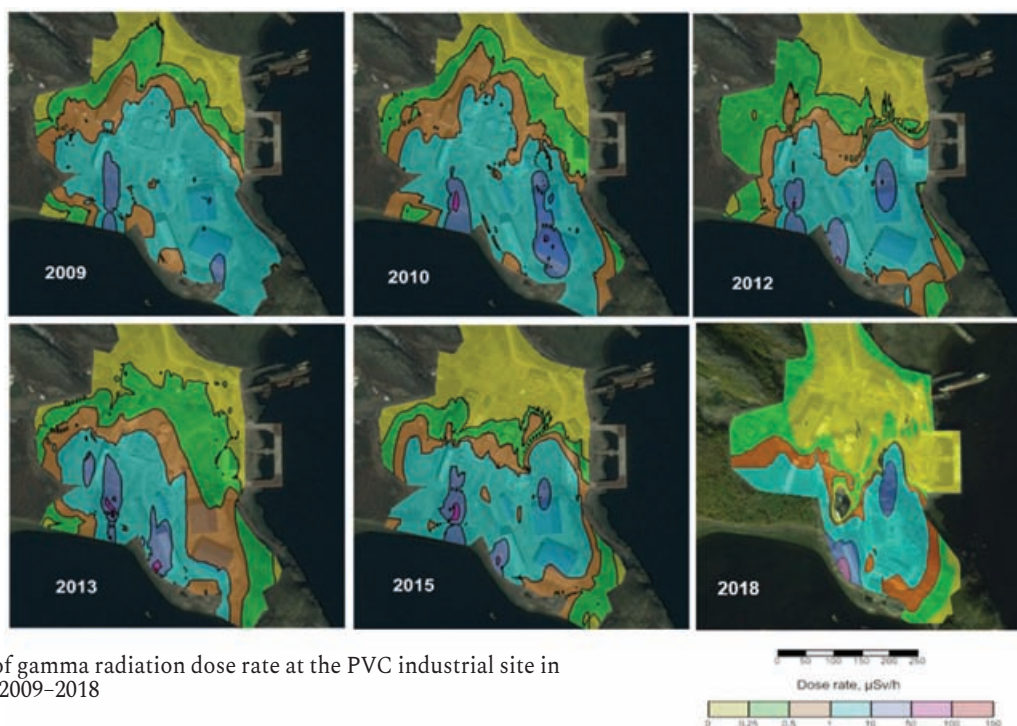


Fig. 2. Dynamics of gamma radiation dose rate at the PVC industrial site in Andreeva Bay for 2009–2018

Based on the results of monitoring and assessing existing risks, special regulatory documents have been developed that take into account the specifics of the facility at Andreeva Bay [11]. They include:

- requirements for radiation safety and protection of the personnel and population;
- requirements for the individual dose monitoring procedure;
- guidelines for the RW management including the very low level waste category;
- requirements for monitoring of the environmental media;
- requirements for the radiation monitoring procedure in the vicinity of the facility;
- requirements for remediation of sites in a form of the criteria and regulations of the remediation etc.

A set of scientific and practical work in the field of regulatory supervision during the remediation of a nuclear legacy facility at Andreeva Bay became the basis for the creation of the International IAEA Forum. The Forum on the Regulatory Supervision of Legacy Sites has been successfully operating over the recent nine years as a platform for discussing the results achieved by IAEA Member States [12].

The results of the work contributed to the organization of special working groups: 1) EGLM under the OECD Nuclear Energy Agency; 2) TG N° 98 under ICRP. These groups contribute to the development of practical recommendations on existing exposure in territories contaminated due to the past nuclear activities.

In 2017, a massive removal of SNF began on STS at Andreeva Bay, which is planned to be completed by 2025 [13].

Today, SRC-FMBC continues its work under four projects of cooperation with the DSA.

The overall results achieved over the fifteen-year period of work are characterized by the following statistical indicators (Fig. 3):

- total completed projects – 30;



Fig. 3. Statistics of 15-year cooperation between FMBA of Russia and DSA

- involved specialists (experts) – 80 persons;
- 50 scientific papers published, including publications in peer-reviewed journals;
- 50 meetings were held on project progress;
- participation in 30 scientific conferences with presentations on the project materials;
- 4 international emergency trainings conducted;
- 20 regulatory documents of the health and epidemiological regulation system developed.

In general, the experience gained during the remediation of the former coastal naval technical base at Andreeva Bay helped to identify new relevant areas for improving regulatory supervision at nuclear legacy sites.

We associate the development perspectives of our further work in the framework of the Agreement concluded between the Ministries of Health of Russia and Norway in 2008 with the development of the following relevant areas in the field of environmental and health physics principles and fundamentals for regulating human radiation safety:

- Supporting regulatory supervision during the management of flooded and sunken facilities with SNF and RW in order to assure radiation safety and protection of the population and participants of the work, as well as protecting the environment during the planned lifting of flooded facilities with SNF and RW, their transportation, storage and reprocessing.
- Assuring the safety and protection of the population and workers under the impact of radiation and non-radiation factors at the stage of regulatory supervision during the management of SNF at the Mayak Production Association (during the processing of normal and abnormal SNF removed from the site of the NWC SevRAO, as well as SNF unloaded from the unit-packing FTB “Lepse”).
- Scientific support for the remediation of nuclear legacy sites and the decommissioning of nuclear power facilities. Object of study – research reactor in Halden (Norway), owned by the Institute of Energy Technologies (IFE), operated since 1958 and stopped in 2019.
- Collaborative research of SRC-FMBC and Section North DSA in Tromso (Norway) on comparing the results of the content of radioactive substances in environmental media (soil, water of open reservoirs and drinking water, terrestrial and marine vegetation, etc.) and foodstuffs.
- Assessment of radiological consequences of terrorist emergencies in the transportation of SNF.
- Assuring the radiation safety and protection during the management of very low level RW at the industrial site of the Center for the RW Conditioning and Storage at Saida Bay.
- Radio-ecological monitoring on the industrial site at Andreeva Bay and adjacent offshore seawater area.

Н.К. Шандала¹, М.К. Сневе², М.П. Семенова¹, К. Сегень², А.А. Филонова¹**О СОТРУДНИЧЕСТВЕ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА ФМБА РОССИИ С ГОСУДАРСТВЕННЫМ УПРАВЛЕНИЕМ НОРВЕГИИ ПО РАДИАЦИОННОЙ И ЯДЕРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва;
2. Государственное управление Норвегии по ядерной и радиационной безопасности, Осло, Норвегия

Контактное лицо: Семенова Мария Петровна mps-fmbc@yandex.ru

Ключевые слова: радиационная безопасность, ядерное наследие, регулирующий надзор, радиационно-гигиенический мониторинг, аварийная готовность и реагирование, нормативные регулирующие документы, международное сотрудничество

Для цитирования: Шандала Н.К., Сневе М.К., Семенова М.П., Сегень К., Филонова А.А. О сотрудничестве ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с Государственным управлением Норвегии по радиационной и ядерной безопасности. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(1):72-78.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-72-78

Начиная с 2004 г., сотрудниками ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России совместно со специалистами Государственного управления Норвегии по радиационной и ядерной безопасности (ранее NRPA, с 2019 г. – DSA) был выполнен ряд научных и практических работ по регулированию радиационной безопасности на объектах ядерного наследия Северо-Западного центра по обращению с радиоактивными отходами «СевРАО» – филиала ФГУП «РосРАО» (рис. 1), которые стали базовой основой формирования методологии совершенствования регулирующего надзора на объектах ядерного наследия [1, 2].

С 2008 г. сотрудничество продолжается в рамках соглашения между Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерством здравоохранения и социального обеспечения Королевства Норвегия «О сотрудничестве в области регулирования безопасного использования атомной энергии при осуществлении санитарно-эпидемиологического надзора за проведением радиационно-опасных работ». Данное соглашение было официально подписано 13 ноября 2008 г. руководителем ФМБА России В.В. Уйба и директором NRPA Оле Харбицом.

Научно-практические работы, выполняемые в рамках сотрудничества направлены на решение следующих проблем:

- Оценка радиологических угроз для определения приоритетов регулирования.
- Выполнение исследований, направленных на обеспечение радиационной безопасности персонала.
- Детальный анализ радиационной обстановки на площадках, территориях и в окрестности объекта.
- Контроль и мониторинг состояния окружающей среды.
- Совершенствование культуры безопасности персонала и повышение его профессиональной надежности.
- Повышение и поддержание уровня противоаварийной готовности в случае чрезвычайной ситуации радиационного характера.
- Разработка электронных карт и геоинформационных систем.
- Разработка регулирующих документов.

За время сотрудничества выполнен ряд научно-практических исследований, связанных с разработкой критериев и нормативов реабилитации территории пункта временного хранения (ПВХ) отработанного ядерного топлива (ОЯТ) и радиоактивных отходов (РАО) в губе Андреева, оценкой доз облучения персонала, проведением аварийных учений на объекте и непосредственной организацией радиационно-гигиенического мониторинга.

По направлению радиационной безопасности персонала была разработана информационно-аналитическая система с применением технологий визуализации маршрутов перемещения персонала и визуализации радиационной обстановки в помещениях. Это позволило:

- определять зоны, в которых радиационная обстановка известна с наибольшей неопределенностью, т.е. где необходима дополнительная радиационная разведка;
- прогнозировать индивидуальные дозы облучения персонала;
- осуществлять локализацию областей, вносящих максимальный вклад в дозу облучения;



Рис. 1. Объекты ядерного наследия на Северо-Западе России

- оптимизировать транспортные потоки при эвакуации персонала в случае возможной радиационной аварии.

Аналитические возможности созданной программы Andreeva Planner заключаются в создании и моделировании разных сценариев проведения радиационно-опасных работ, а также в расчёте как индивидуальных эффективных доз каждого из виртуальных участников работы, так и коллективных доз. В целом, созданный комплекс компьютерных программ дает возможность снизить неопределенность в оценке радиационного воздействия при проведении производственных операций, т.е. иметь более точное представление о возможных дозах облучения, что позволяет рассматривать данные разработки в качестве рабочего инструмента для оптимизации и принятия управленческих решений в плане предупреждения возможных угроз, связанных с переоблучением персонала [3, 4].

Проведение работ в нестандартных условиях предъявляет особые требования к контролю профессиональной надежности персонала. В связи с этим новым направлением стала научная работа по созданию системы мониторинга антропогенных рисков, позволяющая оценить влияние человеческого фактора при проведении сложных операций с ОЯТ, представляющая собой экспертно-диагностическую информационную систему для экспрессной предсмертной оценки профессиональной надежности персонала при проведении ядерно- и радиационно-опасных работ. Наряду с этим, была разработана методика оценки культуры радиационной безопасности и проведена «внутренняя» оценка такой культуры на ПВХ в губе Андреева [5, 6].

Основой для проведения мероприятий по оптимизации радиационной защиты населения и окружа-

щей среды на всех этапах реабилитации ПВХ служит достоверная информация о параметрах радиационной обстановки и динамике ее изменения. Получение и накопление данной информации осуществляется при проведении радиационно-гигиенического мониторинга. Для структурирования радиоэкологической информации и анализа изменений состояния загрязненности окружающей среды в ходе реабилитационных мероприятий разработаны информационные системы, которые включают в себя подробные хранилища данных о загрязнении объектов окружающей среды [7, 8].

Сравнительный анализ материалов натурных исследований позволяет представить динамику происходящих на объекте изменений, выявить участки радиоактивного загрязнения окружающей среды и оптимизировать мониторинговые исследования. Полученные в настоящее время результаты исследований позволяют констатировать, что изменение радиационной обстановки на объекте в губе Андреева характеризуется положительной динамикой снижения техногенных радионуклидов в объектах окружающей среды, включая прибрежную морскую акваторию. Результаты мониторинга загрязнения подземных вод позволяют отметить положительную динамику снижения уровней содержания техногенных радионуклидов.

Анализ данных динамики изменения мощности дозы гамма-излучения на промплощадке также свидетельствует в пользу положительной тенденции снижения верхней границы значений мощности дозы гамма-излучения (рис. 2). Динамические изменения распределения мощности дозы на территории промплощадки характеризуют перераспределение зон повышенной мощности дозы гамма-излучения, снижение их размеров и количества, что является отраже-

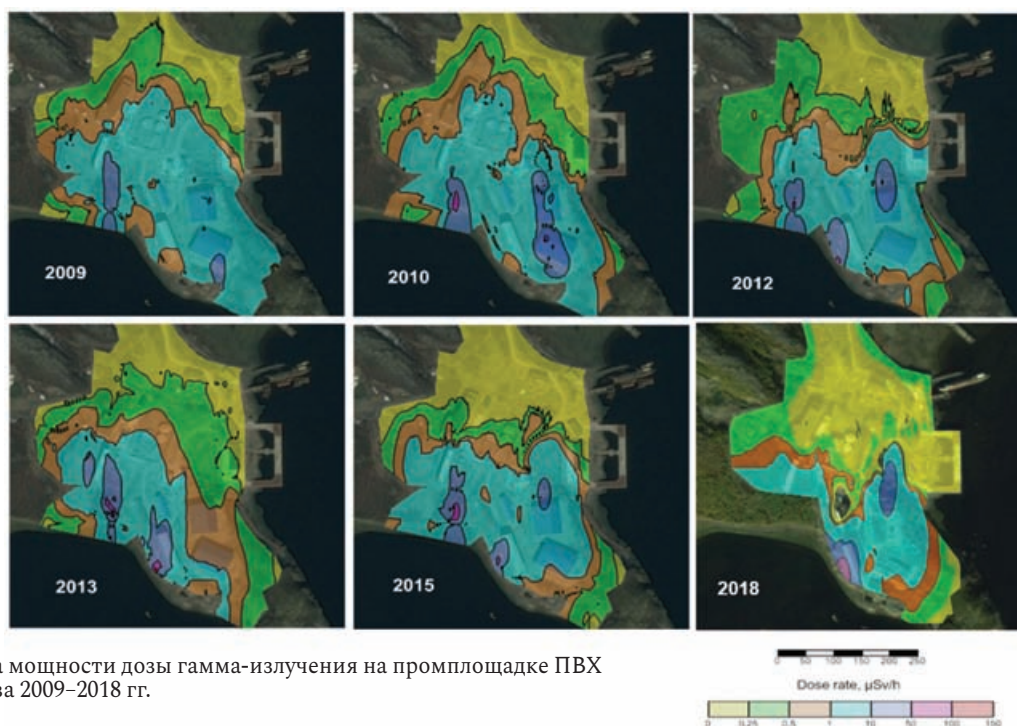


Рис. 2. Динамика мощности дозы гамма-излучения на промплощадке ПВХ в губе Андреева за 2009–2018 гг.

нием происходящих на площадке реабилитационных работ по обращению с РАО.

Высокий потенциал опасности накопленных ОЯТ и РАО, необходимость проведения работ в нестандартных условиях требуют совершенствования системы аварийной готовности и реагирования в направлении минимизации последствий возможных аварийных ситуаций. В связи с этим на ПВХ в губе Андреева было проведено четыре широкомасштабных международных учения: в 2006, 2009, 2016 и 2018 гг.

На практике была отработана процедура раннего оповещения МАГАТЭ и сопредельных государств об условной радиационной аварии. В целом, на проведенных противоаварийных учениях совершенствовалась не только организация взаимодействия участников аварийного реагирования, но и отработывался широкий комплекс задач по оказанию медицинской помощи пострадавшим и проведению санитарно-гигиенических мероприятий при ликвидации последствий аварии [9, 10]. В противоаварийных учениях принимали участие представители большого количества заинтересованных министерств и ведомств, масс-медиа активно демонстрировали данные учения, по каждому из учений созданы специальные фильмы.

На базе полученных результатов мониторинга и оценки существующих рисков были разработаны специальные нормативные регулирующие документы, учитывающие специфику объекта в губе Андреева [11]. Среди них:

- требования по обеспечению радиационной безопасности персонала и населения;
- требования к проведению индивидуального дозиметрического контроля;
- руководства по обращению с РАО, в том числе с такой категорией как очень низкоактивные отходы;
- требования к проведению мониторинга за объектами окружающей среды;
- требования к проведению радиационного контроля в районе деятельности предприятия;
- требования к реабилитации территорий в виде критериев и нормативов реабилитации и др.

Проведенный комплекс научных и практических работ в области регулирующего надзора при реабили-

литации объекта ядерного наследия в губе Андреева стал основой для создания Международного форума МАГАТЭ. Форум по регулируемому надзору за объектами наследия успешно работает в течение последних девяти лет как площадка, на которой обсуждаются результаты, полученные государствами – членами МАГАТЭ [12].

Результаты работы способствовали организации специальных рабочих групп: 1) EGLM при Агентстве по ядерной энергии ОСЭР; 2) TG № 98 при МКРЗ. Данные группы способствуют разработке практических рекомендаций по существующему облучению на территориях, загрязненных в результате прошлой ядерной деятельности.

В 2017 г. на ПВХ в губе Андреева начался массовый вывод ОЯТ, который планируется завершить к 2025 г. [13]. В настоящее время ФГБУ ГНЦ ФБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России продолжает работать по четырем контрактам сотрудничества с DSA.

Общие итоги, достигнутые за пятнадцатилетний период работы, характеризуются следующими статистическими показателями (рис. 3):

- всего выполнено проектов – 30;
- привлечено специалистов (экспертов) – 80 человек;
- опубликовано 50 научных трудов, включая публикации в рецензируемых журналах;
- проведено 50 совещаний по ходу выполнения проектов;
- участие в 30 научных конференциях с докладами по материалам проектов;
- проведено 4 международных аварийных учения;
- разработано 20 регулирующих документов системы санитарно-эпидемиологического нормирования.

В целом, опыт, накопленный при реабилитации бывшей береговой технической базы ВМФ в губе Андреева, позволил определить новые актуальные направления совершенствования регулирующего надзора на объектах ядерного наследия.

Перспективы развития наших дальнейших работ в рамках заключенного в 2008 г. соглашения между Министерством здравоохранения России и Норвегии мы связываем с разработкой следующих актуальных направлений в сфере эколого-гигиенических основ регулирования радиационной безопасности человека:

- Обеспечение регулирующего надзора при обращении с затопленными и затонувшими объектами с ОЯТ и РАО в целях обеспечения радиационной безопасности населения и участников работ, а также защита природной среды при планируемом подъеме затопленных объектов с ОЯТ и РАО, их транспортировании, хранении и переработке.
- Обеспечение безопасности населения и персонала при воздействии радиационных и нерадиационных факторов при осуществлении регулирующего надзора при обращении с ОЯТ на ПО «Маяк» (при переработке кондиционного и некондиционного ОЯТ, вывезенного с территории объектов СЗЦ «СевРАО», а также ОЯТ, выгруженного из блок-упаковки ПТБ «Лепсе»).



Рис. 3. Статистика 15-летнего сотрудничества между ФМБА России и DSA

- Научное сопровождение работ по реабилитации объектов ядерного наследия и при выводе из эксплуатации ядерных энергетических установок. Объект исследования – исследовательский реактор в г. Халден (Норвегия), принадлежащий Институту энергетических технологий (IFE), функционирующий с 1958 г. и остановленный в 2019 г.
- Проведение совместных исследований лабораторий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и Section North DSA в г. Тромсо (Норвегия) по сличению результатов содержания радиоактивных веществ в объектах окружающей среды (почва, вода открытых водоемов и питьевая вода, наземная и морская растительность, др.) и в пищевых продуктах.
- Оценка радиологических последствий чрезвычайных ситуаций террористического характера при перевозках ОЯТ.
- Обеспечение радиационной безопасности при обращении с очень низкоактивными РАО на промышленной площадке Центра по кондиционированию и хранению РАО в губе Сайда.
- Проведение радиоэкологического мониторинга на территории промышленной площадки ПВХ в губе Андреева и на прилегающей морской акватории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shandala NK, Kochetkov OA, Savkin MN, et al. Regulatory supervision of sites for spent fuel and radioactive waste storage in the Russian northwest. *J Radiol Prot.* 2008;28(4):453-65.
2. Шандала НК, Филонова АА, Щелканова ЕС, и др. Радиационно-гигиенический мониторинг в районе размещения пункта временного хранения отработанного ядерного топлива и радиоактивных отходов в губе Андреева. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2014;59(2):5-12. [Shandala NK, Filonova AA, Shchelkanova ES, et al. Regulatory supervision of sites for spent fuel and radioactive waste storage in the Russian northwest. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2014;59(2):5-12. (In Russ.)].
3. Chizhov K, Sneve MK, Shinkarev S, et al. Methods of minimizing doses incurred by external exposure while moving in radiation hazardous areas. *J Radiol Prot.* 2017;37:697-714.
4. Уйба ВВ, Сневе МК, Самойлов АС, и др. Регулирование обращения с отработавшим ядерным топливом на пункте временного хранения в губе Андреева на Кольском полуострове. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2017;62(4):12-6. [Uiiba VV, Sneve MK, Samoylov AS, et al. Regulation of the Spent Nuclear Fuel Management at the Andreeva Bay Site for Temporary Storage on the Kola Peninsula. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017;62(4):12-6. (In Russ.)].
5. Chizhov K, Sneve MK, Szöke I, et al. 3D simulation as a tool for improving the safety culture during remediation work at Andreeva Bay. *J Radiol Prot.* 2014; 34:755-73.
6. Bobrov AF, Kiselev SM, Sneve MK, Shcheblanov VYu. Assessment of the safety culture at facilities involved in management of the spent nuclear fuel and radioactive waste. In *Proceedings of 14-th Int. Congress of Int. Rad. Prot. Associat. Radiation Protection Practice: Exchange of Experience and New Challenges.* 9-13 May 2016, Cape Town, South Africa. [CD-rom].
7. Шандала НК, Киселев СМ, Титов АВ, Коренков ИП. Радиационно-гигиенический мониторинг на объектах ядерного и уранового наследия. *Гигиена и санитария* 2017; 96(9):813-8 [Shandala NK, Kiselev SM, Titov AV, Korenkov IP. Radiation health physics monitoring at nuclear and uranium legacy sites. *Hygiene and Sanitization* 2017; 96(9):813-8. (In Russ.)].
8. Chizhov K, Sneve MK, Shandala N, et al. Radiation situation dynamics at the Andreeva Bay site for temporary storage of spent nuclear fuel and radioactive waste over the period 2002-2016. *J Radiol Prot.* 2018;38:480-509.
9. Savkin M, Sneve M, Grachev M, et al. Medical and radiological aspects of emergency preparedness and response at SevRAO facilities. *J Radiol Prot.* 2008;28:499-509.
10. Sneve MK, Shandala N, Kiselev S, et al. Radiation safety during remediation of the SevRAO facilities: 10 years of regulatory experience. *J Radiol Prot.* 2015;35:571-95.
11. Sneve MK, Shandala N, Titov A, et al. Norwegian-Russian cooperation in nuclear legacy regulation continuing experience and lessons. *Radiation Protection Dosimetry.* 2017;173(1-3):73-9.
12. Shandala NK, Semenova MP, Seregin VA, et al. The state of the art in radiation safety regulation at the nuclear legacy site on the Kola Peninsula of the Russian Federation: the point of view of Russian and foreign experts. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(5):68-72.
13. Grigoryev AV. Strategies and plans for SNF and RW management in the Northwest Russia. Presentation at the 8th information Workshop of the Public Council of the State Atomic Energy Corporation Rosatom, September 25, 2019. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

Поступила: 05.06.2019. **Принята к публикации:** 11.12.2020.

Article received: 05.06.2019. **Accepted for publication:** 11.12.2020.

К 85-ЛЕТИЮ Е.П. ВЕЛИХОВА

2 февраля 2020 г. исполнилось 85 лет выдающемуся ученому-ядерщику, Герою труда Российской Федерации, Герою Социалистического труда, лауреату Ленинской премии, лауреату Государственных премий СССР и РФ, лауреату Международной премии «Глобальная энергия», Почетному президенту Российского научного центра «Курчатовский институт», почетному секретарю Общественной палаты Российской Федерации, академику Российской академии наук Евгению Павловичу Велихову.

В Курчатовском институте академик Е.П. Велихов прошел славный путь от аспиранта и младшего научного сотрудника до президента Центра, достойно наследовав дело своих великих предшественников И.В. Курчатова и А.П. Александрова.

Е.П. Велихов – инициатор и вдохновитель крупнейшего научного проекта – международного экспериментального термоядерного реактора ИТЭР, сооружаемого в настоящее время в ядерном центре Кадараш на юге Франции в содружестве Евросоюза, Индии, Китая, Республики Корея, России, США и Японии. Благодаря участию России в проекте ИТЭР в нашей стране было создано производство в области сильноточной технической сверхпроводимости.

В Курчатовском институте Е.П. Велихов начал инициативные разработки по внедрению Интернет-связи в стране, активно способствовал развитию Интернета для организаций науки и высшей школы, развитию программных систем и актуального производства микроэлектроники, был инициатором создания в 1985 г. и бессменным в течение 20 лет руководителем Отделения информационных технологий и вычислительных систем АН СССР, ныне – Отделения нанотехнологий и информационных технологий РАН.

По инициативе Е.П. Велихова было построено крупнейшее в истории России морское инженерное сооружение – первая в России национальная арктическая ледостойкая платформа, на которой с 2013 г. ведется добыча нефти на месторождении «Приразломное» в Баренцевом море.

Е.П. Велихов является научным руководителем российской части учрежденного в МАГАТЭ по инициативе Президента России и успешно развивающегося международного проекта ИНПРО по инновационной атомной энергетике.

Предложенная Е.П. Велиховым для реализации концепция гибридного термоядерного реактора в



перспективе обеспечит наработку ядерного топлива из ториевого сырья для мирового парка реакторов деления, кардинально повысит безопасность атомной энергетики, обеспечит минимальный риск радиоактивного загрязнения окружающей среды.

Е.П. Велихов внес большой вклад в обоснование и в подготовку проекта российско-американского соглашения о прекращении испытаний ядерного оружия, которое было подписано сторонами и ратифицировано Верховным советом СССР.

Е.П. Велихов внес неоценимый вклад в сохранение Курчатовского института в годы становления новой России, способствовал определению новых горизонтов в развитии Центра на направлениях нано-, био- и природоподобных технологий.

Признанием важной роли Е.П. Велихова в жизни страны стало назначение его в 2006 г. секретарем Общественной палаты Российской Федерации, которой он успешно руководил в течение 9 лет и остается сегодня почетным секретарем.

Высшие награды и почетные звания российского государства, которыми отмечен жизненный путь Е.П. Велихова свидетельствуют о достойной оценке его высочайшей научной интуиции и выдающихся способностей к активному позитивному действию.

Желаем Евгению Павловичу Велихову дальнейшей плодотворной деятельности, здоровья и новых научных свершений!

Редколлегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»

ПАМЯТИ Л.Д. ЛИНДЕНБРАТЕНА

Рождественский сочельник омрачился трагичной новостью для всего радиологического сообщества России и стран ближнего зарубежья. Шестого января 2020 г. на 98-м году жизни скончался Леонид Давидович Линденбратен – человек, который, по сути, своими руками создал в СССР лучевую диагностику и взрастил, во многом благодаря культовому учебнику, несколько поколений врачей-рентгенологов. И продолжает возвращать до сих пор. Владелец десятков наград, автор почти пяти сотен научных работ, до 95 лет он преподавал и продолжал свою активную научную деятельность, работая на руководящих должностях в Центре диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы. Последние два года он работал главным научным сотрудником экспертного отдела Центра.

Родился Леонид Давидович 3 ноября 1922 г. в Ташкенте и, напитавшись в детстве царившей во врачебной семье атмосферой, избрал дело своих родителей – медицину. Мать, Роза Владимировна Златопольская, работала врачом-педиатром, а отец, Давид Соломонович Линденбратен, начинал свой путь с хирургии в Ташкенте, а продолжил рентгенологией в Ленинграде, став в итоге заведующим кафедрой Ленинградского института усовершенствования врачей.

Учился молодой человек прилежно и с интересом – так, что в восьмом классе его назвали одним из лучших учеников, обладающим «незаурядными способностями». В возрасте 18 лет (в 1940 г.) после окончания школы он по воинскому призыву принял присягу и поступил в Высшее военно-морское медицинское училище (ВВММУ) при Военно-морской медицинской академии (ВММА). Однако, без трудностей не обошлось – учебу пришлось прервать из-за Второй мировой войны. В начале июля 1941 г. вместе со своими сверстниками его направили на Ленинградский фронт в составе отдельной бригады морской пехоты, но в сентябре Сталин приказал эвакуировать все курсы ВММА по Ладожскому озеру. Тем не менее, удалось вырваться из оккупации только в конце ноября, а до этого занятия продолжались, и курсанты принимали непосредственное участие в обороне Ленинграда.

Пример отца вдохновил Леонида Давидовича заняться научной работой на кафедре рентгенологии (которая в дальнейшем стала темой его кандидатской и докторской диссертаций). Под руководством своего первого учителя, профессора Георгия Артемьевича Зедгенидзе, он начал изучать всасывание различных контрастных веществ из плевральной и брюшной полостей. В 1945 г. он успешно окончил ВММА и сразу же стал по ходатайству Зедгенидзе старшим рентгенологом Главного госпиталя Северо-Балтийского флота в Таллинне.

В 1950 г. Леонид Давидович защитил кандидатскую диссертацию, а через четыре года – и докторскую. С 1947 по 1956 гг. он работал врачом-рентгенологом



клиники факультетской терапии ВММА, затем до 1959 г. был старшим преподавателем кафедры рентгенологии ВММА и после ликвидации ВММА – заместителем начальника кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. А в 1959 г. стал заведующим кафедрой рентгенологии и радиологии I-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова, через год получив профессорское звание. В этом статусе выдающийся рентгенолог и организатор службы лучевой диагностики в стране провел 32 года (вплоть до 1991 г.), проработав затем еще четыре года в качестве профессора кафедры лучевой терапии и лучевой диагностики ММА им. И.М. Сеченова.

В 1995 г. Леонид Давидович пришел в Научно-практический центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения Москвы (нынешний Центр диагностики и телемедицины). Он возглавил отдел организации подготовки специалистов и проработал его руководителем до 2013 г., затем на год став начальником отдела мониторинга состояния службы лучевой диагностики. Наконец, с 2014 по 2017 гг. он возглавлял отделение усовершенствования специалистов лучевой диагностики, перейдя затем в должность главного научного сотрудника.

Научные интересы Леонида Давидовича не ограничивались рамками одной системы, он занимался заболеваниями печени и желчевыводящих путей, оценивал функции желчного пузыря, мастерски владел диагностикой заболеваний органов грудной полости, продвигал раннюю диагностику злокачественных опухолей молочной железы. На базе своей кафедры он создал дозиметрическую, ангиографическую и радиоизотопную лаборатории, а также первую в СССР маммологическую лабораторию, ставшую прообразом современных маммологических центров, где массово проводилось профилактическое обследование женщин.

Из его «рук» вышли 80 кандидатов и 20 докторов наук, он написал 40 монографий, руководств и учебников (7 из них – учебники для медицинских ВУЗов). Одно из главных достижений – многократно переизданный (в том числе на узбекском и латышском языках) учебник «Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и лучевой терапии)», написанный совместно с Игорем Павловичем Королюком. С 1957 г. и по настоящее время (последнее издание приходится на 2013 г.) студенты медицинских вузов постигают азы рентгенологии и радиологии именно по нему.

Вместе с отцом в 1957 г. он издал руководство «Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания у детей», которое заложило фундамент отечественной педиатрической рентгенодиагностики, став лауреатом премии Н.Ф. Филатова. Монографию «Методика изучения рентгеновских снимков» также отметили Почетным дипломом ВДНХ СССР, а учебник по медицинской радиологии в 2001 г. получил премию Правительства РФ в области образования.

В 1979 г. Леонид Давидович работал редактором отдела «Лучевая диагностика» Большой медицинской энциклопедии, с 1990 по 2000 гг. возглавлял журнал «Медицинская радиология и радиационная безопасность», а с 2004 по 2011 гг. был главным редактором журнала «Радиология-практика». Девять лет (1996–2004) он занимал должность президента Московского объединения медицинских радиологов, перед которым ставил важную задачу – заботиться об образовании молодых специалистов и помогать интегрировать отечественную диагностическую радиологию в мировое сообщество.

Леонида Давидовича избрали академиком Российской академии естественных наук (РАЕН) и

почетным членом ряда отечественных и зарубежных радиологических обществ, его сделали почетным профессором Российского научного центра радиологии и хирургических технологий. Он – обладатель орденов «Красная звезда», «Отечественной Войны» 2-ой степени, 21 правительственной медали (в том числе медали «За оборону Ленинграда» и «За боевые заслуги»), трех медалей ВДНХ СССР, почетной медали имени М.И. Неменова (2007 г.), почетного знака имени Ю.Н. Соколова (2008 г.) и множества других наград.

Кроме того, Леонид Давидович почти всю жизнь старался заниматься физкультурой, расширять свой кругозор, читать художественную литературу и увлекаться поэзией и музыкой. В этом, а также в непрерывной, и, главное, любимой работе он видел свой секрет физического и интеллектуального долголетия. Также он был и немного артистом (чему способствовали занятия в драматической студии) – лекции, начинавшиеся с музыки и продолжавшиеся очень гармоничным повествованием с мастерским владением речью, запоминались всем студентам, а многих в итоге привели в профессию.

Леонид Давидович стал Учителем с большой буквы для огромного числа специалистов лучевой диагностики, многим он был настоящим другом, и дружбой с ним невероятно гордились.

Коллектив Центра диагностики и телемедицины глубоко соболезнует родным и близким.

Вечная память!

*Коллектив Центра диагностики и телемедицины
Журнал «Медицинская радиология
и радиационная безопасность»*

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. Рубрики журнала:

- Радиационная биология
- Радиационная безопасность
- Радиационная медицина
- Радиационная эпидемиология
- Лучевая терапия
- Лучевая диагностика
- Ядерная медицина
- Неионизирующие излучения
- Радиационная физика, техника, дозиметрия
- В помощь практическому врачу и др.

По указанным рубрикам принимаются оригинальные статьи, краткие сообщения, аналитические обзоры, клинические случаи, дискуссионные материалы, хроника, рецензии на книги, лекции, нормативные документы.

3. Статьи присылаются в виде отдельных файлов текста и рисунков по электронной почте. Текст статьи и рисунки могут быть упакованы архиватором в формате zip или rar в единый архивированный файл.

4. Рекомендуются редактор Word for Windows; шрифт Times New Roman 12 обычный; интервал полуторный. Абзацный отступ 1,25 см устанавливается командами компьютера: «Формат – Абзац – Абзацный отступ». Выравнивание производится по левому краю, без переносов слов, все поля документа по 2 см. Точка после заголовков, включая фамилии авторов, а также отдельно стоящих предложений (заголовки таблиц, рисунков, надписи на рисунках и т.д.) не ставится.

5. Первая страница (не нумеруется) начинается с **инициалов и фамилии авторов** (именно в таком порядке, в конце точка не ставится, шрифт жирный). Через одну строку прописными буквами следует **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**. Желательно формулировать название статьи с максимальной конкретностью, с использованием ключевых слов. Нельзя использовать аббревиатуры за исключением сложных конструкций из общеизвестных сокращений типа ОФЭКТ/КТ. Затем через одну строку на английском языке – **инициалы авторов и фамилии** и еще через строку – **название статьи строчными буквами**; все слова в английском названии, кроме предлогов, связок и артиклей, начинаются с ПРОПИСНЫХ букв. Далее через три строки – ключевые слова, сначала на русском, затем – на английском языке:

Ключевые слова: [сами слова светлым курсивом через запятую].

Пустая строка

Key words: [сами слова светлым курсивом через запятую]

Совокупность ключевых слов должна соответствовать названию и содержанию статьи.

6. Внизу страницы приводится наименование учреждения/учреждений (обязательно для всех работающих). Если соавторы относятся к различным учреждениям, то необходимо в конце фамилии каждого соавтора указывать ссылку ^{1,2} и т.д., а перед названием соответствующего учреждения эту ссылку следует воспроизвести. Необходимо привести официальное название учреждения в соответствии с базой РИНЦ и его почтовый адрес, включая название страны.

Кроме того, следует привести персональный идентификатор в системе ORCID для каждого соавтора статьи. Идентификатор ORCID можно получить на портале <http://orcid.org>. Нужно войти на этот портал, зарегистрироваться и получить этот идентификатор. Информация об авторах с идентификатором ORCID помещается после списка авторов по-английски. Пример такой записи:

Information about the author:

Korenkov I.P., <http://orcid.org/0000-0002-3879-1245>.

Demin V.F., <http://orcid.org/0000-0003-4652-1250>.

Soloviev V.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>.

Обращаем внимание на необходимость указывать фамилии всех соавторов и их инициалы, а также наименование учреждения на английском языке. Фамилии и инициалы на английском языке должны соответствовать зарубежному паспорту автора. Наименование учреждения на английском языке должно соответствовать официальному наименованию, указанному в Уставе Вашего учреждения. Внизу страницы приводятся данные для связи с авторами при решении редакционных вопросов: ФИО контактного лица (полностью), номера телефонов, и адрес электронной почты (обязательно!)

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

РЕФЕРАТ

Цель:

Материал и методы:

Результаты:

Названия разделов реферата подчеркиваются, после двоеточия текст начинается с ПРОПИСНОЙ буквы: Реферат, кроме изложения сути работы, должен содержать основную числовую информацию. Объем реферата не должен превышать 1 страницу. При превышении указанного объема статья будет сразу возвращена на доработку без рассмотрения по существу.

7. На третьей странице располагается реферат на английском языке, причем буквального соответ-

ствия текстов английского и русского рефератов не требуется.

ABSTRACT

Purpose: или Background:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

8. Оригинальные статьи имеют следующие разделы (точки после названий разделов отсутствуют, выравнивание по левому краю, **шрифт жирный**, размер 12):

Введение

Материал и методы

Результаты и обсуждение

Заключение или **Выводы** (по пунктам)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (прописные буквы, шрифт 12 обычный, выравнивание по левому краю). 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.

9. Текст статьи начинается на четвертой странице. Общий объем оригинальной статьи – до 15 страниц при указанном выше форматировании (вместе с рисунками и таблицами), количество ссылок в списке литературы – не более 20.

Общий объем литературного обзора – до 25 страниц при указанном выше форматировании. Список литературы не должен превышать 60 ссылок.

Раздел «Введение» включает обоснование актуальности темы исследования, обзор литературы по теме исследования, формулировку цели (обязательно) и задач исследования.

В разделе «Материал и методы» описывают методы исследования, группы пациентов, включенных в исследование, дизайн (схему) экспериментов / наблюдений, а также материалы, методы исследований, приборы, оборудование и другие условия проведения экспериментов / наблюдений. Описанные методы исследования должны гарантировать возможность воспроизведения результатов. Надо указать, какое программное обеспечение и статистические критерии использовались для математической обработки данных. Следует указать, какая величина уровня значимости (p) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,01»).

В разделе «Результаты» представляют фактические результаты исследования: текст, таблицы, графики, диаграммы, уравнения, фотографии, рисунки.

Раздел «Обсуждение» содержит интерпретацию полученных результатов, в том числе оценку соответствия гипотезе авторов и литературным данным, предложения по практическому применению и по направ-

лению дальнейших исследований. Следует избегать повторения сведений из раздела «Введение» и подробного перечисления данных из раздела «Результаты».

10. На полях слева отмечаются места, где первый раз встречается упоминание об очередном рисунке или таблице. Не допускается вставлять рисунки и таблицы непосредственно в текст, все они должны быть приведены на отдельных страницах после списка литературы.

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. Каждую таблицу и каждый рисунок приводят на отдельной странице без номера.

Слова *Таблица 1* пишут светлым курсивом и располагают у левого поля над таблицей. Строкой ниже следует тематическое название таблицы жирным шрифтом (строчные буквы) с выравниванием по центру, заливка полей таблицы не производится. Расшифровка входящих в таблицу символов и (или) сокращений приводится в **Примечании:** (с прописной буквы, шрифт светлый прямой с подчёркиванием), которое располагают под левым нижним углом таблицы. Сам текст примечания – без подчёркивания. При отсутствии данных в какой-либо ячейке (ячейках) таблицы ставится прочерк в виде тире «–», а не дефиса «-».

Все графики и диаграммы на рисунках принимаются к печати как черно-белые, так и цветные, выполненные в MS Excel, или как диаграммы MS Word. Рисунки и фотографии должны быть четкие, контрастные, с разрешением не менее 300 пикселей / дюйм, они должны быть сохранены в формате TIFF или JPEG и приложены отдельными файлами. Все подписи на рисунках, в том числе и надписи на осях координат, должны быть выполнены на русском языке. Подписи под рисунками и названия таблиц должны быть продублированы на английском языке. Рекомендуется не перегружать рисунки надписями в поле самого рисунка: предпочтительно различные элементы изображения пронумеровать, а расшифровку каждого номера привести в подписи под рисунком. Однотипные фрагменты одного и того же рисунка должны помечаться курсивом строчными буквами кириллицы: а, б, в и т.д. Файлы с рисунками допускается сжимать общепринятыми архиваторами. Подписи ко всем рисункам располагают по порядку на отдельной странице. Ссылки на рисунки и таблицы в тексте обязательны, на рисунки и таблицы в тексте ссылаются так: рис. 11 и табл. 4. Не следует использовать фоновую заливку рисунков.

11. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ размещается после текста. Согласно требованиям Scopus, он формируется в виде пронумерованного списка библиографических ссылок **не в алфавитном порядке, а в порядке их цитирования** в основном тексте статьи безотносительно того, на каком языке они написаны или цитируются. Он составляется, по возможности, с использованием автоматической нумерации на компьютере, и эти номера приводятся в квадратных скобках по тексту ста-

тии в качестве ссылок. Фамилии и инициалы авторов (именно в таком порядке) и названия цитируемых публикаций набираются прямым шрифтом.

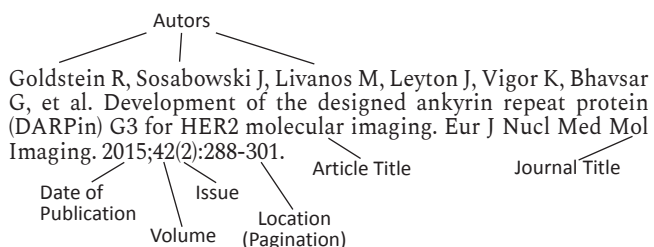
В библиографическом описании каждого источника должны быть первые 6 авторов. После инициалов авторов **не следует** ставить точки, название статьи и журнала **не следует** разделять знаком //. Недопустимо самому сокращать название отечественного журнала, следует сверять сокращения с принятыми, названия англоязычных журналов, в том числе и сокращенные, следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Библиографические описания ссылок на иностранные источники следует составлять в формате Vancouver версии AMA. Для справок можно использовать примеры оформления, приведенные на сайте https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Библиографические описания ссылок на русскоязычные источники должны состоять из двух частей: русскоязычной и на латинице (подряд). При этом сначала следует приводить русскоязычную часть описания, затем следует привести перевод библиографического описания на английский язык в квадратных скобках. Желательно вместо собственного перевода названия статьи на английский язык привести официальный перевод названия, наличие которого можно проверить, отыскав статью на eLibrary.ru или в PubMed.

Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке на сайте <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Последний сайт помимо DOI автоматически генерирует правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в стиле цитирования Vancouver версии AMA.

12. Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы.



Обычная статья в российском журнале: Крылов АС, Рыжков АД, Крылова МА, Михайлова ЕВ, Станякина ЕЕ, Жуков ГА, и др. Радионуклидная диагностика с ^{99m}Tc -технетрилом злокачественных опухолей головы и шеи у детей. Онкологический журнал:

лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(3):47-57. [Krylov AS, Ryzhkov AD, Krylova MA, Mikhailova EV, Stanyakina EE, Zhukov GA, et al. Radionuclide diagnosis with ^{99m}Tc -MIBI of malignant tumors of the head and neck in children. Oncological Journal: Radiation Diagnosis, Radiation Therapy. 2019;2(3):47-57. (In Russ.)].

Обычная статья в международном журнале с указанием DOI и PMID: Stenzl A. Salvage lymph node dissection in recurrent prostate cancer patients. Eur Urol. 2011;60(5):944-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.027. PMID: 21862206.

Статья в сборнике научных трудов: Grignon DJ. Neoplasms of the urinary bladder. In: Urologic Surgical Pathology. Eds.: Bostwick DG, Eble JN. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc, 1997. P. 216-305.

Тезисы доклада в материалах конференции: Christensen S, Oppacher F. An analysis Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG. Editors. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

13. Следует избегать нестандартных сокращений, которые авторы считают общепринятыми, но на самом деле не известных 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 любых, даже общепринятых, сокращений в названии статьи недопустимо, за исключением ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ.

Единицы измерений должны быть приведены в Международной системе единиц СИ. Примеры: кВ, МБк, Гр, мЗв, не рекомендуются сГр и внесистемные единицы рад, бэр и т.д.

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. Помните, что недостоверные цифры после запятой в десятичных дробях указывают не на точность исследования, а на невысокий методический уровень работы в целом. У среднеквадратического отклонения не должно быть больше знаков после запятой, чем у среднего. При статистической обработке поясняйте, идет ли речь о среднеквадратическом отклонении или о стандартной погрешности 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 том числе в таблицах и на рисунках) пишутся только че-

рез 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 $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$, показатель SUV_{max} , T_2 -взвешенное МРТ-изображение. Следует различать тире «-» и дефис «-» (используется только в составных словах). Для ввода тире используйте клавишу «Ctrl» и верхнюю правую клавишу «-» (минус) на цифровой клавиатуре. После всех синтаксических знаков делаются пробелы. Знаки процентов %, градусов температуры и сокращенные обозначения физических единиц пишутся отдельно от числа; например: 42 %, 370 МБк, 65 Гр, 24 °C, но угол 45°.

14. Авторы могут выразить благодарности персонам и организациям, способствовавшим подготовке статьи. Текст благодарности приводится сразу после раздела «Заключение (выводы)».

Необходимо указывать источник финансирования исследования в виде названия выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации. В случае отсутствия финансирования следует писать: финансирование проведенного исследования отсутствует.

Авторы должны описать потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью, либо декларировать их отсутствие.

В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее соавторов. Примеры участия: разработка концепции исследования; разработка дизайна исследования; проведение экспериментов, разработка теоретической основы исследования, разработка и модификация методик исследования, сбор и анализ литературного материала, статистическая обработка данных, написание и научное редактирование текста.

15. Соблюдение прав больных и правил биоэтики. Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена и инициалы больных, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только она не представляет большую научную ценность или если больной (или его родитель/опекун) не предоставит письменное согласие на публикацию. В таком случае авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить их личность, после публикации будет доступен через Интернет. Для публикации

результатов оригинальной работы авторы должны предоставить в редакцию письменное информированное согласие больного (больных) на распространение информации и сообщить об этом в статье, разместив после списка литературы следующее указание:

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Если статья включает обзор 1 клинического случая:

Информированное согласие. Пациент(ка) подписал(а) информированное согласие на публикацию своих данных.

Если пациент не достиг 18 лет:

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Если в исследование/обзор включены несколько пациентов детского возраста:

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

При использовании в исследовании лабораторных животных необходимо указать, соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных:

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

16. 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.

Если рецензенты и редакторы предлагают исправить работу, то рецензия с замечаниями отправляется автору. Переработанный экземпляр статьи вновь представляется в редакцию журнала по электронной почте.

17. В случае каких-либо затруднений при оформлении рукописи статьи примите за образец экземпляр нашего журнала последних лет или звоните в редакцию – ответственный секретарь редакции Зубенкова Эмма Саркисовна.

Тел. +7-499-190-95-51.

E-mail: medradiol@yandex.ru

RULES FOR REGISTRATION OF ARTICLES FOR PUBLICATION IN THE JOURNAL «MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY»

1. Articles on all sections of medical radiology and radiation safety are accepted for publication. Articles can be experimental or clinical, theoretical or conceptual, review materials from the literature, discussion, historical or chronicle nature, information about the problems of medical radiology and radiation safety, as well as in the form of reviews, Chronicles, etc.

2. Headings of the magazine:

- Radiation biology
- Radiation safety
- Radiation medicine
- Radiation epidemiology
- Radiation therapy
- Diagnostic Radiology
- Nuclear medicine
- Non-ionizing radiation
- Radiation Physics, Technology and Dosimetry
- Medical Practice Issue, etc.

Original articles, short reports, analytical reviews, clinical cases, discussion materials, Chronicles, book reviews, lectures, and regulatory documents are accepted for these categories.

3. Articles should be sent as separate files of text and graphics via e-mail. The article text and images can be packed by the archiver in zip or rar format into a single archived file.

4. The Word for Windows editor is recommended; the Times New Roman 12 font is normal; the interval is one and a half. The paragraph indent of 1.25 cm is set by computer commands: "Format-Paragraph-Paragraph indent". Alignment is left, no hyphenation of words, all fields of the document 2 see a period after headings, including names of authors, as well as free-standing sentences (titles of tables, figures, captions, etc.) is not assigned.

5. The first page (not numbered) begins with the **initials and last names of the authors** (in this order, at the end of the period is not put, the font is bold). The title of the **ARTICLE** should be capitalized in one line. It is desirable to formulate the title of the article with maximum specificity, using keywords. You cannot use abbreviations except for complex structures from well-known abbreviations such as SPECT/CT. Then one line in English – **the initials of the authors and last names**, and another line – **the title of the article in lowercase letters**; all words in an English title, except prepositions, strings, and articles, begin with UPPERCASE letters. Then, three lines later, you will see keywords, first in Russian, then in English:

Key words: [In Russian].

Empty string

Key words: [In English. The words themselves are in light italics separated by commas].

The set of keywords must match the title and content of the article.

6. At the bottom of the page is the name of the institution/institutions (required for all employees). If the

co-authors belong to different institutions, it is necessary to indicate reference ^{1,2}, etc. at the end of the last name of each co-author, and this reference should be reproduced before the name of the corresponding institution. In addition, you should provide a personal ID in the ORCID system for each co-author of the article. You must provide the official name of the institution in accordance with the RSCI database and its postal address, including the name of the country.

In addition, you should provide a personal ID in the ORCID system for each co-author of the article. You can get the orcid from the portal <http://orcid.org> you need to log in to this portal, register, and get this ID. Information about authors with the ORCID is placed after the list of authors in English. Example of such a record:

Information about the author:

Korenkov I. P., <http://orcid.org/0000-0002-3879-1245> ;

Demin V. F., <http://orcid.org/0000-0003-4652-1250>;

Soloviev V. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4466-6616>

Please note that it is necessary to indicate the names of all co-authors and their initials, as well as the name of the institution in English. Surnames and initials in English must correspond to the author's foreign passport. The name of the institution in English must correspond to the official name specified in the Charter of Your institution. At the bottom of the page you can find information for contacting authors when solving editorial issues: full name of the contact person (in full), phone numbers, and email address (required!)

6. The second page (already numbered) contains the abstract in Russian.

ABSTRACT

Purpose:

Material and methods:

Results:

The names of the sections of the abstract are underlined, after the colon the text begins with a CAPITAL letter: the Abstract, in addition to presenting the essence of the work, must contain basic numerical information. The volume of the abstract should not exceed 1 page. If the specified amount is exceeded, the article will be immediately returned for revision without consideration of the merits.

7. The third page contains an abstract in English, and the literal correspondence of the English and Russian texts of the abstracts is not required.

ABSTRACT

Purpose: or Background:

Material and methods:

Results:

Conclusion:

8. Original articles have the following sections (there are no dots after the section names, left alignment, bold font, size 12):

Introduction

Material and methods

Results and discussion

Conclusion or Conclusions (by item)

REFERENCES (uppercase letters, font 12 regular, left-aligned). Articles of a theoretical and conceptual nature usually do not have a section **Material and methods**.

Literature reviews have:

Introduction

Sections on individual issues discussed

Conclusion.

Instead of the abstract, the CONTENTS are provided with a list of these sections.

9. The text of the article begins on the fourth page. The total volume of the original article is up to 15 pages with the above formatting (together with figures and tables), the number of references in the list of references is not more than 20.

The total volume of the literary review is up to 25 pages with the above formatting. The list of references should not exceed 60 references.

The Introduction section includes a rationale for the relevance of the research topic, a literature review on the research topic, statement of purpose (required) and objectives of the study.

The section "Materials and methods" describes research methods, groups of patients included in the study, design (scheme) of experiments / observations, as well as materials, research methods, devices, equipment, and other conditions for conducting experiments / observations. The described research methods should ensure that the results can be reproduced. You must specify which software and statistical criteria were used for mathematical data processing. You should specify which value of the significance level (p) is considered critical when interpreting the results of statistical analysis (for example, "the critical value of the significance level was considered 0.01).

The Results section presents the actual results of the study: text, tables, graphs, diagrams, equations, photos, and drawings.

The "Discussion" section contains an interpretation of the results obtained, including an assessment of compliance with the authors' hypothesis and literature data, suggestions for practical application and direction of further research. Avoid repeating the information in the "Introduction" section and listing the data in detail in the "Results" section.

10. The list of REFERENCES is placed after the text. According to the requirements of Scopus, it is formed as a numbered list of bibliographic references, not in alphabetical order, but in the order of their citation in the main text of the article, regardless of the language in which they are written or quoted. It is compiled, if possible, using automatic numbering on the computer, and these numbers are given in square brackets in the text of the article as links. The authors' names and initials (in this order) and the titles of the cited publications are typed in direct font.

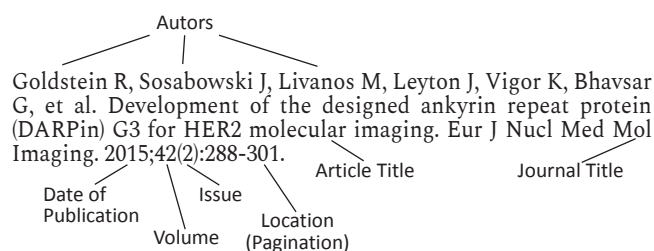
The bibliographic description of each source must contain the first 6 authors. You should not put dots after the initials of the authors, and the title of the article and the journal should not be separated by the //sign. It is not allowed to shorten the name of the national journal itself, it is necessary to compare abbreviations with accepted ones, and the names of English-language magazines, including abbreviated ones, should be given in accordance with the catalog of names of the MedLine database. If the journal is not indexed in MedLine, you must specify its full name.

Bibliographic descriptions of links to foreign sources should be in the format of the Vancouver version of the AMA. For reference, you can use the design examples provided on the site https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Bibliographic descriptions of links to Russian-language sources should consist of two parts: Russian and Latin (consecutive). In this case, the Russian-language part of the description should be given first, then the translation of the article title into English in square brackets should be given. It is advisable to provide an official translation of the title instead of your own translation of the article title into English, which you can check by searching for the article on eLibrary.ru or PubMed.

In all cases where the cited material has a digital object Identifier (DOI), it must be specified at the very end of the bibliographic reference. To get the DOI you need to enter the title of the article in English on the site in the search bar <http://search.crossref.org> or <https://www.citethisforme.com>. The last site in addition to the DOI automatically generates a properly designed bibliographic description of the article in English in the style of the Vancouver version of the AMA citation.

11. Examples of correct design of references in literature lists.



A common article in a Russian journal:

Крылов АС, Рыжков АД, Крылова МА, Михайлова ЕВ, Станякина ЕЕ, Жуков ГА, и др. Радионуклидная диагностика с ^{99m}Tc -технетрилом злокачественных опухолей головы и шеи у детей. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2019;2(3):47-57. [Krylov AS, Ryzhkov AD, Krylova MA, Mikhailova EV, Stanyakina EE, Zhukov GA, et al. Radionuclide diagnosis with ^{99m}Tc -MIBI of malignant tumors of the head and neck in children. Oncological Journal: Radiation Diagnosis, Radiation Therapy. 2019;2(3):47-57. (In Russ.).]

A regular article in an international journal indicating DOI and PMID:

Stenzl A. Salvage lymph node dissection in recurrent prostate cancer patients. Eur Urol. 2011;60(5):944-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.027. PMID: 21862206.

Article in the collection of scientific papers:

Grignon DJ. Neoplasms of the urinary bladder. In: Urological Surgical Pathology. Eds.: Bostwick DG, Eble JN. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, Inc, 1997. P. 216-305.

Abstracts in the conference proceedings:

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistical for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG. Editors. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European

Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

12. You should avoid non-standard abbreviations that the authors consider common, but in fact unknown to most readers of the magazine. The abbreviation should be entered in brackets only after the first mention of the full form of this term in the abstract and / or in the main text of the article. The use of any abbreviations in the title of the article, even common abbreviations, is not allowed, except for SPECT, SPECT/CT, PET, PET/CT, PET/MRI.

Units of measurement must be given In the international SI system of units. Examples: kV, MBq, Gy, mSv, not recommended for PDS and non-si units rad, REM, etc.

Leave only the significant digits. For example, if the expected number of cases is 7.2, and only 11 cases were observed, then their ratio is expressed as 1.53 or even 1.5, but not 1.5277. Remember that unreliable digits after the decimal point in decimal fractions do not indicate the accuracy of the study, but a low methodological level of work in General. The standard deviation should not have more decimal places than the average. When statistical processing, explain whether it is a standard deviation or a standard error of the average. Specify the name of the statistical criterion when making a confidence judgment.

A few reminders:

- 3rd, 5th, 7th, and 8th;
- 5-liter, 20 %.

“Single” numbers within 10 in the text are recommended to be written in words, not numbers. Decimal fractions in the abstract and in the main text of the article (including in tables and figures) are written only after a comma, but in the abstract-only after a period.

Don't forget to use Superscript and subscript indexes in Word. For example: radionuclide ^{99m}Tc, stage T₁N₀M₀, SUV_{max} indicator, T2-weighted MRI image. You should distinguish between the dash “-” and the hyphen “-” (used only in compound words). To enter a dash, use the “Ctrl” key and the upper-right “-” (minus) key on the numeric keypad. Spaces are placed after all syntactic characters. Signs of percent %, degrees of temperature and abbreviated physical units are written separately from the number; for example: 42 %, 370 MBq, 65 Gy, 24 °C, but the angle is 45°.

13. Authors can Express their gratitude to the individuals and organizations that contributed to the preparation of the article. The text of the gratitude is given immediately after the section “Conclusion (conclusions)”.

It is necessary to specify the source of research funding in the form of the name of the planned research performed under the state task, the grant number and the name of the Fund, commercial or state organization. If there is no funding, write: there is no funding for the study.

Authors should describe potential and obvious conflicts of interest associated with the manuscript, or declare their absence.

In the original articles, you must specify which stage of the article creation each of its co-authors took part in. Examples of involvement: concept development studies; development of research design, conducting experiments, developing theoretical basis for the research, development and modification research methods, collection and analysis

of literature, statistical data processing, writing and scientific editing of the text.

14. Compliance with patients' rights and bioethics rules. Patients have the right to maintain confidentiality, which cannot be disclosed without their consent. Personally identifiable information, including the names and initials of patients, hospital numbers, and medical records, should not be published in the form of written descriptions, photographs, or pedigrees unless it is of great scientific value or unless the patient (or their parent/guardian) provides written consent for publication. In this case, the authors should inform the patients whether it is likely that the material that allows them to establish their identity will be available on the Internet after publication. To publish the results of the original work, the authors must provide the editorial Board with the written informed consent of the patient (s) to distribute the information and report this in the article, placing the following indication after the list of references:

Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in the study.

If the article includes a review of 1 clinical case:

Informed consent. The patient(s) has signed an informed consent to publish their data.

If the patient is under 18 years of age:

Informed consent. The patient's parents signed an informed consent for the publication of their data.

If several children's patients are included in the study / review:

Informed consent. Parents of patients signed an informed consent for their children to participate in the study.

When using laboratory animals in research, it is necessary to indicate whether the research Protocol complies with ethical principles and standards for conducting biomedical research involving animals:

Compliance with the rules of bioethics. The study was performed in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the protection of vertebrates used for research and other scientific purposes.

15. The style of presentation of the material in the article must meet the generally accepted norms of the Russian literary language. Before sending the article to the editor, carefully read the entire text and correct all identified errors. Make sure that punctuation marks are used correctly.

If reviewers and editors offer to correct the work, then the review with comments is sent to the author. The revised copy of the article is again submitted to the editorial Board of the journal by e-mail.

16. In case of any difficulties when preparing the manuscript of the article, take a copy of our magazine of recent years as a sample or call the editorial office-Executive Secretary of the editorial office Zubenkova Emma Sarkisovna.

Tel. +7-499-190-95-51.

E-mail: medradiol@yandex.ru