

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**

**№ 2**

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. УЙБА – д.м.н., проф.**

## Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; И.И. Амосов – д.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 20.04.2020. 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.; V. I. Amosov – Dr. Sci. Med., 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. Kotеров – 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 20.04.2020. Format 60 × 88/8  
Offset printing. 11,0 printed sheets. 1000 copies. Order #  
Printed by SRC-FMBC.  
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

## СОДЕРЖАНИЕ № 2 – 2020

РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ	5 <b>Биологические эффекты органических и неорганических соединений трития</b> <i>Д.В. Гурьев, О.А. Кочетков, В.Г. Барчуков, А.Н. Осипов</i>
РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ	11 <b>Оценка радиационной опасности пребывания населения и ведения хозяйственной деятельности в районе расположения выработанного уранового месторождения</b> <i>А.В. Титов, Н.К. Шандала, Д.В. Исаев, М.П. Семенова, В.А. Серегин, Ю.С. Бельских, Т.В. Остапчук, А.С. Чернобаев</i>
РАДИАЦИОННАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	17 <b>Специфика риска радиогенного рака для профессиональных работников</b> <i>В.Ф. Демин, А.П. Бирюков, М.К. Седанкин, В.Ю. Соловьев</i>
	21 <b>Банк биологического материала Северского биофизического научного центра</b> <i>Р.М. Тахауов, Д.С. Исубакова, Е.В. Брониковская, О.С. Цымбал, М.В. Халюзова, Л.Р. Тахауова, А.Б. Карпов, Н.В. Литвяков, И.В. Мильто</i>
	27 <b>Заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом в Республике Беларусь и радиационный фактор</b> <i>В.А. Рожко, И.В. Веялкин, Т.М. Шаршакова</i>
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	34 <b>Непосредственные результаты пролонгированного курса неоадьювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки: сравнение классического и гипофракционного режимов</b> <i>А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, А.В. Назаренко, Ю.А. Барсуков, Т.Н. Борисова, В.В. Глебовская</i>
ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА	44 <b>Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скintiграфии (ОФЭКТ/КТ) с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом</b> <i>К.Ю. Слащук, П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, С.С. Серженко, О.Д. Баранова, А.А. Трухин, Я.И. Сирота</i>
РАДИАЦИОННАЯ ФИЗИКА, ТЕХНИКА И ДОЗИМЕТРИЯ	50 <b>Разработка метода химической пробоподготовки для снижения нижнего предела оценки поглощенной дозы методом спектрометрии электронного парамагнитного резонанса</b> <i>В.П. Пантелькин, В.Е. Журавлева, А.Г. Цовьянов</i>
	57 <b>Математическое моделирование доз в теле пациента при облучении простаты ионами углерода</b> <i>В.В. Фёдоров, В.И. Потетня, А.С. Моисеев, А.Е. Чернуха, С.Е. Ульяненко, А.Н. Соловьев</i>
ОБЗОР	62 <b>Фантомы в ядерной медицине</b> <i>П.О. Румянцев, А.А. Трухин, К.А. Сергунова, Я.И. Сирота, Н.М. Макарова, А.А. Бубнов, Д.С. Семенов, Е.С. Ахмад</i>
ПОДГОТОВКА ЛУЧЕВЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ	68 <b>Разработка краткого словаря по ядерной медицине</b> <i>Б.Я. Наркевич, А.В. Хмелев, В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова</i>
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	82 <b>Оценка функциональных возможностей метода ОФЭКТ/КТ при изучении алкаптонурического охроноза. Клинический случай</b> <i>А.Д. Рыжков, А.С. Крылов, А.Б. Блудов, А.В. Кузин, С.М. Каспишк, М.Б. Долгушин</i>
НЕКРОЛОГ	87 <b>Памяти Р.В. Арутюняна</b>
	88 <b>Памяти Е.К. Василенко</b>

## CONTENTS No. 2 – 2020

RADIATION BIOLOGY	5	<b>Biological Effects of Organic and Inorganic Compounds of the Tritium</b> <i>D.V. Guryev, O.A. Kochetkov, V.G. Barchukov, A.N. Osipov</i>
RADIATION SAFETY	11	<b>Assessment of the Public Radiation Protection and Economic Activity Safety in the Area of the Developed Uranium Deposit</b> <i>A.V. Titov, N.K. Shandala, D.V. Isaev, M.P. Semenova, V.A. Seregin, Yu.S. Belskikh, T.V. Ostapchuk, A.S. Chernobaev</i>
RADIATION EPIDEMIOLOGY	17	<b>Specific Risk of Radiogenic Cancer for Professionals</b> <i>V.F. Demin, A.P. Biryukov, M.K. Sedankin, V.Yu. Soloviev</i>
	21	<b>The Bank of Biological Samples by Seversk Biophysical Research Center</b> <i>R.M. Takhauov, D.S. Isubakova, E.V. Bronikovskaya, O.S. Tsymbal, M.V. Khalyuzova, L.R. Takhauova, A.B. Karpov, N.V. Litviakov, I.V. Milto</i>
	27	<b>Primary Incidence of Autoimmune Thyroiditis in the Republic of Belarus and Radiation Factor</b> <i>V.A. Rozhko, I.V. Veyalkin, T.M. Sharshakova</i>
RADIATION THERAPY	34	<b>Immediate Results of a Prolonged Course of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: a Comparison of Classical and Hypofractional Regimes</b> <i>A.S. Abdujapparov, S.I. Tkachev, V.A. Aliev, D.S. Romanov, A.V. Nazarenko, Yu.A. Barsukov, T.N. Borisova, V.V. Glebovskaya</i>
NUCLEAR MEDICINE	44	<b>Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd</b> <i>K.Y. Slashchuk, P.O. Rumyantsev, M.V. Degtyarev, S.S. Serzhenko, O.D. Baranova, A.A. Trukhin, Ya.I. Sirota</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	50	<b>Development of Chemical Samples Preparation Method to Reduce the Lower Limit of Absorbed Dose Assessment by Electron Paramagnetic Resonance Spectrometry</b> <i>V.P. Pantelkin, V.E. Zhuravleva, A.G. Tsovyanov</i>
	57	<b>Mathematical Simulation of the Doses inside Patient Body under Prostate Irradiation with Carbon Ion Beam</b> <i>V.V. Fedorov, V.I. Potetnya, A.S. Moiseev, A.E. Chernukha, S.E. Ulyanenko, A.N. Solovev</i>
REVIEW	62	<b>Phantoms for Nuclear Medicine</b> <i>P.O. Rumiantsev, A.A. Trukhin, K.A. Sergunova, Ya. I. Sirota, N.M. Makarova, A.A. Bubnov, D.S. Semenov, E.S. Ahmad</i>
TRAINING OF RADIOLOGICAL SPECIALISTS	68	<b>Development of a Concise Glossary of Nuclear Medicine Terms</b> <i>B.Ya. Narkevich, A.V. Khmelev, V.V. Krylov, T.Yu. Kochetova</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	82	<b>Evaluation of the SPECT/CT Method in the Diagnosis of Alkaptonuric Ochronosis. Clinical Case</b> <i>A.D. Ryzhkov, A.S. Krylov, A.B. Bludov, A.V. Kuzin, S.M. Kaspshik, M.B. Dolgushin</i>
COMMEMORATION	87	<b>Commemoration of R.V. Arutyunyan</b>
	88	<b>Commemoration of E.K. Vasilenko</b>

Д.В. Гурьев<sup>1,2</sup>, О.А. Кочетков<sup>1</sup>, В.Г. Барчуков<sup>1</sup>, А.Н. Осипов<sup>1,2</sup>**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ТРИТИЯ**<sup>1</sup>Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва<sup>2</sup>Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

Контактное лицо: А.Н. Осипов, andreyan.osipov@gmail.com

**РЕФЕРАТ**

Представлены сравнительные данные по биологическим эффектам неорганических (НТО) и органических (ОСТ) соединений трития на молекулярном, цитогенетическом и организменном уровнях. Приведены данные по относительной биологической эффективности (ОБЭ) ОСТ и НТО в зависимости от их распределения в клетках и тканях организма. Многочисленные исследования показывают, что расчет ОБЭ соединений трития на разных уровнях организации приводит к противоречивым данным, что связано с особенностями взаимодействия НТО и ОСТ с критическими биомолекулами в клетках, а также с пролиферативной активностью различных клеток и тканей организма. В экспериментах выявлено, что эффективность ОСТ намного выше, чем НТО, что связано с их быстрым включением в критические для клетки биомолекулы, включая белки и ДНК, с дальнейшим формированием значительного биологического эффекта. На основании данных, полученных в последнее время в разных лабораториях по действию соединений трития на молекулярном и клеточном уровнях, делается вывод о необходимости поиска нового подхода к нормированию НТО и ОСТ в окружающей среде.

**Ключевые слова:** тритий, органические соединения трития, оксид трития, НТО, ОСТ, ОБЭ, двунитевые разрывы ДНК,  $\gamma$ Н2АХ,  $^3\text{H}$ -тимидин, тритиевая вода, оценка риска

Для цитирования: Гурьев Д.В., Кочетков О.А., Барчуков В.Г., Осипов А.Н. Биологические эффекты органических и неорганических соединений трития. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):5-10.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-5-10

**Введение**

Тритий ( $^3\text{H}$ ) — радиоактивный изотоп водорода, поступает в окружающую среду как из природных (взаимодействие космического излучения с атомами в атмосфере), так и техногенных (побочные продукты ядерной промышленности) источников. Тритий — источник  $\beta$ -частиц, излучает электроны с широким спектром энергий, максимум которых приходится на 18,6 кэВ при среднем значении 5,7 кэВ [1]. Средняя длина пробега  $\beta$ -частицы в воде составляет 0,56 мкм [2], что значительно меньше размеров ядра соматической клетки, поэтому при внешнем воздействии на организм тритий не представляет опасности в связи с невозможностью его проникновения через кожные покровы. При поступлении в организм с пищей, водой или вдыхаемым воздухом, а также через поврежденные покровы тела, тритий может стать источником риска при попадании его в клетки и ткани организма. Как изотоп водорода, тритий может входить в состав молекулы воды в виде оксида трития (НТО), а также в состав неорганических и органических соединений (ОСТ — органически связанный тритий). С точки зрения классической биохимии считается, что НТО ведет себя в живых клетках и организме как обычная вода [3], однако часть НТО способна обмениваться атомами водорода и, как следствие, включаться в различные органические молекулы, такие как азотистые основания, аминокислоты, липиды, углеводы и т. д. [4]. В отличие от НТО, ОСТ гетерогенно распределяются в клетках и тканях, что приводит к высоким микролокальным дозам и серьезным повреждениям органических молекул [5]. Способность ОСТ замещать водород в молекуле ДНК может привести к значительным повреждениям генетического материала [1, 6], а также увеличить период его выведения из организма и, тем

самым, определить высокий риск отдаленных последствий облучения.

Вышеуказанные биохимические характеристики НТО и ОСТ, сложность отслеживания клеточного и субклеточного распределения таких форм трития ведут к значительной неопределенности при оценке относительной биологической эффективности (ОБЭ) трития как  $\beta$ -излучателя. Показатель ОБЭ определяется экспериментально, он варьирует в зависимости от типа клеток и метода изучения. Исторически сложилось так, что стандартом для определения ОБЭ служит оценка уровня выживаемости клеток или их репродуктивной инактивации [7, 8], однако для оценки риска отдаленных последствий облучения в малых дозах, как, например, канцерогенез, определение уровня гибели клеток уходит на второй план. В этом случае необходимо оценивать степень повреждения ДНК, уровень хромосомных aberrаций [9, 10]. Существующие разногласия по ОБЭ различных форм трития основаны на широком диапазоне ее значений, полученных экспериментально [1, 11–14]. Значение ОБЭ показывает, насколько эффективен определенный тип излучения, вызывающий значимые биологические эффекты относительно эталонного фотонного излучения, такого как  $\gamma$ - или рентгеновского излучения. Международная комиссия по радиационной защите (МКРЗ) в настоящее время рекомендует ОБЭ принимать равным 1 для рентгеновского,  $\gamma$ -излучения и электронов всех энергий, включая  $\beta$ -частицы, источником которых является и тритий. Однако теоретические представления о структуре трека низкоэнергетического излучения, а также экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ОБЭ для трития может быть выше более чем в два раза, чем для других излучений с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) при оценке молекулярных и клеточных эффектов облучения. Следовательно, низкоэнергетические

$\beta$ -излучатели могут обладать большей биологической эффективностью на единицу поглощенной дозы и, таким образом, значение ОБЭ для трития, равное 1, может оказаться неприемлемым [15]. Такие противоречия приводят, например, к значительным различиям в стандартах по содержанию трития в питьевой воде между странами (например, 100 Бк/л в большинстве стран Европейского Союза, 7 000 Бк/л в Канаде, 7600 Бк/л в России, 30 000 Бк/л в Финляндии и более 76 000 Бк/л в Австралии) [16].

Таким образом, изучение биологического действия неорганических и органических соединений трития является одной из приоритетных задач современной радиобиологии и имеет большое практическое значение для безопасного развития атомной промышленности. До сих пор нет однозначного подхода к нормативному регулированию содержания неорганических и органических соединений трития в разных средах, который подразумевает корректную оценку биологической эффективности НТО и ОСТ на молекулярном, клеточном и организменном уровнях.

### **Генотоксические эффекты действия органических и неорганических соединений трития**

При поступлении в организм тритий относительно равномерно распределяется по всем органам и тканям в виде оксида трития (НТО) и его органических соединений (ОСТ). Так как НТО способен к обмену атомами водорода, то это ведет к их замещению в органических молекулах, включая ДНК. Кроме того, НТО также является источником и фактором облучения организма, так как замещает простую воду и распадается с выходом  $\beta$ -частиц и ядер гелия. Низкоэнергетические фотоны или электроны, подобные тем, которые возникают при распаде трития, обладают значительно большей ЛПЭ, чем высокоэнергетические фотоны или частицы. При биофизическом моделировании вычислено, что значения ОБЭ для  $\beta$ -частиц трития должны составлять 3,75 при использовании  $\gamma$ -квантов  $^{60}\text{Co}$  как эталонного излучения и всего 1,5 по сравнению с рентгеновским излучением 250 кВ [17]. Некоторые экспериментальные данные свидетельствуют, что ОБЭ НТО при сравнении с  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  чаще всего лежат в пределах от 2 до 3 [15, 18, 19], тогда как при сравнении с рентгеновским излучением 200–250 кВ — от 1 до 2 [15, 20–22].

Известно, что двуниевые разрывы ДНК (ДР ДНК), вызываемые ионизирующим излучением, являются критическими и определяют дальнейшую судьбу клетки [23, 24]. Как показывают теоретические и экспериментальные исследования,  $\beta$ -частицы трития способны вызывать значительное количество ДР ДНК [25–28]. Репарация таких повреждений происходит медленно, в то время как некорректно отрепарированные ДР или не устраненные в ходе репарации приводят к цитогенетическим нарушениям, гибели клеток, нестабильности генома, инактивации генов супрессоров опухолей или активации онкогенов [23, 29, 30]. Расчеты показали, что выход ДР ДНК, индуцированных  $\beta$ -частицами трития, в ~1,3–2 раза выше, чем при воздействии  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  [27, 28, 31]. Однако

эти расчеты были получены на основе экспериментальных данных при облучении выделенной ядерной или плазмидной ДНК, тогда как масштабных сравнительных экспериментальных исследований особенностей индукции ДР ДНК в эукариотических клетках, учитывающих микрораспределение соединений трития в клеточном ядре и в структуре хроматина, до настоящего времени не проводилось.

Наиболее чувствительным методом количественного анализа ДР ДНК считается иммуноцитохимическое определение фосфорилированного корового гистона H2AX ( $\gamma$ H2AX, маркерный белок репарации ДР ДНК), позволяющего детектировать увеличение количества ДР ДНК при дозах облучения всего в несколько мГр. Однако, несмотря на очевидные достоинства этого метода, до настоящего времени не проводилось детальных исследований закономерностей изменений количества фокусов белков репарации ДНК в клетках млекопитающих при воздействии различных соединений трития. Имеются лишь единичные работы в этой области. Показано, что воздействие НТО в малой дозе (16,72 мГр) вызвало в культуре клеток линии MG-63 (остеосаркома человека) статистически достоверное увеличение количества фокусов  $\gamma$ H2AX [32]. В другой работе при сравнительном исследовании влияния  $^3\text{H}$ -тимидина и  $^{14}\text{C}$ -тимидина на образование и репарацию ДР ДНК в клетках яичника китайского хомяка (линия СНО) показано, что  $^3\text{H}$ -тимидин более эффективен по сравнению с  $^{14}\text{C}$ -тимидином в тех же дозах [33]. Клетки, дефектные по белкам гомологичной рекомбинации, были чувствительны даже к малым дозам  $^3\text{H}$ -тимидина. Авторы приходят к заключению, что низкоэнергетическое  $\beta$ -излучение трития может индуцировать генетическую нестабильность при воздействии в малых дозах, нетоксичных для клеток [33].

В работе на мезенхимальных стволовых клетках человека при инкубации их в среде, содержащей  $^3\text{H}$ -тимидин с различной удельной радиоактивностью, показано значительное увеличение фокусов  $\gamma$ H2AX на фоне снижения пролиферативной активности клеток, что в дальнейшем при увеличении дозы останавливает процесс его включения в структуру ДНК [34]. При сравнительном изучении действия НТО,  $^3\text{H}$ -тимидина и рентгеновского излучения показано, что при воздействии  $^3\text{H}$ -тимидина индукция ДР ДНК в 6,5 раз выше, чем НТО, а в дозовом диапазоне 3,78–60,26 мГр ОБЭ НТО по сравнению с рентгеновским излучением была в 1,6 раза выше [35].

Обращают на себя внимание результаты молекулярно-генетического обследования персонала тритиевого производства РФЯЦ-ВНИИЭФ. Выявлено, что у людей, работавших с соединениями трития и получавшими относительно низкие дозы ( $\gamma$  90 % обследованных до 100 мЗв), нередко наблюдаются проявления радиационно-индуцированной нестабильности генома [36]. Отмечено увеличение количества разрывов ДНК, содержания внеклеточной ДНК, частоты клеточной гибели. Авторы полагают, что замещение водорода на тритий в ДНК или белках хроматина человека может являться триггером нестабильности генома, поддерживающимся в популяции клеток облученного организма на протяжении всей его жизни [36].

Таким образом, биологические эффекты, наблюдаемые при действии органических и неорганических соединений трития, тесным образом связаны с физическими характеристиками  $\beta$ -частиц (ЛПЭ, длина пробега и т.п.), с пролиферативной активностью клетки, что определяет структуру хроматина, и, как следствие, степень повреждения ДНК, ее способность к репарации. В этом случае значения ОБЭ с использованием  $\gamma$ - или рентгеновского излучения в качестве эталона для различных клеток и тканей будут иметь широкие пределы варьирования.

### Цитогенетические эффекты воздействия соединений трития

Принцип цитогенетического метода индикации повреждений генетического материала достаточно убедительно обоснован для количественной оценки действия мутагенных факторов различной природы. Полученная с помощью цитогенетических методов информация о «биологической» дозе имеет более широкое значение, т.к. кроме оценки радиационного воздействия на организм, она отражает и индивидуальную радиочувствительность, что в итоге позволяет спрогнозировать ранние и отдаленные последствия облучения.

Немногочисленные экспериментальные данные по оценке ОБЭ для НТО и ОСТ по цитогенетическим показателям (хромосомные аберрации, микроядра) не дают однозначного ответа, что связано с использованием различных подходов: широкий диапазон доз, хроническое и острое воздействие, различные пути поступления неорганических и органических соединений трития (инкубация культивируемых клеток в среде с различными концентрациями трития, добавление НТО в питьевую воду, внутрибрюшинное введение НТО и ОСТ и т.д.).

Так, при проведении обследования персонала, подвергавшегося на производстве хроническому воздействию  $\beta$ -излучения трития, установлено, что средняя частота нестабильных хромосомных аберраций спустя 40 и более лет с момента начала работы достоверно превышает контрольный уровень. При этом частота встречаемости дицентриков и центрических колец как маркеров радиационного воздействия была в 2,25 раза выше этих показателей для контрольной группы и коррелирует с величиной поглощенной дозы (коэффициент корреляции равен 0,23;  $p \leq 0,05$ ). Анализ частоты стабильных хромосомных аберраций (транслокаций) выявил, что этот показатель в 4 раза превышает контрольный уровень. Показана положительная корреляция между индивидуальными значениями транслокаций и поглощенной дозой ( $r = 0,65$ ,  $p \leq 0,01$ ). Были определены значения ОБЭ для  $\beta$ -излучения трития в диапазоне доз от 0,05 до 1 Гр по частоте встречаемости хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови. Так, максимальное значение ОБЭ (2,6) было получено в области малых доз (0,05 Гр). С увеличением дозы воздействия, значение ОБЭ снижается до 1 при дозе 1 Гр [37]. Также показано, что отношения величин поглощенных доз, вызывающих равный эффект в когортах профессионалов,

работавших с гамма-нейтронным (преимущественно с  $\gamma$ -) и  $\beta$ -излучением, составляют 3,0–3,3 и превышают значения, полученные *in vitro* по цитогенетическим критериям (стабильные хромосомные аберрации) в диапазоне малых доз. Данные исследований основывались на представлении, что тритий в организме находится в виде НТО. Вместе с тем, прогнозируемые дозы облучения работников различных производств, рассчитанные по моделям кинетики ОСТ и НТО при одинаковом поступлении в организм, различаются в 2–2,5 раза [37]. При анализе образцов крови у работников, подвергшихся воздействию трития в течение разного времени, было показано, что у 49 % испытуемых отмечается повышенный уровень хромосомных аберраций [38].

Изучение цитогенетических показателей клеток костного мозга мышей, получавших в течение одного и восьми месяцев с питьевой водой НТО и ОСТ в различных концентрациях, не выявило значительных изменений, однако показано достоверное увеличение уровня хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови этих животных при концентрациях ОСТ в питьевой воде 1 и 20 МБк/л. Показатель ОБЭ органических соединений трития по хромосомным аберрациям был значительно выше 1 в диапазоне кумулятивных доз трития ниже 10 мГр. Авторы утверждают, что тритий в форме органических соединений имеет более высокий генотоксический потенциал по сравнению с НТО и  $\gamma$ -излучением [2]. Так, при исследовании цитотоксического действия НТО в питьевой воде в очень низких концентрациях на спленоциты мышей не было выявлено значимых изменений, однако у этих мышей не было изменений в клеточной чувствительности к последующему дополнительному  $\gamma$ -облучению в более высокой дозе, т.е. не было радиоадаптивного ответа, который обычно наблюдается после облучения в малых дозах [39].

При инкубации лимфоцитов периферической крови человека в тритиевой воде (НТО), где суммарные дозы составили от 0,1 до 1,5 Гр, были получены данные по нестабильным хромосомным аберрациям и микроядрам [40]. Используя линейно-квадратичную модель для интерпретации полученных результатов, авторы рассчитали коэффициенты  $\alpha$  и  $\beta$  для НТО, которые оказались в 2,17 и 2,8 раза выше аналогичных показателей для  $\gamma$ - и рентгеновского излучения соответственно [40].

### Соматические эффекты воздействия НТО и ОСТ

Существующие на настоящий момент и потенциально будущие технологии ядерного синтеза, так или иначе, связаны с производством или использованием высоких концентраций трития, который обладает высокой летучестью, но, как считается, низкой токсичностью. Однако вопрос о биологическом действии соединений трития обращает на себя внимание международного сообщества в связи с перманентным выбросом изотопов в окружающую среду, преимущественно в воду, что имеет потенциальный риск негативного воздействия на здоровье человека [3, 4, 14–16, 41, 42].

Кинетика обмена соединений трития в органах и тканях характеризуется биологическим периодом полувыведения ( $T_{1/2b}$ ) — временем, в течение которого выделяется половина поступившего в организм радиоактивного вещества. Для организма человека  $T_{1/2b}$  в виде НТО составляет около 10 сут, а для ОСТ примерно 40 сут, но, возможно, до года и зависит от вида ОСТ [43]. Распределяясь во всех структурах организма и при одинаковом содержании трития, ОСТ представляют собой более серьезный фактор риска для человека, чем НТО, поскольку вероятность проникновения ОСТ в состав ДНК или другие биомолекулы значительно выше. Так, ОСТ, попадающий в организм с пищей, более вероятно войдет в состав биомолекул, чем тритий, который попадает в организм с питьевой водой в виде НТО.

В большинстве экспериментальных исследований по определению значения ОБЭ для соединений трития использовалась НТО, а в качестве экспериментальной системы — млекопитающие, причем дозы  $\beta$ - и эталонного излучения применялись достаточно высокие. Мало исследований проведено с ОСТ, в основном был использован  $^3\text{H}$ -тимидин. Экспериментальные данные по ОБЭ для трития можно классифицировать по основным группам в соответствии с изучаемыми параметрами, которые считаются релевантными для человека: смертность, способность к размножению, заболеваемость (включая канцерогенез) [44–46]. Большинство исследований выполнено на млекопитающих (80 % данных), *in vivo* на лабораторных животных (в основном мыши) или *in vitro* (клеточные линии человека и животных). Очень мало данных по ОБЭ трития, полученных в экспериментах на других животных или растениях. Это рыбы, насекомые (*Drosophila*), растения (*Vicia faba*) и водные беспозвоночные (*Ophryotrocha diadema*). В качестве эталонного излучения чаще использовали  $\gamma$ -излучение ( $^{60}\text{Co}$  или  $^{137}\text{Cs}$ ), реже рентгеновское излучение. Важно отметить, что во всех проведенных исследованиях эталонное излучение использовалось как источник внешнего облучения, в то время как  $\beta$ -частицы трития являются инкорпорированными. Большинство исследований указывают на значения ОБЭ для НТО в диапазоне от 1 до 1,9. Есть работы, где значения ОБЭ варьируют от 2 до 2,9

и лишь несколько работ предлагают значения выше трех (табл. 1) [46].

Как уже отмечено выше, работы по изучению эффективности ОСТ немногочисленны. Однако на основании данных, полученных при проведении экспериментов на мышах с добавлением разных концентраций НТО и ОСТ в питьевую воду, можно заключить, что НТО вызывает более выраженный биологический эффект, чем эквивалентные дозы  $\gamma$ -излучения, в то время как ОСТ приводят к еще более значительным эффектам, чем НТО, причем биологический ответ тканеспецифичен [47]. Следует отметить, что ОСТ был выбран в виде смеси меченых тритием трех видов аминокислот (глицин, пролин, аланин), так как аминокислоты являются важным компонентом клеточного метаболизма, а также для исключения выборочного встраивания трития в молекулу ДНК, как в случае с  $^3\text{H}$ -тимидином. Кроме того, не выявлено значимых биологических эффектов при добавлении в питьевую воду НТО и ОСТ в концентрации 0,01 МБк/л, что объясняется авторами пороговостью действия соединений трития.

Представляют интерес эксперименты *in vitro* с мышинными эмбрионами. Выявлено, что  $^3\text{H}$ -тимидин в 1000–5000 раз эффективнее, чем НТО [48]. Предполагается, что это связано с включением трития в азотистые основания, участвующие в синтезе ДНК, тем самым вызывая кластерные повреждения генетического материала [6]. Однако были получены данные, что встроенный в аминокислоты тритий обладает еще большей токсичностью. Так, сравнивая эмбриотоксичность  $^3\text{H}$ -тимидина и меченых тритием некоторых аминокислот (*in vitro*) было показано, что  $^3\text{H}$ -аргинин обладал наибольшей токсичностью [49]. По всей видимости, это связано с тем, что аргинин входит в состав гистонов, обеспечивающих компактную укладку ДНК в гетерохроматине и, тем самым, формирует источник облучения ДНК. Кроме того, показана высокая скорость встраивания аргинина в гистоновые белки на фоне короткой S-стадии клеточного цикла [50]. Аналогичные данные показаны для  $^3\text{H}$ -меченого триптофана, входящего в состав негистоновых белков хроматина [51].

Таблица 1

Обобщенные данные по ОБЭ НТО по детерминированным эффектам  
The summarized data on RBE of НТО for deterministic effects

Диапазон значений ОБЭ	Изученные параметры		Количество работ	Тест-система
	<i>in-vitro</i>	<i>in-vivo/ex-vivo</i>		
1–1,9	Смертность (эмбрионы, гемопоэтические клетки, половые клетки)	Смертность (мыши, мальки рыб, растения); Репродуктивный потенциал (фертильность и плодовитость); Клеточная смертность в различных тканях (селезенка, крипты кишечника, тимус)	Всего 25 (18 <i>in vivo</i> , 7 <i>in vitro</i> )	Водные беспозвоночные ( <i>Ophryotrocha diadema</i> ), растения ( <i>Vicia faba</i> ), рыбы (медака), мыши (SwissWebster, CBA/H, ICR, CF1, C57Bl/6, RFM/Nrs), эмбрионы (мышинные BC3F1, эмбрионы Golden hamster), линии клеток (L5178Y, C3H 10T1/2), клетки человека (костный мозг)
2–2,9	Смертность (гемопоэтические клетки, половые клетки)	Репродуктивный потенциал (выживаемость половых клеток), клеточная смертность в различных тканях (костный мозг, крипты кишечника)	Всего 11 (10 <i>in vivo</i> , 1 <i>in vitro</i> )	Мыши (C57Bl/6, RFM/Nrs, Swiss-Webster, DBA2), рыбы (медака), клетки человека (костный мозг)
$\geq 3$	–	Репродуктивный потенциал	Всего 1 ( <i>in vivo</i> )	Рыбы (медака)

## Заключение

Таким образом, изучение особенностей формирования биологических эффектов при действии различных соединений трития является одной из актуальных проблем современной радиобиологии. Приоритетными остаются вопросы распределения трития в клетках, тканях и целостном организме как источника  $\beta$ -излучения, микродозиметрии в связи с гетерогенным его распределением в клетке, особенно ядре, а также изучение механизмов инициации формирования молекулярных и клеточных эффектов при действии различных соединений трития, что необходимо для нормирования концентраций различных

соединений трития. Эпидемиологические исследования, проводимые с целью получения конкретных оценок рисков последствий воздействия трития на здоровье людей, имеют ограничения из-за низкой статистической базы и отсутствия данных по поглощенным дозам для конкретных тканей. В связи с этим необходимы дополнительные научные данные, позволяющие понять системный биологический ответ на действие трития, включая канцерогенез и другие индуцированные тритием возраст-зависимые заболевания. Кроме того, новые экспериментальные данные, полученные по действию соединений трития на молекулярном и клеточном уровнях, требуют нового подхода к их нормированию в окружающей среде.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 2. P. 5–10

Radiation Biology

## Biological Effects of Organic and Inorganic Compounds of the Tritium

D.V. Guryev<sup>1,2</sup>, O.A. Kochetkov<sup>1</sup>, V.G. Barchukov<sup>1</sup>, A.N. Osipov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, andreyan.osipov@gmail.com

<sup>2</sup> N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The review represents comparative data on the biological effects of inorganic (HTO) and organic (OBT) compounds of tritium at the molecular, cytogenetic and system levels. The data of the relative biological effectiveness (RBE) of OBT and HTO depending on their distribution in the cells and tissues of the body are presented. Experimental studies show that the calculation of the RBE of tritium compounds at different levels of organization leads to contradictory data. Such observation is associated with the interaction both of HTO and OBT with critical biomolecules in the cells as well as the proliferative activity of different cells and tissues. The experiments revealed that the effectiveness of OBT is much higher than the HTO which is associated with their rapid inclusion in the critical biomolecules such as proteins and DNA with the further formation of a significant biological effect. Based on the recently obtained data in different laboratories on the effect of tritium compounds at the molecular and cellular levels, it is concluded that a new approach for HTO and OBT risk assessment is necessary.

**Key words:** tritium, organic compounds of the tritium, tritium oxide, HTO, OBT, RBE, DNA double-strand breaks,  $\gamma$ H2AX, <sup>3</sup>H-thymidine, tritiated water, risk assessment

**For citation:** Guryev DV, Kochetkov OA, VG Barchukov, Osipov AN. Biological Effects of Organic and Inorganic Compounds of the Tritium. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):5-10. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-5-10

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Review of risks from tritium: report of the independent Advisory Group on Ionising Radiation. Chilton: Health Protection Agency, Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards; 2007.
2. Roch-Lefevre S, Gregoire E, Martin-Bodiot C, Flegal M, Freneau A, Blimkie M, et al. Cytogenetic damage analysis in mice chronically exposed to low-dose internal tritium beta-particle radiation. *Oncotarget*. 2018;9(44):27397-411.
3. Bannister L, Serran M, Bertrand L, Klokov D, Wyatt H, Blimkie M, et al. Environmentally Relevant Chronic Low-Dose Tritium and Gamma Exposures do not Increase Somatic Intrachromosomal Recombination in pKZ1 Mouse Spleen. *Radiat Res*. 2016;186(6):539-48.
4. Kim SB, Baglan N, Davis PA. Current understanding of organically bound tritium (OBT) in the environment. *J Environ Radioact*. 2013;126:83-91.
5. Harrison JD, Khursheed A, Lambert BE. Uncertainties in dose coefficients for intakes of tritiated water and organically bound forms of tritium by members of the public. *Radiat Prot Dosimetry*. 2002;98(3):299-311.
6. Chao TC, Wang CC, Li J, Li C, Tung CJ. Cellular- and microdosimetry of heterogeneously distributed tritium. *Int J Radiat Biol*. 2012;88(1-2):151-7.
7. Gerweck LE, Kozin SV. Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiother Oncol*. 1999;50(2):135-42.
8. Skarsgard LD. Radiobiology with heavy charged particles: a historical review. *Phys Med*. 1998;14 Suppl 1:1-19.
9. Снигирёва ГП, Хаймович ТИ, Нагиба ВН. Оценка относительной биологической эффективности трития по частоте хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови человека. *Радиационная биология. Радиозкология*. 2010;50(6):663-71. [Snigireva GP, Khaimovich TI, Nagiba VI. Assessment of relative biological effectiveness of tritium using chromosome aberration frequency in human blood lymphocytes. *Radiation Biol Radioecol*. 2010;50(6):663-71. (in Russ.)].
10. Brooks AL. Chromosome damage in liver cells from low dose rate alpha, beta, and gamma irradiation: derivation of RBE. *Science*. 1975;190(4219):1090-2.
11. Hamby DM. Uncertainty of the tritium dose conversion factor. *Health Phys*. 1999;77(3):291-7.
12. Peterson SR, Davis PA. Tritium doses from chronic atmospheric releases: a new approach proposed for regulatory compliance. *Health Phys*. 2002;82(2):213-25.
13. Lucas JN, Hill FS, Burk CE, Cox AB, Straume T. Stability of the translocation frequency following whole-body irradiation measured in rhesus monkeys. *Int J Radiat Biol*. 1996;70(3):309-18.
14. Protection of the public in situations of prolonged radiation exposure. The application of the Commission's system of radiological protection to controllable radiation exposure due to natural sources and long-lived radioactive residues. *Ann ICRP*. 1999;29(1-2):1-109.
15. Little MP, Lambert BE. Systematic review of experimental studies on the relative biological effectiveness of tritium. *Radiat Environ Biophys*. 2008;47(1):71-93.
16. Gueguen Y, Priest ND, Dublineau I, Bannister L, Benderitter M, Durand C, et al. In vivo animal studies help achieve international consensus on standards and guidelines for health risk estimates for chronic exposure to low levels of tritium in drinking water. *Environ Mol Mutagen*. 2018;59(7):586-94.

17. Ellett WH, Braby LA. The microdosimetry of 250 kVp and 65 kVp x-rays,  $^{60}\text{Co}$  gamma rays, and tritium beta particles. *Radiat Res.* 1972;51(2):229-43.
18. Tanaka K, Sawada S, Kamada N. Relative biological effectiveness and dose rate effect of tritiated water on chromosomes in human lymphocytes and bone marrow cells. *Mutat Res.* 1994;323(1-2):53-61.
19. Ueno AM, Furuno-Fukushi I, Matsudaira H. Induction of cell killing, micronuclei, and mutation to 6-thioguanine resistance after exposure to low-dose-rate gamma rays and tritiated water in cultured mammalian cells (L5178Y). *Radiat Res.* 1982;91(3):447-56.
20. Kozłowski R, Bouffler SD, Haines JW, Harrison JD, Cox R. *In utero* haemopoietic sensitivity to alpha, beta or X-irradiation in CBA/H mice. *Int J Radiat Biol.* 2001;77(7):805-15.
21. Bocian E, Ziemb-Zak B, Rosiek O, Sablinski J. Chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to tritiated water *in vitro*. *Curr Top Radiat Res Q.* 1978;12(1-4):168-81.
22. Kamiguchi Y, Tateno H, Mikamo K. Dose-response relationship for the induction of structural chromosome aberrations in human spermatozoa after *in vitro* exposure to tritium beta-rays. *Mutat Res.* 1990;228(2):125-31.
23. Osipov AN, Grekhova A, Pustovalova M, Ozerov IV, Eremin P, Vorobyeva N, et al. Activation of homologous recombination DNA repair in human skin fibroblasts continuously exposed to X-ray radiation. *Oncotarget.* 2015;6(29):26876-85.
24. Tsvetkova A, Ozerov IV, Pustovalova M, Grekhova A, Eremin P, Vorobyeva N, et al. GammaH2AX, 53BP1 and Rad51 protein foci changes in mesenchymal stem cells during prolonged X-ray irradiation. *Oncotarget.* 2017;8(38):64317-29.
25. Goodhead DT. Energy deposition stochasticity and track structure: what about the target? *Radiat Prot Dosimetry.* 2006;122(1-4):3-15.
26. Goodhead DT. Fifth Warren K. Sinclair Keynote Address: Issues in quantifying the effects of low-level radiation. *Health Phys.* 2009;97(5):394-406.
27. Alloni D, Cutaia C, Mariotti L, Friedland W, Ottolenghi A. Modeling dose deposition and DNA damage due to low-energy beta(-) emitters. *Radiat Res.* 2014;182(3):322-30.
28. Chen J. Estimated yield of double-strand breaks from internal exposure to tritium. *Radiat Environ Biophys.* 2012;51(3):295-302.
29. Kotenko KV, Bushmanov AY, Ozerov IV, Guryev DV, Anchishkina NA, Smetanina NM, et al. Changes in the number of double-strand DNA breaks in Chinese hamster V79 cells exposed to gamma-radiation with different dose rates. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13719-26.
30. Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science.* 2008;319(5868):1352-5.
31. Moiseenko VV, Hamm RN, Waker AJ, Prestwich WV. Calculation of radiation-induced DNA damage from photons and tritium beta-particles. Part I: Model formulation and basic results. *Radiat Environ Biophys.* 2001;40(1):23-31.
32. Lobrich M, Shibata A, Beucher A, Fisher A, Ensminger M, Goodarzi AA, et al. GammaH2AX foci analysis for monitoring DNA double-strand break repair: strengths, limitations and optimization. *Cell Cycle.* 2010;9(4):662-9.
33. Saintigny Y, Roche S, Meynard D, Lopez BS. Homologous recombination is involved in the repair response of mammalian cells to low doses of tritium. *Radiat Res.* 2008;170(2):172-83.
34. Воробьева НЮ, Уйба ВВ, Кочетков ОА и др. Влияние  $^3\text{H}$ -тимидина на индукцию двуниевых разрывов ДНК в мезенхимальных стволовых клетках человека. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018;63(1):28-34 [Vorobyeva NY, Uyba V, Kochetkov OA, Astrelina TA, Pustovalova MV, Grekhova AK, et al.  $^3\text{H}$ -Thymidine Influence on DNA Double Strand Breaks Induction in Cultured Human Mesenchymal Stem Cells. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(1):28-34. (in Russ.)].
35. Воробьева НЮ, Кочетков ОА, Пустовалова МВ и др. Сравнительные исследования образования фокусов  $\gamma\text{H2AX}$  в мезенхимных стволовых клетках человека при воздействии  $^3\text{H}$ -тимидина, оксида трития и рентгеновского излучения. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2018;3:205-8. [Vorobyeva NYu, Kochetkov OA, Pustovalova MV, Grekhova AK, Blohina TM, Yashkina EI, et al. Comparative study of  $\gamma\text{H2AX}$  foci formation in human mesenchymal stem cells exposed to  $^3\text{H}$ -thymidine, tritium oxide and X-rays. *Cell Technologies in Biology and Medicine.* 2018;3:205-8. (in Russ.)].
36. Korzeneva IB, Kostuyk SV, Ershova LS, Osipov AN, Zhuravleva VF, Pankratova GV, et al. Human circulating plasma DNA significantly decreases while lymphocyte DNA damage increases under chronic occupational exposure to low-dose gamma-neutron and tritium beta-radiation. *Mutat Res.* 2015;779:1-15.
37. Снигирёва ГП, Хаймович ТИ, Богомазова АН и др. Цитогенетическое обследование профессионалов-атомщиков, подвергавшихся химическому воздействию  $\beta$ -излучения трития. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2009;49(1):60-6. [Snigireva GP, Khaimovich TI, Bogomazova AN, Gorbunova IN, Nagiba VI, Nikanorova EA, et al. Cytogenetic examination of nuclear specialists exposed to chronic beta-radiation of tritium. *Radiation Biol Radioecol.* 2009;49(1):60-6. (in Russ.)].
38. Milacic S. Changes in leukocytes caused by tritium contamination. *Health Phys.* 2004;86(5):457-9.
39. Flegal M, Blimkie M, Roch-Lefevre S, Gregoire E, Klokov D. The lack of cytotoxic effect and radioadaptive response in splenocytes of mice exposed to low level internal beta-particle irradiation through tritiated drinking water *in vivo*. *Int J Mol Sci.* 2013;14(12):23791-800.
40. Balakrishnan S, Rao BS. Cytogenetic Effects of Tritiated Water (HTO) in Human Peripheral Blood Lymphocytes *in vitro*. *Int J Human Genetics.* 2004;4(4):237-42.
41. Kiyono T. Molecular mechanisms of cellular senescence and immortalization of human cells. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2007;11(12):1623-37.
42. Valentin J. Protection of the public in situations of prolonged radiation exposures: the application of the Commission's system of radiological protection to controllable radiation exposure due to natural sources and long-lived radioactive residues. Oxford: Published for the International Commission on Radiological Protection by Pergamon, 1999; 2000.
43. Hill RL, Johnson JR. Metabolism and dosimetry of tritium. *Health Phys.* 1993;65(6):628-47.
44. Clement CH. Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants. Oxford: Published for the International Commission on Radiological Protection by Elsevier; 2009.
45. Icrp. Annex D. Radiation Effects in Reference Animals and Plants. *Ann ICRP.* 2008;38(4):179-229.
46. Higley KA, Kocher DC, Real AG, Chambers DB. Relative biological effectiveness and radiation weighting factors in the context of animals and plants. *Ann ICRP.* 2012;41(3-4):233-45.
47. Priest ND, Blimkie MS, Wyatt H, Bugden M, Bannister LA, Gueguen Y, et al. Tritium ( $^3\text{H}$ ) Retention In Mice: Administered As HTO, DTO or as  $^3\text{H}$ -Labeled Amino-Acids. *Health Phys.* 2017;112(5):439-44.
48. Muller WU, Streffer C, Molls M, Gluck L. Radiotoxicities of [ $^3\text{H}$ ] thymidine and of [ $^3\text{H}$ ] arginine compared in mouse embryos *in vitro*. *Radiat Res.* 1987;110(2):192-8.
49. Clerici L, Carroll MJ, Merlini M, Vercellini L, Campagnari F. The toxicity of tritium: the effects of tritiated amino-acids on preimplanted mouse embryos. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1984;45(3):245-50.
50. Muller WU, Heckeley N, Streffer C. Effects of cell cycle specific exposure to  $^3\text{H}$ -thymidine or  $^3\text{H}$ -arginine on development and cell proliferation of mouse embryos. *Radiat Environ Biophys.* 1996;35(4):267-71.
51. Killen HM, Carroll J. The effects of tritium on embryo development: the embryotoxic effects of [ $^3\text{H}$ ]tryptophan. *Int J Radiat Biol.* 1989;56(2):139-49.

**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:** 26.11.2018. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 26.11.2018. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

А.В. Титов<sup>1</sup>, Н.К. Шандала<sup>1</sup>, Д.В. Исаев<sup>1</sup>, М.П. Семенова<sup>1</sup>, В.А. Серегин<sup>1</sup>, Ю.С. Бельских<sup>1</sup>,  
Т.В. Остапчук<sup>2</sup>, А.С. Чернобаев<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ ОПАСНОСТИ ПРЕБЫВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ ХОЗЯЙСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В РАЙОНЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ВЫРАБОТАННОГО УРАНОВОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

<sup>2</sup> Центр гигиены и эпидемиологии № 101 ФМБА России, Лермонтов, Ставропольский край

Контактное лицо: А.В. Титов, titov\_fmcb@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Анализ радиационной обстановки в районе расположения рудника № 1 Лермонтовского производственного объединения «Алмаз» в местах пребывания населения и ведения хозяйственной деятельности.

**Материал и методы:** При обследовании использовались методы пешеходной гамма-съемки с помощью портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М» и кратковременных измерений эквивалентной равновесной объемной активности радона аэрозольным альфа-радиометром РАА-20П2 «Поиск».

**Результаты:** Вдоль основных маршрутов для прогулок и отдыха значения мощности AMBIENTНОГО эквивалента дозы гамма-излучения варьируют от 0,10 до 0,86 мкЗв/ч. Эффективные дозы внешнего облучения населения при однократном прохождении маршрутов варьируют от 1,0 до 1,6 мкЗв. Максимальный вклад в дозу от техногенного облучения не превышает 30 %.

Значения эквивалентной равновесной объемной активности дочерних продуктов изотопов радона в воздухе на маршрутах движения не превышали 60 Бк/м<sup>3</sup>. Эффективная доза внутреннего облучения от ингаляционного поступления радона и его дочерних продуктов при разовом прохождении маршрутов не превышает 3 мкЗв.

**Заключение:** В основных местах пребывания населения и ведения хозяйственной деятельности в районе рудника № 1 радиационная обстановка на отдельных участках не удовлетворяет требованиям СП ЛКП-91, но не представляет угрозы здоровью населения.

**Ключевые слова:** естественные радионуклиды, ингаляционное поступление, отвалы, предприятие по добыче и переработке урановых руд, эффективная доза

**Для цитирования:** Титов А.В., Шандала Н.К., Исаев Д.В., Семенова М.П., Серегин В.А., Бельских Ю.С., Остапчук Т.В., Чернобаев А.С. Оценка радиационной опасности пребывания населения и ведения хозяйственной деятельности в районе расположения выработанного уранового месторождения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):11-6.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-11-16

### Введение

С 1949 г. Лермонтовским производственным объединением «Алмаз» (ЛПО «Алмаз») (Ставропольский край) проводилась разработка урановых месторождений на горе Бештау (рудник № 1) и горе Бык (рудник № 2).

На руднике № 1 добыча урановой руды проводилась с 1950 до 1975 гг. Вскрытие месторождений осуществлялось подземным способом в системе горизонтальных горных выработок (штолен), использованных для транспортировки горной массы и вентиляции. Добытая руда по железной дороге транспортировалась на Гидрометаллургический завод для переработки. При добыче урановых руд горные породы, забалансовые руды и пустые породы складировались в отвалах в районе расположения штолен. На руднике № 1 находятся 27 отвалов горных пород общей площадью 29,1 га [1–3].

Работы по ликвидации рудника и закрытию штолен и стволов выполнялись до 1994 г. по техническим решениям предприятия в соответствии с действовавшими на тот период нормативами. Было демонтировано оборудование стволов и штолен, закрыты выходы из них, выположены откосы, укрыта поверхность отвалов забалансовых руд и загрязненных пород, шахтные стволы предварительно засыпаны, открытые штольни перекрыты решётками, порталы засыпаны на 20–30 м породами, построена установка очистки шахтных вод

рудника № 1 на штольне № 16. Однако эрозия и отвалы в 1990 и 1993 гг. изменили состояние отвалов и показали недостатки выполненных работ по ликвидации штолен и отвалов в части устойчивости отвалов и возможного проникновения человека в отработанные горные выработки. Установка очистки шахтных вод вышла из строя [4].

По данным на 2009 г. [4–6], практически на всех отвалах имело место нарушение требований по рекультивации, установленных в «Санитарных правилах ликвидации, консервации и перепрофилирования предприятий по добыче и переработке радиоактивных руд» (СП ЛКП-91) [7].

Бывшее предприятие ЛПО «Алмаз» находится в регионе Кавказских минеральных вод в непосредственной близости от курортных городов Пятигорск, Железноводск и Минеральные Воды, а рудник № 1 расположен непосредственно на территории памятника природы краевого значения «Гора Бештау» [8]. Состояние радиационной обстановки в данном регионе и возможное ее ухудшение из-за неудовлетворительного состояния объектов уранового производства вызывает озабоченность общественности и местной администрации.

В решении экономического совета СНГ [9] указывалась необходимость проведения дополнительных мероприятий по рекультивации территорий и объектов предприятия для приведения земель и водных

ресурсов в безопасное в радиологическом отношении состояние.

Работы по рекультивации на ЛПО «Алмаз» были включены отдельным пунктом «Рекультивация хвостохранилища, объектов Гидрометаллургического завода и урановых рудников № 1 и № 2, включая проектно-исследовательские работы, бывшего госпредприятия «Алмаз» (г. Лермонтов, Ставропольский край) в Федеральные целевые программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 и на период до 2015 года» и «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года» в качестве одной из приоритетных задач [10–12].

В 2012 г. был реализован первый этап проекта, в том числе осуществлено тампонирование ряда штолен для предотвращения выноса радионуклидов и недопущения местного населения в опасные выработки. В 2014–2015 гг. проводились работы по рекультивации 8 отвалов [13–14].

Однако, по мнению Межрегионального управления № 101 ФМБА России, проектные решения по рекультивации уранового рудника № 1 были реализованы не в полном объеме. Сохраняющаяся возможность проникать в шахту через вертикальные (стволы, вентиляционные шахты) и горизонтальные выработки (штольни) свидетельствует о недостаточности выполненных мероприятий по рекультивации рудника [15].

Целью настоящей статьи является анализ радиационной обстановки в районе расположения рудника № 1 (Бештаугорское месторождение) ЛПО «Алмаз» и оценка её влияния на облучение населения в местах отдыха и ведения хозяйственной деятельности.

### Материал и методы

Обследования на руднике № 1 проводились в 2015–2018 гг. в районе штолен № 16, 31 и 31бис и по маршрутам, используемым населением для прогулок и отдыха:

- по кольцевой дороге;
- по тропе восхождения на гору Бештау со стороны г. Лермонтова;
- по тропе восхождения на гору Бештау со стороны г. Пятигорска.

Штольни № 31 и 31бис находятся на территории ООО «Электромеханический завод» (ООО ЭМЗ), расположенного на границе г. Лермонтова.

Штольня № 16 расположена в юго-восточном направлении от горы Бештау. Ниже штольни № 16 и отвалов находятся дачные участки.

В процессе исследований выполнялись измерения следующих параметров радиационной обстановки:

- мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД ГИ) на высоте 1 м от поверхности почвы;
- удельной активности (УА) радионуклидов в почве;
- эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) дочерних продуктов распада радона;

МАЭД ГИ и УА  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$  и  $^{40}\text{K}$  в почве исследовались методом непрерывной пешеходной гамма-съемки с помощью портативного спектрометрического комплекса МКС-01А «Мультирад-М». Данный спек-

трометрический комплекс позволяет проводить гамма-сканирование открытых площадей с привязкой к географическим координатам с использованием глобальной навигационной системы GPS и оценивать УА естественных радионуклидов в почве. Диапазон энергий регистрируемых гамма-излучения спектрометром МКС-01А «Мультирад-М» с блоком детектирования БДКС-63-01А – от 0,04 до 3 МэВ. Диапазон измерений МАЭД ГИ составляет от 0,03 до 60 мкЗв/ч. Предел допустимой основной относительной неопределенности измерений в диапазоне МАЭД ГИ от 0,03 до 0,5 мкЗв/ч составляет 25 %, а в диапазоне от 0,5 до 60 мкЗв/ч — (25 % — 0,167×МАЭД ГИ).

Кратковременные измерения ЭРОА радона проводились аэрозольным альфа-радиометром РАА-20П2 «Поиск» (диапазон измерений ЭРОА радона в воздухе от 1 до 100000 Бк/м<sup>3</sup>). Данный радиометр в режиме работы «Поиск» позволяет оценить объемную активность и ЭРОА радона в воздухе, а также значение «фактора равновесия» в момент отбора пробы с одновременной оценкой необходимой продолжительности отбора для достижения требуемой точности измерения. При проведении обследования продолжительность измерения выбиралось таким, чтобы неопределенность измерения ЭРОА радона не превышала 20 %.

### Результаты и обсуждение

Рекультивация территорий ЛПО «Алмаз» в конце прошлого столетия проводилась в соответствии с Санитарными правилами СП ЛКП-91 [7]. В соответствии с этим документом критерии рекультивации территорий, загрязненных в результате деятельности урановых производств, определены в величинах превышения радиационных параметров (мощности дозы гамма-излучения, содержания естественных радионуклидов (ЕРН) в почве и т.п.) над естественным фоном. В частности, «среднее значение мощности дозы гамма-излучения по всей площади рекультивированного участка не должно превышать 20 мкР/ч (0,2 мкЗв/ч) сверх уровня естественного фона, характерного для данной местности, а в отдельных локальных точках (не более 20 %) — не выше 60 мкР/ч (0,6 мкЗв/ч)».

На территории рудника № 1 естественный фон гамма-излучения варьирует в широком диапазоне из-за:

- почв различного типа (у подножия горы находятся большие массивы типичных мощных черноземов, в нижней и средней части горы по балкам и седловинам развиты темно-серые лесные почвы) [8];
- наличия в почвах и горных породах урано-ториево-редкоземельной минерализации (повышенного содержания радионуклидов уранового ряда в почвах и горных породах, особенно в бештаунитах, слагающих верхнюю часть массива) [16].

В табл. 1–3 представлены результаты оценки фоновых радиационных параметров, полученных на участках горы Бештау, удаленных от штолен и отвалов, на которых отношение активности  $^{226}\text{Ra}$  к активности  $^{232}\text{Th}$  в почве близко к кларковым значениям, равным 1. На территориях с техногенным загрязнением значения отношения активностей этих радионуклидов существенно выше.

Таблица 1

**Фоновые значения радиационных параметров на горе Бештау**  
**Ambient Values of Radiation Parameters on Beshtau Mountain**

Параметр	Единица измерения	Характеристики параметра			
		Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
МАЭД ГИ	мкЗв/ч	0,23	0,10	0,30	0,042
Отношение УА <sup>226</sup> Ra к УА <sup>232</sup> Th	отн. ед.	0,83	0,33	3,0	0,33

Таблица 2

**Фоновые значения радиационных параметров в районе штольни №16**  
**Ambient Values of Radiation Parameters at the Area of Tunnel 16**

Параметр	Единица измерения	Характеристики параметра			
		Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
МАЭД ГИ	мкЗв/ч	0,19	0,12	0,23	0,023
Отношение УА <sup>226</sup> Ra к УА <sup>232</sup> Th	отн. ед.	1,0	0,42	2,1	0,34

Таблица 3

**Фоновые значения радиационных параметров в районе ООО ЭМЗ**  
**Ambient Values of Radiation Parameters at the Area of LLC EMZ**

Параметр	Единица измерения	Характеристики параметра			
		Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
МАЭД ГИ	мкЗв/ч	0,15	0,091	0,20	0,022
Отношение УА <sup>226</sup> Ra к УА <sup>232</sup> Th	отн. ед.	1,3	0,41	4,3	0,48

Результаты исследований, проведенных в 2015–2016 гг. в районе штольни № 16, включая дачные участки, и у штолен № 31 и 31бис, включая территорию ООО ЭМЗ, представлены в статьях [17] и [18] соответственно.

Значения МАЭД ГИ в районе штольни № 16 до 2009 г. составляли 0,48 мкЗв/ч [19]. По данным работы [17], в 2016 г. уровни МАЭД ГИ, превышающие 0,6 мкЗв/ч, зарегистрированы на площадке у устья штольни № 16. На территории отвалов, расположенных ниже штольни в направлении дачных участков, МАЭД ГИ не превышала 0,4 мкЗв/ч (ниже критериев рекультивации). Отметим, что в 2015 г. значения МАЭД ГИ на отвалах были менее 0,25 мкЗв/ч. Повышение уровней произошло в 2016 г., когда в период ливневых дождей вышел из строя распределительный узел, направляющий шахтные воды в накопительные пруды. В результате этого шахтные воды, содержавшие ил, смешанные с ливневыми потоками, распространялись через отвалы к дачным участкам.

На территории дачных участков, по которой распространялись ливневые потоки с шахтными водами, значения МАЭД ГИ были менее 0,4 мкЗв/ч, но выше, чем на остальной территории, где МАЭД ГИ не превышала 0,25 мкЗв/ч.

На территории ООО ЭМЗ значения МАЭД ГИ варьирует от 0,091 до 0,39 мкЗв/ч, т.е. превышения уровня 0,6 мкЗв/ч не наблюдалось [18]. Превышение значения МАЭД ГИ 0,35 мкЗв/ч (фон + 0,2 мкЗв/ч) имеет место на локальных участках отвалов, а также на площадках у устья штолен № 31 и 31бис, загрязненных илом, поступающим с шахтными водами (в основном в период ливневых дождей). В районе расположения

рабочих и служебных зданий МАЭД ГИ соответствует фоновым значениям.

Результаты измерений МАЭД ГИ по маршрутам, используемым населением для прогулок, представлены на рис. 1. На отдельных участках маршруты проходят в непосредственной близости от штолен и отвалов,

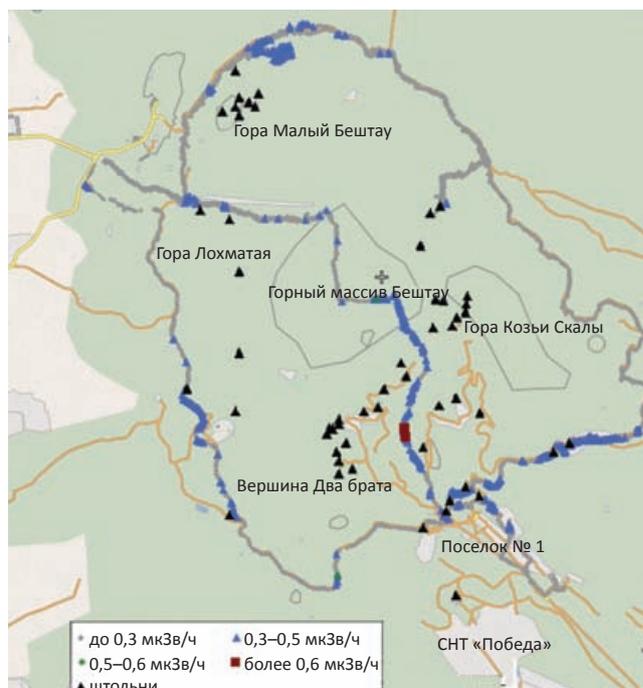


Рис. 1. Значения МАЭД ГИ на горе Бештау вдоль туристических маршрутов  
 Fig. 1. MAED GI values on Beshtau mountain along tourist routes

на которых, даже после ранее проведенных восстановительных мероприятий, параметры радиационной обстановки превышают критерии рекультивации [7].

Полученные значения МАЭД ГИ (рис. 1) варьируют в пределах от 0,10 до 0,86 мкЗв/ч, в том числе:

- на кольцевой дороге – от 0,10 до 0,55 мкЗв/ч (среднее значение 0,25 мкЗв/ч);
- на тропе подъема на гору Бештау со стороны г. Лермонтова от 0,15 до 0,35 мкЗв/ч (среднее значение 0,23 мкЗв/ч);
- на тропе подъема на гору Бештау со стороны г. Пятигорска – от 0,11 до 0,86 мкЗв/ч (среднее значение 0,30 мкЗв/ч);
- на вершине горы Бештау – от 0,17 до 0,30 мкЗв/ч.

Как видно из данных, приведенных на рис. 1, вдоль прогулочных маршрутов по кольцевой дороге и на тропе подъема на гору Бештау со стороны г. Лермонтова требования СП ЛКП-91 в отношении МАЭД ГИ выполняются. На тропе подъема на вершину горы со стороны г. Пятигорска имеются локальные участки вблизи штолен и отвалов, на которых МАЭД ГИ превышают не только значение 0,5 мкЗв/ч (фон + 0,2 мкЗв/ч), но и 0,6 мкЗв/ч.

Исходя из измеренных значений МАЭД ГИ, были оценены эффективные дозы внешнего облучения от гамма-излучения при разовом прохождении маршрута, которые составили:

- 1,0 мкЗв при восхождении и спуске с горы Бештау со стороны г. Лермонтова (время прохождения маршрута ~ 4,0 ч) (вклад техногенного облучения менее 1 %);
- 1,6 мкЗв при восхождении и спуске с горы Бештау со стороны г. Пятигорска (~5 ч) (вклад техногенного облучения 30 %);
- 1,5 мкЗв при прохождении по кольцевой дороге (~6 ч) (вклад техногенного облучения 7 %).

Максимальный вклад техногенного облучения в эффективную дозу внешнего облучения от гамма-излучения имеет место при восхождении и спуске с горы Бештау со стороны г. Пятигорска. Данный маршрут проходит вдоль многочисленных штолен и отвалов (см. рис. 1), и на этом участке МАЭД ГИ достигает значений 0,86 мкЗв/ч.

Наибольшие значения дозы могут реализоваться при отдыхе вблизи наиболее загрязненной территории. Например, при нахождении на отдыхе в течение 5 ч на территории с МАЭД ГИ 0,86 мкЗв/ч эффективная доза внешнего облучения составит 4,3 мкЗв при вкладе техногенного облучения около 70 %.

Вторым фактором радиационного воздействия на население, находящееся на территории горы Бештау, является ингаляционное поступление радона и его дочерних продуктов.

По данным работы [16], на западном склоне горы Бештау на территориях, удаленных от радоновых аномалий и отвалов, объемная активность (ОА) радона в воздухе варьирует в пределах от 3 до 62 Бк/м<sup>3</sup>. Эти значения ОА предлагаются принять в качестве фоновых значений для данной территории.

Кратковременные (инспекционные) измерения ЭРОА радона проводились в летнее время в районе штолен:

- № 16, где находится скважина, из которой вода поступает в водолечебницы г. Пятигорска, и периодически находятся работники, ее обслуживающие;
- № 31 и 31бис, расположенных вблизи кольцевой дороги;
- № 32 и 32бис, расположенных на территории ОО ЭМЗ.

В отличие от других штолен, входы в штольни № 31 и 31бис забетонированы и засыпаны грунтом.

Проведенные измерения при теплой безветренной погоде показали, что при удалении от устья на 10–30 м (на таком расстоянии проходит кольцевая дорога и иные пешеходные тропинки) ЭРОА радона составляет 4–60 Бк/м<sup>3</sup> (максимальные значения зафиксированы на тропинке, расположенной над входом в штольню). То есть полученные значения близки к фоновым.

При нахождении в течение 1 ч на территории, где значения ЭРОА радона оставляют 60 Бк/м<sup>3</sup>, эффективная доза внутреннего облучения от ингаляционного поступления радона и его дочерних радионуклидов составит 0,5 мкЗв. Т.е. при прохождении маршрутов или отдыхе в течение 5–6 ч эффективная доза внутреннего облучения не превысит 3 мкЗв, а суммарная эффективная доза — 7,3 мкЗв.

В руководстве «Критерии реабилитации территорий и объектов предприятий по добыче и переработке урановых руд» [20] уровень вмешательства (референсный уровень) при использовании территории в качестве зоны отдыха после проведения рекультивации установлен равным 1,0 мЗв в год.

Представленные в статье данные свидетельствуют о том, что данный уровень не будет превышен даже при отдыхе на горе Бештау 2 раза в неделю в течение года.

## Выводы

Исследование радиационной обстановки на территориях Бештаугорского месторождения, используемых населением близлежащих населенных пунктов в качестве зоны отдыха или ведения хозяйственной деятельности, показало следующее:

1. На горе Бештау вдоль основных пешеходных маршрутов МАЭД ГИ в основном не отличается от фоновых значений более чем на 0,2 мкЗв/ч, т.е. удовлетворяет требованиям СП ЛКП-91. На отдельных коротких по протяженности участках тропы при подъеме на гору Бештау со стороны г. Пятигорска вблизи территорий отвалов и штолен МАЭД ГИ превышает 0,6 мкЗв/ч.

Эффективная доза внешнего гамма облучения при разовом прохождении пешеходных маршрутов составляет 1,0–1,6 мкЗв. Максимальные дозы формируются при восхождении и спуске на гору Бештау со стороны г. Пятигорска. При этом вклад в дозу от остаточного техногенного загрязнения составляет около 30 %. В остальных случаях вклад в дозу техногенного облучения не превышает 7 %.

2. На отвалах, расположенных на территории ОО ЭМЗ, радиационная обстановка соответствует критериям рекультивации, установленным в СП ЛКП-91. Максимальные значения МАЭД ГИ не превышают 0,39 мкЗв/ч.

3. На дачных участках в районе расположения штольни № 16 МАЭД ГИ не превышает 0,25 мкЗв/ч.

4. Кратковременные измерения объемной активности радона в летнее время показали, что на открытой местности вне территории отвалов ЭРОА радона не превышает 60 Бк/м<sup>3</sup>. При времени ингаляции 5 ч эффективная доза от ингаляционного поступления радона и его дочерних радионуклидов не превысит 3 мкЗв.

5. Суммарная эффективная доза от внешнего и внутреннего облучения при разовом прохождении рассмотренных туристических маршрутов не превышает 7,3 мкЗв.

6. Радиационная обстановка на рассмотренных территориях, используемых населением близлежащих населенных пунктов в качестве зоны отдыха или ведения хозяйственной деятельности, за исключением отдельных участков, удовлетворяет требованиям российских документов и не представляет угрозы для здоровья населения. Данный вывод не относится к группе населения, которая занимается незаконным проникновением в штольни, или проводит раскопки устья штолен или на отвалах.

## Assessment of the Public Radiation Protection and Economic Activity Safety in the Area of the Developed Uranium Deposit

A.V. Titov<sup>1</sup>, N.K. Shandala<sup>1</sup>, D.V. Isaev<sup>1</sup>, M.P. Semenova<sup>1</sup>, V.A. Seregin<sup>1</sup>, Yu.S. Belskikh<sup>1</sup>,  
T.V. Ostapchuk<sup>2</sup>, A.S. Chernobaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, titov\_fmbc@mail.ru

<sup>2</sup> "Center for Hygiene and Epidemiology № 101" FMBA of Russia, Lermontov, Russia

### ABSTRACT

**Purpose:** To analyze radiation situation in the vicinity of mine number one of the Lermontov Production Association "Almaz" in the areas of the public residence and economic activities.

**Material and methods:** During the study, methods of pedestrian gamma surveys with a portable spectrometric complex MKS-01A "Multirad-M" and short-term measurements of radon equivalent equilibrium concentration with aerosol alpha radiometer RAA-20P2 "Poisk" were used.

**Results:** Along the main roads used by the population for walks and rest, the values of the gamma ambient dose equivalent rate vary within the range between 0.10 and 0.86 µSv/h. Local areas with excess of the remediation criterion (0.6 µSv/h), established by the Sanitary Rules for elimination, conservation and changing functions of facilities for radioactive ore mining and milling (SP LKP-91), are located on the ascent of Beshtau Mountain from the side of the Town of Pyatigorsk (near tunnels and dumps). Along other routes, the remediation criteria are met. External effective doses to the population in a single passage of the routes vary from 1.0 to 1.6 µSv. The highest contribution to the dose from manmade radiation does not exceed 30%. The highest external doses (4.3 µSv at the contribution of manmade radiation about 70%) can be realized when resting near the most contaminated parts of the dumps or tunnel mouths.

The equivalent equilibrium concentrations of radon progenies in air along the routes did not exceed 60 Bq/m<sup>3</sup>. The effective internal dose due to inhalation intake of radon and its progenies will not exceed 3 µSv when single passing routes.

**Conclusions:** In the main areas of the residence and economic activity of the population in the vicinity of mine number 1, the radiation situation at some locations does not comply with the requirements of the SP LKP-9, however, it does not pose a threat to public health.

**Key words:** natural radionuclides, inhalation intake, tailing dumps, uranium mining and milling facility, effective dose

**For citation:** Titov AV, Shandala NK, Isaev DV, Semenova MP, Seregin VA, Belskikh YuS, Ostapchuk TV, Chernobaev AS. Assessment of the Public Radiation Protection and Economic Activity Safety in the Area of the Developed Uranium Deposit. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):11-6. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-11-16

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Шахтерская энциклопедия. Лермонтовский рудник № 1. [Miner's Encyclopedia. The Lermontov Mine number 1. [https://miningwiki.ru/wiki/Лермонтовский\\_рудник\\_№1](https://miningwiki.ru/wiki/Лермонтовский_рудник_№1). (In Russ.).]
- Проблемы ядерного наследия и пути их решения. Под ред. ЕВ Евстратова, АМ Агапова, НП Лаверова, ЛА Большова, ИИ Линге. Т. 1. – М. 2012. 356 с. [Nuclear Legacy Problems and Their Solution. Ed by EV Evstratov, AM Agapov, NP Laverov, LA Bolshov, II Linge. Vol. 1. Moscow. 2012. 356 pp. (In Russ.).]
- Boitsov AV, Komarov AV, Nikolsky AL. Environmental impact of uranium mining and milling in the Russian Federation 165-175. In: Developments in Uranium Resources, Production, Demand and the Environment. Proceedings of a Technical Committee Meeting Held in Vienna, 15–18 June 1999. IAEA, Vienna, 2004 IAEA-TECDOC-1425.
- Конкурсная документация. Открытый одноэтапный конкурс в электронной форме на право заключения договора на выполнение работ «Рекультивация рудника № 1 и хвостохранилища по теме: «Рекультивация хвостохранилища, объектов Гидрометаллургического завода и урановых рудников № 1 и № 2, включая проектно-изыскательские работы, бывшего государственного предприятия «Алмаз» (г. Лермонтов, Ставропольский край)». Официальный государственный сайт [www.zakupki.gov.ru](http://www.zakupki.gov.ru). [Competition Documentation. Open One-stage Tender in Electronic Form for the Right to Conclude a Contract for the Execution of Works "Remediation of Mine-1 and of the Dumps on: "Remediation of the Tailing Dump, Facilities of the Hydro-metallurgical Plant and Uranium Mines Number 1 and Number 2, including Design and Survey Work, of the Former State Company of "Almaz" (the Town of Lermontov, Stavropol Territory)". Official State Website: [www.zakupki.gov.ru](http://www.zakupki.gov.ru). (In Russ.).]
- Проектная документация. Раздел 7 «Проект организации работ по рекультивации». Часть 1 «Рудник № 1 (г. Бештау).

- Рекультивация приштольневых отвалов, изоляция устьев горных выработок, выходящих на земную поверхность». Рекультивация хвостохранилища ГМЗ и урановых рудников № 1 и № 2 бывшего госпредприятия «Алмаз» (г. Лермонтов, Ставропольский край). Официальный государственный сайт [www.zakupki.gov.ru](http://www.zakupki.gov.ru). [Design documentation. Section 7 «The Project of Remediation Works». Part 1 «Mine number 1 (Mount Beshtau). Remediation of near-tunnel dumps, isolation of the estuaries of the mine working areas those emerge on the earth's surface». Remediation of the tailing dumps of the Hydrometallurgical Plant (HMP) and uranium mines number 1 and number 2 of the former state enterprise Almaz (the Town of Lermontov, Stavropol Territory). Official State Website: [www.zakupki.gov.ru](http://www.zakupki.gov.ru). (in Russ.).]
6. Отчет о результатах инженерно-экологических изысканий на территории рудника 1 (Г. Бештау) г. Лермонтов, Ставропольский край. Этап 1 п. 3. ОАО «ВНИПИ протехнологии». — М. 2009. [Report on the Results of Engineering and Environmental Surveys on the Site of Mine-1 (Beshtau Mountain) the Town of Lermontov, Stavropol Krai. Stage 1 i.3. JCS “VNIPI Promtehnologii”. Moscow. 2009. (in Russ.).]
  7. СП ЛКП-91. Санитарные правила ликвидации, консервации и перепрофилирования предприятий по добыче и переработке радиоактивных руд. МЗ СССР. 1991 г. [SP LKP-91. Sanitary Rules for Elimination, Conservation, and Changing Functions of Facilities for Radioactive Ore Mining and Milling. МН USSR. 1991. (in Russ.).]
  8. Паспорт памятника природы краевого значения «Гора Бештау». Утвержден приказом министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Ставропольского края от 28.09.2015 № 303 [Passport of the nature monument of the regional value “Mountain Beshtau”. Approved by the Order of the Ministry of Natural Resources and Environmental Protection of the Stavropol Krai of 28.09.2015 No. 303. [mpr26.ru/upload/oopt/pasport-pamyatnika-prirody-gora-beshtau.doc](http://mpr26.ru/upload/oopt/pasport-pamyatnika-prirody-gora-beshtau.doc). (in Russ.).]
  9. Решение Экономического совета СНГ о докладе «Реабилитация территорий государств-участников Содружества Независимых Государств, подвергшихся деятельности урановых производств» (Вместе с Рабочей группой по подготовке Доклада) (Принято в г. Москве 27.12.2006). [Decision of the CIS Economic Council on the report “Remediation of the territories of the member states of the Commonwealth of Independent States affected by the activities of uranium production” (Together with the Working Group on the Report Preparing) (Approved in Moscow 27.12.2006) [http://www.conventions.ru/view\\_base.php?id=9680](http://www.conventions.ru/view_base.php?id=9680). (in Russ.).]
  10. Концепция федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 год и на период до 2015 года». Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 19.04.2007 № 484-р. [Conception of the Federal Target Program “Nuclear and Radiation Safety for 2008 and for the Period till 2015”. Approved by the Directive of the Government of the Russian Federation of 19 April 2007 No. 484-р. (in Russ.).]
  11. Федеральная целевая программа «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года». <http://фцп-ярб2030.рф>. [The Federal Target Program «Nuclear and Radiation Safety for 2016 — 2020 and for the Period up to 2030». <http://фцп-ярб2030.рф>. (in Russ.).]
  12. ФГУП «РосРАО»: Проекты реабилитации загрязненных территорий // Атомная энергия 2.0. <http://www.atomic-energy.ru/articles/2012/08/17/35351>. [FSUE «RosRAO»: Projects of Remediation of Contaminated Areas. Atomic Energy 2.0. <http://www.atomic-energy.ru/articles/2012/08/17/35351>. (in Russ.).]
  13. Особые радиоактивные отходы. Под ред. И.И. Линге. — М.: ООО «САМполиграфист». 2015 г. 240 с. [Special Radioactive Waste. Ed. by I.I. Linge. — Moscow 2015. 240 pp. (in Russ.).]
  14. The Fifth National Report of the Russian Federation on Compliance with the Obligations of the Joint Convention on the Safety of Spent Fuel Management and the Safety of Radioactive Waste Management. Prepared for the Sixth Review Meeting in Frames of the Joint Convention on the Safety of Spent Fuel Management and the Safety of Radioactive Waste Management. Moscow 2017. 140 pp. <https://www.iaea.org/sites/default/files/russian-federation-eng-jc.pdf>.
  15. Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Лермонтове Ставропольского края в 2017 году». Анализ деятельности по разделу работы — радиационная безопасность и гигиена труда за 2017 год. <http://fmbaros.ru/Public/Ru/mru101/sancondition>. [Report “On the State of the Health and Epidemiological Wellbeing of the Population in the Town of Lermontov of the Stavropol Krai in 2017”. Analysis of activities in the field of radiation safety and occupational health over 2017. <http://fmbaros.ru/Public/Ru/mru101/sancondition>. (in Russ.).]
  16. Микляев ПС, Петрова ТБ, Маренный АМ и др. Уровни эксхалации радона на западном склоне горы Бештау, Кавказские минеральные воды. Геоэкология. Инженерная геология. Гидрогеология. Геокриология. 2018(5):20-30. [Miklyaev PS, Petrova TB, Marenny AM et al. Radon Exhalation Rate on the Western Slope of Beshtau Mountain, Caucasian Mineral Waters Region. *Geoekologiya Inzhenernaya Geologiya. Gidrogeologiya. Geokriologiya*. 2018(5):20-30. (in Russ.).]
  17. Шандала НК, Титов АВ, Исаев ДВ и др. Оценка влияния последствий ливневых дождей на радиационную обстановку в районе расположения штольни № 16 бывшего предприятия ЛПО «Алмаз». Медицина экстремальных ситуаций 2017;2(60):202-7. [Shandala NK, Titov AV, Isaev DV et al. Assessment of the Impact of the Effects of Heavy Rain on the Radiation Situation in the Vicinity of the Tunnel Number 16 of the Former «Almaz» company. *Medicine of Extreme Situations*. 2017;2(60):202-7. (in Russ.).]
  18. Титов АВ, Шандала НК, Маренный АМ и др. Радиационная обстановка на объекте бывшего предприятия ЛПО «Алмаз». Гигиена и санитария 2017;96(9):822-6. [Titov AV, Shandala NK, Marenny AM et al. Radiation Situation on the Site of the Former “Almaz” Company. *Hygiene and Sanitary*. 2017;96(9):822-6 (in Russ.).]
  19. Карпенко ЕИ, Санжарова НИ, Спиридонов СИ, Серебряков ИС. Радиоэкологическая обстановка в районе размещения бывшего уранодобывающего предприятия ЛПО «Алмаз». Радиация и риск. 2018;(4):73-81. [Karpenko EI, Sanzharova NI, Spiridonov SI, Serebryakov IS. Radioecological Situation in the Vicinity of the Former Uranium Processing Plant “Almaz”. *Radiation and Risk*. 2018;(4):73-81. (in Russ.).]
  20. Р 2.6.5.048-2017. Критерии реабилитации территорий и объектов предприятий по добыче и переработке урановых руд: Руководство. — М.: ФМБА, 2017. 13 с. [R 2.6.5.048-2017. Criteria for Remediation of Sites and Facilities for Uranium Ore Mining and Milling: Guidance. — М. Federal Medical Biological Agency, 2017. 13 pp. (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:** 21.01.2020. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 21.01.2020. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

**В.Ф. Демин<sup>1</sup>, А.П. Бирюков<sup>2</sup>, М.К. Седанкин<sup>2</sup>, В.Ю. Соловьев<sup>2</sup>****СПЕЦИФИКА РИСКА РАДИОГЕННОГО РАКА  
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ РАБОТНИКОВ**<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва<sup>2</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: В.Ф. Демин, vfdemin\_kiae@mail.ru

**РЕФЕРАТ**

**Цель:** Анализ зависимости вероятности смерти от радиогенного рака от уровня доз, от характера воздействия ионизирующего излучения (ИИ), от возраста при воздействии ИИ и возраста проявления его эффекта и других факторов для поддержки решений по медицинским и социальным мерам защиты работников производств с вредными условиями труда.

**Материал и методы:** Приведены расчетные формулы для оценки риска с использованием моделей мультипликативного и аддитивного риска для разового и протяженного воздействия ИИ. В качестве необходимых исходных данных для оценки риска взяты медико-демографические данные для городского населения Челябинской области за 1989 г. Расчет риска выполнен с использованием комбинированной модели BEIR VII и EPA.

**Результаты:** Риск рассчитан в показателях годового или пожизненного риска смерти от спонтанного и радиогенного солидного рака для двух сценариев профессионального воздействия ИИ (разовое и протяженное), для набора доз 0,5; 1; 2 Зв и разных возрастов дожития человека, начавшего работу на производстве в 20 лет.

**Выводы:**

1. Для малых и умеренных значений доз ( $D \leq 1$  Зв) протяженное облучение в возрастном диапазоне 20–30 лет приводит к меньшему риску, чем при кратковременном облучении в возрасте 20 лет с той же дозой. Этот эффект отсутствует при облучении после 30 лет.

2. Риск смерти от спонтанного солидного рака для облученных людей несколько меньше, чем для необлученных. Причина: радиогенный рак начинает конкурировать со спонтанным.

3. При относительно малых интегральных дозах ( $< 1$  Зв) радиогенный риск линейно зависит от дозы. При умеренных и больших дозах ( $\geq 1$  Зв) зависимость от дозы для непрерывного протяженного облучения становится нелинейной.

4. Вероятность причинной обусловленности смерти от радиогенного солидного рака для лиц старших возрастов и для доз  $D \geq 1$  Зв становится значимой, особенно для женщин (30 % и больше по отношению к спонтанному солидному раку).

5. Пожизненный риск радиогенного рака от дозы, полученной в трудовом возрасте, значительно уменьшается с возрастом при достижении 60 лет.

**Ключевые слова:** доза, профессиональное облучение, оценка риска, радиогенный риск, смертность, солидный рак, зависимость доза-эффект

Для цитирования: Демин В.Ф., Бирюков А.П., Седанкин М.К., Соловьев В.Ю. Специфика риска радиогенного рака для профессиональных работников. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):17-20.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-17-20

**Введение**

При современном уровне развития технологии в атомной промышленности и энергетике, включая методы и средства радиационной защиты, обеспечивается достаточно высокий уровень безопасности населения и профессиональных работников в нормальном режиме работы и при возможных авариях. Это выражается в недопущении воздействия ионизирующего излучения (ИИ) в дозах выше установленных норм радиационной безопасности. В принципе, возможны маловероятные гипотетические запроектные аварии на ядерных объектах, при которых в силу разного рода непредвиденных обстоятельств возможно получение профессиональными работниками сверхнормативных доз облучения.

В публикации [1] приведены рекомендации относительно принятия решений по социальной и медицинской защите в чрезвычайной ситуации. Конкретное рассмотрение таких ситуаций с позиции оценки радиационного риска носило бы слишком абстрактный характер.

Действительно актуальной проблемой является оценка радиационного риска для профессиональных работников, получивших в прошлом в силу разных причин относительно высокие дозы ИИ. Такowymi являются, например, когорты работников ПО «Маяк», отдельные группы ликвидаторов послед-

ствий Чернобыльской аварии, горнорабочие урановых рудников, участники испытаний ядерного оружия. Одной из причин получения доз выше современных норм были особые условия работы на ряде ядерных объектов и несовершенство норм радиационной безопасности в прошлом. В 50-х годах прошлого века они в сотни раз превышали современные нормативы.

Для решения ряда актуальных вопросов в отношении таких групп профессионалов необходима детальная оценка радиационного риска. Такowymi могут быть вопросы установления причинно-следственной связи между радиогенным заболеванием и полученной дозой ИИ, проведение мер медицинской и социальной защиты работников с выделением групп повышенного риска и др. Актуальной сохраняется проблема уточнения зависимости доза-эффект (ЗДЭ) по результатам эпидемиологических исследований (ЭИ) для этих групп [2].

Ниже с использованием методов детальной оценки радиационного риска выполнен анализ зависимости вероятности смерти от радиогенного рака от уровня доз, от характера воздействия ИИ (разовое или протяженное), возраста при воздействии ИИ и возраста проявления его эффекта и других факторов.

Для расчета радиационного риска использовались формулы методики оценки радиационного риска [3–6] и наиболее развитая к настоящему времени комбинированная модель ЗДЭ BEIR VII — EPA [7, 8].

**Материал и методы**

**Модели мультипликативного и аддитивного риска для разового воздействия**

Результаты биологических и эпидемиологических исследований показывают, что для ряда источников риска вероятность проявления вызываемых ими эффектов может зависеть от уровня спонтанных заболеваний или смертности. С учетом наличия или отсутствия такой связи ЗДЭ выбираются в виде одной из трех моделей: модели мультипликативного, аддитивного или смешанного (некоторая комбинация первых двух) рисков.

В случае модели мультипликативного риска ЗДЭ записывается следующим образом:

$$\mu_i(e,a,D) = \lambda_i(a) \times ERR_i(e,a) \times D, \tag{1}$$

где индексом *i* обозначен орган тела человека и соответствующий ему вид рака;  $\lambda_i(a)$  ( $\mu_i(e,a,D)$ ) — повозрастной коэффициент спонтанной (радиогенной) смертности или заболеваемости *i*-го вида, его размерность: год<sup>-1</sup>;  $ERR_i(e,a)$  — коэффициент дополнительного относительного риска, зависящий от возраста *e* получения дозы *D*, и возраста проявления эффекта *a*; размерность Зв<sup>-1</sup>.

Если используется модель аддитивного риска, то

$$\mu_i(e,a,D) = EAR_i(e,a) \times D, \tag{2}$$

$EAR_i(e,a)$  — коэффициент дополнительного абсолютного риска; его размерность Зв<sup>-1</sup>×год<sup>-1</sup>.

Возможен и смешанный вариант ЗДЭ как комбинация этих двух описанных выше моделей со своими относительными взвешивающими коэффициентами. Последние выбираются по имеющимся данным медико-биологических и эпидемиологических исследований. Таковы, например, модели радиационного риска BEIR VII [7] и модели радиационного риска EPA [8].

**Модели мультипликативного и аддитивного риска для протяженного воздействия**

Как это следует из методики оценки риска, ЗДЭ для протяженного (хронического) воздействия математически строго определяется через ЗДЭ для разового воздействия. Для моделей мультипликативного и аддитивного риска эти интегральные ЗДЭ соответственно равны [3, 4]:

$$\mu_i(e,e'',a,\{p\}) = \lambda_i(a) [\exp \int_e^{e''} de' ERR(e',a) \times p(e')] - 1], \tag{3}$$

$$\mu_i(e,e'',a,\{p\}) = \int_e^{e''} de' EAR(e',a) \times p(e'), \tag{4}$$

$p(e')$  — мощность дозы для текущего возраста *e'* (для текущего момента времени  $t = e' - e$ );  $e(e')$  — начальный (текущий) возраст облучения;  $e''$  — возраст окончания облучения; *a* — возраст проявления эффекта,  $\{p\}$  означает протяженное воздействие ИИ с мощностью дозы  $p(e)$ .

Для протяженного фракционированного воздействия от возраста *e* до  $e''$  в качестве функций  $\mu_i(e,e'',a,\{p\})$  используются следующие выражения:

$$\mu_i(e,e'',a,\{p\}) = \lambda_i(a) \times [\sum_e^{e''} D(e_k) \times ERR(e_k,a)], \tag{5}$$

$$\mu_i(e,e'',a,\{p\}) = \sum_e^{e''} D(e_k) \times EAR(e_k,a). \tag{6}$$

Здесь суммирование ведется по годам возраста,  $e_k$  — текущий возрастной год.

Именно такое фракционированное воздействие (кратковременные воздействия со значительными интервалами между ними) характерно для профессионального облучения.

Как и для разового воздействия, ЗДЭ для протяженного воздействия может представлять собой комбинацию зависимостей (3) и (4) или (5) и (6).

**Функция дожития и пожизненный риск**

Для разового облучения в возрасте *e* дозой *D* пожизненный риск смерти от спонтанного и радиогенного рака вида *i* рассчитывается по формуле:

$$R_i(e,D) = \int_e^{\infty} S(e,a,D) \times \mu_i(e,a,D) da, \tag{7}$$

где  $\mu_i(e,a,D)$  — ЗДЭ — одна из функций (1) или (2),  $S(e,a,D)$  — функция дожития до возраста *a* для облученного человека:

$$S(e,a,D) = \exp\{- \int_e^a [\lambda(a') + \sum_i \mu_i(e,a',D)] da'\}, \tag{8}$$

$\lambda(a')$  — повозрастной коэффициент смерти от всех причин необлученного человека,

$\sum_i$  — сумма по всем видам радиогенного рака.

Пусть после облучения в возрасте *e* человек дожил до некоторого возраста  $a_1$ .

Пожизненный риск смерти от *i*-го радиогенного рака для него равен

$$R_i(e,a_1,D) = \int_{a_1}^{\infty} da S(e,a_1,a,D) \times \mu_i(e,a,D), \tag{9}$$

$$S(e,a_1,a,D) = \exp\{- \int_{a_1}^a da' [\lambda(a') + \sum_i \mu_i(e,a',D)]\}. \tag{10}$$

Для протяженного воздействия от возраста *e* до  $e''$  с мощностью дозы  $p(e')$  ( $e'$  — текущий возраст) формулы (9) и (10) переписываются следующим образом:

$$R_i(e,e'',a_1,\{p\}) = \int_{a_1}^{\infty} da S(e,e'',a_1,a,\{p\}) \times \mu_i(e,e'',a,\{p\}), \tag{11}$$

$$S(e,a_1,a,D) = \exp\{- \int_{a_1}^a da' [\lambda(a') + \sum_i \mu_i(e,e'',a',\{p\})]\}, \tag{12}$$

$\mu_i(e,e'',a,\{p\})$  — одна из функций (3) или (4), (5) или (6).

**Результаты**

Для анализа зависимости вероятности смерти от радиогенного рака от уровня доз, характера воздействия ИИ (разовое или протяженное), возраста при воздействии ИИ и возраста проявления его эффекта и др. выполнены тестовые расчеты для двух сценариев облучения:

сценарий 1 — человек получил разовую (кратковременную) дозу *D* в возрасте 20 лет;

сценарий 2 — человек хронически облучался с мощностью дозы в  $p(e) = D/10$  в течение 10 лет, начиная с возраста 20 лет (суммарная доза равна *D*).

В этих сценариях расчет выполнен для набора доз  $D = 0,2; 0,5; 1; 2$  Зв и для возрастов дожития  $a_1 = 40, 60$  и 70 лет. Протяженное воздействие рассматривалось как фракционированное, что характерно для профессионального облучения. Для краткости представлены только результаты расчета смертности от спонтанных и радиогенных солидных раков.

Для расчета риска необходимы исходные медико-демографические данные (МДД) о людях, для которых проводится эта оценка риска. В качестве таковых взя-

ты МДД для городского населения Челябинской области за 1989 г.

Расчет выполнен с использованием комбинированной модели BEIR VII [7] и EPA [8]: коэффициенты риска взяты из модели BEIR VII, а смешивание мультипликативной и аддитивной моделей произведено по рекомендации модели EPA.

Результаты расчета риска смерти от солидного рака представлены в табл. 1–3.

Таблица 1

**Пожизненный риск смерти от солидного рака в % для 4 разных доз и 2 сценариев облучения человека в возрасте 40 лет**

Lifetime risk of death from solid cancer in % for 4 different doses and 2 radiation scenarios of a person aged 40 years

Необлученные		Облученные							
Спонтанный рак		Спонтанный рак				Радиогенный рак			
		Сценарий 1		Сценарий 2		Сценарий 1		Сценарий 2	
м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
$D = 0,2 \text{ Зв}$									
21,7	15,0	21,5	14,9	21,5	14,9	1,4	2,0	1,2	1,7
$D = 0,5 \text{ Зв}$									
21,7	15,0	21,2	14,5	21,4	14,7	3,5	5,1	2,9	4,6
$D = 1 \text{ Зв}$									
21,7	15,0	21,0	13,7	21,3	13,8	6,6	9,3	5,6	8,0
$D = 2 \text{ Зв}$									
21,7	15,0	19,9	12,8	20,0	13,0	12,5	17,5	10,8	15,0

Таблица 2

**Вероятность причинной обусловленности смерти (ВПО) в % от солидного рака в старших возрастах при разовом облучении дозой D в возрасте 20 лет**  
Probability of cause of death (VPO) in % from solid cancer in older ages with a single dose of D radiation at the age of 20 years

Вид солидного рака	ВПО, %			
	$D = 1 \text{ Зв}$		$D = 2 \text{ Зв}$	
	м	ж	м	ж
Возраст смерти от солидного рака 60 лет				
Спонтанный	75	57	60	40
Радиогенный	25	43	40	60
Возраст смерти от солидного рака 70 лет				
Спонтанный	76	60	62	43
Радиогенный	24	40	38	57

Таблица 3

**Пожизненный риск смерти мужчин в % от солидного рака в разных возрастах  $a_1$  при облучении в возрасте 20 лет разовой дозой 1 Зв**  
Lifetime risk of death of men in % from solid cancer at different ages  $a_1$  when irradiated at the age of 20 years with a single dose of 1 SV

$a_1$ , год	$R(a_1)$ , %	
	Спонтанный	Радиогенный
40	21,0	6,6
60	20,3	6,4
70	13,3	4,2

**Обсуждение**

1. Уровень риска смерти и пожизненный риск смерти от радиогенного солидного рака для женщин значительно выше, чем для мужчин (примерно в 1,5 раза).

2. Для малых и умеренных значений доз  $D \leq 1 \text{ Зв}$  протяженное облучение в возрастном диапазоне 20–30 лет приводит к меньшему риску, чем при кратковременном облучении в возрасте 20 лет с той же дозой. Этот эффект отсутствует при облучении после 30 лет. Таковы свойства моделей BEIRVII, построенных по результатам исследования японской когорты LSS.

3. Риск смерти от спонтанного солидного рака для облученных людей несколько меньше, чем для необлученных. Причина: радиогенный рак начинает конкурировать со спонтанным.

4. Для мультипликативной зависимости и непрерывного протяженного воздействия дозовый интеграл стоит в экспоненте, см. формулу (3). Это означает, что в принципе зависимость от дозы нелинейна. Она линеаризуется только при относительно малых интегральных дозах (меньших 1 Зв): экспоненту в формуле (3) достаточно разложить до первого члена. При умеренных и больших дозах ( $> 1 \text{ Зв}$ ) начинают быть значимыми и другие члены разложения экспоненты, в частности, второй член разложения, квадратичный по дозе. Это утверждение подтверждается результатами расчета, представленными в табл. 1. При дозе 2 Зв радиогенный риск протяженного облучения становится больше риска разового облучения при одинаковых дозах, особенно для женщин: это соотношение становится обратным по сравнению с облучением умеренными и малыми дозами (см. п. 1).

5. Вероятность причинной обусловленности смерти от радиогенного солидного рака для лиц старших возрастов и для доз  $D \geq 1 \text{ Зв}$  становится значимой, особенно для женщин (табл. 2).

6. Пожизненный риск смерти от радиогенного рака от дозы, полученной в трудовом возрасте, уменьшается с возрастом после 60 лет, т.е., человек, проживший долгую жизнь после профессионального облучения, избежал части радиогенного риска: для него он не реализовался в умеренных возрастах (см. табл. 3). Так как категория риска является статистической характеристикой, то условно это можно интерпретировать как «эту часть риска приняли на себя другие облученные люди».

7. Пункты 5 и 6 полезно учитывать в рамках работы экспертных советов по установлению причинно-следственной связи рака с облучением.

**Заключение**

Результаты оценки риска необходимы для установления причинно-следственной связи между радиогенным заболеванием и полученной дозой ИИ, проведения мер медицинской и социальной защиты работников опасных производств, сотрудников органов МЧС с выделением групп повышенного риска и др.

Для проведения оценки риска в некоторой реальной ситуации полезно знать особенности зависимости показателей риска от величины доз и характера облучения, от возраста облучения и проявления эффекта

и др. Эти особенности продемонстрированы выполненными расчетами радиационного риска для ряда гипотетических ситуаций, но достаточно близких к

существующим (см., например, [9]) и возможным будущим нештатным ситуациям.

## Specific Risk of Radiogenic Cancer for Professionals

V.F. Demin<sup>1</sup>, A.P. Biryukov<sup>2</sup>, M.K. Sedankin<sup>2</sup>, V.Yu. Soloviev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Research Center "Kurchatov institute", Moscow, Russia, vfdemin\_kiae@mail.ru

<sup>2</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Purpose:** Analysis of the dependence of the probability of death due to radiogenic cancer on the dose level, on the nature of exposure to ionizing radiation (IR), on age when exposed to IR and on the age of its effect, etc., to support decisions on medical and social measures to protect workers in hazardous industries.

**Material and methods:** Calculation formulas for risk assessment are given using the multiplicative and additive risk models for one-time and extended exposure to IR. Medical and demographic data for the urban population of the Chelyabinsk region for 1989 were taken as necessary baseline data for risk assessment. The risk was calculated using the combined BEIR VII and EPA models.

**Results:** The risk is calculated in terms of annual or lifetime risk of death from spontaneous and radiogenic solid cancer for two scenarios of occupational exposure to IR (single and extended), for a set dose of 0.5; 1; 2 Sv and different ages of survival of a person who started work in production at the age of 20.

**Conclusions:** 1. For small and moderate doses ( $D \leq 1$  Sv), prolonged exposure in the age range of 20–30 years leads to less risk than with short-term exposure at the age of 20 years with the same dose. This effect is absent for irradiation after 30 years. 2. The risk of death from spontaneous solid cancer is somewhat less for exposed people than for non-exposed people. Reason: radiogenic cancer begins to compete with spontaneous one. 3. With relatively small integral doses ( $< 1$  Sv), the radiogenic risk linearly depends on the dose. At moderate and high doses ( $\geq 1$  Sv), for continuous extended exposure the dose dependence becomes nonlinear. 4. The probability of causation of death from radiogenic solid cancer for older people and for doses of  $D \geq 1$  Sv becomes significant, especially for women (30 % and more in relation to spontaneous solid cancer). 5. The lifetime risk of radiogenic cancer from the dose received at working age decreases significantly with age when it reaches 60 years of age.

**Key words:** dose, occupational exposure, risk assessment, radiogenic risk, mortality, solid cancer, dose–response relationship

**For citation:** Demin VF, Biryukov AP, Sedankin MK, Soloviev VYu. Specific Risk of Radiogenic Cancer for Professionals. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):17–20. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-17-20

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Соловьёв ВЮ, Дёмин ВФ, Краснюк ВИ. Алгоритм принятия решений по социальной и медицинской защите в чрезвычайной ситуации. Гигиена и санитария. 2019;98(1):33–5. [Soloviev VYu, Demin VF, Krasnyuk VI. Algorithm of decision making on social and medical protection in an emergency. Gygiena and Sanitaria. 2019;98(1):33–5. (in Russ.).]
2. Демин ВФ, Бирюков АП, Забелин МВ, Соловьёв ВЮ. Проблемы установления зависимости доза — эффект для радиационного канцерогенеза. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(3):25–33. [Demin VF, Biryukov AP, Zabelin MV, Soloviev VYu. Problems of identifying dose — effect dependence for ionizing radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(3):25–33. (in Russ.).]
3. Рахманин ЮА, Демин ВФ, Иванов СИ. Общий подход к оценке, сравнению и нормированию риска здоровью человека от разных источников вреда. Вестник РАМН, 2006;4:5–8. [Rakhmanin YuA, Demin VF, Ivanov SI. General approach to the assessment, comparison and normalization of the risk to human health from various sources of harm. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2006;4:5–8. (in Russ.).]
4. Демин ВФ, Захарченко ИЕ. Риск воздействия ионизирующего излучения и других вредных факторов на здоровье

- человека: методы оценки и практическое применение. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012;52(1):77–89. [Demin VF, Zakharchenko IE. The risk of exposure to ionizing radiation and other harmful factors on human health: assessment methods and practical application. Radiation Biology. Radioecology. 2012;52(1):77–89. (in Russ.).]
5. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP. 2007;37(2–4).
6. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2006 Report, Volume I, Annex A, NY: United Nations, 2008.
7. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIRVII). National Academy Press. Washington DC. 2005. 710 p.
8. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. April 2011, U.S. EPA, Washington DC. 2011. 164 p.
9. Ильин ЛА, Киселев МВ, Панфилов АП. Медико-дозиметрический регистр работников атомной промышленности России. Состояние и перспективы. Бюллетень сибирской медицины. 2005;4(2):6–13. [Il'in LA, Kiselev MV, Panfilov AP. Medical and dosimetric register of nuclear industry workers in Russia. State and prospects. Bulletin of Siberian medicine. 2005;4 (2):6–13. (in Russ.).]

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ №1363 от 25.06.2019 г.)

**Financing.** The work was carried out with the support of National Research Center "Kurchatov Institute" (order №1363 25.06.2019)

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

**Поступила:** 05.08.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 05.08.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

Р.М. Тахауов<sup>1,2</sup>, Д.С. Исубакова<sup>1</sup>, Е.В. Брониковская<sup>1</sup>, О.С. Цымбал<sup>1</sup>, М.В. Халюзова<sup>1</sup>, Л.Р. Тахауова<sup>2</sup>,  
А.Б. Карпов<sup>1,2</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1,3</sup>, И.В. Мильто<sup>1,2</sup>

## БАНК БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА СЕВЕРСКОГО БИОФИЗИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА

<sup>1</sup> Северский биофизический научный центр ФМБА России, Северск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

Контактное лицо: Р.М. Тахауов, mail@sbrc.seversk.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Описание коллекции, структуры и динамики развития в период 2015–2019 гг. банка биологического материала Северского биофизического научного центра ФМБА России, а также научно-исследовательских работ, проводимых с использованием биологического материала из его коллекции.

**Материал и методы:** Коллекция банка включает следующие виды биологического материала: цельная венозная кровь, геномная ДНК лейкоцитов крови, цитогенетические суспензии лимфоцитов крови, операционный, биопсийный и аутопсийный материал. Биологический материал получен от людей, подвергавшихся хроническому техногенному радиационному воздействию (работники предприятия атомной отрасли – Сибирского химического комбината), и населения, постоянно проживающего на территории, расположенной в зоне действия этого предприятия (г. Северск).

**Результаты:** В настоящее время коллекция банка биологического материала содержит более 21 тыс. образцов биологического материала, полученных от более чем 8 тыс. доноров. Коллекция банка биологического материала представлена 4 основными блоками: биологический материал условно здоровых работников предприятия атомной отрасли; биологический материал условно здоровых людей, постоянно проживающих на территории, которая находится в зоне действия предприятия атомной отрасли; биологический материал пациентов (работников Сибирского химического комбината и жителей г. Северска) со злокачественными новообразованиями и биологический материал пациентов (работников Сибирского химического комбината и жителей г. Северска) с острым инфарктом миокарда. В коллекции банка биологического материала доли образцов биологического материала составляют: условно здоровых работников Сибирского химического комбината — 33 %, жителей г. Северска — 40,8 %, пациентов со злокачественными новообразованиями — 22,2 %, пациентов с острым инфарктом миокарда — 4 %.

**Заключение:** Банк биологического материала Северского биофизического научного центра ФМБА России представляет собой уникальную коллекцию образцов биологического материала условно здоровых людей и пациентов, имеющих социально значимые неинфекционные заболевания. Особенностью биологического материала данного банка является то, что он получен от людей, подвергавшихся хроническому техногенному радиационному облучению низкой интенсивности, и может быть использован для оценки радиогенных эффектов.

**Ключевые слова:** банк биологического материала, ионизирующее излучение, хромосомные aberrации, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда

**Для цитирования:** Тахауов Р.М., Исубакова Д.С., Брониковская Е.В., и др. Банк биологического материала Северского биофизического научного центра. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):21-6.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26

### Введение

Фундаментальные и прикладные научные исследования, ориентированные на изучение механизмов и эффектов воздействия на геном человека различных антропогенных факторов, требуют формирования однородных структурированных и детально описанных репрезентативных выборок. В связи с этим возникает необходимость создания банков биологического материала (ББМ), содержащих большое количество различных видов биологического материала, в достаточном для проведения исследований объеме, и сопроводительную информацию к нему [1–3].

Формирование ББМ в Северском биофизическом научном центре ФМБА России (СБН Центр) начато в 2002 г. с целью сохранения уникального биологического материала условно здоровых людей, подвергавшихся хроническому техногенному профессиональному облучению (внешнему, внутреннему или сочетанному), условно здоровых людей, постоянно проживающих на территории, расположенной в зоне функционирования предприятия атомной отрасли, а также пациентов со злокачественными новообразованиями

(ЗНО) различной локализации и острым инфарктом миокарда (ОИМ). ББМ является структурным подразделением отдела молекулярной и клеточной радиобиологии СБН Центра. В 2015 г. коллекция ББМ составляла 19 тыс. образцов [4], к середине 2019 г. размер коллекции ББМ увеличился на 16 % и составляет 21 183 образца.

Важной особенностью биологического материала ББМ является наличие достоверной сопроводительной информации к нему. Предпочтение при формировании списка доноров ББМ отдается бывшим и действующим работникам Сибирского химического комбината (СХК), что позволяет формировать однородные выборки для исследования влияния хронического техногенного профессионального радиационного облучения на человека. Кроме того, биологический материал условно здоровых лиц, проживающих в г. Северске, также является уникальным ресурсом для проведения исследований по оценке радиогенного риска развития социально значимых неинфекционных заболеваний — ОИМ и ЗНО.

Направления научных исследований, проводимых с использованием коллекции ББМ:

— изучение влияния хронического техногенного облучения низкой интенсивности на геном работников СХК и их потомков;

— определение генетических основ индивидуальной радиочувствительности человека;

— изучение генетических аспектов патогенеза и оценка основных факторов риска развития социально значимых неинфекционных заболеваний в условиях воздействия радиационного фактора.

Таким образом, основной целью ББМ является сбор и хранение биологического материала, а также его использование для проведения научных исследований.

### Материал и методы

При формировании коллекции ББМ проводится предварительный выбор потенциальных доноров на основании анализа информации из базы данных регионального медико-дозиметрического регистра (РМДР). Каждый донор подписывает информированное добровольное согласие, которое составлено в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ ст. № 20 п. 1 и Федеральным законом от 25.11.2013 № 317-ФЗ. Биологический материал для ББМ забирается в онкологическом отделении СКБ СибФНЦ ФМБА России и в медико-диагностическом центре СБН Центра. Сбор и уточнение информации о донорах биологического материала выполняются с использованием базы данных РМДР и архива медицинской документации СБН Центра, содержащего медицинскую информацию на всех работников СХК.

После получения биологического материала из него готовят образцы, которые помещают в специальные условия на длительное хранение. Подготовка заключается в аликвотировании, выделении лейкоцитов, выделении геномной ДНК, культивировании лимфоцитов, приготовлении цитогенетических суспензий и др.

Всем образцам биологического материала, полученным от одного донора, присваивается персональный идентификационный номер, который совпадает с номером донора в РМДР. Сопроводительная информация о биологическом материале заносится в специально разработанную электронную базу данных ББМ, которая позволяет легко осуществлять навигацию по коллекции ББМ. База данных ББМ представлена в виде таблиц в формате Microsoft Excel, защищенной от постороннего доступа.

Венозную кровь у доноров забирают из локтевой вены в вакутейнеры с ЭДТА К3 (9 мл) и с Li-гепарином (9 мл). Кровь из вакутейнера с ЭДТА К3 разделяют на 6 пробирок по 0,7 мл в каждую, оставшаяся кровь идет на выделение геномной ДНК. Для приготовления цитогенетических препаратов используют кровь из вакутейнера с Li-гепарином.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводится двумя методами — фенол-хлороформной экстракции и колоночным методом с использованием наборов для выделения QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрация и степень чистоты выделенной ДНК определяется на спектрофотометре NanoDrop-1 000 (Thermo Scientific, США). Целостность ДНК

проверяется с помощью капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США) и набора Agilent Genomic DNA ScreenTape System Quick Guide (Agilent Technologies, США).

Для приготовления цитогенетических препаратов предварительно проводится культивирование лимфоцитов крови. Цельная кровь (4 мл) смешивается с питательной средой RPMI-1640 (16 мл) и инкубируется в культуральных флаконах (25 см<sup>2</sup>) в CO<sub>2</sub>-инкубаторе (37 °С, 3 % CO<sub>2</sub>) (Sanyo, Япония). Все манипуляции с культурой лимфоцитов проводятся в стерильных условиях ламинарного шкафа БМБ-II-«ЛАМИНАР-С»-1,2 («Ламинарные системы», Россия). Культивирование лимфоцитов проводится в течение 48 ч, после чего осуществляется первичная фиксация клеток в 3 %-м водном растворе уксусной кислоты, а затем вторичная — в фиксирующем растворе, представленном смесью абсолютного этилового спирта и ледяной уксусной кислоты (3:1). Лимфоциты в фиксирующем растворе аликвотируются в пробирки типа Eppendorf (1,5 мл) по 1 мл. Подробное описание методик представлено в статье Литвякова Н.В. и соавт. (2014) [5]. Цельная венозная кровь, геномная ДНК лейкоцитов крови и цитогенетические суспензии лимфоцитов крови хранятся в морозильных камерах при температуре –80 °С.

Биопсийный и операционный материал поступает из патологоанатомического отделения медицинского центра № 2 СКБ СибФНЦ ФМБА России в виде парафиновых блоков и гистологических препаратов, которые хранятся в лабораторных шкафах при комнатной температуре.

Аутопсийный материал поступает из патологоанатомического отделения медицинского центра № 2 СКБ СибФНЦ ФМБА России в виде фиксированных в 10 %-м водном растворе формалина фрагментов внутренних органов (легкое, печень) и костей (грудина, ребро), которые хранятся в герметичных емкостях на стеллажах в специальном помещении при комнатной температуре.

### Результаты и обсуждение

#### Структура коллекции ББМ

Коллекция ББМ разделена на 5 субколлекций, каждая из которых представлена совокупностью образцов биологического материала одного вида: цельная венозная кровь, геномная ДНК лейкоцитов крови, цитогенетические суспензии лимфоцитов крови, биопсийный и операционный материал, а также аутопсийный материал. Описание структуры коллекции ББМ представлено в табл. 1.

Коллекция ББМ представлена 4 следующими блоками:

1. Биологический материал блока «Условно здоровые работники СХК» может быть разделен на несколько групп: работники СХК, которые в процессе трудовой деятельности не подвергаются облучению (т. е. воздействию ионизирующего излучения); работники СХК, которые в процессе трудовой деятельности подвергаются внешнему облучению; работники СХК, которые в процессе трудовой деятельности подвергаются внутреннему облучению; работники СХК, кото-

Таблица 1

**Характеристика образцов биологического материала коллекции ББМ**  
**Characteristics of samples of biological material from the BBM collection**

Вид биологического материала	Кол-во образцов, шт.	Условия хранения биологического материала	Форма хранения биологического материала
Цельная венозная кровь	5 768	-20 °С (морозильные камеры Stinol, Indesit)	Аликвотированная цельная венозная кровь в пробирках типа Eppendorf (1,5 мл)
		-80 °С (ультранизкотемпературная камера Sanyo)	Аликвотированная цельная венозная кровь в криопробирках (5 мл)
Геномная ДНК лейкоцитов крови	2 352	-20 °С (морозильные камеры Stinol, Indesit) и -80 °С (ультранизкотемпературная камера Sanyo)	Суспензии ДНК в пробирках типа Eppendorf (1,5 мл)
Цитогенетические суспензии лимфоцитов крови	4 834	-20 °С (морозильные камеры Stinol, Indesit)	Суспензии в пробирках типа Eppendorf (1,5 мл)
Операционный и биопсийный материал	6 463	Комнатная температура	Парафиновые блоки и гистологические препараты
Аутопсийный материал	866	Комнатная температура	Фиксированные в формалине фрагменты внутренних органов и костей
Всего образцов	21 183		

Таблица 2

**Характеристика биологического материала блока «Условно здоровые работники СХК»**  
**Characteristics of the biological material of the block “Conditionally healthy employees of the Siberian Chemical Combine”**

Характеристика биологического материала	Без облучения	Внешнее облучение	Внутреннее облучение	Сочетанное облучение
Количество	276	770	94	780
Пол (муж/жен)	70/206	529/241	27/67	579/201
Средний возраст (M±SE), лет	64,19±0,67	57,14±0,41	66,77±1,04	55,02±0,41
Средняя продолжительность работы (M±SE), лет	27,52±0,97	27,45±0,53	32,03±1,09	28,36±0,45
Доза внешнего облучения (M±SE), мЗв	—	113,49±7,10	—	70,44±4,30
Доза внутреннего облучения (M±SE), мЗв	—	—	9,21±3,21	6,99±1,79

рые в процессе трудовой деятельности подвергаются сочетанному облучению.

2. Биологический материал блока «Условно здоровые жители г. Северска» получен от условно здоровых людей, постоянно проживающих на территории, расположенной в зоне действия предприятия атомной отрасли.

3. Биологический материал блока «Пациенты с ЗНО» представлен образцами, полученными от работников СХК и жителей г. Северска.

4. Биологический материал блока «Пациенты с ОИМ» представлен образцами, полученными от работников СХК и жителей г. Северска.

**Динамика развития ББМ в период 2015–2019 гг.**

Блок «Условно здоровые работники СХК» в период 2015–2019 гг. пополнился биологическим материалом от 372 доноров (222 мужчины и 150 женщин), средний возраст мужчин 57,70±0,95 лет, женщин 70,38±0,69 лет. Количество доноров в блоке «Условно здоровые работники СХК» увеличилось на 19,39 % по сравнению с 2015 г. Характеристика биологического материала, полученного от условно здоровых работников СХК в период 2002–2019 гг., представлена в табл. 2.

Количество доноров в блоке «Условно здоровые жители г. Северска» увеличилось на 1 % по сравнению с 2015 г. Незначительно выраженная динамика накопления биологического материала данного блока обусловлена тем, что предпочтение при выборе доноров отдается бывшим и действующим работникам СХК. В период

2015–2019 гг. в ББМ поступил биологический материал от 26 доноров (8 мужчин и 18 женщин), средний возраст мужчин — 66,12±2,85 лет, женщин — 65,38±2,23 лет. Характеристика биологического материала, полученного от условно здоровых жителей г. Северска в период 2002–2019 гг., представлена в табл. 3.

Количество доноров в блоке «Пациенты с ЗНО» увеличилось на 12,5 % по сравнению с 2015 г. В период 2015–2019 гг. в ББМ поступил биологический материал от 185 доноров (120 мужчин и 65 женщин), средний возраст мужчин — 65,79±1,86 лет, женщин — 66,14±1,14 лет. Характеристика биологического материала, полученного от пациентов с ЗНО (работники

Таблица 3

**Характеристика биологического материала блока «Условно здоровые жители г. Северска»**  
**Characteristics of the biological material of the block “Conditionally healthy residents of Seversk”**

Характеристика биологического материала	Облучение			
	Без	Внешнее	Внутреннее	Сочетанное
Количество	1 747	—	—	—
Пол (муж/жен)	282/1 465	—	—	—
Средний возраст (M±SE), лет	50,48±0,39	—	—	—
Доза внешнего облучения (M±SE), мЗв	—	—	—	—
Доза внутреннего облучения (M±SE), мЗв	—	—	—	—

Таблица 4  
Характеристика биологического материала блока  
«Пациенты с ЗНО»  
Characteristics of the biological material of the block  
“Patients with malignant neoplasms”

Характеристика биологического материала	Облучение			
	Без	Внешнее	Внутреннее	Сочетанное
Пациенты с ЗНО (жители г. Северска)				
Количество	715	—	—	—
Пол (муж/жен)	233/479	—	—	—
Средний возраст (M±SE), лет	62,87±0,51	—	—	—
Средняя продолжительность работы (M±SE), лет	—	—	—	—
Доза внешнего облучения (M±SE), мЗв	—	—	—	—
Доза внутреннего облучения (M±SE), мЗв	—	—	—	—
Пациенты с ЗНО (работники СХК)				
Количество	342	216	51	162
Пол (муж/жен)	175/167	167/49	30/21	121/41
Средний возраст (M±SE), лет	65,43±0,49	64,19±0,97	70,90±1,01	64,95±0,87
Средняя продолжительность работы (M±SE), лет	30,37±1,69	31,99±1,16	37,23±2,21	33,82±0,92
Доза внешнего облучения (M±SE), мЗв	—	177,34±16,23	—	116,82±11,42
Доза внутреннего облучения (M±SE), мЗв	—	—	1,72±0,41	2,20±0,67

СХК и жители г. Северска) в период 2002–2019 гг., представлена в табл. 4.

Количество доноров в блоке «Пациенты с ОИМ» увеличилось на 7 % по сравнению с 2015 г. В период 2015–2019 гг. в ББМ поступил биологический материал от 55 доноров (40 мужчин и 15 женщин), средний возраст мужчин — 53,27±1,50 лет, женщин — 50,66±1,93 лет. Характеристика биологического материала, полученного от пациентов с ОИМ (работники СХК и жители г. Северска) в период 2002–2019 гг., представлена в табл. 5.

**Характеристика исследований, выполняемых с использованием биологического материала ББМ в период 2015–2019 гг.**

СБН Центр активно использует биологический материал ББМ для реализации различных научных проектов в области радиационной генетики [6–10]. Основными направлениями научных исследований СБН Центра являются изучение зависимости частоты хромосомных aberrаций (ХА) от дозы облучения у работников СХК, а также изучение индивидуальной радиочувствительности человека [6–8]. Исследованы спектр и частота ХА у 1 308 условно здоровых работников СХК, подвергавшихся различным типам облучения (внешнему, внутреннему и сочетанному). При всех трех типах облучения наблюдали следующие виды ХА: полиплоидия, кольцевые хромосомы, дицентрические хромосомы, непарные и парные хроматидные фрагменты. Изучалась зависимость частоты

Таблица 5  
Характеристика биологического материала блока  
«Пациенты с ОИМ»  
Characteristics of the biological material of the block  
“Patients with AMI”

Характеристика биологического материала	Облучение			
	Без	Внешнее	Внутреннее	Сочетанное
Пациенты с ОИМ (жители г. Северска)				
Количество	264	—	—	—
Пол (муж/жен)	137/217	—	—	—
Средний возраст (M±SE), лет	61,94±0,59	—	—	—
Средняя продолжительность работы (M±SE), лет	—	—	—	—
Доза внешнего облучения (M±SE), мЗв	—	—	—	—
Доза внутреннего облучения (M±SE), мЗв	—	—	—	—
Пациенты с ОИМ (работники СХК)				
Количество	208	155	43	155
Пол (муж/жен)	135/71	133/22	35/8	137/18
Средний возраст (M±SE), лет	63,54±0,82	62,35±0,71	68,51±1,08	63,67±0,79
Средняя продолжительность работы (M±SE), лет	34,52±0,76	31,04±1,04	42,63±1,19	36,75±0,81
Доза внешнего облучения (M±SE), мЗв	—	153,21±19,81	—	119,04±13,12
Доза внутреннего облучения (M±SE), мЗв	—	—	0,52±0,25	1,17±0,66

ХА от пола и возраста работника СХК, а также от типа и дозы облучения. Обнаружена слабая положительная корреляция между увеличением частоты некоторых ХА (полиплоидия, кольцевые и дицентрические хромосомы) и возрастом работников СХК. Оценка зависимости частоты ХА от гендерной принадлежности работников СХК показала увеличение частоты только парных хроматидных фрагментов у мужчин. Статистически значимых различий по частоте иных ХА между мужчинами и женщинами не установлено. При изучении связи частоты ХА с типом облучения было показано, что для индукции ХА определяющим фактором являлось хроническое внешнее облучение. Основным направлением исследования было изучение зависимости спектра и частоты ХА у работников СХК от дозы внешнего облучения. Было показано, что для большинства ХА дозовая зависимость имеет нелинейный характер. При дозе внешнего облучения менее 10 мЗв в лимфоцитах крови частота ХА снижалась, что объясняется явлением гормезиса. Пороговый уровень внешнего облучения для индукции ХА в зависимости от их типа располагался в диапазоне 10–200 мЗв. В диапазоне доз 200–500 мЗв для дицентрических хромосом отмечалось выраженное плато, для остальных видов ХА плато отмечалось в диапазоне доз 200–800 мЗв. Частота дицентрических хромосом возрастала прямо пропорционально при дозе внешнего облучения более 500 мЗв, для других ХА — при дозе внешнего облучения более 800 мЗв. Для кольцевых хромосом и полиплоидии дозовой зависимости установлено не было [6].

Изучение CNV (copy number variations — вариации копий ДНК) в лимфоцитах крови людей, подвергавшихся профессиональному хроническому техногенному радиационному облучению, ведется в СБН Центре с 2014 г. Объектом исследования послужила геномная ДНК лейкоцитов крови 68 условно здоровых работников СХК, которая подвергалась микроматричному анализу на ДНК-чипах высокой плотности CytoScan™ HD Array (Affymetrix, США). Исследование CNV проводилось в 2 этапа. На первом этапе в 2014 г. у 68 условно здоровых работников СХК определяли обнаруживавшиеся *de novo* CNV. Обнаружено, что у 25 из 68 условно здоровых работников СХК, подвергавшихся радиационному воздействию в процессе трудовой деятельности, имеются 43 индуцированных *de novo* CNV различных типов: 3 мозаичные делеции, 14 мозаичных амплификаций, 21 делеция и 5 амплификаций. Установлено, что частота ХА в группе обследованных с выявленными *de novo* CNV (25 условно здоровых работников СХК) выше, чем в группе обследованных, у которых не обнаружено *de novo* CNV (43 условно здоровых работника СХК) [7]. На втором этапе в 2017 г. проведено сравнительное исследование частоты CNV у 7 человек из 11 условно здоровых работников СХК, у которых по итогам исследований 2014 г. были обнаружены индуцированные *de novo* CNV (мозаичные делеции и мозаичные амплификации). Мозаичная делеция, обнаруженная в 2014 г. у одного условно здорового работника СХК, сохранилась и определена в 2017 г. Мозаичные амплификации сохранились у пяти из шести обследованных условно здоровых работников СХК. У одного обследованного работника СХК мозаичная амплификация элиминировалась и в исследовании 2017 г. не определялась. Сравнение частоты ХА условно здоровых работников СХК в 2014 г. и 2017 г. показало, что при не изменившейся дозе внешнего облучения частота aberrантных клеток увеличилась в 1,7 раза, частота парных фрагментов хромосомного типа — в 4 раза, а дицентрических хромосом — в 2 раза [8].

Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов факторов транскрипции, транспортных белков, белков систем детоксикации ксенобиоти-

ков, апоптоза, регуляторов теломеразной активности и клеточного цикла с частотой ХА в условиях профессионального хронического техногенного радиационного облучения проводится с 2011 г. [9, 10]. С использованием микрочипа Cancer\_SNP\_Panel GTT177211 (Illumina, США), содержащего 1 421 SNP-маркер 406 генов, проведены исследования взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов этих генов со спектром и частотой ХА у условно здоровых работников СХК, получивших облучение при исполнении своих профессиональных обязанностей в дозе от 100 до 300 мЗв. Установлено 40 однонуклеотидных полиморфизмов, которые ассоциированы с различными типами ХА. При этом для 28 однонуклеотидных полиморфизмов показана связь с повышенной частотой образования дицентрических и кольцевых хромосом [9, 10].

### Заключение

Коллекция банка биологического материала СБН Центра позволяет проводить ширококомасштабные эпидемиологические, биохимические, генетические и морфологические исследования по оценке эффектов долговременного техногенного радиационного воздействия низкой интенсивности, изучение механизмов и маркеров индивидуальной радиочувствительности человека, а также факторов риска и патогенеза ряда социально значимых неинфекционных заболеваний.

Таким образом, ББМ представляет собой уникальным ресурс биологического материала для исследований в различных областях радиобиологии, направленных на выяснение генетических эффектов радиационного воздействия низкой интенсивности на человека, изучение генетических аспектов патогенеза социально значимых неинфекционных заболеваний (прежде всего, онкологических и сердечно-сосудистых), а также для исследований в области радиационной и медицинской генетики.

СБН Центр приветствует сотрудничество с отечественными и зарубежными организациями и готов к проведению совместных научных исследований по различным направлениям с использованием коллекции ББМ.

## The Bank of Biological Samples by Seversk Biophysical Research Center

R.M. Takhauov<sup>1,2</sup>, D.S. Isubakova<sup>1</sup>, E.V. Bronikovskaya<sup>1</sup>, O.S. Tsymbal<sup>1</sup>, M.V. Khalyuzova<sup>1</sup>,  
L.R. Takhauova<sup>2</sup>, A.B. Karpov<sup>1,2</sup>, N.V. Litviakov<sup>1,3</sup>, I.V. Milto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Seversk Biophysical Research Center, Seversk, Russia, mail@sbrsc.seversk.ru

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup> Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

### ABSTRACT

**Purpose:** Description of the collection, structure and development dynamics during the period from 2015 to 2019 of the biological material bank of the Seversk Biophysical Research Center, as well as research works carried out using biological material from its collection.

**Material and methods:** The collection of bank of biological material includes the following types of biological material: venous blood, genomic DNA of white blood cells, cytogenetic suspensions of blood lymphocytes, surgical, biopsy and autopsy material. Biological material was obtained from people exposed to chronic radiation exposure: employees of the nuclear industry and the population permanently residing in the territory located in the area of the nuclear industry.

**Results:** At present, the collection of the biological material bank contains more than 21,000 samples of biological material obtained from more than 8,000 donors. The collection of bank of biological material is represented by 4 main blocks: biological material of conditionally healthy employees of company of the nuclear industry (Siberian Chemical Combine); biological material of conditionally healthy people permanently residing in the territory located in the area of the nuclear industry enterprise (Seversk); biological material of patients (workers of the Siberian Chemical Combine and residents of Seversk) with malignant neoplasms and biological material of patients (workers of the Siberian Chemical Combine and residents of Seversk) with acute myocardial infarction. In the collection of bank of biological material, the proportion of samples of biological material of relatively healthy workers of the Siberian Chemical Combine is 33 %, residents of Seversk — 40.8 %, patients with malignant neoplasms — 22.2 %, patients with acute myocardial infarction — 4 %.

**Conclusion:** Biological material bank Seversk Biophysical Research Center is unique collection of biological material samples of healthy people and patients with socially significant diseases. A feature of the biological material of the biological material bank is that it is obtained from people who have been exposed to chronic low-intensity radiation exposure and can be used to evaluate its radiogenic effects.

**Key words:** bank of biological material, ionizing radiation, chromosomal aberration, malignant neoplasms, acute myocardial infarction

**For citation:** Takhauov RM, Isubakova DS, Bronikovskaya EV, Tsymbal OS, Khalyuzova MV, Takhauova LR, et al. The Bank of Biological Samples by Seversk Biophysical Research Center. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):21-6. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-21-26

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Корниенко ИВ, Фалеева ТГ, Ракуц ВС и др. Необходимость создания национального ДНК-хранилища биологических образцов в Российской Федерации. Теория и практика судебной экспертизы. 2018;13(4):60-7. [Kornienko IV, Faleeva TG, Rakuts VS, Ivanov IN, Sidorenko YuS. The case for creating a national DNA repository of biological samples in the Russian Federation. Theory and Practice of Forensic Science. 2018;13(4):60-7. (in Russ.)]. DOI: 10.30764/1819-2785-2018-13-4-60-67.
2. Баланковская ЕВ, Жабагин МК, Агджоян АТ и др. Популяционные биобанки: принципы организации и перспективы применения в геногеографии и персонализированной медицине. Генетика 2016;52(12):1371-87. [Balanovska EV, Zhabagin MK, Agdzhoyan AT, et al. Population biobanks: principles of organization and prospects of application in genogeography and personalized medicine. Genetics. 2016;52(12):1371-87. (in Russ.)]. DOI: 10.7868/S001667581612002X.
3. Kodama Y, Mashima J, Kaminuma E, Gojobori T, Ogasawara O, Takagi T, et al. The DNA Data Bank of Japan Launches a New Resource, the DDBJ Omics Archive of Functional Genomics Experiments. Nucleic Acids Res. 2012;(40):38-42. DOI: 10.1093/nar/gkr994.
4. Takhauov RM, Karpov AB, Albach EN, Khalyuzova MV, Freidin MB, Litviakov NV, et al. The bank of biological samples representing individuals exposed to long-term ionizing radiation at various doses. Biopreservation and Biobanking. 2015;13(2):72-8. DOI: 10.1089/bio.2014.0035.
5. Межеричкий СА, Тахауов РМ, Карпов АВ и др. Банк биологического материала здоровых работников Сибирского химического комбината. Медицина экстремальных ситуаций. 2013;1(43):30-9. [Mezheritsky SA, Takhauov RM, Karpov AB, Litviakov NV, Vasilyeva EO, Goncharik OO, et al. Healthy employees' biological material bank at the Siberian group of chemical enterprises. Medicine of Extreme Situations. 2013;1(43):30-9. (in Russ.)].
6. Литвяков НВ, Фрейдин МБ, Халюзова МВ и др. Частота и спектр цитогенетических нарушений у работников Сибирского химического комбината. Радиация. Биология. Радиоэкология. 2014;54(3):283-96. [Litviakov NV, Freidin MB, Khalyuzova MV, Sazonov AS, Vasilyeva EO, Albach EN, et al. The frequency and spectrum of cytogenetic anomalies in employees of Siberian group of chemical enterprises. Radiation Biology. Radioecology. 2014;54(3):283-96. (in Russ.)]. DOI: 10.7868/S0869803114030084.
7. Литвяков НВ, Халюзова МВ, Тахауов РМ и др. Аберрации числа копий ДНК в лимфоцитах крови лиц, подвергавшихся профессиональному облучению, как потенциальный маркер их высокой радиочувствительности. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2015;2(30):113-33. [Litviakov NV, Khalyuzova MV, Takhauov RM, Sazonov AS, Isubakova DS, Bronikovskaya EV, et al. DNA copy number variations of blood lymphocytes in people exposed to occupational irradiation as a possible marker of high radiosensitivity. Tomsk state University Journal of Biology. 2015;2(30):113-33. (in Russ.)]. DOI: 10.17223/19988591/30/8.
8. Халюзова МВ, Литвяков НВ, Тахауов РМ и др. Изменение с течением времени частоты нестабильных хромосомных аберраций и CNA-генетического ландшафта лейкоцитов крови лиц, подвергавшихся хроническому радиационному воздействию. Радиация. Биология. Радиоэкология. 2018;6:565-73. [Khalyuzova MV, Litviakov NV, Takhauov RM, Isubakova DS, Usova TV, Bronikovskaya EV, et al. Delayed changes in the frequency of unstable chromosomal aberrations and the CNA-genetic landscape of blood leukocytes in people exposed to long-term occupational irradiation. Radiation Biology. Radioecology. 2018;6:565-73. (in Russ.)]. DOI: 10.1134/S0869803118050090.
9. Литвяков НВ, Гончарик ОО, Фрейдин МБ и др. Оценка связи полиморфизмов генов с частотой и спектром цитогенетических аномалий у здоровых работников Сибирского химического комбината, подвергавшихся радиационному воздействию (микроarray исследования). Радиация. Биология. Радиоэкология. 2013;53(2):137-50. [Litviakov NV, Goncharik OO, Freidin MB, Sazonov AE, Vasilyeva EO, Mezheritsky SA, et al. The estimate of association between gene polymorphisms and the frequency and spectrum of cytogenetic abnormalities in the cohort of Siberian group of chemical enterprises employees exposed to professional irradiation (microarray studies). Radiation Biology. Radioecology. 2013;53(2):137-50. (in Russ.)]. DOI: 10.7868/S0869803113020069.
10. Халюзова МВ, Литвяков НВ, Исубакова ДС и др. Валидация связи генного полиморфизма с повышенной частотой хромосомных аберраций у работников радиационного производства. Радиация. Биология. Радиоэкология. 2017;57(4):365-83. [Khalyuzova MV, Litviakov NV, Isubakova DS, Bronikovskaya EV, Usova TV, Albach EN, et al. Validation of the association between gene polymorphism and frequency of cytogenetic abnormalities in the cohort of employees of radiation facilities. Radiation Biology. Radioecology. 2017;57(4):365-83. (in Russ.)]. DOI: 10.7868/S0869803117040038.

**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:** 31.10.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020. **Article received:** 31.10.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

**В.А. Рожко<sup>1</sup>, И.В. Веялкин<sup>2</sup>, Т.М. Шаршакова<sup>1</sup>****ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И РАДИАЦИОННЫЙ ФАКТОР**<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Белоруссия<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Белоруссия

Контактное лицо: И.В. Веялкин, veyalkin@mail.ru

**РЕФЕРАТ**

**Актуальность:** В Белоруссии заболеваемость тироидной патологией находится на втором ранговом месте среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета. Изучение трендов первичной заболеваемости аутоиммунным тироидитом (АИТ) в Белоруссии важно для совершенствования организационных управленческих решений, дальнейшего улучшения качества медицинской помощи населению.

**Цель:** На основе эпидемиологического исследования в Республике Беларусь провести сравнительный анализ заболеваемости АИТ в популяции и у пострадавшего населения с учетом радиационной и организационной компонент в формировании патологии.

**Материал и методы:** Проанализированы данные республиканских статистических отчетов и данные Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС (Госрегистр) с 1997 по 2017 гг. В работе использовались стандартные методы дескриптивной эпидемиологии.

**Результаты:** По данным Госрегистра, за период наблюдения (1997–2017 гг.) заболеваемость АИТ снизилась в 1,4 раза (1997 г. —  $135,1 \pm 15,77$ ‰; 2017 г. —  $98,4 \pm 7,55$ ‰). Заболеваемость статистически значимо была выше у женщин, чем у мужчин (соотношения колебались от 2,39:1 в 2004 г. до 4,0:1 в 2000 г.). При этом заболеваемость, по данным Госрегистра, была выше, чем в популяции у взрослого населения, а у детей различий с популяционными данными не отмечалось, что свидетельствует о качественной диспансеризации детского населения. В республике сформировалось два организационно-медицинских подхода. Первый подход (Гродненская, Брестская, Минская области и г. Минск) характеризуется периодами умеренного роста, снижения и затем снова роста заболеваемости АИТ. Во втором подходе (Витебская, Могилевская и Гомельская области) выделяется два периода, когда рост заболеваемости АИТ резко изменяется на снижение до окончания периода исследования. Анализ показателя отношения шансов позволил сделать вывод о незначительном влиянии радиоактивного йода на заболеваемость АИТ у детей на момент аварии и отсутствие его у взрослого населения.

**Заключение:** Проведенное исследование подтверждает важность организационной компоненты в ранней диагностике АИТ.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тироидит, заболеваемость, организационно-медицинский подход, радиационный фактор, Белоруссия

**Для цитирования:** Рожко В.А., Веялкин И.В., Шаршакова Т.М. Заболеваемость аутоиммунным тироидитом в Республике Беларусь и радиационный фактор. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):27-33.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-27-33

**Введение**

Из анализа данных литературы складывается неоднозначное мнение в эндокринологическом сообществе по раннему выявлению и наблюдению за аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В то же время, будучи органоспецифической, а не системной аутоиммунной патологией, согласно публикациям Датского регистра, они ассоциированы с увеличением показателей временной нетрудоспособности населения, снижением качества жизни, более высокой частотой онкологических и ревматических заболеваний, что приводит к истощению национального бюджета [9, 1–6].

В Белоруссии заболеваемость тироидной патологией находится на втором ранговом месте среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета. На долю аутоиммунного тироидита (АИТ) приходится более 40 % случаев в структуре заболеваний щитовидной железы. Сохраняется высокий уровень заболеваемости в детском и трудоспособном возрасте [7–9]. По данным ряда авторов, это обусловлено не только истинным ростом числа пациентов с АИТ, но и особенностями диагностики из-за разнообразия клинико-лабораторных и сонографических признаков рассматриваемой органоспецифической аутоиммунной патологии щитовидной железы, гипердиагностикой

субклинических вариантов [10–12]. Кроме того, немаловажно отметить, что для более 9,5 млн человек, проживавших в 23 325 населенных пунктах Белоруссии, получены средние оценки доз облучения щитовидной железы. Полученный массив данных был разделен по группам (18 групп с шагом в один год — 2 403 317 детей и подростков, и одна группа взрослых — 6 929 109 чел.), которые включали лиц разного возраста на момент облучения [13].

В настоящее время для населения, пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС, предусмотрен в обязательном порядке осмотр эндокринолога и УЗИ щитовидной железы [14] в отличие от всего населения Белоруссии, которое наблюдается врачами первичного звена [15]. Сравнительный анализ первичной регистрации АИТ с учётом вышеуказанного позволит оценить не только радиационную, но и организационную компоненты.

Изучение трендов первичной заболеваемости АИТ в Белоруссии важно для совершенствования организационных управленческих решений, дальнейшего улучшения качества медицинской помощи населению.

Цель исследования — проведение сравнительного анализа заболеваемости АИТ в популяции и у пострадавшего населения с учетом радиационной и организационной компонент в формировании патологии.

## Материал и методы

Исходным материалом для исследования служили данные ежегодных сводных статистических отчетов о работе организаций здравоохранения по областям (формы 12, 31, 32), предоставленные ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» и данные Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС (Госрегистр). Были проанализированы сведения о случаях заболеваний АИТ с 1997 по 2017 гг. Считается, что АИТ при манифестации приводит к первичному гипотиреозу (ПГТ), в связи с чем проводилось сопоставление заболеваемости АИТ и ПГТ.

Анализ заболеваемости выполнялся с использованием грубых интенсивных и повозрастных (на 100 тыс. населения) показателей ( $M \pm m$ ). Статистическая обработка материала выполнялась стандартными эпидемиологическими методами: с использованием z-критерия и 95 %-х доверительных интервалов (95 % ДИ). Динамики заболеваемости характеризовались среднегодовым темпом прироста  $b \pm 1,96 \times m$  случаев в год (или показателем APC (95 % ДИ) % в год, характеризующим удельный темп прироста относительно показателя заболеваемости), рассчитанным на основе линейной или экспоненциальной модели регрессии. Оценка риска АИТ от дозы облучения проводилась с использованием показателя отношения шансов (ОШ) на 1 Гр. Дозы варьировали от 0 до 18 Гр и не подчинялись нормальному распределению. Медиана Me и квартили Q 25 % и Q 75 % распределения индивидуализированных доз поглощенных в щитовидной железе исследуемой когорты приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Медиана и квартили распределения индивидуализированных поглощенных доз в щитовидной железе (Гр) исследуемой когорты (возраст указан на момент диагноза или на 31.12.2017 г.)**

**Median and quartiles of the distribution of individualized absorbed doses in the thyroid gland (Gr) of the study cohort (age specified at the time of diagnosis or on the 31.12.2017)**

Группы	Q 25 %	Me	Q 75 %
Все	0,19	0,36	0,69
Мужчины	0,19	0,36	0,71
0–19 лет	0,50	0,91	1,43
20–39 лет	0,34	0,62	1,24
40–59 лет	0,15	0,28	0,51
60+ лет	0,16	0,25	0,43
Женщины	0,19	0,36	0,68
0–19 лет	0,47	0,92	1,43
20–39 лет	0,32	0,59	1,24
40–59 лет	0,15	0,28	0,51
60+ лет	0,17	0,28	0,54

Различия признавались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$  [16, 17]. При обработке материала использовались пакеты MS Excel и IBM SPSS Statistics.

## Результаты и обсуждение

По данным Госрегистра, за период наблюдения 1997–2017 гг. заболеваемость АИТ снизилась в 1,4 раза (1997 г. —  $135,1 \pm 15,77$   $^{0}/_{0000}$ ; 2017 г. —  $98,4 \pm 7,55$   $^{0}/_{0000}$ ).

Как видно из рис. 1, до 2010 г. наблюдалось постепенное снижение заболеваемости АИТ как мужчин, так и женщин. Темп прироста с 1997 по 2010 гг. составил:  $-3,2 \pm 1,32$   $^{0}/_{0000}$  ( $-2,7$  ( $-3,9$  —  $-1,6$ ) %) в год. Заболеваемость статистически значимо была выше у женщин по сравнению с мужчинами (соотношения колебались от 2,39:1 в 2004 г. до 4,0:1 в 2000 г.). В период 2009–2012 гг. произошел резкий рост первичной заболеваемости АИТ с  $90,4 \pm 10,03$   $^{0}/_{0000}$  до  $134,3 \pm 10,13$   $^{0}/_{0000}$  (с темпом прироста  $15,1 \pm 7,9$   $^{0}/_{0000}$  или  $14,7$  ( $8,48$  —  $20,88$ ) % в год) в основном за счёт женского населения. Соотношение первичной заболеваемости АИТ между мужчинами и женщинами в этот период было выше 1:4,0. После чего у женщин заболеваемость начала постепенно снижаться до конца периода наблюдения. Ежегодный темп прироста в когорте (2012–2017 гг.) составил:  $-7,6 \pm 2,69$   $^{0}/_{0000}$  или  $-6,5$  ( $-9,06$  —  $-3,97$ ) % в год. Динамика формирования заболеваемости АИТ наблюдаемого контингента в основном определялась вкладом лиц женского пола (1997 г. —  $213,4 \pm 15,28$   $^{0}/_{0000}$ ; 2010 г. —  $140,6 \pm 8,89$   $^{0}/_{0000}$ ; а в 2012 г. —  $220,6 \pm 9,49$   $^{0}/_{0000}$ ). У мужчин происходило равномерное снижение заболеваемости на протяжении всего исследуемого периода на  $-1,6 \pm 0,64$   $^{0}/_{0000}$  или  $-2,8$  ( $-3,81$  —  $-1,73$ ) % в год с  $74,1 \pm 15,57$   $^{0}/_{0000}$  до  $41,6 \pm 6,92$   $^{0}/_{0000}$ . Максимально высокое соотношение заболеваемости мужчин и женщин наблюдалось в 2014 г. (1:4,77), а на конец исследуемого периода составляло 1:3,75 (рис. 1).

Анализ динамики формирования заболеваемости у лиц, состоящих на учете в Госрегистре, показал, в общем, стабильную ежегодную регистрацию первичных случаев АИТ, что представляет интерес в сравнении с популяционными показателями в областях.

На протяжении всего исследуемого периода уровень первичной заболеваемости АИТ лиц, находящихся на учете в Госрегистре, был статистически значимо выше, чем в регионах страны. Однако такая особенность неоднозначна для всех областей (рис. 2). Так, для Витебской, Гомельской и Могилевской в период 1997–2010 гг. соотношение показателей заболеваемости по данным Госрегистра и популяции уменьшалось (в 1997 г.:  $56,0 \pm 2,0$   $^{0}/_{0000}$  (2,41 раза) — Витебская;  $63,5 \pm 2,02$   $^{0}/_{0000}$  (2,12 раза) — Гомельская и  $32,8 \pm 1,63$   $^{0}/_{0000}$  (4,12 раза) — Могилевская области; Госрегистр  $135,1 \pm 15,77$   $^{0}/_{0000}$ ) и достигло минимального соотношения (в Витебской в 2008 г. —  $91,1 \pm 2,71$   $^{0}/_{0000}$  (в 1,2 раза); в Гомельской в 2010 г. —  $74,8 \pm 2,27$   $^{0}/_{0000}$  (1,3 раза) и в Могилевской в 2007 г. —  $51,5 \pm 2,15$   $^{0}/_{0000}$  (в 1,2 раза), тогда как в 2017 г. уровень соотношений практически вернулся к исходным данным (Витебская — 4,2 раза; Гомельская — 2,5 раза; Могилевская — 3,3 раза).

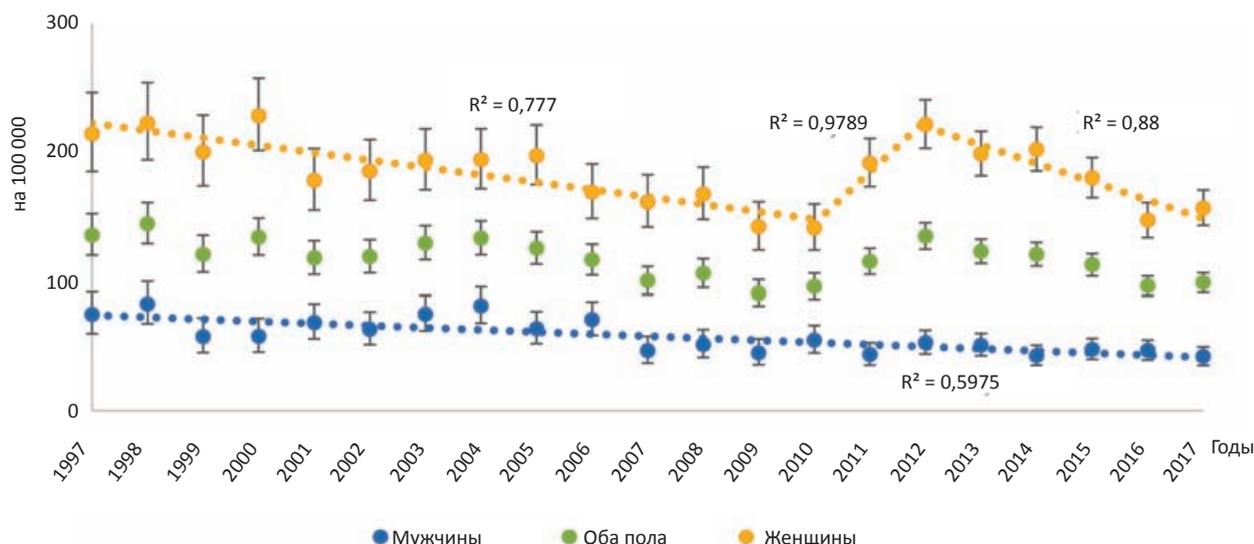


Рис. 1. Линейные тренды динамики формирования заболеваемости АИТ в Госрегистре (1997–2017 гг.)  
 Fig. 1. Linear trends in the dynamics of AIT incidence in the State Register (1997–2017)

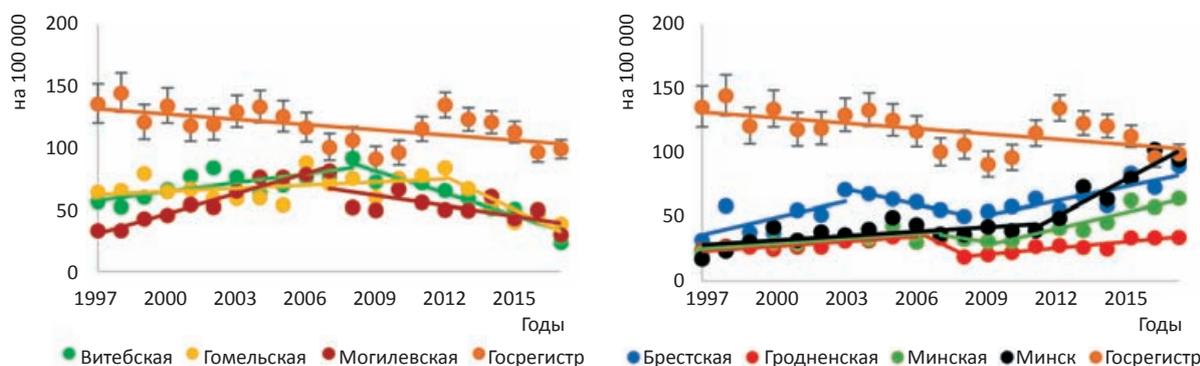


Рис. 2. Линейные тренды динамики формирования заболеваемости АИТ в Госрегистре и регионах Белоруссии  
 Fig. 2. Linear trends in the dynamics of AIT incidence in the State Register and regions of Belarus

Обратная ситуация наблюдалась в Брестской, Гродненской, Минской областях и г. Минске. Если в 1997 г. соотношение первичной заболеваемости из Госрегистра к показателю в вышеуказанных регионах достигало максимальных значений и колебалось от 7,9 раза в г. Минске до 4,3 раза в Брестской области, то начиная с 2012 г. оно начало уменьшаться и в 2017 г. составило: г. Минск — 1,0 раза, Брестская — 1,1 раза, Гродненская — 2,9 раза и Минская область — 1,5 раза. В регионах Белоруссии сформировалось два организационно-медицинских подхода (рис. 2). Первый подход (Брестская, Гродненская, Минская области и г. Минск) характеризуется периодами умеренного роста, резкого снижения и затем снова роста (снижение заболеваемости АИТ у населения сменилось на ежегодный рост ( $4,7 \pm 1,11\text{‰}$  в год или на 9,4 (7,68 — 11,03) % в год). Во втором подходе (Витебская, Гомельская и Могилевская области) выделяется два периода, когда рост заболеваемости резко меняется на снижение (на  $-3,8 \pm 1,12\text{‰}$  в год или на -6,7 (-9,18 — -4,22) % в год) до окончания периода исследования.

При анализе динамики формирования заболеваемости АИТ в детском и взрослом возрасте у населения Белоруссии и у лиц, состоящих на учёте в Госрегистре, отмечены как отсутствие статистической значимости выявляемости патологии у детей практически на протяжении всего периода наблюдения, так и значимые различия у взрослых (рис. 3). В то же время у детского населения в период 2002–2004 гг. статистически значимо уровень заболеваемости АИТ был выше у лиц, состоящих на учёте в Госрегистре, тогда как в период 2005–2011 гг. он находился на одном уровне, а то и ниже, чем по стране в целом. Соотношения уровней заболеваемости АИТ Госрегистра к популяции у взрослого населения уменьшалось с 4,1 раза (1997 г.) до 1,6 раза (2016 г.), что связано со снижением заболеваемости в Госрегистре и ее ростом в Белоруссии. Это можно объяснить организационными моделями, описанными нами выше, когда в Гомельской области с 2012 г. началось резкое снижение заболеваемости, а данный регион вносит в структуру формирования Госрегистра 62,3 % на 2017 год. В то же время, несмо-

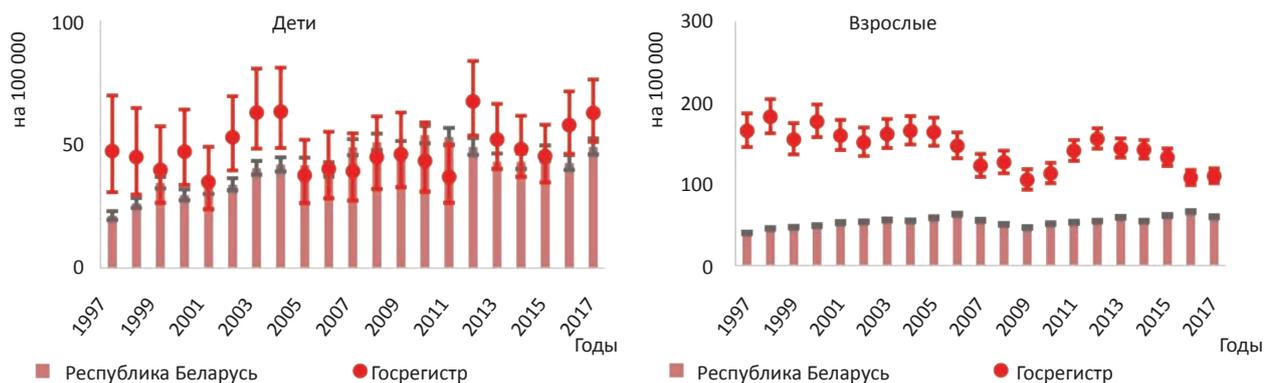


Рис. 3. Динамика формирования заболеваемости АИТ в детском и взрослом возрасте у населения Белоруссии и Госрегистра  
 Fig. 3. Dynamics of AIT incidence at children and adults in the population of Belarus and the State Register

тря на схожие тенденции, заболеваемость по данным Госрегистра была значимо выше, чем в Гомельской области (рис. 3).

По данным литературы, отмечается зависимость между частотой выявления АИТ и возрастом, полом пациента, при этом уровень заболеваемости между женщинами и мужчинами может составлять 10–15 и 1–8, а средний возраст заболевших — 40–60 лет. В связи с вышеизложенным, изучение данных особенностей для белорусской популяции представляет практический интерес при построении модели динамического наблюдения и интерпретации клинико-лабораторных данных.

Заболеваемость АИТ увеличивается с возрастом. Рост заболеваемости у детей отмечается до 14 лет, после чего происходит ее снижение и следующий подъем начинается у людей старше 20–24 лет (табл. 2). Таким образом, можно выделить две пиковых возрастных

группы: 10–14 лет и 50–64 года. После 65 лет заболеваемость начинает снижаться. При этом заболеваемость в группе 50–54 года статистически значимо выше по сравнению с группами 0–39 и 65 лет и старше в 1997–2001 гг. В 2012–2017 гг. пик заболеваемости сместился в возрастную группу 60–64 года и статистически значимые различия начали отмечаться уже по сравнению с группами 0–44 и 65 лет и старше. Данный факт позволяет предположить вероятность статистически значимого превышения данной патологии именно в возрасте 40–44 года с целью последующей оптимизации организационных подходов. Следует также отметить, что в отличие от данных по Белоруссии, в данных Госрегистра отсутствовали различия в уровнях заболеваемости детей (0–17 лет) и лиц возрастной группы 20–24 года, что может быть обусловлено преимуществом эндокринологической службы педиатрического и взрослого звена.

Таблица 2

**Заболеваемость (M ± m) АИТ по данным Госрегистра в разных возрастных группах у мужчин и женщин**  
**Incidence (M ± m) of AIT according to the State Register in different age groups in men and women**

Возраст лет	Женщины				Мужчины			
	1997–2001	2002–2006	2007–2011	2012–2017	1997–2001	2002–2006	2007–2011	2012–2017
0–4	0±0	2,3±2,3	1,9±1,9	2,7±1,6	2,8±2,8	2,2±2,2	3,6±2,5	0,8±0,8
5–9	25,9±6,9	52,0±9,2	29,2±7,1	51,9±6,5	9,1±4,05	6,2±3,1	13,0±4,6	10,8±2,9
10–14	124,2±14,4	123,4±12,4	112,6±12,8	170,2±12,7	29,1±6,9	35,4±6,6	32,3±6,7	45±6,4
15–19	95,7±14,6	87,1±10,3	77,2±9,7	122,7±11,3	13,2±5,4	24,1±5,3	21,7±5,0	56,7±7,4
20–24	77,8±17,9	53,3±10,1	47,6±7,3	79,9±8,1	0±0	9,5±4,2	7,2±2,7	17,3±3,5
25–29	136,9±23,5	133,4±19,7	74,6±10,7	106,2±8,5	12,9±7,5	12,8±6,4	7,5±3,4	16,2±3,1
30–34	261,8±30,9	188,9±23,4	163,3±18,1	177,7±11,2	54±12,1	12,3±6,1	10,9±4,9	21±3,8
35–39	251,3±28,6	297,1±29,3	206,1±20,5	232,8±13,6	56,3±9,0	38,2±9,3	13,1±5,4	22,4±4,4
40–44	419,5±36,9	320,2±29,5	320,4±26,2	253,7±14,4	103,2±11,6	120,9±12,7	34,9±8,01	32,3±5,4
45–49	479,0±41,7	384,8±32,3	345±26,9	320,9±17,3	102,7±12,6	115,5±12,0	88,5±10,4	46,9±6,6
50–54	613,6±52,6	537,2±40,3	433,4±30,2	328,4±18,1	153,1±19,1	157,7±15,4	100,5±10,8	90,7±8,4
55–59	508,6±44,8	491,2±43,1	375,2±30,3	345,1±19,1	144,4±20,6	129,9±17,4	119,1±13,2	105,9±9,0
60–64	411,8±34,8	404,7±37,3	337,3±32,8	366±21,9	122,1±17,6	192,1±23,8	107,6±15,9	117±10,9
65+	113,8±10,9	157,4±11,2	138,9±9,7	145,5±7,8	82,1±11,6	97,9±10,5	79,6±8,9	82,1±7,14
0–17	69,2±6,2	83,3±5,9	63,6±5,3	85,7±4,7	15,7±2,9	20,6±2,9	20,5±2,9	27±2,5
18+	276±8,8	238,6±7,1	196,1±5,5	209,9±4,0	87,1±4,3	91,3±4,0	56,7±2,8	52,5±2,0
Всего	206,8±6,2	187±5,1	161,6±4,3	181,1±3,3	67,3±3,2	70,2±2,9	47,7±2,2	46,4±1,6

Заболеваемость АИТ во всех возрастных группах (за исключением детей до 5 лет) выше у женщин, чем у мужчин. Соотношение уровней заболеваемости между мужчинами и женщинами колебалось от 1:15 (в возрастной группе 30–39 лет) до 1:1,5 (в возрастной группе старше 65 лет).

Для оценки правильности клинических и организационных подходов в установлении диагноза АИТ был проведен сравнительный анализ формирования заболеваемости гипотиреоза и АИТ в разные периоды наблюдения в зависимости от возраста. В период 2012–2017 гг. уровень заболеваемости ПГТ достигал пика у женщин в возрастной группе 55–59 лет, а у мужчин — в возрастной группе 65+, т.е. в аналогичном временном отрезке смещался по отношению к АИТ на 5 лет (рис. 4). Как и при АИТ, пик уровней заболеваемости ПГТ по возрасту вырос в отношении к периоду наблюдения 1997–2001 гг. (возрастная группа: женщины 45–49 лет; мужчины 50–54 года). При этом заболеваемость ПГТ увеличивалась в зависимости от увеличения сроков наблюдения практически во всех возрастных группах. В отличие от данных по Белоруссии, у лиц, стоящих на учете в Госрегистре, заболеваемость АИТ была выше, чем ПГТ во всех возрастных группах, что свидетельствует о лучшей организации работы эндокринологической службы в случае диспансеризации пострадавшего населения. В период 1997–2001 гг. максимальное соотношение заболеваемости АИТ к ПГТ наблюдалось в возрастной группе 40–44 года у мужчин (4,4:1) и у женщин в возрастной группе 30–34 года (4,3:1), в то время как в период 2012–2017 гг. соотношения уменьшились и максимально составили: у мужчин в возрастной группе 50–54 года — (1,7:1) и у женщин в возрастной группе 45–49 лет — (1,3:1).

Для корректной оценки сравнения уровня истинного роста заболеваемости от факторов внешней среды, а именно радиационного, и от организационных компонентов был произведен расчет рисков возникновения возможных дополнительных случаев патологии на 1 Гр (табл. 3).

Таблица 3

**Отношение шансов (ОШ) развития АИТ по полу и возрасту на момент диагноза в зависимости от поглощенной дозы в щитовидной железе**

The relevance of the chances of developing AIT by gender and age at the time of diagnosis depending on the absorbed dose in the thyroid gland

Группы	Объем выборки	Количество случаев АИТ	ОШ	95 % ДИ	Значимость <i>p</i>
Все	53563	1808	0,95	0,91 — 1,01	0,08
Мужчины	22583	156	1,15	1,07 — 1,24	0,00001
0–19 лет	1716	42	1,25	1,14 — 1,38	0,000
20–39 лет	6453	35	0,41	0,20 — 0,85	0,016
40–59 лет	7176	54	0,77	0,41 — 1,45	0,417
60+ лет	7235	25	0,24	0,03 — 1,82	0,168
Женщины	30980	1652	0,91	0,85 — 0,98	0,007
0–19 лет	1909	110	1,15	1,08 — 1,23	0,000
20–39 лет	6364	440	0,66	0,56 — 0,78	0,000
40–59 лет	8590	762	0,48	0,38 — 0,62	0,000
60+ лет	14083	340	0,76	0,60 — 0,97	0,029

В группе населения (N = 53563), для которых была рассчитана индивидуализированная поглощённая доза в щитовидной железе, были рассчитаны показатели отношения шансов развития АИТ на единицу дозы (мужчины — 156, у женщин — 1652 случаев АИТ).

В целом для исследуемой когорты не прослеживалось риска развития АИТ от поглощенной дозы (*p* = 0,08). Отношение шансов выше 1,0 было отмечено только у мужчин (ОШ = 1,15 (1,07–1,24)). Рассчитанное отношение шансов по возрасту на момент установления АИТ было выше 1,0 и статистически значимо только в возрастной группе 0–19 лет как для лиц мужского, так и женского пола (ОШ = 1,25 (1,14–1,38) и 1,15 (1,08–1,23) соответственно), что может быть связано со скринингом заболеваний щитовидной железы в этой группе (табл. 3).

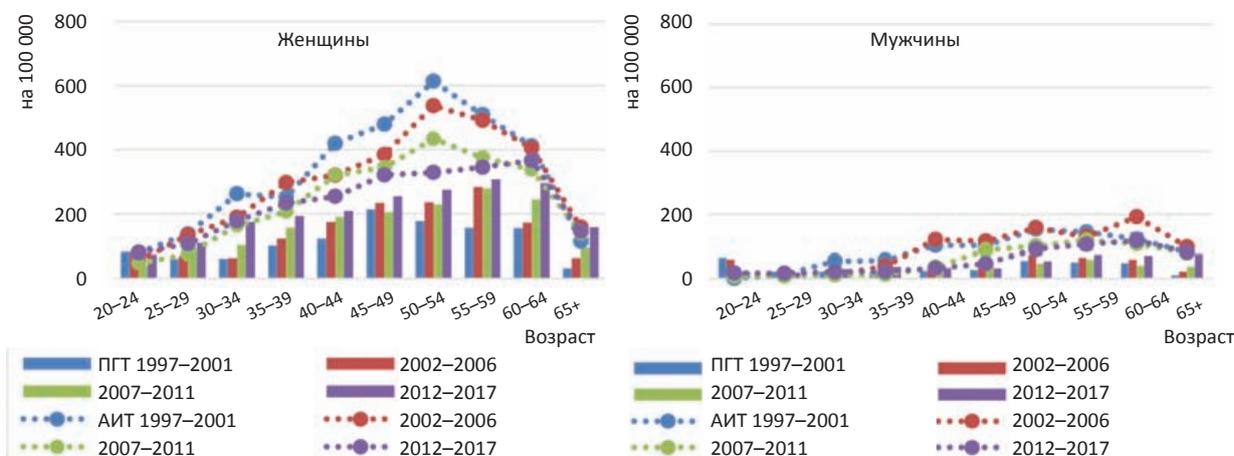


Рис. 4. Формирование заболеваемости ПГТ взрослого населения в сравнении с АИТ в разных интервалах наблюдения (по данным Госрегистра)

Fig. 4. Formation of the incidence of PGT in the adult population in comparison with AIT in different observation intervals (according to the State Register)

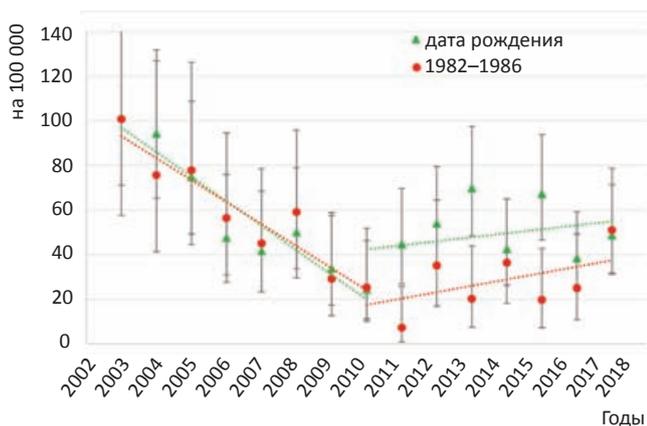


Рис. 5. Динамика заболеваемости АИТ лиц, рожденных до и после аварии на ЧАЭС, сопоставленная по возрасту на момент установления диагноза

Fig. 5. Dynamics of AIT morbidity in persons born before and after the Chernobyl accident, compared by age at the

Сравнительный анализ уровней заболеваемости АИТ лиц, подвергшихся воздействию радиоактивного йода, родившихся в первые 5 лет до аварии, с лицами, родившимися в последующие 5 лет, был проведен с учетом возраста на момент установления диагноза. В период с 2003 по 2010 гг. значимых различий между уровнями заболеваемости в сравниваемых группах не наблюдалось. При этом с 2010 г. уровень заболеваемости у лиц, родившихся в 1988–1992 гг., был выше (статистически значимо в 2013 и 2015 гг.) (рис. 5).

Таким образом, можно сделать вывод о незначительном влиянии радиоактивного йода на заболеваемость АИТ у детей на момент аварии и отсутствие его влияния на взрослое население. В то же время все вышеуказанное подтверждает важность организационной компоненты в ранней диагностике патологических процессов.

### Выводы

1. В различных областях Белоруссии отсутствует единый подход к установлению диагноза АИТ, что ведет к появлению двух разнонаправленных трендов в динамике заболеваемости. Заболеваемость в Гродненской, Брестской, Минской областях и г. Минске характеризуется периодами умеренного

роста, резкого снижения и затем снова роста (снижение заболеваемости АИТ у населения сменилось на ежегодный рост ( $4,7 \pm 1,11\%$  в год или на  $9,4$  ( $7,68 - 11,03$ ) % в год). В то же время в Витебской, Могилевской и Гомельской областях выделяется два периода, когда рост заболеваемости резко меняется на снижение (на  $-3,8 \pm 1,12\%$  в год или на  $-6,7$  ( $-9,18 - -4,22$ ) % в год) до окончания периода исследования.

2. По данным Госрегистра, за период наблюдения 1997–2017 гг. заболеваемость АИТ снизилась в 1,4 раза (1997 г. —  $135,1 \pm 15,77\%$ ; 2017 г. —  $98,4 \pm 7,55\%$ ). На протяжении всего исследуемого периода уровень заболеваемости АИТ лиц, находящихся на учете в Госрегистре, был статистически значимо выше, чем в регионах Белоруссии. При этом по данным Госрегистра, у детей заболеваемость практически не отличалась от популяционной, а у взрослых заболеваемость по Госрегистру была выше в 1,6–4,1 раза. Это свидетельствует о более высоком уровне наблюдения эндокринологом за пострадавшим населением старше 17 лет, за счет проведения ежегодной специальной диспансеризации, в то время как детское население осматривается с использованием единого подхода профосмотров по всей территории Белоруссии.

3. Заболеваемость АИТ во всех возрастных группах (за исключением детей до 5 лет) выше у женщин, чем у мужчин. Соотношение уровней заболеваемости между мужчинами и женщинами колебалось от 1:15 (в возрастной группе 30–39 лет) до 1:1,5 (в возрастной группе старше 65 лет). Заболеваемость АИТ увеличивается с возрастом. Рост заболеваемости у детей отмечается до 14 лет, после чего происходит ее снижение и следующий подъем начинается у людей старше 20–24 лет. Таким образом, можно выделить две пиковых возрастных группы заболевших: 10–14 лет и 50–64 года. После 65 лет заболеваемость начинает снижаться.

4. Как следствие подтверждения причинных взаимосвязей отмечено, что пик уровня заболеваемости ПГТ смещался по отношению к АИТ на 5 лет в аналогичном временном отрезке и был ниже уровня заболеваемости АИТ на протяжении всего периода наблюдения.

5. Значительного влияния радиоизотопов йода на заболеваемость АИТ отмечено не было. Небольшой риск развития АИТ в зависимости от дозы был показан только для детей на момент аварии.

## Primary Incidence of Autoimmune Thyroiditis in the Republic of Belarus and Radiation Factor

V.A. Rozhko<sup>1</sup>, I.V. Veyalkin<sup>2</sup>, T.M. Sharshakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus, veyalkin@mail.ru

### ABSTRACT

**Actuality:** In the Belarus, the primary incidence of thyroid pathology is in the 2<sup>d</sup> rank among endocrine diseases after diabetes. Studying the trends in the primary incidence of autoimmune thyroiditis (AIT) in the Belarus is important for improving organizational decisions and further improving the quality of medical care for the population.

**Purpose:** Is to conduct a comparative analysis of the incidence of AIT in the population and in the affected population based on an epidemiological study in the Belarus, taking into account the radiation and organizational components in the formation of pathology.

**Material and methods:** The data of the republican statistical reports and the data of the Chernobyl Register from 1997 to 2017 were analyzed. Standard methods of descriptive epidemiology were used in the work.

**Results:** According to Chernobyl Registry, during the observation period (1997–2017), the primary incidence of AIT decreased by 1.4 times (1997 –  $135.1 \pm 15.77 \text{ ‰}$ ; 2017 –  $98.4 \pm 7.55 \text{ ‰}$ ). The incidence was statistically significantly higher in women than men (ratios ranged from 2.39:1 in 2004 to 4.0:1 in 2000). Moreover, the incidence according to Chernobyl Registry was higher than in the adult population, but in children where was no difference with population data. This indicates a high-quality clinical examination of the children's population. Two organizational and medical approaches have been formed in the republic. The first approach (Grodno, Brest, Minsk regions and Minsk) is characterized by periods of moderate growth, decline, and growth again. In the second approach (Vitebsk, Mogilev and Gomel regions), there are two periods when the increase in incidence sharply changes to decrease before the end of the study period. An analysis of the odds ratio allowed us to conclude that insignificant effect of radioactive iodine on the incidence of AIT in children at the time of the accident and its absence in the adult population.

**Conclusion:** The study confirms the importance of the organizational component in the early diagnosis of AIT.

**Key words:** autoimmune thyroiditis, primary incidence, organizational medical approach, radiation factor, Belarus

**For citation:** Rozhko VA, Veyalkin IV, Sharshakova TM. Primary Incidence of Autoimmune Thyroiditis in the Republic of Belarus and Radiation Factor. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):27-33. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-27-33

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Biondi B. The Normal TSH Reference Range: What Has Changed in the Last Decade? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3584-7.
- Nexo MA, Watt T, Pedersen J, Bonnema SJ, Hegedüs L, Rasmussen AK, et al. Increased Risk of Long-Term Sickness Absence, Lower Rate of Return to Work, and Higher Risk of Unemployment and Disability Pensioning for Thyroid Patients: A Danish Register-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3184-92.
- Nourelidine S. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(1):21-5.
- Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J Public Health.* 2011;39(7):22-5.
- Pedersen J, Bjoerner JB, Burr H, Christensen KB. Transitions between sickness absence, work, unemployment, and disability in Denmark 2004-2008. *Scand J Work Environ Health.* 2012;38(6):516-26.
- Torimoto K, Okada Y, Nakayamada S, Kubo S, Tanaka Y. Anti-PD-1 antibody therapy induces Hashimoto's disease with an increase in peripheral blood follicular helper T cells. *Thyroid.* 2017;27:1335-6.
- Бронников ВИ, Голырева ТП, Терещенко ИВ. Влияние антропогенных загрязнений на структуру щитовидной железы у жителей Перми. *Арх. патологии.* 2005(6):18-21. [Bronnikov VI, Golyreva TP, Tereshchenko IV. The influence of anthropogenic pollution on the structure of the thyroid gland in Perm residents. *Arch Pathology.* 2005(6):18-21. (in Russ.).]
- Карлович НВ, Мохорт ТВ, Воронцова ТВ. Распространенность и характер аутоиммунной патологии щитовидной железы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа 1. *Пробл. эндокринологии.* 2005(1):19-24. [Karlovich NV, Mohort TV, Vorontsova TV. The prevalence and nature of autoimmune thyroid pathology in young people with type 1 diabetes mellitus. *Probl Endocrinol.* (in Russ.).]
- Ткач НВ, Парамонова НС, Карева ЕГ. Динамика заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом у детей и подростков Гродненской области. *Журнал ГГМУ.* 2005(3):110-2. [Tkach NV, Paramonova NS, Kareva EG. The dynamics of the incidence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents of the Grodno region. *Journal of State Medical University.* (in Russ.).]
- Данилова ЛИ. Болезни щитовидной железы и ассоциированные заболевания. Минск-Нагасаки. 2005. 470 с. [Danilova LI. *Thyroid Diseases and Associated Diseases.* Minsk-Nagasaki. 2005. 470 p. (in Russ.).]
- Hu S, Rayman MP. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2017;27(5):597-610.
- Rugger RM, Trimarchi F, Guiffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinology.* 2017;176(2):133-41.
- Кенигсберг ЯЭ, Крюк ЮЕ. Облучение щитовидной железы жителей Беларуси вследствие Чернобыльской аварии: дозы и эффекты. Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2004. 121 с. [Koenigsberg JE, Hook YuE. Irradiation of the thyroid gland of residents of Belarus due to the Chernobyl accident: doses and effects. Gomel: RNIUP Institute of Radiology, 2004. 121 p. (in Russ.).]
- О порядке организации диспансерного обследования граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и структурного элемента нормативного правового акта: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 16.03.2010 г, № 28. URL: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic07/text084.htm> (дата обращения 21.02.2020). [On the procedure for organizing a dispensary examination of citizens affected by the Chernobyl disaster, other radiation accidents and invalidating certain decisions of the Ministry of Health of the Republic of Belarus and a structural element of a regulatory legal act: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, March 16, 2010, No. 28 [cited 2020 Feb 21]. Available from: <http://pravo.levonevsky.org/bazaby11/republic07/text084.htm> (in Russ.).]
- Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 12.08.2016 г, № 96. URL: [http://minzdrav.gov.by/upload/dispenserizatsiya/instruktsiya/000127\\_245033\\_postan96.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dispenserizatsiya/instruktsiya/000127_245033_postan96.pdf) (дата обращения 21.02.2020). [On approval of the instructions on the procedure for the medical examination: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 08.08.2016, No. 96. [cited 2020 Feb 21]. Available from: [http://minzdrav.gov.by/upload/dispenserizatsiya/instruktsiya/000127\\_245033\\_postan96.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dispenserizatsiya/instruktsiya/000127_245033_postan96.pdf) (in Russ.).]
- Моисеев ПИ, Веялкин ИВ, Демидчик ЮЕ. Эпидемиология злокачественных новообразований: принципы и методы. Руководство по онкологии. Учебник. Под ред. О.Г. Суконко. Минск, 2015:51-82. [Moiseev PI, Veyalkin IV, Demidchik YuE. *Epidemiology of malignant neoplasms: principles and methods. Guide to oncology: a textbook.* Ed OG Sukonko. Minsk, 2015:51-82. (in Russ.).]
- Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. The design and analysis of cohort studies. Lyon: IARC, 1987;2. 404 p.

**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:** 26.02.2020. **Принята к публикации:** 12.03.2020. **Article received:** 26.02.2020. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

А.С. Абдужаппаров, С.И. Ткачев, В.А. Алиев, Д.С. Романов, А.В. Назаренко, Ю.А. Барсуков,  
Т.Н. Борисова, В.В. Глебовская

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: СРАВНЕНИЕ КЛАССИЧЕСКОГО И ГИПОФРАКЦИОННОГО РЕЖИМОВ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

Контактное лицо: А.С. Абдужаппаров, md.abror@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Сравнение эффективности гипофракционного и классического режимов лучевой терапии в неoadъювантном пролонгированном курсе химиолучевой терапии (ХЛТ) больных местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК).

**Материал и методы:** Данная работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных МРРПК, которым с 2013 по 2017 гг. был проведен пролонгированный курс неoadъювантной ХЛТ с последующим оперативным вмешательством. Больные были разделены на две группы: первая (основная) группа, 71 больной МРРПК, которым в рамках неoadъювантного лечения был осуществлен курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м<sup>2</sup> в два приема ежедневно в будние дни. Во вторую группу (группа контроля) было включено 79 больных МРРПК, которым был осуществлен курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 50–58 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м<sup>2</sup> в два приема в дни проведения лучевой терапии.

**Результаты:** Средняя продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 календарных дней, в группе контроля — 38,8,  $p = 0,0001$ . Лечебный патоморфоз III степени в основной группе был зафиксирован в 23 % случаев, а IV степени — в 18 %, в группе контроля эти показатели составили 19 % и 15 % соответственно,  $p = 0,4$ . Понижение стадии опухолевого процесса было зафиксировано у 50 (70,4 %) пациентов в основной группе и у 47 (59,5 %) пациентов в группе контроля,  $p = 0,16$ . В частоте развития и в степени тяжести случаев гематологической и местной токсичности статистически значимых различий не наблюдалось.

**Заключение:** Результаты нашего исследования подтверждают, что использование пролонгированного курса неoadъювантной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования не ухудшает онкологические результаты, не увеличивает частоту и степень тяжести ранних и поздних лучевых повреждений, но при этом сокращает продолжительность курса лечения на две недели. Режим гипофракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий классическому режиму в неoadъювантном курсе ХЛТ больных МРРПК.

**Ключевые слова:** неoadъювантная химиолучевая терапия, местнораспространенный рак прямой кишки, гипофракционный режим, пролонгированный курс

**Для цитирования:** Абдужаппаров А.С., Ткачев С.И., Алиев В.А., Романов Д.С., Назаренко А.В., Барсуков Ю.А., Борисова Т.Н., Глебовская В.В. Непосредственные результаты пролонгированного курса неoadъювантной химиолучевой терапии больных местнораспространенным раком прямой кишки: сравнение классического и гипофракционного режимов. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):34-43.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-34-43

### Введение

Злокачественные новообразования прямой и ободочной кишки по своей распространенности и смертности относятся к группе лидирующих онкологических заболеваний. В 2018 г. в мире зарегистрировано примерно 1,8 млн новых случаев заболевания колоректальным раком — 1 022 800 у мужчин и 817 000 у женщин [1]. В России отмечается достаточно высокий уровень заболеваемости и смертности от рака прямой кишки (РПК). В 2017 г. в общей структуре онкологической заболеваемости в России РПК составил 4,9 %, а в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований РПК занял шестое место, что составило 5,6 %, (11,31 на 100 тыс. населения) [2].

До 1980-х гг. у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки (МРРПК) были высокие показатели частоты развития как местного рецидива, так и отдаленных метастазов. Чтобы решить эту проблему, была разработана методика оперативного вмешательства в объеме полной мезоректумэктомии (ТМЕ — total mesorectal excision). Результаты исследо-

вания хирургов из онкологического центра Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, США показали улучшение результатов 5-летнего локорегионарного контроля на 8,1 % и 5-летнего показателя общей выживаемости — до 68 % у больных МРРПК [3, 4]. Параллельно с этим проводились многочисленные исследования применения неoadъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) у данной группы больных. В исследовании EORTC Radiotherapy Group Trial 22921 было продемонстрировано, что у больных, получивших НХЛТ и предоперационную лучевую терапию в монорежиме, частота развития местного рецидива в течение 5 лет после операции составила 8,7 % (95 % ДИ, от 4,9 до 12,6) и 17,1 % (95 % ДИ, от 12,3 до 21,9) соответственно,  $p = 0,002$ . При этом показатели частоты выполнения сфинктер-сохраняющих операций составили 52,8 % против 50,5 %,  $p = 0,47$ , 5-летние показатели общей выживаемости — 65,8 % и 64,8 %,  $p = 0,84$ , а 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни — 58,2 % и 54,4 %  $p = 0,52$  соответственно [5, 6]. В соответствии с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

[7] и Ассоциации онкологов России (АОР), НХЛТ с последующей ТМЕ в настоящее время рекомендуется в качестве стандарта лечения больных МРРПК.

Однако результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований указывают, что если частота локорегионарных рецидивов была снижена до 4–8 %, то 5-летние показатели выживаемости без признаков прогрессирования болезни при МРРПК остаются невысокими — 59–77 % [8]. Серия рандомизированных исследований (проанализированы отдаленные показатели безрецидивной выживаемости у пациентов с и без полного патологического ответа, включённых в исследование, представленных в 27 статьях в PubMed, Medline и Embase, основанных на 17 различных базах данных) продемонстрировала, что у пациентов с полным морфологическим ответом (pCR) после НХЛТ были достигнуты лучшие 5-летние показатели выживаемости без признаков болезни по сравнению с пациентами, у которых pCR не была достигнута (83,3 % против 65,6 % ОР 0,44; 95 % ДИ 0,34–0,57;  $p < 0,0001$ ) [9, 10]. Целью последующих клинических исследований была попытка увеличения частоты достижения pCR в основном путем добавления новых противоопухолевых препаратов и последовательности химиотерапии и лучевой терапии в схемах НХЛТ. Так, в рандомизированном исследовании II фазы Grupo Cáncer de Recto 3 108 пациентов с МРРПК были разделены на 2 группы: группа А ( $n = 52$ ), в которой пациентам проводили курс ХЛТ с последующей операцией, спустя 5–6 нед после его окончания и 4 цикла адъювантной химиотерапии в режиме CapOx; пациентам группы Б ( $n = 56$ ) проводили 4 курса индукционной химиотерапии, также в режиме CapOx с последующей ХЛТ и оперативным вмешательством спустя 5–6 нед после окончания ХЛТ. Частота достижения pCR составила 13 % в группе А и 14 % в группе Б,  $p = 0,94$ , частота выполнения R<sub>0</sub> резекции — 87 % против 86 % соответственно,  $p = 0,40$ . Понижение стадии опухолевого процесса (определяется как более низкая патологическая стадия pT по сравнению с клинической стадией cT до лечения) составила 58 % и 43 % ( $p = 0,13$ ) соответственно. При среднем периоде наблюдения 22 мес 18-месячные показатели выживаемости без прогрессирования составили 82 % (95 % ДИ, от 65 % до 91 %) для группы А и 76 % (95 % ДИ, от 61 % до 86 %) для группы Б. Показатели 18-месячной общей выживаемости составили 89 % (95 % ДИ, от 76 % до 96 %) и 91 % (95 % ДИ, от 79 % до 96 %) для групп А и Б соответственно. У шести пациентов (11,5 %) в группе А было зафиксировано прогрессирование заболевания (у 1 — местный рецидив, у 5 — отдаленные метастазы), в группе Б у 11 (19,6 %) пациентов были 1 местный рецидив, у 10 отдаленные метастазы;  $p = 0,248$  [11].

Совершенствование технологий подведения дозы ионизирующего излучения, а именно использование лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT — Intensity-Modulated Radiotherapy), стало золотым стандартом для радикального лечения больных с опухолями тазовой локализации, особенно у больных раком предстательной железы, анального канала, и другие [12, 13]. Использование IMRT позволяет достичь более высоких показателей индексов конформности и гомогенности, чем менее совершенные мето-

дики лучевой терапии. В нескольких исследованиях сравнили дозиметрические параметры планов IMRT и 3D-конформной лучевой терапией у больных раком прямой кишки. Было показано, что IMRT ассоциируется с подведением меньшей дозы ионизирующего излучения к критическим структурам — тонкой кишке (медиана дозы 24,1 Гр против 28,6 Гр при 3D CRT) и мочевому пузырю (медиана 38,3 Гр против 42,6 Гр при 3D CRT) [14, 15]. Это также приводит к улучшению клинических результатов в виде уменьшения частоты развития острой токсичности со стороны органов пищеварительной, мочевыделительной систем и кожи [16, 17]. Несмотря на преимущества планирования лучевой терапии по технологии IMRT, 3D-CRT все еще остается рекомендованным техническим стандартом для лечения больных раком прямой кишки в силу значительно большей стоимости лечения с применением IMRT-технологий [18].

В Швеции было проведено 2 крупных рандомизированных исследования (Birgisson et al и Pollack et al.), включивших в себя 1406 пациентов. Было доказано, что функция сфинктера ухудшается при неоадъювантной лучевой терапии больных РПК. При неоадъювантной лучевой терапии случаи анальной инконтиненции встречались почти в два раза чаще по сравнению с одним только хирургическим вмешательством — 26 % и 57 % ( $p = 0,013$ ) соответственно [19, 20]. К сожалению, в исследованиях, в которых сравнивали методику IMRT с 3D CRT, не была проанализирована лучевая нагрузка на внутренние сфинктеры.

Современная методика лучевой терапии IMRT, а также её аналог — VMAT (volume-modulated arc therapy) позволяют значительно снизить среднюю дозу на анальные сфинктеры: 35,3 Гр при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки по сравнению 45 Гр при использовании 3D CRT [21]. IMRT позволяет сосредоточить более высокие дозы ионизирующего излучения в опухоли, минимизируя дозу в окружающих нормальных тканях. По сравнению с традиционной 2D или 3D лучевой терапией, IMRT показала схожее покрытие мишени со снижением дозы в тонкой кишке, мочевом пузыре, костях таза и головках бедренных костей. В мета-анализе Hartley были рассмотрены 3157 больных раком прямой кишки и было обнаружено, что применение IMRT имеет потенциал для увеличения дозы в первичной опухоли и других объёмах облучения при уменьшении дозы в окружающих здоровых органах [22, 23]. В исследовании VENA также сравнили результаты применения VMAT и IMRT у пациентов с МРРПК при НХЛТ. Было показано, что VMAT обеспечивает такой же охват клинической мишени, как и IMRT, но при этом применение VMAT позволило снизить объем и дозу облучения тонкой кишки и мочевого пузыря, тем самым снижая токсичность лечения и улучшая качество жизни пациента [24]. Это указывает на то, что VMAT может быть методом выбора при НХЛТ больных МРРПК. В настоящее время считается необходимым проведение дополнительных исследований для доказательства данной гипотезы.

Интересным и дискуссионным остается вопрос о выборе химиотерапевтических препаратов фторпи-

римидинного ряда для НХЛТ при МРРПК. В 2011 г. в исследовании ASCO NASBP R-04 было впервые произведено сравнение противоопухолевого действия капецитабина и 5-фторурацила (5-ФУ) как лекарственных составляющих предоперационной химиолучевой терапии больных раком прямой кишки. Его результаты показали отсутствие значимых различий в частоте рСР ( $p = 0,12$ ) и в частоте ранних лучевых повреждений третьей и четвертой степени ( $p = 0,86$ ) между капецитабином и 5-ФУ, что подтверждает возможность использования капецитабина в рамках предоперационной ХЛТ МРРПК [25].

Опубликованное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы [26] также подтвердило целесообразность применения капецитабина в адъювантной и неoadъювантной ХТ и ХЛТ у больных МРРПК. Их результаты показали, что при сравнении капецитабина и 5-ФУ не было получено статистически значимых различий в 3-летних показателях выживаемости без прогрессирования (75 % и 67 %,  $p = 0,084$ ) и в частоте развития местных рецидивов (6 % и 7 %,  $p = 0,67$ ). Таким образом, капецитабин может рассматриваться как адекватная альтернатива 5-ФУ в схемах адъювантной и неoadъювантной ХЛТ у пациентов с ММРПК.

Для лечения больных местнораспространённым резектабельным раком прямой кишки II–III стадии рекомендуется также проведение короткого предоперационного курса дистанционной лучевой терапии (ККЛТ) с разовой очаговой дозой (РОД) 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 25 Гр, либо пролонгированного курса ХЛТ (ПКХЛТ) с РОД 1,8 / 2 Гр до СОД 50,4 / 50 Гр за 28 / 25 фракций, в комбинации с фторпиримидинами с последующим оперативным вмешательством [27].

Хотя ККЛТ и ПКХЛТ использовались параллельно более 20 лет, неясно, какой режим предоперационной лучевой терапии обеспечивает лучший локорегионарный контроль и улучшает отдаленные результаты. Два мета-анализа [28, 29] показали, что с точки зрения частоты выполнения сфинктер-сохраняющих операций, показателей локального контроля, острой токсичности III–IV степени, частоты резекции  $R_0$  и частоты снижения стадии заболевания, ККЛТ так же эффективен, как и ПКХЛТ в лечении больных МРРПК. В рандомизированном исследовании Latkauskas et al. [30], опубликованном в 2017 г., было произведено сравнение пятилетних результатов в группах ПКХЛТ ( $n = 72$ ) и ККЛТ ( $n = 68$ ). В данном исследовании было установлено, что показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 67 % и 45 % соответственно,  $p = 0,013$ , а 5-летней общей выживаемости — 79 % и 62 % соответственно,  $p = 0,015$ . Интерпретируя эти результаты, можно сказать, что показатели 5-летней общей выживаемости и локального контроля статистически достоверно лучше в группе ПКХЛТ, чем в группе ККЛТ. Тем не менее, в другом исследовании, Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04 [31], показано, что различия в показателях 5-летнего локального контроля (7,5 % в группе ПКХЛТ и 5,7 % в группе ККЛТ) и общей выживаемости (70 % в группе ПКХЛТ и 74 % в группе ККЛТ,  $p = 0,62$ ) были незначимы.

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологи им. Н.Н. Блохина Минздрава России для лечения больных МРРПК было предложена новая методика лучевой терапии: гипофракционный курс (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в НХЛТ по пролонгированной программе. Гипофракционированный курс по эквивалентной дозе не уступает классическому фракционированию (1,8–2 Гр; 56 Гр). Согласно линейно-квадратичной модели, при вычислении биологически эквивалентной дозы на первичную опухоль для вышеуказанного гипофракционного курса при выборе значения  $\alpha/\beta = 3$  Гр СОД соответствует 56 иГр.

Основываясь на этой ситуации, мы провели сравнение непосредственных результатов лечения больных МРРПК, прошедших курс НХЛТ по пролонгированной программе в режиме гипофракционирования и в режиме классического фракционирования.

### Материал и методы

Данная работа основана на ретроспективном анализе базы данных больных МРРПК ( $>T_{3b}$  EMVI+ CRM+, либо  $T_4$ ), которым с 2013 по 2017 гг. был проведён пролонгированный курс НХЛТ с последующим оперативным вмешательством. Диагноз «местнораспространённый рак прямой кишки» был установлен на основании следующих клинических, лабораторных и диагностических мероприятий: пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансная томография органов малого таза, рентгенография органов грудной клетки.

Больные были разделены на две группы: первая (основная) группа — 71 больной МРРПК, которым в рамках неoadъювантного лечения был осуществлён курс ХЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 4 Гр, 3 фракции в неделю, СОД 32 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 40 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма ежедневно в будние дни.

Во вторую группу (группа контроля) было включено 79 больных МРРПК, которым был осуществлён курс ХЛТ в режиме классического фракционирования (РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 44 Гр на регионарные лимфатические узлы таза и до СОД 50–58 Гр на первичную опухоль) в комбинации с химиотерапией капецитабином 1650 мг/м<sup>2</sup> в два приёма в дни проведения лучевой терапии.

Спустя 9,5 нед после окончания курса НХЛТ проводилась контрольная МРТ органов малого таза для оценки эффекта (была использована шкала оценки степени регрессии опухоли при МРТ TRG (tumor regression grade)). При получении удовлетворительного ответа опухоли на терапию вторым этапом выполняли хирургическое вмешательство. При получении неудовлетворительного клинического ответа (положительный край резекции CRM+ или большое количество сохранных опухолевых клеток на фоне замещения фиброзом менее 50 % объёма первичной опухоли) пациентам назначали 2–6 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx с последующим выполнением хирургического вмешательства.

Таблица 1

**Характеристики 150 пациентов в исследуемых группах**  
**Characteristics of 150 patients in the studying groups**

Показатель		Основная группа n = 71 (%)		Группа контроля n = 79 (%)		p
Пол	мужской	44 (62)		43 (54,43)		0,443
	женский	27 (38)		36 (45,57)		
Возраст	до 40	8 (11,27)	средний возраст 58,14 (20–79)	10 (12,66)	средний возраст 56,22 (24–82)	0,293
	41–50	8 (11,27)		9 (11,4)		
	51–60	24 (33,8)		29 (36,7)		
	61 и старше	31 (43,66)		31 (39,24)		
mrT	T <sub>3c</sub>	12 (16,9)		17 (21,52)		0,475
	T <sub>3d</sub>	6 (8,45)		8 (10,13)		0,944
	T <sub>4a</sub>	34 (47,89)		32 (40,5)		0,364
	T <sub>4b</sub>	19 (26,76)		22 (27,85)		0,882
mrN	N <sub>0</sub>	7 (9,86)		5 (6,33)		0,622
	N <sub>1</sub>	32 (45,07)		20 (25,32)		0,018
	N <sub>2a</sub>	28 (39,44)		34 (43,03)		0,779
	N <sub>2b</sub>	4 (5,63)		20 (25,32)		0,002
Стадия	II	7 (9,86)		5 (6,33)		0,622
	III B	29 (40,84)		27 (34,17)		0,400
	III C	35 (49,3)		47 (59,5)		0,211
Локализация	нижнеампулярный отдел	29 (40,84)		32 (40,51)		0,967
	среднеампулярный отдел	37 (52,11)		42 (53,16)		0,898
	верхнеампулярный отдел	5 (7,04)		5 (6,33)		0,879

Из исследования были исключены пациенты с наличием отдаленных метастазов и/или с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (анемия тяжелой степени, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность в стадии декомпенсации и.т.д.), при котором ХЛТ или оперативное вмешательство были противопоказаны.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS v. 22 и программы Microsoft® Excel® 2017. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применяли тест  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнение групп по факторам, представленным численными переменными, проводили в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при негауссовом распределении независимых признаков — U-критерий Манна-Уитни. Во всех случаях анализ проводили с двусторонним значением p.

**Результаты**

В ретроспективное исследование были включены 150 пациентов, прошедших комплексное лечение по поводу МРРПК. Характеристики исследуемых групп больных представлены в табл. 1.

Все пациенты до начала лечения были комплексно обследованы. Физикальное обследование включало пальцевое ректальное исследование; лабораторная диагностика включала развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови. В комплекс инструментальной диагностики входили: тотальная колоноскопия с биопсией, магнитно-резонансная томография органов малого таза, ирригоскопия при невозможности выполнения тотальной колоноскопии, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, рентгенография грудной клетки либо КТ органов грудной клетки для исключения метастатического поражения легких. Результаты морфологического исследования опухоли в группах сравнения представлены в рис. 1.

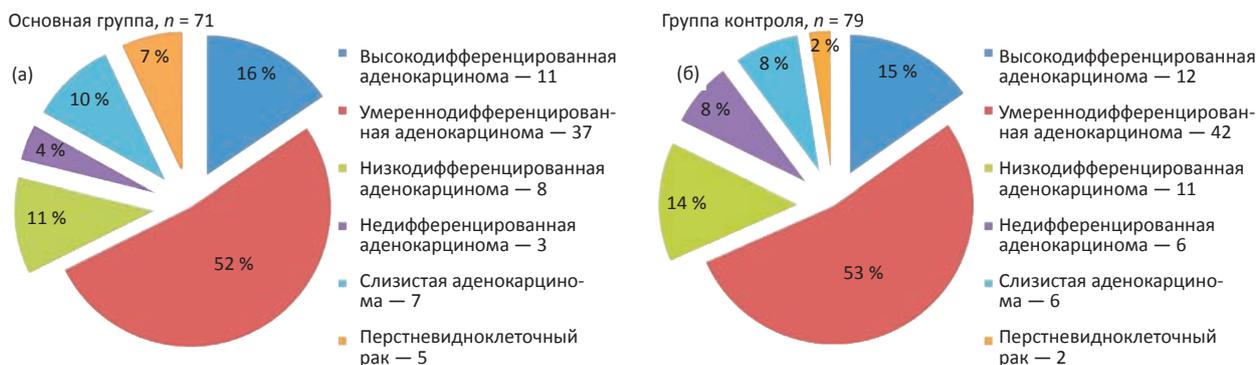


Рис. 1. Морфологическая структура и степень дифференцировки опухолей в основной группе (а) и в группе контроля (б), n = 150  
 Fig.1. Morphological structure and degree of differentiation of the tumors in the main group (a) and in the control group (b), n = 150

Таблица 2

**Результаты МРТ-исследований у 150 пациентов в исследуемых группах**  
**Results of the MRI studies in 150 patients in the studying groups**

Показатель	Основная группа n = 71 (%)	Группа контроля n = 79 (%)	p
Расстояние опухоли от анального края (мм):			
нижеампулярный отдел (среднее)	33,4 ± 12,6	33,9 ± 11,4	0,866
среднеампулярный отдел (среднее)	71,5 ± 14,5	65,9 ± 10,6	0,854
верхнеампулярный отдел (среднее)	109 ± 9,5	103 ± 1,8	0,743
Протяженность опухоли:			0,818
от 2 до 5 см	23 (32,4)	27 (34,2)	
более 5 см	48 (67,6)	52 (65,8)	
CRM +:	65 (91,6)	73 (92,4)	0,848
за счет самой опухоли	50 (70,4)	54 (68,4)	0,784
за счет мтс поражённого лимфатического узла	15 (21,1)	19 (24,1)	0,670
EMVI +:	53 (74,7)	57 (72,2)	0,730
Инфильтрация или прорастание в органы и структуры (T <sub>4b</sub> ):			
в мочевой пузырь	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в предстательную железу	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в семенные пузырьки	3 (4,2)	4 (5,1)	0,885
в стенки шейки матки	2 (2,8)	2 (2,5)	0,690
в стенки влагалища	6 (8,5)	6 (7,6)	0,914
в тело матки	2 (2,8)	4 (5,1)	0,777
в яичники	2 (2,8)	1 (1,3)	0,926
в леваторы, внутренние и наружные сфинктеры	9 (12,7)	12 (15,2)	0,836

МРТ малого таза перед планированием ХЛТ позволяет определить локализацию, протяжённость, глубину инвазии опухоли, оценить состояние регионарных лимфатических узлов, а также МРТ-признаки их злокачественного поражения, отстраненность мезоректальной фасции от опухолевой инвазии или поражённых лимфатических узлов и наличие инвазии экстрамуральных сосудов.

Современные режимы МРТ с использованием диффузно-взвешенных изображений могут повысить информативность исследования. Внутривенное контрастирование не повышает информативность оценки распространённости опухоли [32]. Окончательное принятие решение о тактике лечения больных МРРПК возможно только по результатам МРТ.

МРТ малого таза было выполнено всем пациентам перед НХЛТ, интерпретация полученных результатов представлена в табл. 2 (группы равнозначны, для всех параметров  $p > 0,05$ ).

По завершению комплексного обследования все пациенты были обсуждены мультидисциплинарной командой. Решением консилиума всем пациентам на первом этапе было рекомендовано проведение неoadъювантного лучевого лечения в комбинации с приёмом капецитабина 1650 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в будние дни.

Анализ данных из электронной базы АRIA (информационно-управляющая онкологическая система для хранения и редактирования всех данных о пациенте, в том числе изображений) в специальной программе трехмерного дозиметрического планирования Eclipse и архивных материалов отделения радиотерапии показал, что у всех пациентов в исследуемых группах объёмы ионизирующего излучения (СТV<sub>1</sub> и СТV<sub>2</sub>) не различались, покрытия 95 % дозы в объёмах РТV<sub>1</sub> и РТV<sub>2</sub> были сформированы.

Границы объема облучения были следующие: верхняя граница на уровне позвонка L5, нижняя граница — на 3 см ниже дистального края первичной

опухоли. Объёмы облучения были следующие: GTV — весь объём опухоли и зона его клинического распространения, поражённые регионарные лимфатические узлы, определяемые по данным обследования (МРТ, КТ). Объем лучевого воздействия СТV<sub>1</sub> включал всю мезоректальную клетчатку и все регионарные лимфатические узлы — л/у по ходу общих, внутренних и наружных (у пациентов с распространением первичной опухоли на впереди лежащие органы: мочевой пузырь, простату, матку, влагалище) подвздошных сосудов, а также запирающие. В объём лучевого воздействия СТV<sub>2</sub>, включающего в себя GTV с отступом от определяемых при МРТ границ опухоли прямой кишки дистально и проксимально на 2 см и всю мезоректальную клетчатку, дополнительно был включен отступ 1 см на все стороны от поражённых л/у. Планируемый объём облучения РТV<sub>1</sub> и РТV<sub>2</sub> — объёмы СТV<sub>1</sub> и СТV<sub>2</sub> соответственно + отступ 0,9–1 см во всех направлениях.

Выбором методики лучевой терапии для пациентов на первом этапе (СТV<sub>1</sub>) была технология VMAT (RapidArc) — объёмно-модулированная терапия в геометрии арки. Технология VMAT показала своё превосходство в достижении более конформного распределения дозы, благодаря которому не превышалась допустимая средняя доза на органы риска по сравнению с 3D конформной лучевой терапией (рис. 2). Принципиальной разницы при выборе технологии для лучевой терапии пациентов на втором этапе (СТV<sub>2</sub>) между IMRT, VMAT и 3D CRT не было.

Продолжительность пролонгированного курса ХЛТ в основной группе составила 22,6 (95 % ДИ от 21,9 до 23,2) календарных дней, в группе контроля этот показатель составил 38,8 (95 % ДИ от 38,1 до 39,5) календарных дней. Результаты показали, что продолжительность курса ХЛТ в основной группе благодаря гипофракционному режиму удалось сократить в среднем на 2 нед ( $p = 0,0001$ ).

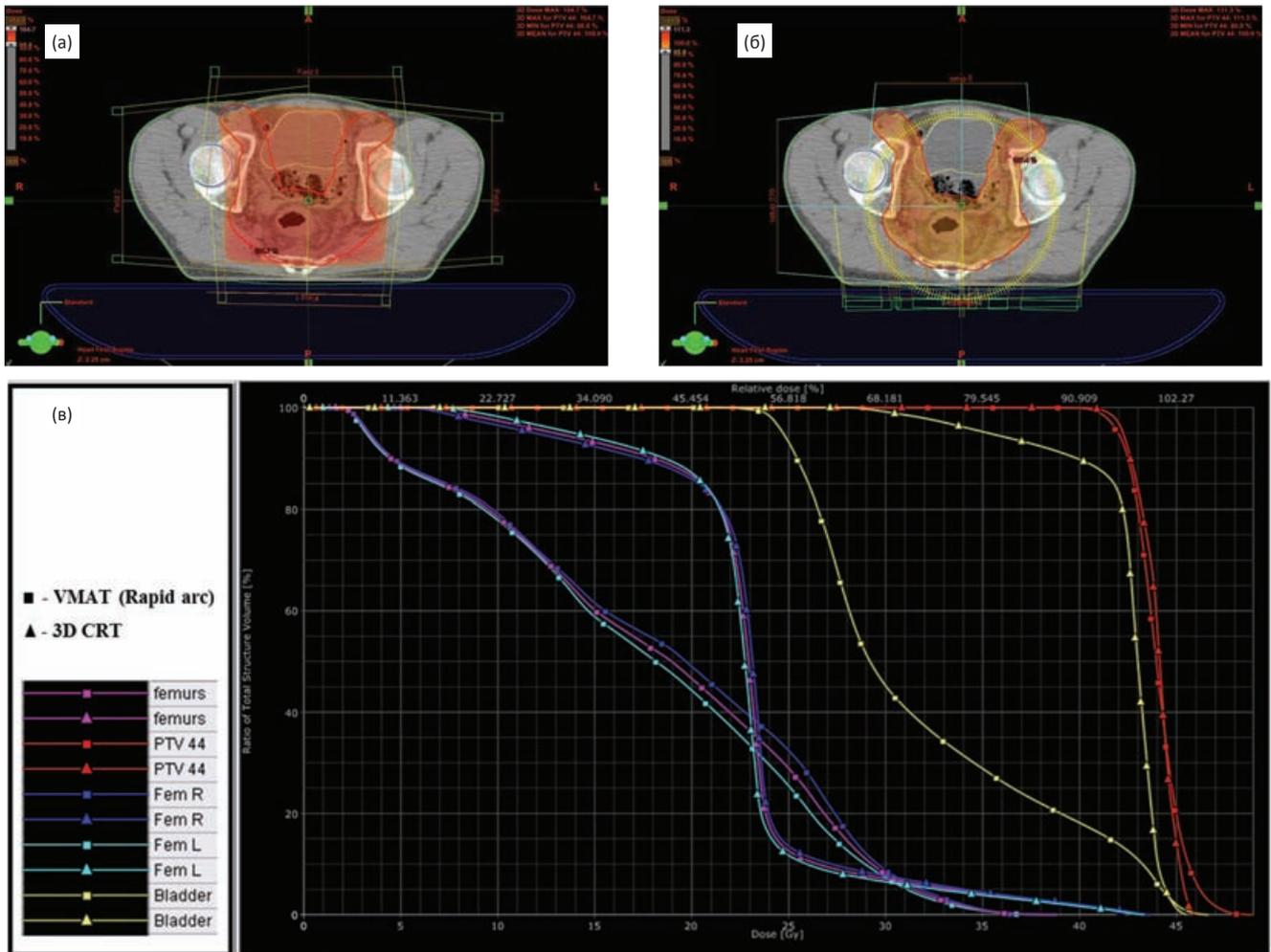


Рис. 2. Пример дозного распределения лечебных планов пациента Н., 59 лет, рак прямой кишки  $mT_4N_1M_0$ . (а) — план дозного распределения на структуру PTV<sub>1</sub> (PTV 44 — структура, которая получала 44 Гр) с 95 % покрытием по технологии 3D CRT; (б) — план, выполненный с использованием технологии VMAT (Rapid arc); (в) — сравнительная гистограмма доза-объем распределения на все структуры для планов 3D CRT и VMAT, где наглядно видно, что при 3D CRT средняя доза на мочевой пузырь выше, чем при VMAT, составляя 42,3 Гр против 31,9 Гр при VMAT соответственно

Fig. 2. Example of dose distribution of treatment plans for patient N., 59 years old, rectal cancer  $mT_4N_1M_0$ . (a) — a plan for dose distribution to the PTV<sub>1</sub> structure (PTV 44—a structure that received 44 Gy) with 95% coverage using 3D CRT technology; (b) — a plan executed using VMAT (Rapid arc) technology; (v) — comparative histogram dose–volume of distribution to all structures for 3D CRT and VMAT plans, where it is clearly seen that the average dose per bladder for 3D CRT is higher than for VMAT, amounting to 42.3 Gy versus 31.9 Gy for VMAT, respectively

Оценку токсичности, возникшей в результате ХЛТ, проводили по стандартам RTOG/EORTC. С целью оценки гематологической токсичности мы изучали содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до начала лечения, в период проведения и после окончания лечения. В табл. 3 предоставлена ранняя гематологическая токсичность ХЛТ.

Нами также были изучены местные реакции со стороны кожи и смежных органов малого таза — прямой кишки, мочевого пузыря и влагалища (табл. 4).

Статистически значимых различий в показателях частоты и степени тяжести ранней гематологической токсичности и ранних лучевых повреждений после окончания ХЛТ у больных МРРПК в основной группе и в группе контроля не наблюдалась ( $p > 0,05$ ).

Для оценки клинического ответа опухоли на ХЛТ всем пациентом спустя 7,2 (95 % ДИ от 6,7 до 7,6) нед была проведена контрольная МРТ органов малого

таза. Для оценки клинического эффекта была использована шкала оценки степени регрессии опухоли при МРТ (tumor regression grade — TRG):

1 — отсутствие МР-признаков наличия опухолевой ткани, возможно тотальное замещение объёма опухоли фиброзом;

2 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, более 50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;

3 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, от 25 до 50 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;

4 — МР-признаки наличия опухолевой ткани, менее 25 % первичной опухоли замещены фиброзными изменениями;

5 — отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза.

Результаты оценки клинического ответа на ХЛТ в группах сравнения предоставлены в табл. 5.

Таблица 3

**Частота и степень тяжести ранней гематологической токсичности после окончания ХЛТ у 150 больных МРРПК**

Frequency and severity of early hematological toxicity after the end of CLT in 150 patients with MRRPC

Показатель	Основная группа n = 71 (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Анемия	16 (22,5)	3 (4,2)	0	0	19 (26,8)
Лейкопения	22 (31,0)	5 (7,04)	2 (2,8)	0	29 (40,8)
Нейтропения	23 (32,4)	5 (7,0)	0	0	28 (39,4)
Тромбоцитопения	11 (15,5)	1 (1,4)	0	0	12 (16,9)
Группа контроля n = 79 (%)					
Анемия	19 (24,1)	3 (3,8)	0	0	22 (27,9)
Лейкопения	25 (31,6)	6 (7,6)	3 (3,8)	0	34 (43,0)
Нейтропения	19 (24,1)	5 (6,3)	3 (3,8)	0	27 (34,2)
Тромбоцитопения	13 (16,5)	1 (1,3)	0	0	14 (17,7)

После проведения оценки клинического эффекта ХЛТ все пациенты были повторно обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме. При получении неудовлетворительного клинического ответа (положительный край резекции CRM+ или TRG3-5) пациентам рекомендовалось проведение 2-4 курсов консолидирующей химиотерапии по схеме CapOx с последующим хирургическим вмешательством. На рис. 3 представлено количество пациентов основной и контрольной группы, получивших химиотерапию в режиме консолидации.

Основная группа, n = 71

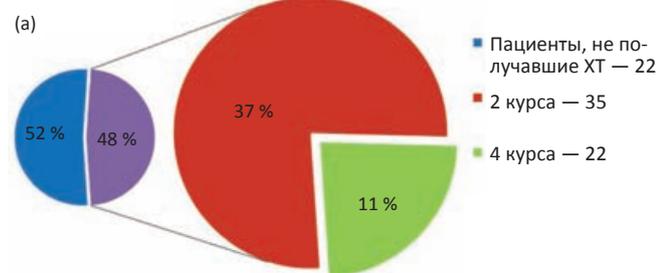


Таблица 4

**Частота и степень тяжести ранних лучевых повреждений после окончания ХЛТ у 150 больных МРРПК**

Frequency and severity of early radiation injuries after the end of CLT in 150 patients with MRRPC

Показатель	Основная группа n = 71 (%)				Всего (%)
	I	II	III	IV	
Лучевой ректит	26 (36,6)	9 (12,7)	2 (2,8)	0	37 (52,1)
Лучевой цистит	16 (22,5)	2 (2,8)	0	0	18 (25,4)
Лучевой эпителиит	16 (22,5)	1 (1,4)	0	0	17 (23,9)
Лучевой вагинит	2 (2,8)	0	0	0	2 (2,8)
Группа контроля n = 79 (%)					
Лучевой ректит	37 (46,8)	10 (12,7)	0	0	47 (59,5)
Лучевой цистит	16 (20,3)	3 (3,8)	0	0	19 (24,1)
Лучевой эпителиит	20 (25,3)	3 (3,8)	0	0	23 (29,1)
Лучевой вагинит	4 (5,1)	1 (1,3)	1 (1,3)	0	6 (7,6)

Пациентам после окончания курса консолидирующей химиотерапии была проведена контрольная МРТ органов малого таза для оценки клинического эффекта, также была использована шкала TRG для оценки степени регрессии опухоли. Обобщённые результаты контрольной МРТ представлены в табл. 6.

Всем пациентам вне зависимости от того, проводилась ли консолидирующая ХТ или нет, спустя 13,8 (95 % ДИ от 13,1 до 14,6) нед после окончания пролонгированного курса ХЛТ было выполнено хирургическое вмешательство. Одним из важных аспектов

Группа контроля, n = 79

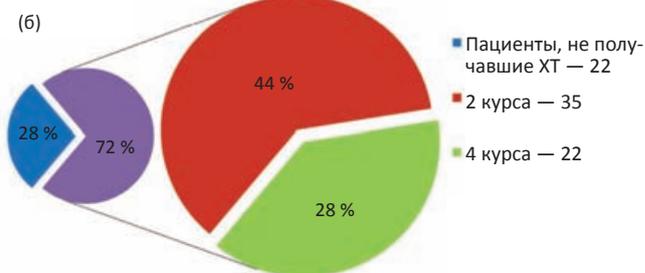


Рис. 3. Количество пациентов, получивших химиотерапию в режиме консолидации в основной группе (а) и в группе контроля (б), n = 150

Fig. 3. The number of patients who received chemotherapy in the consolidation mode in the main group (a) and in the control group (b), n = 150

Таблица 5

**Результаты степени регресса опухоли у пациентов после ХЛТ, n = 150**

Results of the degree of tumor regression in patients after CLT, n = 150

Показатель	Основная группа n = 71 (%)	Группа контроля n = 79 (%)	p
mrTRG:			
TRG 1	2 (2,8)	1 (1,3)	0,926
TRG 2	22 (31,0)	17 (21,5)	0,187
TRG 3	35 (49,3)	42 (53,2)	0,636
TRG 4	11 (15,5)	15 (19,0)	0,573
TRG 5	1 (1,4)	4 (5,1)	0,430

Таблица 6

**Обобщённые результаты степени регресса опухоли у пациентов после ХЛТ ± консолидирующая химиотерапия, n = 150**

Generalized results of the degree of tumor regression in patients after CLT ± consolidating chemotherapy, n = 150

Показатель	Основная группа n = 71 (%)		Группа контроля n = 79 (%)		p	
	До	После	До	После	До	После
mrTRG:						
TRG 1	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	0,926	0,926
TRG 2	22 (31,0)	25 (35,2)	17 (21,5)	21 (26,6)	0,187	0,253
TRG 3	35 (49,3)	36 (50,7)	42 (53,2)	43 (54,4)	0,636	0,649
TRG 4	11 (15,5)	7 (9,9)	15 (19,0)	10 (12,7)	0,573	0,778
TRG 5	1 (1,4)	1 (1,4)	4 (5,1)	4 (5,1)	0,430	0,430

нашего исследования было изучение степени лечебного патоморфоза. Для его оценки была использована классификация морфологической оценки опухолевого ответа после проведения НХЛТ у больных раком прямой кишки, предложенная 1997 г. О. Dworak et al. В классификации представлено 5 степеней опухолевого ответа:

степень 0 — отсутствие признаков регрессии опухоли;

степень 1 — превалирование опухолевой ткани с очевидными признаками фиброза/васкулопатией (фиброз занимает менее 25 % объема опухоли);

степень 2 — фиброз занимает 25–50 % опухоли;

степень 3 — фиброз занимает более 50 % опухоли;

степень 4 — отсутствие опухолевых клеток (полный патоморфологический ответ).

В табл. 7 представлено распределение пациентов в зависимости от степени лечебного патоморфоза в группах сравнения.

Анализируя полученные данные, сравнимые группы (основная и контрольная) можно разделить на две подгруппы. Первая — пациенты, получившие консолидирующую химиотерапию, вторая — пациенты, которые не получали консолидирующую химиотерапию. Подробный анализ лечебного патоморфоза предоставлен в рис. 4 и 5.

Интерпретируя полученные результаты, следует отметить, что добавление консолидирующей химиотерапии сразу после окончания НХЛТ в основной и в контрольной группе не увеличивает частоту лечебного патоморфоза III и IV степени,  $p = 0,669$ . Понижение

Таблица 7

**Результаты степени регрессии опухоли среди 150 больных при патогистологическом исследовании по Dworak et al**

Results of the degree of tumor regression among 150 patients in a pathohistological study by Dworak et al

Показатель	Основная группа $n = 71$ (%)	Группа контроля $n = 79$ (%)	$p$
Лечебный патоморфоз:			
1 степень	12 (16,9)	20 (25,3)	0,210
2 степень	30 (42,3)	32 (40,5)	0,829
3 степень	16 (22,5)	15 (19,0)	0,593
4 степень	13 (18,3)	12 (15,2)	0,606

стадии опухолевого процесса был зафиксировано у 50 (70,4 %) пациентов в основной группе и у 47 (59,5 %) пациентов в группе контроля,  $p = 0,16$ .

Результаты нашего исследования показали, что пролонгированный курс НХЛТ в режиме гипофракционирования статистически достоверно не уступает таковому в режиме классического фракционирования в отношении токсичности и непосредственных онкологических результатов.

**Заключение**

В исследовании проведён ретроспективный анализ непосредственных результатов и токсичности НХЛТ 150 больных местнораспространённым раком прямой кишки. Анализ данных 71 пациента, лучевая терапия которым проводилась в режиме гипофракционирования, и 79 пациентов, лучевая терапия которым



Рис. 4. Степени регрессии опухоли при патогистологическом исследовании в зависимости от того, принималась (а) или не принималась (б) консолидирующая химиотерапия в основной группе,  $n = 71$   
 Fig. 4. The degree of tumor regression in pathohistological study, depending on whether (a) consolidating chemotherapy was taken or not (b) in the main group,  $n = 71$



Рис. 5. Степени регрессии опухоли при патогистологическом исследовании в зависимости от того, принималась (а) или не принималась (б) консолидирующая химиотерапия в группе контроля,  $n = 79$   
 Fig. 5. The degree of tumor regression in pathohistological study, depending on whether (a) consolidating chemotherapy was taken or not (b) in the control group,  $n = 79$

была выполнена в классическом режиме фракционирования дозы, не показал значимых различий в показателях гематологической и местной токсичности, а также локальной эффективности, которая была определена по шкале оценки регрессии опухоли TRG на основании данных МРТ-исследований и в соответствии с классификацией морфологической оценки опухолевого ответа по Dworak et al. на полученном послеоперационном материале.

Таким образом, режим гипофракционирования может рассматриваться как альтернативный и не уступающий стандартному режиму фракционирования дозы радиотерапии в пролонгированном курсе НХЛТ больных МРППК. Учитывая длительные очереди на лучевую терапию, сокращение продолжительности курса лучевой терапии при гипофракционном варианте радиотерапии по сравнению со стандартным более чем на 2 недели позволит значительно снизить нагрузку на радиотерапевтические отделения.

## Immediate Results of a Prolonged Course of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: a Comparison of Classical and Hypofractional Regimes

A.S. Abdujapparov, S.I. Tkachev, V.A. Aliev, D.S. Romanov, A.V. Nazarenko, Yu.A. Barsukov, T.N. Borisova, V.V. Glebovskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, md.abror@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To compare the effectiveness of the hypofractional and classical modes of radiation therapy in a neoadjuvant prolonged course of chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (LARC).

**Material and methods:** This work is based on a retrospective analysis of the database of patients with LARC, who from 2013 to 2017 underwent a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy with subsequent surgical intervention. Patients were divided into two groups: the first (main) group, 71 patients with LARC, who, as part of the neoadjuvant treatment, underwent a course of chemoradiotherapy (CRT) in the hypofractionation mode (4 Gy, 3 fractions per week, 32 Gy to regional lymph nodes pelvis and up to 40 Gy to the primary tumor) in combination with chemotherapy with capecitabine 1650 mg/m<sup>2</sup> in two doses daily on weekdays. The second group (control group) included 79 patients with LARC, who underwent CRT in the classical fractionation regimen (2 Gy, 5 fractions per week, 44 Gy to regional pelvic lymph nodes and up to 50–58 Gy to the primary tumor) in combination with capecitabine chemotherapy 1650 mg/m<sup>2</sup> in two doses on the days of radiation therapy.

**Results:** The average duration of a prolonged course of CRT in the main group was 22.56 (95 % CI from 21.94 to 23.18) calendar days, in the control group — 38.84 (95 % CI from 38.12 to 39.54),  $p = 0.0001$ . Pathological response of the III degree in the main group was recorded in 23 % of cases, and of the IV degree in 18 %, in the control group these indicators were 19 % and 15 %, respectively,  $p = 0.4$ . A decrease in the stage of the tumor process was recorded in 50 (70.4 %) cases in the main group and in 47 (59.5 %) cases in the control group,  $p = 0.16$ . No statistically significant differences were observed in the incidence and severity of cases of hematological and local toxicity.

**Conclusion:** The results of our study confirm that the use of a prolonged course of neoadjuvant chemoradiotherapy in hypofractionation mode does not worsen oncological results, does not increase the frequency and severity of early and late radiation injuries, but at the same time reduces the duration of the course of treatment by two weeks. The hypofractionation regimen can be considered as an alternative and not inferior to the classical regimen in the neoadjuvant course of CRT of patients with LARC.

**Key words:** neoadjuvant chemoradiotherapy, locally advanced rectal cancer, hypofractional regimen, prolonged course

**For citation:** Abdujapparov AS, Tkachev SI, Aliev VA, Romanov DS, Nazarenko AV, Barsukov YuA, Borisova TN, Glebovskaya VV. Immediate Results of a Prolonged Course of Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: a Comparison of Classical and Hypofractional Regimes. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):34-43. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-34-43

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Москва. 2018. 250 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MCRI, 2018. 250 p. (in Russ.).]
3. MacFarlane J, Ryall R, Heald R. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457-60. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90207-W.
4. Enker W, Thaler H, Cranor M, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1995;181(4):335-46.
5. Bosset J, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23. DOI: 10.1056/NEJMoa060829.
6. Gérard J, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in t3–4 rectal cancers: results of ffcd 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4620-5. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
7. Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Mar;15(3):370-98. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0036.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative

- chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
9. Maas M, Nelemans P, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):835-44. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
  10. Stipa F, Chessin D, Shia J, Paty P, Weiser M, Temple L, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1047-53. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.053.
  11. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) compared with induction CapOx followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):859-65. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8541.
  12. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (Leitlinienprogramm Onkologie). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0 AWMF; 2018. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (date of request 03.10.2019).
  13. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Berlin JD, Berry JM, Chen YJ, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:106-20. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0007.
  14. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. *Cancer.* 2016;122:2004-11. DOI: 10.1002/cncr.29983.
  15. Kwak Y-K, Lee S-W, Kay CS, Park HH. Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in pelvic radiation therapy with moderate dose. *PLoS One.* 2017;12:e0183339. DOI: 10.1371/journal.pone.0183339.
  16. Huang C-M, Huang M-Y, Tsai H-L, Huang C-W, Ma C-J, Lin C-H, et al. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *J Radiat Res.* 2017;58:247-59. DOI: 10.1093/jrr/rrw087.
  17. Simson DK, Mitra S, Ahlawat P, Saxena U, Sharma MK, Rawat S, et al. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer — toxicities and response assessment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:519-26. DOI: 10.2147/CMAR.S142076.
  18. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16:874-901. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061.
  19. Emmertsen KJ, Laurberg S. Bowel dysfunction after treatment for rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008;47:994-1003. DOI: 10.1080/02841860802195251.
  20. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenburg EK, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:6199-206. DOI: 10.1200/JCO.2005.14.779.
  21. Dapper H, Rodríguez I, Münch S, Peeken JC, Borm K, Combs SE, et al. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer. *Radiat Oncol.* 2018;13:237. DOI: 10.1186/s13014-018-1187-7.
  22. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI. Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials. *The British Institute of Radiology.* 2014. DOI: 10.1259/bjr/86650067.
  23. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, et al. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: The surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7602-21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i24.7602.
  24. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S. Dosimetric Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) in Rectal Carcinoma Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Int J Med Phys Clin Eng & Radiat Oncol.* 2015;04:54-63. DOI: 10.4236/ijmpcero.2015.41008.
  25. Roh M, Yothers G, O'Connell M, Beart R, Pitot H, Shieldset A, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol.* 2011;29(15\_suppl):3503-3503. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.3503.
  26. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2012;13:579-88. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70116-X.
  27. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017. July 1;28(suppl 4):iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
  28. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2014;23(4):211-21. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.10.003.
  29. Liu SX, Zhou ZR, Chen LX, Yang YJ, Hu ZD, Zhang TS. Short-course Versus Long-course Preoperative Radiotherapy plus Delayed Surgery in the Treatment of Rectal Cancer: a Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(14):5755-62. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5755.
  30. Kairevičė L, Latkauskas T, Tamelis A, Petrauskas A, Paužas H, Žvirblis T, et al. Preoperative long-course chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus short-course radiotherapy without adjuvant chemotherapy both with delayed surgery for stage II-III resectable rectal cancer: 5-year survival data of a randomized controlled trial. *Medicina (Kaunas)* 2017;53(3):150-8. DOI: 10.1016/j.medic.2017.05.006.
  31. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T<sub>3</sub> rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827-33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
  32. Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, Kessels AG, Lemaire EE, van Engelsloven JM, et al. Rectal Cancer: MR Imaging in Local Staging — Is Gadolinium-Based Contrast Material Helpful? *Radiology.* 2005;234(1):179-88. DOI: 10.1148/radiol.2341031403.

**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:** 28.11.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 28.11.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

**К.Ю. Слащук, П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, С.С. Серженко, О.Д. Баранова, А.А. Трухин, Я.И. Сирота**  
**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**  
**ПРИ СОМАТОСТАТИН-РЕЦЕПТОРНОЙ СЦИНТИГРАФИИ (ОФЭКТ/КТ)**  
**С <sup>99m</sup>Tc-ТЕКТРОТИДОМ**

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: К.Ю. Слащук, slashuk911@gmail.com

**РЕФЕРАТ**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, составляющих около 0,5 % случаев от всех онкологических заболеваний. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости НЭО, что в первую очередь связано с активным развитием и совершенствованием диагностических технологий в медицине. Успешное лечение и прогноз для пациентов с НЭО во многом зависит от стадии на момент выявления заболевания. Одним из эффективных методов визуализации и стадирования НЭО является соматостатин-рецепторная сцинтиграфия (СРС) в основе которой лежит применение частичных агонистов соматостатиновых рецепторов, меченых радиоактивными изотопами. В работе представлен анализ данных 55 пациентов с НЭО различных локализаций, которым была проведена сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ, в качестве трэйсера при СРС использовался радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП), приготовленный на основе лиофилизата — тектротид (Полатом, Польша), меченый <sup>99m</sup>Tc. В результате проведенного анализа показано, что СРС с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом информативна в топической диагностике НЭО, особенно при недоступности ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-мечеными пептидами, чувствительность метода варьирует в зависимости от локализации НЭО. Необходимо продолжить исследования диагностической ценности СРС с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом для опухолей, в патогенезе которых значимую роль играют рецепторы к соматостатину.

**Ключевые слова:** соматостатин-рецепторная сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, тектротид, октреоскан, нейроэндокринные опухоли

**Для цитирования:** Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):44-9.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49

**Введение**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представлены гетерогенной группой новообразований, происходящих из энтерохромаффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы и составляющий около 0,5 % случаев от всех новообразований. Встречаются как спорадические, так и семейные варианты в рамках различных синдромов множественных эндокринных неоплазий. В последнее время отмечен рост заболеваемости НЭО. Согласно данным клинко-эпидемиологических регистров (SEER), общая частота заболеваемости составляет до 7 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2].

Классификация ВОЗ основана на гистологическом типе опухоли с учетом степени митотической активности и уровня экспрессии Ki-67 клетками опухоли, определяющих клинический прогноз пациента. В 2017 г. ВОЗ разделила высокодифференцированные (ВД) НЭО на 3 группы по уровню Ki67 (<3 G<sub>1</sub>; 3–20 G<sub>2</sub>; > 20 G<sub>3</sub>) и низкодифференцированные (НД) нейроэндокринные карциномы G<sub>3</sub> (НЭК, крупно- и мелкоклеточного типа). Некоторые авторы предлагают так же подразделить группу G3 на ВД НЭО с Ki67 20–55 %; ВД НЭК 20–55 % и НД НЭК >55 %, ввиду совершенно разного прогноза заболевания и предпочтительных схем терапии в этих группах пациентов [3–5].

Часто эти опухоли могут быть выявлены случайно при выполнении рутинных диагностических исследований, так как протекают бессимптомно. Однако в ряде случаев НЭО гормонально активны и их можно заподозрить симптоматически, распознав характер-

ную клиническую картину, вызванную гиперсекрецией определенных гормонов или биологически-активных веществ. У части пациентов, в особенности при НЭО ЖКТ, развивается карциноидный синдром, проявляющийся секреторной диареей, приливами и нередко осложняющийся кардиомиопатией.

В первую линию диагностического поиска обычно входят такие методы диагностики, как УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопия, реже ангиография с селективным забором крови. В свою очередь, присутствие пептидных рецепторов и/или наличие механизмов поглощения нейроаминов клеточной мембраной этих опухолей позволяет использовать специфические РФЛП для диагностики и, в перспективе, терапии (принцип тераностики) [6].

Соматостатин-рецепторная сцинтиграфия (СРС) с агонистом рецепторов к соматостатину –пентетреотидом, меченым <sup>111</sup>In, более известным как октреоскан, для диагностики и стадирования НЭО применяется в мире с 1993 г. Однако с недавнего времени лиофилизат октреотида для приготовления РФЛП не производится в РФ. Кроме того, <sup>111</sup>In уступает <sup>99m</sup>Tc в качестве визуализации при сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ; помимо этого, <sup>99m</sup>Tc является генераторным изотопом, а не реакторным, как <sup>111</sup>In. Таким образом, внедрение <sup>99m</sup>Tc-тектротида в широкую практику позволит повысить доступность и качество визуализации НЭО.

<sup>99m</sup>Tc-NYNIC-Tyr3-октреотид (или <sup>99m</sup>Tc-тектротид) — РФЛП для визуализации образований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов (в основном 2 подтипа, в меньшей степени 3 и 5 подтипов).

По данным литературы, чувствительность составляет 87 %, специфичность — 86 %, положительная прогностическая ценность (PPV) — 95 %, отрицательная прогностическая ценность (NPV) — 67 % и точность — 87 % [7].

Препарат зарегистрирован в РФ в 2019 г. В показаниях к применению можно найти следующие заболевания: гастроэнтеропанкреатические опухоли; феохромоцитома, параганглиомы, нейробластомы, ганглионейромы; медулярный рак щитовидной железы; аденомы гипофиза; также потенциально он может быть использован для визуализации многих других опухолей, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы с разной интенсивностью (рак молочной железы, предстательной железы, яичников, меланома, лимфомы, немелкоклеточный рак легких, саркомы, дифференцированный рак щитовидной железы, некоторые опухоли головного мозга) [8–14].

### Материал и методы

Нами были выполнены исследования 55 пациентов (19 мужчин, 36 женщин в возрасте от 18 до 73 лет; средний возраст 43,1 лет) с НЭО различных локализаций, у большинства пациентов исследование проводилось с целью первичной диагностики и стадирования, у части пациентов — повторная диагностика/контроль после ранее проведенного лечения.

СРС проводили в среднем через 4 часа после в/в введения 500–900 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротрида, пациентам выполнялась сцинтиграфия всего тела, вместе с низкодозной ОФЭКТ/КТ зоны интереса.

Исследования выполнены на томографе ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR) в режиме все тело (whole body). Запись данных проводилась на матрицу 1024×256 при ширине окна дискриминатора 20 % в пике полного поглощения 141,0 кэВ. Обработка результатов планарной сцинтиграфии осуществлялась стандартными приемами: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса.

ОФЭКТ/КТ выполняется с использованием коллиматоров LEHR, с шагом ротации 6° на полные 360°, экспозиция на одну проекцию в 25 с, общее время экспозиции равно 25 мин. Размер матрицы — 128×128. Сбор данных производится с применением опции определения контуров тела (Body Contour). Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и корональных томографических срезов производилась с использованием итерационного алгоритма и встроенных средств рабочей станции Xeleris version 4.0.

На первом этапе для оценки накопления и распределения РФЛП выполнялась планарная сцинтиграфия в режиме «все тело». Затем с целью анатомической визуализации очагов патологического накопления радиофармпрепарата выполнялась ОФЭКТ/КТ одной или более зон интереса.

В табл. 1 представлены результаты СРС и ОФЭКТ/КТ 55 пациентов с НЭО различной локализации.

Таблица 1

### Результаты визуализации НЭО Results of NET visualization

Локализация НЭО (n = 55)	Выявлена локализация/ число пациентов (%)
НЭО ЖКТ (Foregut) (54,6 %)	17 / 30 (57)
поджелудочная железа	12 / 20 (60)
тонкая кишка	3 / 6 (50)
желудок	2 / 4 (50)
АКТГ-эктопический синдром (21,8 %)	5 / 12 (42)
Хромаффинные опухоли (феохромоцитома и параганглиома) (12,7 %)	4 / 7 (57)
Медулярный рак щитовидной железы (5,5 %)	1 / 3 (30)
Радиоодрезистентный дифференцированный рак щитовидной железы (1,8 %)	1 / 1
Гипофиз (3,6 %)	0 / 2

#### Поджелудочная железа (12/20, 60 %)

При исследованиях объемные образования выявлены у 12 пациентов (5 в головке; 5 в хвосте; 1 в головке и в теле; 1 в теле и в хвосте поджелудочной железы); из них 4 пациента с верифицированным синдромом множественной эндокринной неоплазии (рис. 1). В трех случаях накопление РФЛП было расценено как сомнительное; еще в 5 не было выявлено очаговых образований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов (3 пациента имели гиперинсулинизм и/или гипогликемические состояния).

#### Тонкая кишка (3/6, 50 %)

Выявлено 1 образование в 12-перстной кишке, 1 в аппендиксе (рис. 2). У 1 пациента с карциноидным синдромом диагностировано множественное билобарное поражение печени, без выявленного первичного очага. Не выявлены образования у 3 пациентов с карциноидным синдромом без визуализируемых образований по данным других методов исследования (КТ/МРТ/эндоскопия).

#### Желудок (2/4, 50 %)

Выявлено 1 множественное поражение тела желудка и 1 образование в кардии (желудок наполнялся водой непосредственно перед исследованием) (рис. 3). У 2 пациентов не выявлено образований, накапливающих РФЛП при лабораторно повышенном гастрине и/или хромогранине А.

#### АКТГ-эктопический синдром (5/12, 42 %)

Из 12 пациентов с верифицированным гиперкортицизмом, с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ), выявлена локализация у 5 (2 — тимус; 3 — в легких, при этом у 2 — с метастатическим поражением лимфатических узлов) (рис. 4). В 7 случаях НЭО не были выявлены (у 2 пациентов по данным ОФЭКТ/КТ выявлены образования в легком 6 и 8 мм без накопления РФЛП, они были прооперированы — позднее гистологически подтвержден диагноз НЭО легкого).

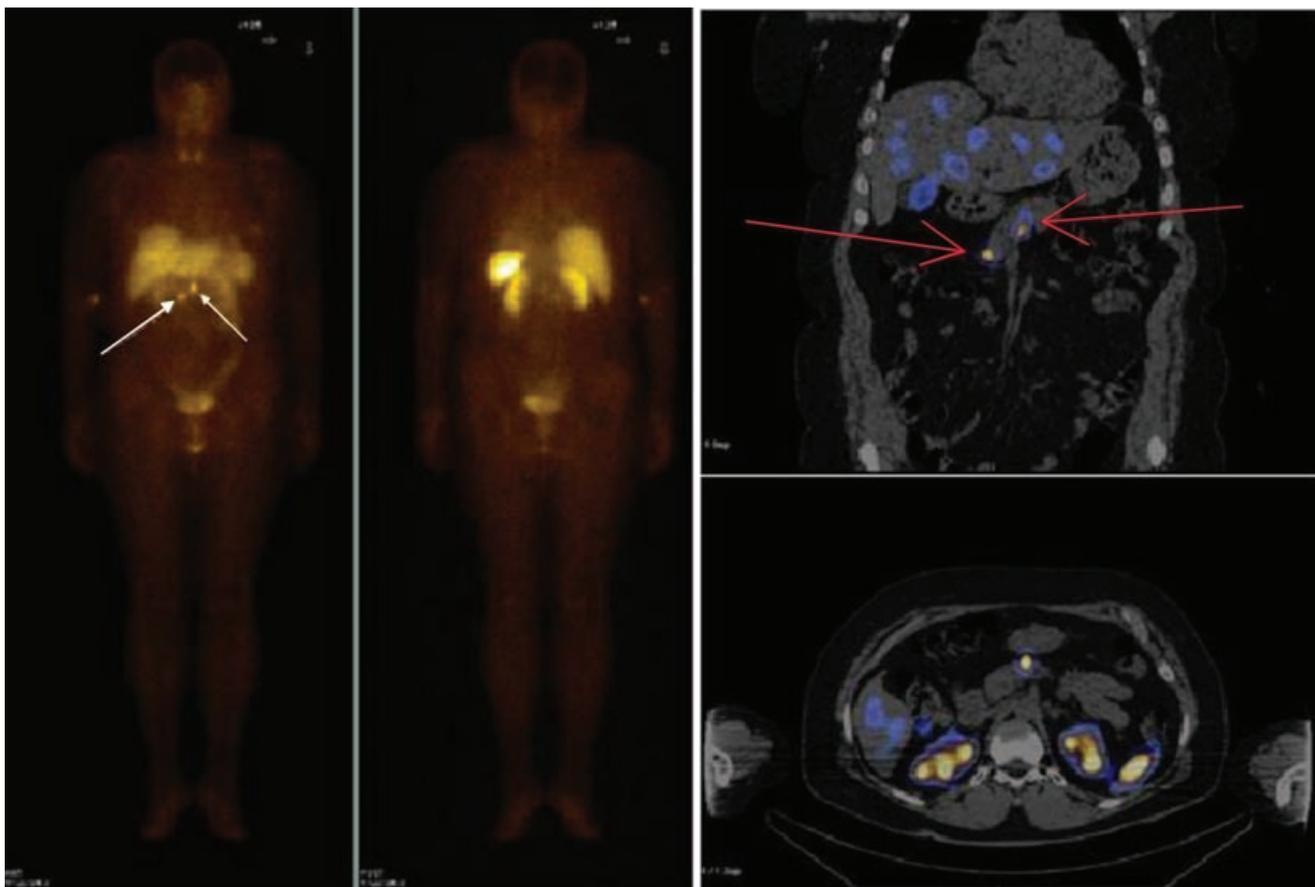


Рис. 1. Две НЭО поджелудочной железы (сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ)  
 Fig. 1. Two NET of the pancreas (scintigraphy and SPECT/CT)

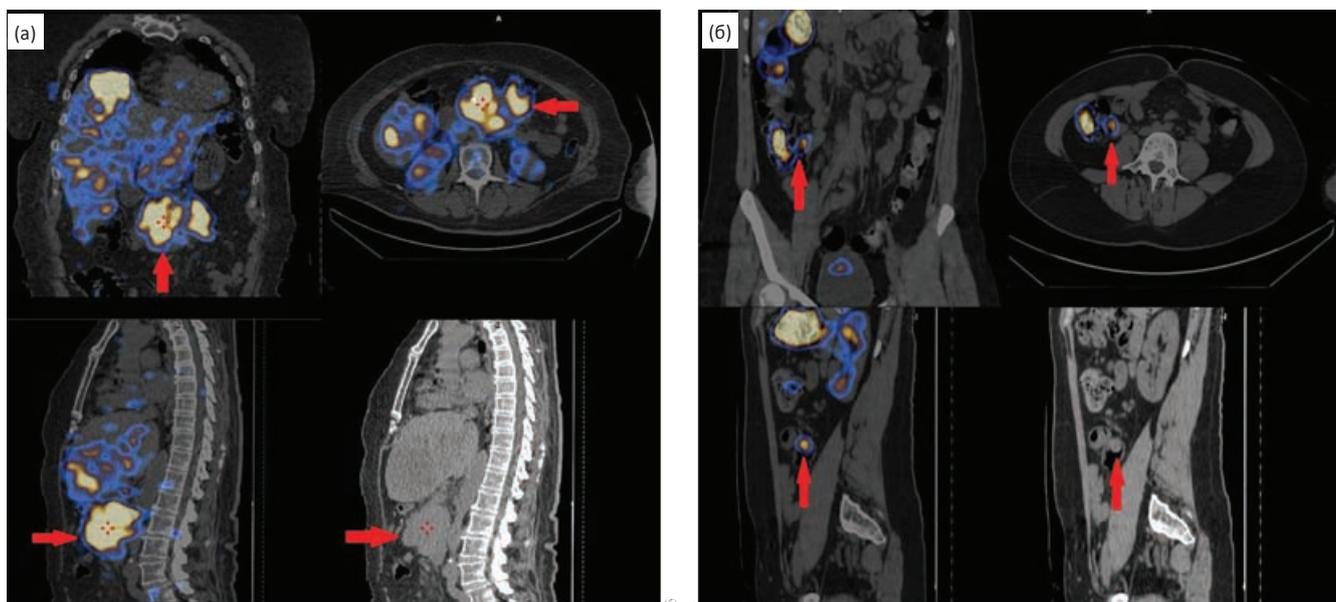


Рис. 2. (а) — НЭО тонкой кишки (конгломерат опухоли и метастатических лимфатических узлов);  
 (б) — НЭО аппендикса (ОФЭКТ/КТ)  
 Fig. 2. (a) — NET of the small intestine (a conglomerate of tumors and metastatic lymph nodes);  
 (b) — NET of the appendix (SPECT/CT)

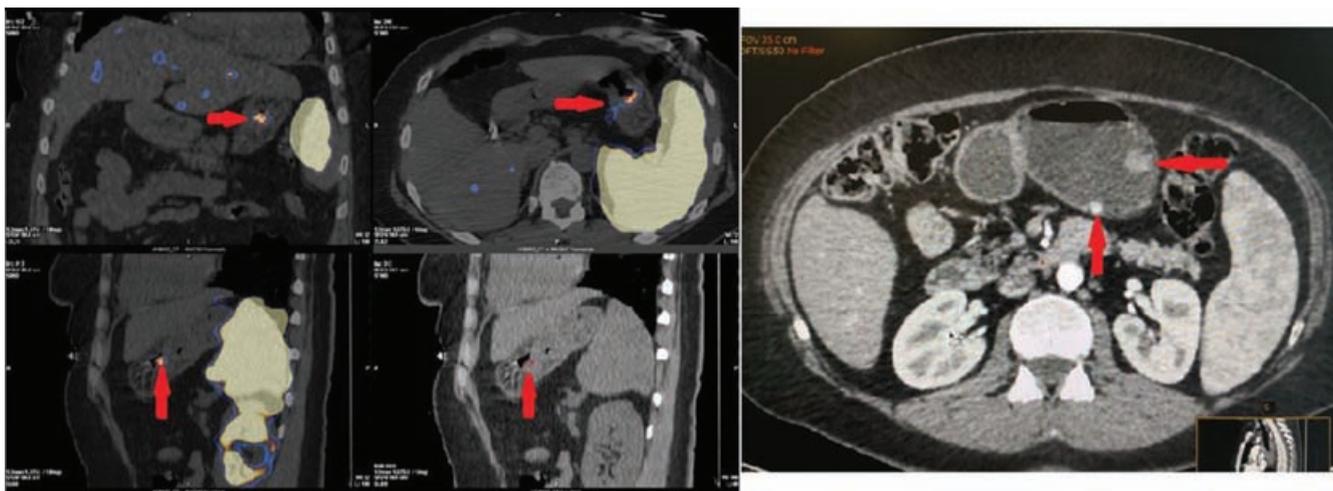


Рис. 3. Множественные НЭО желудка (ОФЭКТ/КТ)  
Fig. 3. Multiple NET of the stomach (SPECT/CT)

**Медуллярный рак щитовидной железы (1/3, 30 %)**

Из 3 пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, после проведенного ранее хирургического лечения, с повышенным уровнем кальцитонина (>150 пг/мл) у 1 было диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, при этом выявлено множественное очаговое поражение печени без накопления РФЛП; 2 пациента без очагов патологического накопления РФЛП; (в последующем все были диагностированы при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-DOFA).

**Радиоодрезистентный дифференцированный рак щитовидной железы (1, 100 %)**

Один пациент с резистентным к радиоiodтерапии дифференцированным (папиллярным) раком щитовидной железы — выявлена гиперфиксация РФЛП в

1 лимфатическом узле средостения, при этом множественные очаговые образования в легких без накопления РФЛП. Пациент динамически наблюдается, без прогрессирования согласно критериям RECIST.

**Хромаффинные опухоли (4/7, 57 %)**

Из 7 пациентов выявлены образования у 4 (1 — феохромоцитома; 2 — злокачественные феохромоцитомы после первичного хирургического лечения, местный рецидив и отдаленные метастазы в легкие и кости, 1 — злокачественная парагангилома с местным рецидивом заболевания) (рис. 5). В 3 случаях нет накопления РФЛП при лабораторно повышенных катехоламинах в суточной моче; в 1 случае визуализировались анатомические образования без накопления РФЛП.

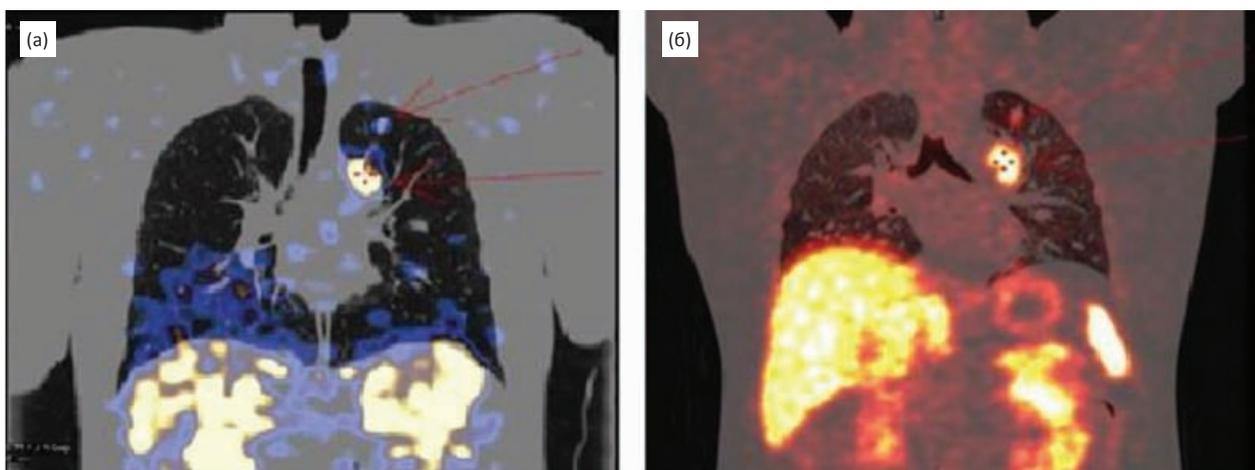


Рис. 4. НЭО легкого с метастазом в лимфатический узел, (а) — ОФЭКТ/КТ с <sup>99m</sup>Tc-тектротидом; (б) — ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-DOFA-TATE; рецидив после первичного хирургического лечения  
Fig. 4. Lung NET with lymph node metastasis, (a) — SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-tectrotide; (б) — PET/CT with <sup>68</sup>Ga-DOFA-TATE; relapse after primary surgical treatment

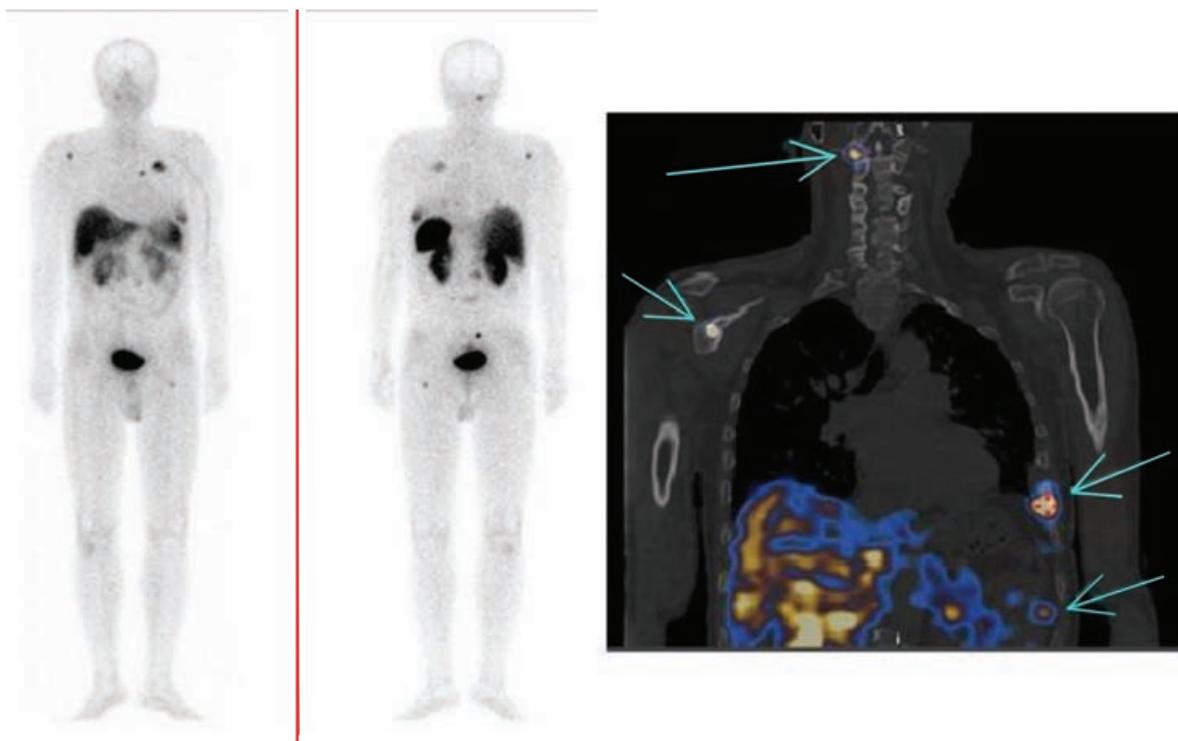


Рис. 5. Злокачественная феохромоцитома, рецидив после хирургического лечения, множественное метастатическое поражение костей скелета и легких (СРС и ОФЭКТ/КТ)

Fig. 5. Malignant pheochromocytoma, relapse after surgical treatment, multiple metastatic lesions of the bones of the skeleton and lungs (SRS and SPECT/CT)

#### Гипофиз (0/2, 0 %)

При исследовании гипофиза не было выявлено патологического повышенного накопления РФЛП, хотя анатомически макроаденомы в обоих случаях были визуализируемы. Нельзя было отличить от физиологического накопления РФЛП в хиазмально-селлярной области у других пациентов без патологии гипофиза.

#### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что ОФЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом является информативным методом топической диагностики НЭО различных локализаций, позволяя оценивать распространенность процесса и визуализировать рецепторный статус патологических очагов.

Положительные результаты пептид-рецепторной радионуклидной диагностики методом ОФЭКТ/КТ открывают возможности для радиотаргетной терапии и применения технологий интраоперационной гамманавигации у этой категории пациентов.

СРС имеет ограничения, связанные с порогом разрешающей способности метода в 8–10 мм; кроме того, она может быть малоинформативна при оценке образований в печени ввиду физиологического рас-

пределения (при выведении) РФЛП. При этом НЭО размерами более 1 см визуализируются при ОФЭКТ/КТ с той же специфичностью, что и при ПЭТ/КТ.

При феохромоцитомах/параганглиомах, в дополнение к  $^{123}\text{I}$ -MIBG, СРС может дать дополнительную информацию (выявить большее количество патологических очагов) и определить показания к соответствующей радиотаргетной терапии.

#### Заключение

В данной клинической выборке из 55 пациентов с НЭО различной локализации метод был информативен в 17 из 30 (57 %) наблюдений НЭО с локализацией в ЖКТ, в 5 из 12 (42 %) случаев при АКТГ-эктопическом синдроме, в 30 % — при медуллярном раке щитовидной железы, в единственном случае радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы и ни в одном из двух наблюдений при опухолях гипофиза.

Необходимо продолжить исследования диагностической ценности СРС и ОФЭКТ/КТ при НЭО, в том числе в сочетании с другими методами молекулярной визуализации, а также влияния различных факторов на информативность метода.

## Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd

K.Yu. Slashchuk, P.O. Rumyantsev, M.V. Degtyarev, S.S. Serzhenko, O.D. Baranova, A.A. Trukhin, Ya.I. Sirota

National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russia, slashuk911@gmail.com

### ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of neoplasms constituting about 0.5 % of all cancer cases. In recent years, there has been a significant increase in the incidence of NETs, which is primarily due to the active development and improvement of medical imaging technologies. Successful treatment and prognosis for patients with NETs strongly depend on the stage of the disease. One of the effective methods of visualization and staging NETs in nuclear medicine is somatostatin receptor scintigraphy (SRS), which is based on the use of partial somatostatin receptor agonists labeled with radioactive isotopes. The article presents an analysis of 55 patients with NETs of various localizations who underwent scintigraphy and SPECT/CT. Radiopharmaceutical was used as a tracer for SRS. It was prepared on the basis of a lyophilisate developed by Polatom (Poland) — Tektrotyd, labeled with <sup>99m</sup>Tc. According to the results of the study SRS with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd is informative in the topical diagnosis of NETs, especially when PET/CT scan with <sup>68</sup>Ga-labeled peptides is not available. Sensitivity varies depending on the NET localization. It is necessary to continue researches on the diagnostic value of SRS with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd for tumors, in the pathogenesis of which somatostatin receptors play a significant role.

**Key words:** somatostatin-receptor scintigraphy, SPECT/CT, tektrotyd, octreoscan, neuroendocrine tumors

**For citation:** Slashchuk KYu, Rumyantsev PO, Degtyarev MV, Serzhenko SS, Baranova OD, Trukhin AA, Sirota YaI. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):44-9. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7. DOI: 10.1159/000080731.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
3. Williams E. The Classification of Carcinoid Tumours. *Lancet*. 1963;281(7275):238-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6.
4. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, editors. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC; 2010. p. S13-S14.
5. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1192-202. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000662.
6. Баранова ОД, Румянцев ПО, Слэшук КЮ, Петров ЛО. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Эндокринная хирургия. 2017;11(4):178-90. DOI: 10.14341/serg9572 [Baranova OD, Rumyantsev PO, Slashchuk KY, Petrov LO. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surgery*. 2017;11(4):178-90. (in Russ.)].
7. Kunikowska J, Lewington V, Krolicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients with Neuroendocrine Tumors: The Impact of <sup>99m</sup>Tc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin Nucl Med*. 2017;42(12):905-11. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001877.
8. Czepczyński R, Parisella MG, Kosowicz J, Mikołajczak R, Ziemnicka K, Gryczyńska M, Signore A. Somatostatin receptor scintigraphy using <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med and Mol Imaging*. 2007;34(10):1635-45. DOI: 10.1007/s00259-007-0479-1.
9. Sergieva S, Robev B, Dimcheva M, Fakirova A, Hristoskova R. Clinical application of SPECT-CT with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd in bronchial and thymic neuroendocrine tumors (NETs). *Nucl Med Review*. 2016;19(2):81-7. DOI: 10.5603/NMR.2016.0017.
10. Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vljaković M, Obradović V. Evaluation of neuroendocrine tumors with <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Review*. 2016;19(2):99-103. DOI: 10.5603/NMR.2016.0020.
11. Garai I, Barna S, Nagy G, & Forgács A. Limitations and pitfalls of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/ HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Review*. 2016;19(2):93-8. DOI: 10.5603/NMR.2016.0019.
12. Al-Chalabi H, Cook A, Ellis C, Patel CN, Scarsbrook AF. Feasibility of a streamlined imaging protocol in technetium-<sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd somatostatin receptor SPECT/CT. *Clinical Radiology*. 2018;73(6):527-34. DOI: 10.1016/j.crad.2017.12.019.
13. Briganti V, Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi, L. (2019). Gamma emitters in pancreatic endocrine tumors imaging in the PET era: is there a clinical space for <sup>99m</sup>Tc-peptides? *Current Radiopharmaceuticals*. DOI: 10.2174/1874471012666190301122524.
14. Boutsikou E, Porpodis K, Chatzipavlidou V, Hardavella G, Gerasimou G, Domvri K, Zarogoulidis K. Predictive Value of <sup>99m</sup>Tc-hynic-toc Scintigraphy in Lung Neuroendocrine Tumor Diagnosis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2019;18:1-18. DOI: 10.1177/1533033819842586.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

**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:** 18.12.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 18.12.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

В.П. Пантелькин, В.Е. Журавлева, А.Г. Цовьянов

## РАЗРАБОТКА МЕТОДА ХИМИЧЕСКОЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ НИЖНЕГО ПРЕДЕЛА ОЦЕНКИ ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ МЕТОДОМ СПЕКТРОМЕТРИИ ЭЛЕКТРОННОГО ПАРАМАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

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

Контактное лицо: А.Г. Цовьянов, atsovyan@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Разработка метода химической пробоподготовки для снижения нижнего предела оценки поглощенной дозы методом ЭПР-спектromетрии.

**Материал и методы:** Для проведения работ по изучению влияния химической обработки образцов костного материала в органических растворителях на их ЭПР-спектры было подготовлено необходимое число образцов костей. Они были подвергнуты первичной обработке для отделения костей от остатков мягкой биологической ткани, затем была выделена плотная кость и проведено ее обезжиривание. Далее была проведена серия параллельных опытов по дополнительной химической обработке костных материалов в растворах трех органических восстановителей (гидразин гидрат, диэтилентриамин и этилендиамин) для уменьшения величины нативного сигнала при проведении работ по реконструкции поглощенных доз методом ЭПР-спектromетрии. Запись спектров ЭПР производилась на спектрометре ELEXSYS E500 фирмы Bruker, снабженном высокоскоростным цилиндрическим резонатором SHQE. Облучение образцов проводилось на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1.

**Результаты:** Для уменьшения нижнего предела измерения поглощенной дозы и повышения надежности получаемых оценок значений поглощенной дозы с помощью метода ЭПР требуется уменьшить нативную составляющую ЭПР сигнала, не затрагивая, по возможности, радиационную составляющую сигнала ЭПР. Для достижения такого эффекта была предложена химическая обработка образцов костного материала в растворах аминов, которые воздействуют на коллагеновые соединения, присутствующие в костях и ответственные за появление нативного сигнала в спектре ЭПР. После химической обработки образцов костного материала при 30 °С в течение 30 мин в растворе разных аминов произошло существенное уменьшение амплитуды нативного сигнала, которое составило: 4 для гидразин гидрата, 3,3 для диэтилентриамин и 2,1 для этилендиамина. Для образцов костного материала, которые подвергались предложенной химической обработке в гидразин гидрате, удается уверенно определить амплитуду радиационного сигнала со значением 2–3 Гр против минимальных значений доз 6–8 Гр для образцов костного материала, которые не подвергались химической обработке.

**Выводы:** Было установлено, что при проведении химической обработки происходит существенное уменьшение нативного сигнала в спектре ЭПР костных материалов, уменьшение же радиационного сигнала при этом незначительно. Сравнение результатов обработки костных материалов в трех органических восстановителях показало, что лучшие результаты дает применение гидразин гидрата при температуре 30 °С в течение 30 мин.

**Ключевые слова:** *электронный парамагнитный резонанс, радиационный сигнал, нативный сигнал, поглощенная доза, кость, химическая обработка*

**Для цитирования:** Пантелькин В.П., Журавлева В.Е., Цовьянов А.Г. Разработка метода химической пробоподготовки для снижения нижнего предела оценки поглощенной дозы методом спектromетрии электронного парамагнитного резонанса. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):50–6.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-50-56

### Введение

При работе с закрытыми радиоактивными источниками, рентгеновскими установками существует потенциальная возможность радиационной аварии, которая может привести к локальному облучению персонала с большими значениями поглощенной дозы.

Сведения о количественных и качественных характеристиках локального аварийного облучения во многих случаях получают с помощью общепринятой системы индивидуального дозиметрического контроля, основанного на использовании аварийных дозиметров. Эти дозиметры в настоящее время обеспечивают получение необходимой информации в точке их ношения, но не позволяют определить дозы на конечности без знания обстоятельств произошедшего локального аварийного облучения рук.

Кроме того, встречаются случаи несанкционированного облучения, связанные со случайным попаданием промышленных источников излучения к лицам из населения. В этом случае дозиметры отсутствуют.

В большинстве случаев несанкционированного облучения наиболее облученными оказываются руки пострадавшего. Поэтому вопрос о ретроспективной оценке поглощенной дозы в руках человека при их аварийном облучении в полях ионизирующего излучения с целью прояснения картины облучения для корректировки лечения пострадавшего является весьма актуальным.

Местные лучевые поражения (МЛП) человека и МЛП рук в частности были описаны в литературе [1–6], где приводится клиническая картина, освещены клинические стадии развития и степени тяжести острых МЛП. Также там описаны диагностика и прогноз тяжести МЛП, приведены принципы лечения МЛП.

При отсутствии аварийных дозиметров, измеряющих дозу ионизирующего излучения, дозовые нагрузки на конечности определять затруднительно. Единственным физическим методом, позволяющим ретроспективно осуществить оценку поглощенной дозы, является метод электронного парамагнит-

ного резонанса (ЭПР). Явление электронного парамагнитного резонанса заключается в резонансном поглощении электромагнитного излучения в диапазоне радиочастот веществами, помещенными в постоянное магнитное поле, и обусловлено квантовыми переходами между энергетическими подуровнями, связанными с наличием магнитного момента у электронных систем. В биологии ЭПР применяют при исследовании радикалов, возникших в результате повреждающего воздействия ионизирующего излучения на биологические объекты [7].

ЭПР-спектрометрия широко применяется для оценки поглощенной дозы с использованием эмали зуба и костей, начиная с последней четверти двадцатого столетия [8]. Применение метода ЭПР-спектрометрии для оценки поглощенной костью дозы в случаях острых МЛП описано, например, в работах [9, 10].

По сравнению с эмалью зуба интенсивность радиационного сигнала ЭПР от кости, при равном радиационном воздействии примерно на порядок меньше. Это связано с различием в строении и в разном химическом составе кости и эмали зуба.

Как для случая эмали зуба, так и для случая кости, в их спектрах ЭПР исходно присутствует так называемый нативный сигнал, который не связан с их облучением [11].

Нативный сигнал связан с наличием органических веществ как в эмали зуба, так и в кости.

При оценке значений поглощенной дозы с использованием метода ЭПР возникают трудности при интерпретации получаемых спектров ЭПР для химически необработанных образцов костей в области значений поглощенной дозы ниже 8–10 Гр. Радиационная составляющая спектра в области его максимума перекрывается нативной составляющей, поэтому при малых значениях поглощенной дозы значение максимума радиационного сигнала трудно определить. Положение усугубляется тем, что при использовании стандартного прямоугольного ре-

зонатора радиационный сигнал при значениях поглощенной дозы ниже 8–10 Гр очень слабый и плохо виден на фоне шумов. При применении современного высокочувствительного цилиндрического резонатора с повышенным значением добротности и улучшенным отношением сигнал/шум радиационный сигнал становится различим при меньших значениях поглощенных доз. Примеры спектров ЭПР образцов костей для поглощенной дозы 10 Гр приведены на рис. 1, 2.

Для того чтобы уменьшить нижний предел измерения поглощенной дозы и повысить надежность получаемых оценок значений поглощенной дозы, требуется каким-то образом уменьшить нативный сигнал, не затрагивая, по возможности, радиационный сигнал.

Одним из способов устранения нативного сигнала из общего ЭПР-спектра является метод вычитания моделированного нативного сигнала из общего спектра. В результате такой математической операции получается радиационный сигнал, при этом, однако, результат сильно зависит от точности подгонки моделированного нативного сигнала к общему спектру, особенно при малом уровне радиационного сигнала.

Существует и другой подход, связанный с ослаблением нативного сигнала путем удаления части органической составляющей кости, которая ответственна за появление нативного сигнала.

Этот подход связан с проведением химической обработки образцов кости такими химическими растворителями, которые приведут к разрушению структур, отвечающих за появление нативного сигнала.

В состав живой кости взрослого человека входит: воды — 50 %, жира — 16 %, оссеина (коллагеновых волокон) — 12 %, неорганических веществ — 22 %. Неорганические вещества представлены различными солями, больше всего содержится фосфата кальция — 60 %, карбоната кальция — 5 %, сульфата магния — 1,4 %.

Отсюда следует, что значительную долю в составе кости, в отличие от эмали зуба, занимают органиче-

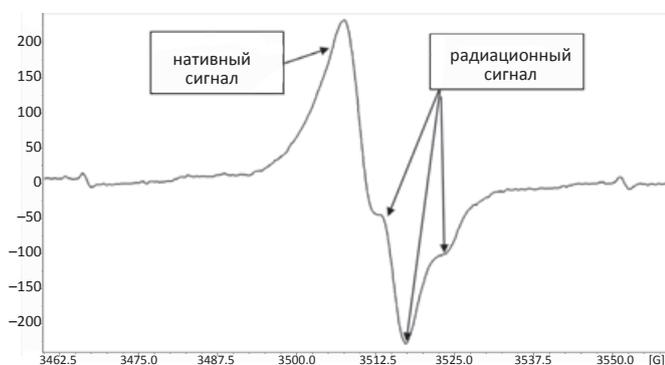


Рис. 1. ЭПР-спектр облученного образца кости, который не подвергался химической обработке, поглощенная доза 10 Гр  
Fig. 1. EPR-spectrum of an irradiated bone sample that was not subjected to chemical treatment, absorbed dose of 10 Gy

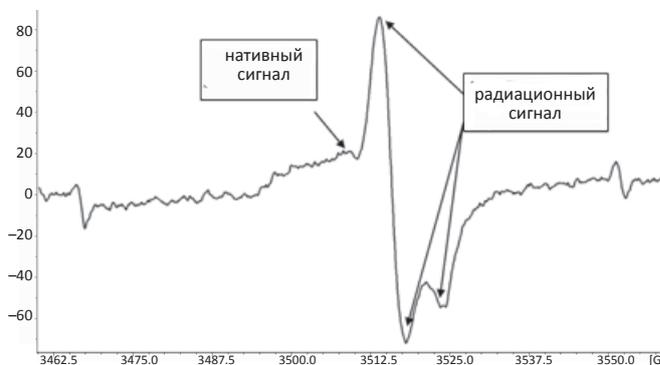


Рис. 2. ЭПР-спектр облученного образца кости, подвергнутого химической обработке в гидразин гидрате, поглощенная доза 10 Гр  
Fig. 2. EPR-spectrum of irradiated bone sample subjected to chemical treatment in hydrazine hydrate, absorbed dose of 10 Gy

ские вещества. Белковых соединений в составе кости 16–21 %, большая часть из них — это оссеин (коллагеновые соединения).

Из литературы известно, что ответственными за появление нативного сигнала являются именно коллагеновые соединения. Поэтому возникает вопрос об уменьшении нативного сигнала путем химического воздействия на коллагеновые соединения с целью их разрушения. Именно такой подход был предложен для уменьшения нативного сигнала в эмали зуба в работе [12]. Целью данной работы являлась разработка метода химической пробоподготовки для снижения нижнего предела оценки поглощенной дозы методом ЭПР-спектрометрии.

### Материал и методы

Для проведения работ по изучению влияния химической обработки образцов костного материала в органических растворителях на их ЭПР-спектры было подготовлено необходимое число образцов костей.

Эти образцы были подвергнуты первичной обработке для отделения костей от остатков мягкой биологической ткани, затем была выделена плотная кость, которая отделялась от трабекулярной кости. Далее проводилось обезжиривание образцов и их последующее измельчение. Навески образцов для проведения опытов составили около 100 мг каждая.

Первый ряд опытов был направлен на выяснение вопроса о степени ослабления нативного сигнала в результате обработки образцов костного материала в растворах органических восстановителей. Это химическое воздействие также сопровождалось физическим воздействием на процесс путем помещения образцов в ультразвуковую ванну для усиления диффузионных процессов. Обработка проводилась с использованием трех органических восстановителей: гидразин гидрата, диэтилентриамин и этилендиамина.

После химической обработки образцов костного материала указанными выше соединениями в течение 30 мин при температуре 30 °С, и последующей промывки образцов в дистиллированной воде и сушки образцов были измерены исходные ЭПР-спектры этих образцов. В дальнейшем была проведена серия опытов по изучению влияния химической обработки в органических восстановителях облученных образцов костного материала на радиационную составляющую ЭПР-сигнала. Особый интерес представляли результаты воздействия на образцы излучением с дозами в диапазоне от 0 до 10 Гр.

Облучение образцов проводилось на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1. Напряжение на аноде составляло 210 кВ, ток 5 мА, установка снабжена алюминиевым фильтром толщиной 1,5 мм.

Три образца костного материала до проведения облучений были предварительно подвергнуты химической обработке в растворах трех разных восстано-



Рис. 3. Общий вид спектрометра ЭПР ELEXSYS E500 фирмы Bruker, применявшегося для проведения исследований  
Fig. 3. General view of the Bruker ELEXSYS E500 EPR spectrometer used for research

вителей, три оставшихся образца такой обработке не подвергались.

Запись спектров ЭПР производилась на спектрометре ELEXSYS E500 фирмы Bruker, снабженном высокочастотным цилиндрическим резонатором SHQE (рис. 3).

Для записи спектров ЭПР были выбран следующий оптимальный режим: мощность СВЧ генератора 10 мВт, амплитуда модуляции 3 Гс, развертка 100 Гс, число проходов 50.

После математической обработки спектров ЭПР были получены зависимости амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  в диапазоне 0–50 Гр для трех образцов костного материала, предварительно подвергнутых химической обработке в гидразин гидрате, диэтилентриамине и этилендиамина при температуре 30 °С в течение 30 мин. В диапазоне 2–10 Гр облучение проводилось с шагом в 2 Гр, в диапазоне 10–50 Гр облучение проводилось с шагом в 10 Гр. Эти зависимости амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы приведены на рис. 4, 6, 8.

Три оставшихся образца, которые первоначально химической обработке не подвергались, облучались в диапазоне 2–10 Гр с шагом в 2 Гр. После достижения значения поглощенной дозы в 10 Гр образцы были подвергнуты химической обработке в гидразин гидрате, диэтилентриамине и этилендиамина при температуре 30 °С соответственно. Затем их облучение было продолжено с шагом в 10 Гр до достижения значения поглощенной дозы в 50 Гр.

Также были получены зависимости амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы в диапазоне 0–50 Гр для тех образцов костного материала, которые были подвергнуты химической обработке после достижения значения поглощенной дозы в 10 Гр. Эти зависимости амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  приведены на рис. 5, 7, 9.

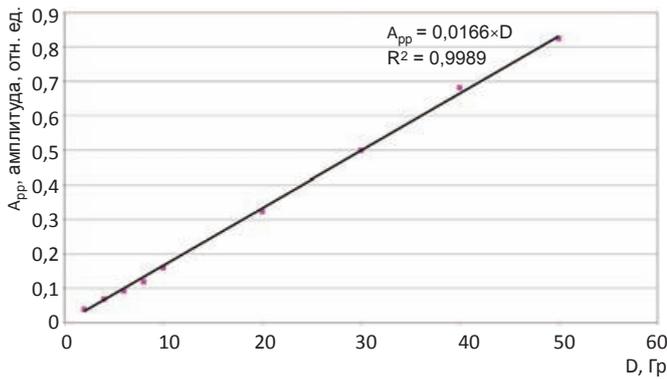


Рис. 4. Зависимость амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  для образца кости, предварительно подвергнутого химической обработке в гидразин гидрате при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин

Fig. 4. Dependence of the amplitude of the EPR radiation signal on the absorbed dose  $D$  for a bone sample pre-chemically treated in hydrazine hydrate at  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min

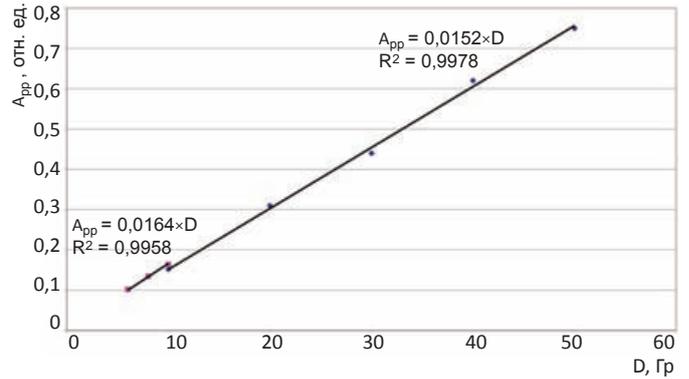


Рис. 5. Зависимость амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  для образца кости, который, после достижения значения поглощенной дозы 10 Гр, был подвергнут химической обработке в гидразин гидрате при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин

Fig. 5. The dependence of the amplitude of the EPR radiation signal on the absorbed dose  $D$  for a bone sample that, after reaching the value of the absorbed dose of 10 Gy, was subjected to chemical treatment in hydrazine hydrate at  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min

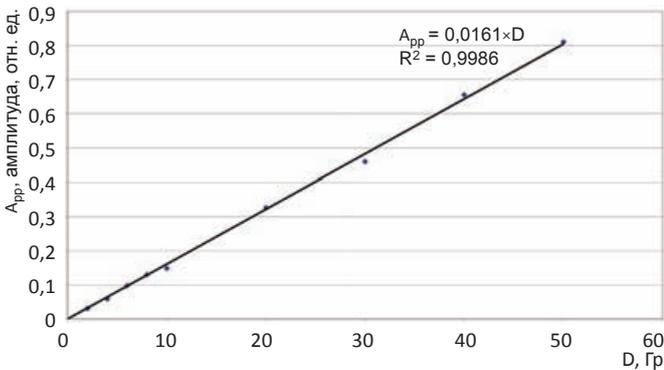


Рис. 6. Зависимость амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  для образца кости, предварительно подвергнутого химической обработке в этилендиамине при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин

Fig. 6. Dependence of the amplitude of the EPR radiation signal on the absorbed dose  $D$  for a bone sample pre-chemically treated in ethylenediamine at  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min

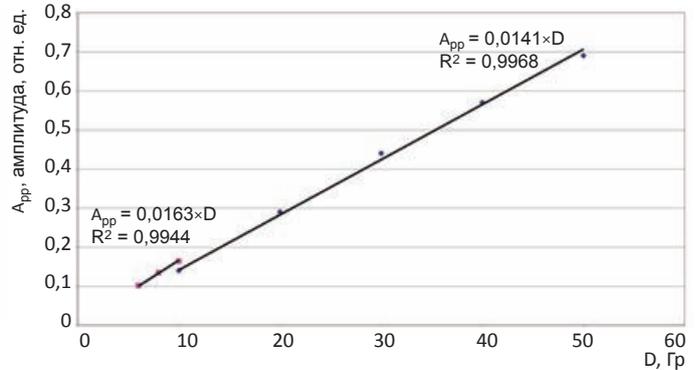


Рис. 7. Зависимость амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  для образца кости, который, после достижения значения поглощенной дозы 10 Гр, был подвергнут химической обработке в этилендиамине при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин

Fig. 7. The dependence of the amplitude of the EPR radiation signal on the absorbed dose  $D$  for a bone sample that, after reaching the value of the absorbed dose of 10 Gy, was subjected to chemical treatment in ethylenediamine at  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min

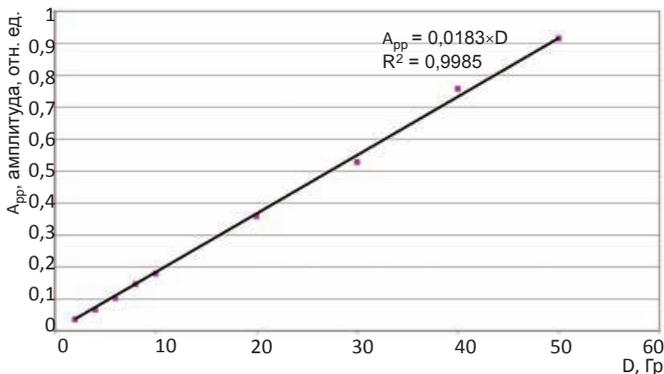


Рис. 8. Зависимость амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  для образца кости, предварительно подвергнутого химической обработке в диэтиленetriамине при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин

Fig. 8. Dependence of the amplitude of the EPR radiation signal on the absorbed dose  $D$  for a bone sample pre-chemically treated in diethylenetriamine at  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min

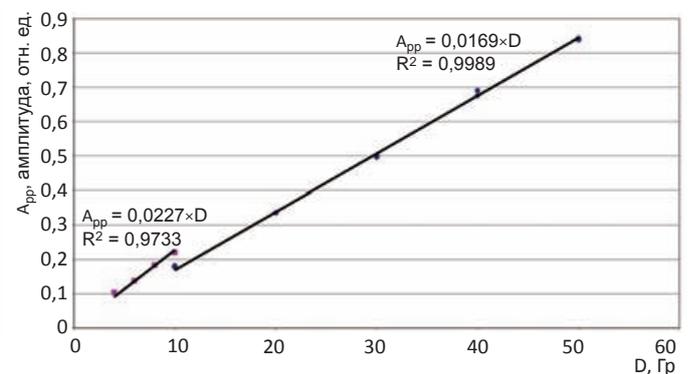


Рис. 9. Зависимость амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы  $D$  для образца кости, который, после достижения значения поглощенной дозы 10 Гр, был подвергнут химической обработке в диэтиленetriамине при  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин

Fig. 9. The dependence of the amplitude of the EPR radiation signal on the absorbed dose  $D$  for a bone sample that, after reaching the value of the absorbed dose of 10 Gy, was subjected to chemical treatment in diethylenetriamine at  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 min

Для выяснения влияния химической обработки облученных образцов костного материала в гидразин гидрате при температурах 40 °С и 60 °С на радиационную составляющую ЭПР сигнала были проделаны еще две серии опытов.

Сначала образцы были облучены дозой 6 Гр, затем облучения проводились с шагом 20 Гр. Химическая обработка в каждом из этих опытов проводилась после достижения значений поглощенной дозы 66 Гр.

Были получены зависимости амплитуды радиационного сигнала  $A_{pp}$  от поглощенной дозы в диапазоне 0–120 Гр для образцов костного материала, которые были подвергнуты химической обработке после достижения значения поглощенной дозы в 66 Гр в серии опытов для температуры 40 °С и после достижения значения поглощенной дозы в 40 Гр в серии опытов для температуры 60 °С.

### Результаты и обсуждение

После математической обработки спектров ЭПР были построены зависимости амплитуды радиационного сигнала от поглощенной дозы для разных образцов. Амплитуды радиационного сигнала были приведены к значениям массы образца 100 мг.

Полученные в результате обработки экспериментальных данных коэффициенты приведены в табл. 1.

После химической обработки образцов костного материала при 30 °С в течение 30 мин в растворах разных аминов произошло существенное уменьшение амплитуды нативного сигнала, которое составило: 4 для гидразин гидрата, 3,3 для диэтилентриамин и 2,1 для этилендиамин.

Произошло некоторое уменьшение массы образцов, величина этих изменений представлена в табл. 1. В результате химической обработки облученных образцов костного материала также произошло и уменьшение амплитуды радиационного сигнала.

Величина ослабления этой амплитуды также представлена в табл. 1.

Коэффициент ослабления радиационного сигнала оказывается большим, чем коэффициент уменьшения массы образца, для всех восстановителей.

Отношение коэффициентов зависимости амплитуды радиационного сигнала от поглощенной дозы для диапазонов доз 2–10 Гр и 10–50 Гр (после химической обработки) примерно равно коэффициенту ослабления радиационного сигнала после химической обработки. Это означает, что прямая зависимость амплитуды радиационного сигнала от поглощенной дозы для диапазона доз 10–50 Гр практически проходит через начало координат. Следовательно, можно считать, что для процедуры оценки поглощенной дозы по методу добавок не нужно вводить никаких дополнительных поправок, и использовать калибровочную прямую, получаемую после химической обработки образца.

По совокупности двух факторов — наименьшего ослабления амплитуды радиационного сигнала и наблюдавшегося при этом наибольшего ослабления амплитуды нативного сигнала после химической обработки костных образцов, — можно сделать вывод, что оптимальным восстановителем для проведения химической обработки костных образцов до проведения ЭПР измерений следует признать раствор гидразин гидрата.

При проведении химической обработки костных образцов в растворе гидразин гидрата при температурах выше 30 °С происходит существенное уменьшение и массы образцов, и амплитуды радиационного сигнала при температуре 40 °С (уменьшение амплитуды радиационного сигнала составило 1,3 раза) и, особенно, при 60 °С (уменьшение амплитуды радиационного сигнала составило 1,6 раза), поэтому оптимальной представляется обработка образцов при температуре 30 °С.

Таблица 1

#### Изменение массы образца, амплитуды нативного сигнала, амплитуды радиационного сигнала и коэффициента зависимости амплитуды радиационного сигнала от поглощенной дозы при химической обработке образцов костного материала в растворах органических восстановителей при температуре 30 °С

Changes in the mass of the sample, the amplitude of the native signal, the amplitude of the radiation signal, and the coefficient of dependence of the amplitude of the radiation signal on the absorbed dose during chemical treatment of bone samples in solutions of organic reducing agents at a temperature of 30 °С

№ образца	Химическая обработка	Коэффициент уменьшения массы образца после химической обработки	Коэффициент уменьшения амплитуды радиационного сигнала образца после химической обработки	Изменение коэффициента зависимости амплитуды радиационного сигнала образца от дозы после химической обработки	Коэффициент ослабления нативного сигнала после химической обработки
1	Диэтилентриамин	1,09	1,33	1,42	3,3
2	Диэтилентриамин, до проведения облучений	1,06			3,3
3	Этилендиамин	1,03	1,11	1,16	2,1
4	Этилендиамин, до проведения облучений	1,05			2,1
5	Гидразин гидрат	1,01	1,08	1,08	4
6	Гидразин гидрат, до проведения облучений	1,02			4

### Заключение

По результатам анализа полученных в результате проведения опытов данных можно сделать следующие выводы.

1. Для уменьшения нижнего предела измерения поглощенной дозы и повышения надежности получаемых оценок значений поглощенной дозы с помощью метода ЭПР требуется уменьшить нативную составляющую ЭПР-сигнала, не затрагивая, по возможности, радиационную составляющую сигнала ЭПР. Такой эффект может быть достигнут в результате проведения химической обработки образцов кости химическими растворителями, воздействие которых приведет к разрушению структур, ответственных за появление нативного сигнала.

2. В качестве таких органических растворителей были выбраны растворы аминов, которые воздействуют на коллагеновые соединения, присутствующие в костях и ответственные за появление нативного сигнала в спектре ЭПР. После химической обработки образцов костного материала при 30 °С в течение 30 мин в растворе разных аминов произошло существенное уменьшение амплитуды нативного сигнала, которое составило: 4 для гидразин гидрата, 3,3 для диэтилентриамины и 2,1 для этилендиамина.

3. По результатам анализа влияния химической обработки образцов кости в растворах трех аминов (растворах этилендиамина, диэтилентриамины и гидразин гидрата) на нативную и радиационную составляющую их спектров ЭПР был сделан вывод о том, что оптимальным восстановителем следует признать раствор гидразин гидрата.

4. При воздействии на костные образцы раствором гидразин гидрата при разных температурах (30 °С, 40 °С, 60 °С) было установлено, что при температуре 40 °С и, в особенности, при температуре 60 °С происходит разрушение структуры кости и существенное уменьшение как массы образца, так радиационной составляющей сигнала ЭПР. Поэтому оптимальной является обработка костных образцов в гидразин гидрате при температуре 30 °С в течение 30 мин.

Для образцов костного материала, которые подвергались предложенной химической обработке в гидразин гидрате, удастся уверенно определить амплитуду радиационного сигнала со значением в 2–3 Гр против минимальных значений доз 6–8 Гр для образцов костного материала, которые не подвергались химической обработке.

## Development of Chemical Samples Preparation Method to Reduce the Lower Limit of Absorbed Dose Assessment by Electron Paramagnetic Resonance Spectrometry

V.P. Pantelkin, V.E. Zhuravleva, A.G. Tsovyanov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia, atsovyan@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** Development of a method of chemical sample preparation to reduce the lower limit of the absorbed dose estimation by EPR spectrometry.

**Material and methods:** The required number of bone samples was prepared to study the effect of chemical treatment of bone material samples in organic solvents on their EPR spectra. They were subjected to primary treatment to separate the bones from the remains of soft biological tissue, then a dense bone was isolated and its defatting was carried out. Further, a series of parallel experiments on chemical treatment of bone materials in solutions of three organic reducing agents (hydrazine hydrate, ethylenediamine and diethylenetriamine) were done to reduce the magnitude of the native signal when carrying out works on reconstruction of absorbed doses using EPR spectroscopy. Recording of EPR spectra was performed on the ELEXSYS E500 Bruker spectrometer equipped with a high-q cylindrical resonator SHQE. Irradiation of the samples was carried out on the X-ray biological unit RUB RUST-M1.

**Results:** To reduce the lower limit of detection of the absorbed dose and improve the reliability of the assessment of the absorbed dose using the EPR method, it is required to reduce the native component of the EPR signal without affecting, if possible, the radiation component of the EPR signal. To achieve this effect, a chemical treatment in solutions of amines was proposed, which affect the collagen compounds that present in the bones and which are responsible for the appearance of a native signal in the EPR spectrum. After chemical treatment of bone material samples at 30 °С for 30 minutes in a solution of different amines, there was a significant decrease in the amplitude of the native signal, which was: 4 for hydrazine hydrate, 3.3 for diethylenetriamine and 2.1 for ethylenediamine. For bone material samples that were subjected to the proposed chemical treatment in hydrazine hydrate, it is possible to confidently determine the amplitude of the radiation signal by a value of 2–3 Gy against the minimum dose values of 6–8 Gy for bone material samples that were not chemically treated.

**Conclusion:** It was found that during the chemical treatment there is a significant reduction of the native signal in the spectra of EPR of bone materials, the decrease of the radiation signal at the same time was slightly. Comparison of the results of treatment of bone materials in three organic reducing agents showed that the best results are obtained by the use of hydrazine hydrate at a temperature of 30 °С for 30 minutes.

**Key words:** Electron Paramagnetic Resonance, radiation signal, native signal, absorbed dose, bone, chemical treatment

**For citation:** Pantelkin VP, Zhuravleva VE, Tsovyanov AG. Development of Chemical Samples Preparation Method to Reduce the Lower Limit of Absorbed Dose Assessment by Electron Paramagnetic Resonance Spectrometry. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):50-6. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-50-56

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Местные лучевые поражения. В кн.: Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Под ред. Л.А. Ильина. Т. 2. — М.: ИздАт, 2001, С.161-202. [Local Radiation Injuries in: Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers. Ed. by L. A. Ilyin. Vol. 2. — Moscow. IzdAt, 2001:161-202. (in Russ.)].
2. Барабанова АВ, Баранов АЕ, Бушманов АЮ, Гуськова АК. Радиационные поражения человека. Избранные клинические лекции, методическое пособие. Под ред. АЮ Бушманова, ВД Ревы. — Москва. 2007. [Barabanova AV, Baranov AE, Bushmanov AY, Guskova AK. Radiation damage to humans. Selected clinical lectures, methodological guide. Eds. by AY Bushmanov, VD Reva. Moscow, 2007. (in Russ.)].
3. Надежина НМ, Галстян ИА, Сачков АВ, Малиновская ИА. Перспективы диагностики и лечения местных лучевых поражений. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2004;49(4):21-8. [Nadezhina NM, Galstyan IA, Sachkov AV, Malinovskaya IA. Prospects for the diagnosis and treatment of local radiation injuries. Medical Radiology and Radiation Safety. 2004;49(4):21-8. (in Russ.)].
4. Галстян ИА, Илевич ЮР, Клещенко ЕД и др. Возможности ретроспективного определения дозы при лучевых поражениях. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2004;49(5):5-13. [Galstyan IA, Ilevich YuR, Kleshchenko ED, et al. Possibilities of retrospective dose estimation in radiation injuries. Medical Radiology and Radiation Safety. 2004;49(5):5-13. (in Russ.)].
5. Надежина НМ, Барабанова АВ, Галстян ИА. Трудности диагностики и лечения пострадавших от воздействия потерянных источников ионизирующего излучения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2005;50(4):15-20. [Nadezhina NM, Barabanova AV, Galstyan IA. Difficulties in diagnosis and treatment of victims of exposure to lost sources of ionizing radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2005;50(4):15-20. (in Russ.)].
6. Барабанова АВ. Местные лучевые поражения кожи. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2010;55(5):79-84. [Barabanova AV. Local radiation lesions of the skin. Medical Radiology and Radiation Safety. 2010;55(5):79-84. (in Russ.)].
7. Козицина АН, Иванова АВ, Глазырина ЮА, Цмокалюк АН, Ивойлова АВ, Петров АС. ЭПР-спектроскопия, электрохимические и комбинированные методы анализа. Учеб.-метод. пособие. Под ред. Ю.А. Глазыриной. Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2018. 60 с. [Kozitsyna AN, Ivanova AV, Glazyrina YA, Tsmokalyuk AN, Ivoylova AV, Petrov AS. EPR spectroscopy, electrochemical and combined methods of analysis. Training manual. Ed. by AY Glazyrina. Ekaterinburg: publishing House of Ural University, 2018. 60 p. (in Russ.)].
8. Ikeya M. New applications of electron spin resonance: dating, dosimetry and microscopy. Singapore; River Edge: World Scientific, 1993. 500 p.
9. Samoylov AS, Bushmanov AY, Galstyan IA, Nadezhina NA, Pantelkin VP, Aksenenko AV, et al. Local radiolesion in X-ray inspection specialists. Radiation Protection Dosimetry. 2016;171(1):117-20.
10. The Radiological Accident in Lia, Georgia. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014.
11. Fattibene P, Callence F. EPR dosimetry with tooth enamel: A review. Appl Radiat and Isotopes. 2010;68(11):2033-116.
12. Скрипник ДГ. Влияние физико-химической обработки эмали зуба человека на сигнал ЭПР. Автореф. дисс. к.х.н. Обнинск, 2004, 23 с. [Skripnik DG. Effect of physical and chemical treatment of human tooth enamel on the EPR signal. Abstract of thesis for the degree of PhD Chem, Obninsk, 2004, 23 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:** 17.12.2018. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 17.12.2018. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

В.В. Фёдоров, В.И. Потетня, А.С. Моисеев, А.Е. Чернуха, С.Е. Ульяненко, А.Н. Соловьев

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДОЗ В ТЕЛЕ ПАЦИЕНТА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПРОСТАТЫ ИОНАМИ УГЛЕРОДА

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Калужская обл., Обнинск

Контактное лицо: А.Н. Соловьев, salonf@mrrc.obninsk.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Методы лучевой терапии с использованием тяжёлых заряженных частиц приобретают всё большую популярность как эффективное средство лечения онкологических больных. В то же время, использование таких частиц неизменно связано с вкладом вторичного излучения, образующегося в результате ядерных взаимодействий, которое может оказывать существенное влияние на ткани и органы пациентов, лежащие вне поля мишени облучения. Дозы в органах вне поля облучения должны рассматриваться с точки зрения радиационной безопасности. В настоящей работе проводилось математическое моделирование поглощённых доз в различных органах пациента при облучении предстательной железы ионами углерода и последующее сравнение полученных значений доз с существующими референсными значениями от КТ-процедур при использовании известных рекомендаций по радиологической защите применительно к принятой практике углеродной лучевой терапии.

**Материал и методы:** В качестве среды моделирования использовали FLUKA — комплекс программ для моделирования процесса переноса ионизирующего излучения в веществе с использованием метода Монте-Карло, а в качестве модели тела пациента — один из наиболее детализированных воксельных антропоморфных фантомов Vishum. В модели оценивались дозы, поглощённые отдалёнными от мишени сегментированными органами в результате воздействия ионов углерода, энергетический спектр которых был подобран таким образом, чтобы модифицированный пик Брэгга позволял равномерно распределить дозу по всему объёму простаты. После проведения вычислений дозы в органах нормировались на общую дозу в простате. Это является качественной оценкой терапевтического воздействия, которое позволяет проанализировать дозы в отдалённых органах, лежащих вне пучка, с точки зрения радиологической защиты для ионной лучевой терапии в соответствии с рекомендациями МКРЗ 127.

**Результаты:** Показано, что при проведении углеродной терапии с одного выбранного направления дозы в удалённых от простаты органах весьма низкие — на два порядка ниже доз, в среднем получаемых при рентгеновской КТ всего тела, и сравнимы по величине с дозами, получаемыми экипажами коммерческих авиалиний.

**Заключение:** Таким образом, полученные результаты моделирования могут представлять интерес для дальнейшего изучения отдалённых эффектов углеродной терапии с точки зрения анализа рисков, в том числе возникновения вторичных радиационно-индуцированных раков или иных последствий лечения.

**Ключевые слова:** метод Монте-Карло, ионная терапия, распределение доз, антропоморфный фантом, воксельный фантом, простата, вторичное излучение, модифицированный пик Брэгга

**Для цитирования:** Фёдоров В.В., Потетня В.И., Моисеев А.С., Чернуха А.Е., Ульяненко С.Е., Соловьев А.Н. Математическое моделирование доз в теле пациента при облучении простаты ионами углерода. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):57-61.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-57-61

### Введение

Лучевая терапия с использованием тяжёлых заряженных частиц в последние годы имеет чётко направленный вектор развития [1, 2]. Это связано с характерной природой взаимодействия подобного излучения с веществом — так называемым пиком Брэгга, — эффективное использование которого позволяет добиться локального выделения дозы в опухоли-мишени. При этом существенно понижается дозная нагрузка на здоровые ткани как по пути прохождения пучка до мишени, так и за ней. В то же время, с увеличением заряда ядра для достижения той же глубины пробега требуется всё большая энергия падающего излучения. Это приводит к увеличению вклада в суммарную поглощённую дозу вторичного излучения, образующегося в каскадных ядерных взаимодействиях — нейтронов различных энергий, протонов и вторичных ионов.

Проблеме оценок доз от вторичного излучения при проведении адронной и ионной лучевой терапии посвящено достаточно много работ [3–12]. В обзорной работе Durante et al. [3] приводятся известные на текущий момент времени данные о радиобиологи-

ческих основах действия адронов и ионов, с учётом вопросов фрагментации излучения. Для первичного протонного пучка до 10 % дозы может формироваться вторичными протонами, возникающими в результате ядерных реакций, причём они формируют дозу в области плато кривой Брэгга [4]. Потери потока первичного пучка на подобные ядерные взаимодействия до достижения пика Брэгга на соответствующей глубине в зависимости от энергии могут достигать 20 % и более [5]. В работах [6, 7] приводятся оценки по дозам, формируемым вторичными нейтронами вне поля основного облучения, в том числе с использованием математических антропоморфных фантомов [7]. Было показано, что нейтронное излучение в диапазоне низких доз может вызывать различные цитогенетические эффекты [8]. Что касается ионов углерода, то подобные оценки пока преимущественно выполняются либо в воде [9] и предназначены для корректировки функции относительной биологической эффективности [3], либо в системе транспорта пучка [10].

Существует лишь серия работ от одной группы авторов [11, 12], в которых оценивались уровни доз вторичного излучения в отдалённых от места облучения

органах при радиотерапии ионами углерода. Авторы в [11, 12] использовали математический фантом ADAM и Монте-Карло средство общего назначения SHIELD-HIT07. В этой связи интерес вызывало применение воксельных фантомов всего тела, полученных с помощью методов рентгеновской компьютерной томографии, так как с их помощью можно более точно описать взаимное пространственное расположение органов пациента. В целом, подобные исследования являются важными для понимания и оценки, в первую очередь, рисков возникновения вторичных радиационно-индуцированных раков после лучевой, и в частности, углеродной терапии [13, 14].

Важность получения именно органо-специфичной информации о поглощенных дозах и биологической эффективности вне поля облучения (out-of-field) отмечена и в рекомендациях МКРЗ 127 [14]. К сожалению, на настоящий момент отсутствуют публикации, посвященные оценке рисков в терапии ионами углерода, поэтому настоящая работа должна стать первым шагом к получению оценок физических доз, которые в дальнейшем можно использовать с общепринятыми моделями рисков [14].

Целью настоящего исследования является определение величин поглощенных доз в различных отдаленных органах тела пациента при облучении простаты ионами углерода с использованием Монте-Карло-моделирования по программе FLUKA и воксельного антропоморфного фантома. Задачей исследования было показать и сравнить полученные величины поглощенных доз с иными известными из литературных данных и нормативных документов величинами, которые используются в задачах радиологической защиты и для оценок радиационных рисков.

### Материал и методы

В качестве модели тела пациента был выбран фантом Vishum (Visible Human), разработанный группой GSF центра Гельмгольца (Мюнхен, Германия) на основе КТ-данных Американской национальной библиотеки медицины в рамках проекта Visible Human Project [15]. Данный фантом описывает тело мужчины 38 лет, за исключением ног ниже колена и рук ниже локтевого сустава, массой 87,8 кг (масса исходного тела с учётом рук и ног — 103,2 кг). В фантоме сегментировано 125 органов, имеющих материальный состав

и плотность в соответствии с ICRU 44. До выхода публикации ICRU 110 это был наиболее детализированный фантом среди известных, но даже с выходом этой публикации, в которой фантом представлен 141 органом, детализация Vishum остаётся достаточной для исследований. Кроме того, размер вокселя Vishum составляет  $0,91 \times 0,94 \times 5$  мм против  $2,137 \times 2,137 \times 8,0$  мм для фантома мужчины в ICRU 110. Наконец, данный фантом имеет сегментированную простату, которая и являлась мишенью при моделировании облучения в настоящей работе, в то время как в известных ранее упомянутых работах, проводимых с фантомом ADAM, форма простаты описывалась сферой [11] или цилиндром [12]. В целом, подобные воксельные модели являются эффективным расчётным средством и более корректно отражают особенности геометрии реальных пациентов, а также рекомендованы МКРЗ (ICRU 110). Помимо этого, современные вычислительные средства могут весьма эффективно работать с компьютерными представлениями подобных фантомов. На рис. 1 показано центральное сагиттальное сечение фантома Vishum.

Для моделирования взаимодействия ядер углерода с телом пациента использовался пакет программ FLUKA 2011.2c [16]. В качестве физической модели применялась встроенная HADROTHErapy, обеспечивающая эффективное моделирование транспорта ионов и протонов (в том числе с флуктуациями потерь на ионизацию вещества) с учётом неупругих ядерных столкновений и электромагнитного рассеяния нейтронов (в том числе улучшенную модель транспорта нейтронов ниже 20 МэВ) и электронов (включая дельта-электроны с нижним порогом 100 кэВ).

В качестве модели источника ионов углерода использовался диск с диаметром, равным расстоянию между двумя наиболее далёкими точками проекции простаты на плоскость, перпендикулярную направлению пучка. Спектр пучка задавался таким образом, чтобы получить модифицированный пик Брэгга, равномерно формирующий поглощенную дозу во всей простате в аксиальной проекции фантома на уровне центрального среза, с шагом 2,5 мм. Облучение проводилось с одного выбранного направления. Для формирования модифицированного пика Брэгга и соответствующего входного спектра было написано собственное программное обеспечение (Python,

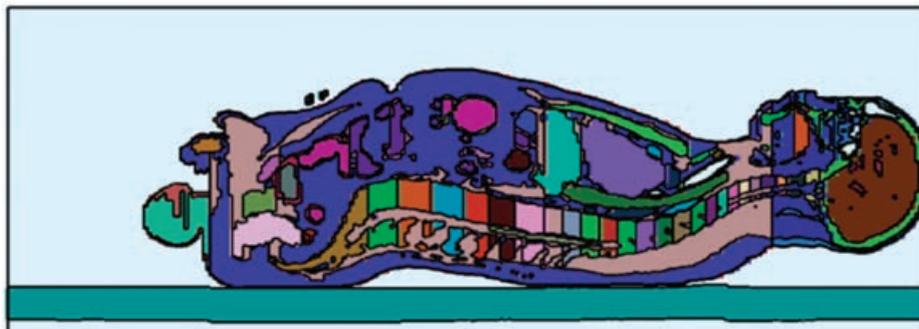


Рис. 1. Центральное сечение фантома, оттенками цветов показаны различные сегментированные органы  
Fig. 1. The central slice of the phantom, various segmented organs are highlighted with color

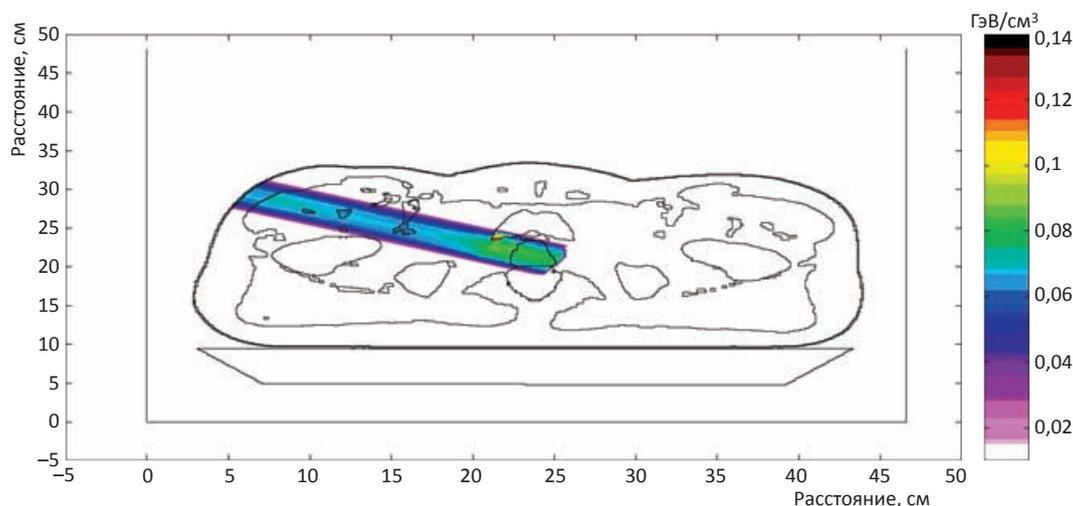


Рис. 2. Распределение поглощенной энергии в аксиальном сечении. Срез по центру простаты. По осям расстояние в см, цветовая шкала — поглощённая энергия в воксельном объеме [ГэВ/см³] из расчёта на 1 историю источника  
 Fig. 2. The distribution of the absorbed energy in the axial slice. Slice at the center of the prostate. Axes distance in cm, color scale is the absorbed energy in each voxel [GeV/cm³] per 1 source history

пипру, PyQT), а для использования данного спектра непосредственно в модели FLUKA была модифицирована подпрограмма source.f (Fortran).

Для оценки доз в органах использовались стандартные карты FLUKA USRBIN 12, которая позволяет получить данные о поглощенной в органе энергии. Последующий анализ выходного файла, в том числе пересчёт в дозиметрические величины с использованием входного файла фантома, подсчитанных данных о количестве вокселей каждого сегментированного органа и известном материальном составе этих органов, осуществлялся с помощью программы Python.

Расчёты и визуализацию выполняли на Intel Core i7-4700K под управлением ОС Linux CentOS 7 с использованием FLUKA и менеджера Flair.

### Результаты и обсуждение

На рис. 2 показано распределение поглощённой энергии в аксиальном сечении по центру простаты. В табл. 1 представлены обработанные результаты моделирования поглощённых доз

Можно отметить, что очень высокую дозу получает прямая кишка, однако, как видно из рис. 2, в данном случае прямая кишка попадает в поле облучения, в том числе из-за выбранных размеров и параметров источника. Для проведения реального облучения эта доза должна быть оптимизирована системой планирования лучевой терапии, как и все дозы в непосредственной близости от облучаемого объема согласно принятым нормативным документам и общей практике лучевой терапии. В то же время, поскольку задачей данного исследования было моделирование доз в отдалённых органах, лежащих вне пучка (out-of-field), на основе упрощённой модели источника, обеспечивающего равномерное физическое поле на протяжении всей простаты, то в принятом приближении это является допустимым. Таким образом, с точки зрения сравнительных количественных оценок доз в органах,

Таблица 1

### Результаты моделирования Simulation Results

Орган	Относительная доза в органе, мГр/Гр	Среднеквадратичное отклонение, %
Простата	1000	0,023
Стенка мочевого пузыря	6,46	0,112
Прямая кишка	101,00	0,062
Семенники	$4,77 \times 10^{-1}$	0,216
Спинальный мозг	$1,73 \times 10^{-3}$	6,714
Левое легкое	$1,94 \times 10^{-3}$	1,603
Правое легкое	$1,42 \times 10^{-3}$	2,045
Сердце	$1,76 \times 10^{-3}$	1,687
Левая почка	$1,02 \times 10^{-2}$	1,272
Правая почка	$6,96 \times 10^{-3}$	0,946
Пищевод	$1,66 \times 10^{-3}$	3,443
Стенка желудка	$3,58 \times 10^{-3}$	1,194
Селезенка	$5,48 \times 10^{-3}$	0,660
Печень	$2,71 \times 10^{-3}$	0,589
Поджелудочная железа	$5,17 \times 10^{-3}$	2,676
Стенка желчного пузыря	$2,60 \times 10^{-3}$	4,591
Щитовидная железа	$5,44 \times 10^{-4}$	6,991
Тимус	$6,15 \times 10^{-4}$	15,238
Мозг	$2,87 \times 10^{-4}$	1,546
Желудочки мозга	$2,15 \times 10^{-4}$	19,266
Стол пациента	$5,40 \times 10^{-2}$	0,043

данное приближение можно воспринимать как «анализ худшего случая» (worst-case analysis).

Дозы, получаемые органами (кроме упомянутой выше прямой кишки), примерно на 2 порядка ниже, нежели получаемые при полной КТ всего тела (согласно расчётам в [17]), однако в целом сопоставимы с дозами, получаемыми экипажами самолетов коммерческих авиалиний (согласно [18]). Таким образом, эти величины методологически могут представлять интерес с точки зрения радиологической защиты и воз-

возможного прогнозирования отдалённых последствий облучения.

Также следует отметить, что при облучении с одного направления доза в симметрично расположенных органах (правое–левое лёгкое, правая–левая почка и т.п.) находится в одном порядке величин или отличается не более чем в 2 раза. Это расходится с результатами, полученными на математическом фантоме ADAM в работе [11], в которой отличие, например, между правым и левым лёгким составляло 2 порядка. Подобный результат может свидетельствовать как о том, что доза в подобных органах формируется преимущественно изотропно распределённым вторичным излучением, так и о целесообразности использования более точных воксельных фантомов, более корректно описывающих пространство между органами.

Согласно последним литературным обзорам [19], выбранные по результатам предклинических и клинических испытаний первой фазы режимы для облучения простаты ионами углерода находятся в диапазоне 50–66,5 изоГр за 6–16 фракций. Таким образом, доза, получаемая отдалёнными органами за весь курс лучевой терапии, будет на порядок выше доз, представленных в табл. 1.

Полученные данные в дальнейшем можно и целесообразно использовать с существующими моделями определения рисков.

Наконец, стоит отдельно упомянуть значительную дозу, поглощенную в материале стола под пациентом. Потенциально это означает возможность установки под тело пациента во время проведения сеанса облучения порталных дозиметров или иных реги-

стрирующих средств, предназначенных для работы в этом диапазоне доз. Подобные измерения могут быть использованы для решения широкого спектра задач, например, для калибровки систем доставки и контроля пучка в процессе лечения, либо для коррекции планов в рамках адаптивной лучевой терапии.

### Заключение

Лучевая терапия с использованием ядер углерода является одним из передовых направлений развития адронной терапии в мире. В России исследования только начинаются, однако, в том числе с участием авторов, были начаты совместные работы Институтом физики высоких энергий и Медицинским радиологическим научным центром им. А.Ф. Цыба по модернизации ускорительного комплекса У-70 для задач лучевой терапии [20]. Получены первые результаты физического вывода пучка и измерения кривой Брэгга [20], а также первые радиобиологические данные по эффективности выведенного углеродного пучка [21, 22]. Полученные в статье результаты моделирования могут представлять интерес для дальнейшего изучения отдалённых эффектов углеродной терапии с точки зрения анализа рисков, в том числе возникновения вторичных радиационно-индуцированных раков или иных последствий лечения. Ионная терапия новообразований простаты может стать хорошей отправной точкой для начала клинического использования ускорительного комплекса У-70, в том числе с точки зрения безопасности воздействия с прогнозируемыми последствиями лечения.

## Mathematical Simulation of the Doses inside Patient Body under Prostate Irradiation with Carbon Ion Beam

V.V. Fedorov, V.I. Potetnya, A.S. Moiseev, A.E. Chernukha, S.E. Ulyanenko, A.N. Solov'ev

A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga region, salonf@mrrc.obninsk.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** The radiotherapy methods using heavy charged particles become popular nowadays due to its high efficiency in treatment of oncological patients. On the other side, the practical application of such particles is deeply connected to the influence of secondary radiation, which is a result of nuclear collisions, that can affect the patients' tissues and organs outside the treatment field. Doses in the out-of-field volumes should be considered from the standpoint of radiological protection. In this study we perform mathematical simulations of the absorbed dose in various organs under the prostate irradiation with carbon ion beam and compared these dose values with existing reference values from CT procedures, and known radiological protection recommendations against current practice of clinical use of carbon ions.

**Material and methods:** The simulation tool is general application Monte-Carlo code FLUKA widely used for ionizing radiation transport modeling and simulations in radiological protection field. The patient model is one of the most detailed voxelized anthropomorphic phantom Vishum. During the simulation the absorbed dose of segmented organs has been assessed under the spread-out Bragg peak of carbon ions uniformly covering the prostate with the physical dose. The resulted dose in organs is normalized to the prostate dose. This is the qualitative assessment of radiation treatment procedure which allowed us to analyze the out-of-field doses in distant organs from the viewpoint of radiological protection in ion beam therapy, following existing ICRP Publication 127 guidelines.

**Results:** The results show that the levels of dose due to prostate irradiation in the regimes widely used in the world practice are two level of magnitude lower than dose levels under the full body CT examination, and are comparable to the aircraft crew doses.

**Conclusion:** Thus, the obtained results might be interested from the risks assessment point of view, including the secondary radiation-induced cancers or other observable or expected treatment effects.

**Key words:** Monte-Carlo simulation, ion beam therapy, dose distribution, anthropomorphic phantom, voxel phantom, prostate, secondary radiation, spread-out Bragg peak

**For citation:** Fedorov VV, Potetnya VI, Moiseev AS, Chernukha AE, Ulyanenko SE, Solovlev AN. Mathematical Simulation of the Doses inside Patient Body under Prostate Irradiation with Carbon Ion Beam. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):57-61. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-57-61

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Каприн АД, Ульяненко СЕ. Адронная терапия — точки развития. Медицина: целевые проекты. 2016;23:56-59. [Kaprin AD, Ulyanenko SE. Hadron therapy — development points. Medicine: Target Projects. 2016;23:56-59. (in Russ.).]
- Соловьев АН, Гулидов ИА, Мардынский ЮС, Ульяненко СЕ и др. Современные тенденции в мире частиц. Краткие итоги конференции РТСОГ56. Радиационная биология. Радиоэкология. 2017;57(5):548-50. [Soloviev AN, Gulidov IA, Mardynsky YuS, Ulyanenko SE, Galkin VN, Kaprin AD. Modern Trends in the World of Particles. Summary results of the РТСОГ56 Conference. Radiation Biology. Radioecology. 2017;57(5):548-50. (in Russ.).]
- Durante M, Paganetti H. Nuclear physics in particle therapy: a review. Reports on Progress in Physics. 2016;79:096702. DOI: 10.1088/0034-4885/79/9/096702.
- Grassberger C, Paganetti H. Elevated LET components in clinical proton beams. Phys Med Biol. 2011;56:6677-91. DOI: 10.1088/0031-9155/56/20/011.
- Ульяненко СЕ, Лычагин АА, Корякин СН, Чернуха АЕ, и др. Распределение дозы и ЛПЭ в биообъектах при облучении протонами. Медицинская физика. 2018;1(77):68-74. [Ulyanenko SE, Lychagin AA, Koryakin SN, Chernukha AE, Troshina MV, Goulidov IN, et al. Simulation of dose and LET distributions within biological objects in proton fields. Medical Physics. 2018;1(77):68-74. (in Russ.).]
- Polf JC, Newhauser WD, Titt U. Patient neutron dose equivalent exposures outside of the proton therapy treatment field. Radiat Protect Dosimetry. 2005;115:154-8.
- Zacharou J, Lee C, Bolch C, Xu W, Paganetti H. Assessment of organ specific neutron doses in proton therapy using whole-body age-dependent voxel phantoms. Phys Med Biol. 2008;53:693-714. DOI: 10.1088/0031-9155/53/3/012.
- Корякина ЕВ, Потетня ВИ. Цитогенетические эффекты низких доз нейтронов в клетках млекопитающих. Альманах клинической медицины. 2015;41:72-8. [Koryakina EV, Potetnya VI. Cytogenetic effects of low neutron doses in mammalian cells. Almanac of Clinical Medicine. 2015;41:72-8. (in Russ.).]
- Gunzert-Marx K, Iwase H, Schardt D, Simon RS. Secondary beam fragments produced by 200 MeV <sup>12</sup>C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy. New J Phys. 2008;10:075003. DOI: 10.1088/1367-2630/10/7/075003.
- Iwase H, Gunzert-Marx K, Haettner E, Schardt D, Gutermuth F, Kraemer M, et al. Experimental and theoretical study of the neutron dose produced by carbon ion therapy beams. Radiat Protect Dosimetry. 2007;126(1-4):615-8.
- Hultqvist M, Gudowska I. Secondary doses delivered to an anthropomorphic male phantom under prostate irradiation with proton and carbon ion beams Radiat Measurements. 2010;45:1410-3. DOI: 10.1016/j.radmeas.2010.05.020.
- Hultqvist M, Gudowska I. Secondary absorbed doses from light ion irradiation in anthropomorphic phantoms representing an adult male and a 10 year old child. Phys Med Biol. 2010;55:6633-53. DOI: 10.1088/0031-9155/55/22/004.
- Xu XG, Bednarz B, Paganetti H. A review of dosimetry studies on external beam radiation treatment with respect to second cancer induction. Phys Med Biol. 2008;53(13):193-241. DOI: 10.1088/0031-9155/53/13/R01.
- ICRP. Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy. ICRP Publication 127. Annals of the ICRP. 2014;43(4)
- Zankl M, Fill U, Petoussi-Hens N, Regulla D. Organ dose conversion coefficients for external photon irradiation of male and female voxel models. Phys Med Biol. 2002;47:2367-85.
- Ballarini F, Battistoni G, Campanella M, Carboni M, Cerutti F, Empl A, et al. The FLUKA code: an overview. J Phys: Conference Series. 2006;41:151-60.
- Schlattl H, Zankl M, Becker J, Hoeschen C. Dose conversion coefficients for CT examinations of adults with automatic tube current modulation. Phys Med Biol. 2010;55(20):6243-61. DOI: 10.1088/0031-9155/55/20/013.
- ICRU. Reference Data for the Validation of Doses from Cosmic-Radiation Exposure of Aircraft Crew. ICRU Report 84 (prepared jointly with ICRP). ICRU. 2010;10(2).
- Osama M, Sishc BJ, Saha J, Pompos A, Rahimi A, Story M, et al. Carbon Ion Radiotherapy: A Review of Clinical Experiences and Preclinical Research, with an Emphasis on DNA Damage/Repair. Cancers. 2017;9(6) DOI: 10.3390/cancers9060066.
- Антипов ЮМ, Бритвич ГИ, Иванов СВ, Костин МЮ, и др. Формирование поперечно-плоского дозового поля и первые радиобиологические эксперименты на углеродном пучке, выведенном из У-70. Приборы и техника эксперимента. 2015;58(4):107-16. DOI: 10.7868/S0032816215040011 [Antipov YM, Britvich GI, Ivanov SV, Kostin MY, Lebedev OP, Lyudmirskii EA, et al. Transversally-flat dose field formation and primary radiobiological exercises with the carbon beam extracted from the U-70 synchrotron. Instruments and Experimental Techniques. 2015;58(4):552-61. DOI: 10.1134/S0020441215040016. (in Russ.).]
- Бекетов ЕЕ, Исаева ЕВ, Трошина МВ, Лычагин АА, и др. Результаты предварительных исследований биологической эффективности пучка ионов углерода ускорителя У-70. Радиационная биология. Радиоэкология. 2017;57(5):462-70 [Beketov EE, Isaeva EV, Troshina MV, Lychagin AA, Solovlev AN, Koryakin SN, et al. Results of the Preliminary Study on the Evaluation of the Biological Effectiveness of Carbon Ion Beam from U-70 Accelerator. Radiation Biology. Radioecology. 2017;57(5):462-70. DOI: 10.7868/S0869803117050022. (in Russ.).]
- Каприн АД, Галкин ВН, Жаворонков ЛП, Иванов ВК и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований — основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. Радиация и риск. 2017;26(2):26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 [Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, Ivanov SA, Romanko YuS. Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. Radiation and Risk. 2017;26(2):26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40. (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:** 04.02.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020. **Article received:** 04.02.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

П.О. Румянцев<sup>1</sup>, А.А. Трухин<sup>1,2</sup>, К.А. Сергунова<sup>3</sup>, Я.И. Сирота<sup>1</sup>, Н.М. Макарова<sup>1,2</sup>, А.А. Бубнов<sup>2</sup>,  
Д.С. Семенов<sup>3</sup>, Е.С. Ахмад<sup>3</sup>

## ФАНТОМЫ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва

<sup>3</sup> Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения Москвы, Москва

Контактное лицо: А.А. Трухин, alexey.trukhin12@gmail.com

### РЕФЕРАТ

Разработка фантомов для ядерной медицины основана на последовательном описании вычислительной и экспериментальной биологических моделей объекта исследования. Вычислительные фантомы применяют для описания геометрии объекта исследования и моделирования распространения зондирующего излучения, тогда как экспериментальные фантомы служат для целей проведения тестов контроля качества оборудования и стандартизации протоколов функциональных исследований. Распространённым примером является дозиметрическое планирование радионуклидной терапии и посттерапевтическая скинтиграфия с <sup>131</sup>I. В данном обзоре приведен перечень методов описания вычислительных и экспериментальных фантомов. Также приведены примеры существующих фантомов, созданных для задач ядерной медицины.

**Ключевые слова:** ядерная медицина, тераностика, математический фантом, экспериментальный фантом, 3D-печать, количественная дозиметрия

**Для цитирования:** Румянцев П.О., Трухин А.А., Сергунова К.А., Сирота Я.И., Макарова Н.М., Бубнов А.А., Семенов Д.С., Ахмад Е.С. Фантомы в ядерной медицине. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):62-7.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-62-67

### Введение

Исторически термин «фантом» использовали для обозначения экспериментальной модели человеческого тела в большинстве литературных источников [1]. Однако этот термин также применяют для обозначения объектов, с помощью которых проводят контроль качества и калибровку оборудования. Кроме того, фантомами называют математические модели геометрических и физических структур организма [2].

С 1960-х гг. радиологи предложили более ста моделей экспериментальных фантомов человеческого тела для дозиметрии внешнего и внутреннего облучения. Экспериментальный фантом имитирует геометрические, физические, а в некоторых исполнениях и физиологические особенности человеческого тела или его части в соответствии с методом физического воздействия (электромагнитное излучение, элементарные частицы, звук и т.д.).

На сегодняшний день существует большое многообразие видов фантомов. Они производятся из разных материалов и имеют разные параметры. Фантомы бывают гомогенными, гетерогенными и антропоморфными. Но наибольшее распространение получили фантомы из воды и близких к ней по химическому и физическому составу материалов (наличие схожего эффективного атомного номера и электронной плотности) [3]. Также применяются фантомы, смоделированные посредством вычислительной техники в специальных средах программирования, например, GATE.

В задачи ядерной медицины, в которых задействованы фантомы, входит фундаментальное изучение распределения введенного радиофармацевтического препарата (РФП), расчет лучевой нагрузки на ткани организма.

Основным измерительным оборудованием в ядерной медицине на данный момент считают системы однофотонной эмиссионной компьютерной (ОФЭКТ) и позитронной эмиссионной (ПЭТ) томографии. Часто ОФЭКТ и ПЭТ комбинируют с системой рентгеновской компьютерной томографии, реже совмещают с системой магнитно-резонансной томографии. Актуален вопрос стандартизации количественных характеристик изображений при проведении диагностических процедур, для чего требуется разработка стандартных образцов [4].

Фантомы — неотъемлемая часть системы менеджмента качества измерительного оборудования. Их применение совместно с средствами автоматизации обработки изображений ядерной медицины позволяют количественно (оператор-независимо) определить и гарантировать точность измеренных параметров распределения РФП в организме.

В разработке фантомов участвуют врачи-специалисты и инженерно-технический персонал, непосредственно вовлеченный в работу с оборудованием.

С развитием технологий медицинской визуализации, станций пост-обработки изображений, ростом вычислительной мощности персональных компьютеров, применение математических фантомов стало доступно непосредственно в медицинских учреждениях.

### Математические фантомы для ядерной медицины

Появление первых компьютеров и методов Монте-Карло-моделирования при описании распространения элементарных частиц в 1940-х гг. позволило рассчитывать лучевую нагрузку на ткани организма с применением математических фантомов.

Каждый математический фантом определяет не только внешние особенности всего человеческого тела, но также включает в себя математическое описание внутренних структур организма [5]. Каждый орган описывают с указанием геометрии и физических характеристик. Данный подход весьма выгоден с точки зрения его универсальности, эффективности, точности и радиационной безопасности. Поэтому с момента их появления в 1960-х годах использование математических фантомов человека становится все более популярным в областях радиационной защиты, визуализации, дистанционной лучевой и радионуклидной терапии.

Математическое описание геометрии (табл. 1) эволюционно проходило через следующие способы описания: геометрические примитивы; воксельное представление; неоднородные рациональные В-сплайны [6]. К геометрическим примитивам относятся: параллелепипед, эллипсоид, цилиндр, конус и т.д. Воксельные фантомы наиболее часто встречаются в медицинской визуализации: трансмиссионный (РКТ), эмиссионный (ОФЭКТ/КТ) и эхолокционный (МРТ) методы. При таком описании объект делит на множество одинаковых параллелепипедов (вокселей), в которых количественно содержится результат решения специфичной конкретному методу обратной томографической задачи.

Для точного математического описания поверхности произвольной формы применяют неоднородный рациональный В-сплайн (NURBS). Основная идея NURBS заключается в «математически» гладком, наиболее точном представлении объекта исследования.

Для описания физики распространения электромагнитных волн, элементарных частиц, ультразвука используют аналитические модели и Монте-Карло-моделирование, в котором заложены статистические, математические и алгоритмические основы распространения и взаимодействия элементарных частиц [7].

Математические фантомы применяют для целей обоснования медицинского облучения, например, при проведении радиойодтерапии, радиосиноэктомии,

что очень близко переплетается с задачами радиомедицины, радиогеномики [8].

### Экспериментальные фантомы для ядерной медицины

Разработка и применение экспериментальных фантомов в ядерной медицине связаны, прежде всего, с необходимостью контроля и поддержания требуемого уровня качества получаемой диагностической информации в процессе эксплуатации оборудования. В данном случае под фантомом понимается физический объект, состоящий из конструктивных элементов с заданными физическими характеристиками, позволяющих моделировать определенные свойства или параметры биологических объектов. На сегодняшний день по функциональному назначению можно выделить три основные группы фантомов:

- для оценки и контроля эксплуатационных параметров ПЭТ- и ОФЭКТ-сканеров;
- для проведения калибровки и оценки точности и воспроизводимости показателей, используемых при количественном анализе, например, стандартизованного показателя накопления (SUV);
- тканеэквивалентные антропоморфные фантомы для оптимизации протоколов исследований.

### Фантомы для контроля характеристик ПЭТ- и ОФЭКТ-сканеров

Первые две группы фантомов используются при проведении технических испытаний в рамках программы обеспечения контроля качества (Quality Assurance), включающей в себя как периодический технический контроль, проводимый специализированными организациями, так и контроль на постоянство параметров, осуществляемый квалифицированными сотрудниками медицинских организаций с использованием специально разработанных фантомов либо рекомендованными государственными образцами.

Подробное описание методологии проведения испытаний ПЭТ- и ОФЭКТ-систем приводится в соответствующих зарубежных руководствах Международного агентства по атомной энергетике (МАГАТЭ, IAEA) [9,10] и Национальной ассоциации электротехнической промышленности (NEMA), а также в стандартах Международной электротехнической комиссии (МЭК, IEC) [11], ряд из которых переведен на русский язык [12].

Для оценки фракции рассеяния излучения и потери счета ПЭТ-систем предлагается использовать фантом в виде сплошного цилиндра из полиэтилена с плотностью 0,9 г/см<sup>3</sup>, внутри которого параллельно оси цилиндра на расстоянии 45 ± 1 мм от центра имеется отверстие диаметром 6,4 ± 0,2 мм для размещения полиэтиленовой трубки с линейным источником <sup>18</sup>F (рис. 1а). Представленная конструкция позволяет измерять относительную чувствительность системы позитронно-эмиссионных томографов к рассеянному излучению, а также оценивать скорость эквивалентного счета шума (NECR), которая является существенным параметром для оценки производительности

Таблица 1

#### Эволюция описательной геометрии в ядерной медицине

#### The evolution of descriptive geometry in nuclear medicine

		
1960-е гг.	1980-е гг.	2000-е гг.
Объектная дозиметрия	Воксельная дозиметрия	Воксельная дозиметрия с учетом эффекта частичного объема
Фигуры вращения	Воксельные представления при условии однородности объекта	Неоднородные рациональные В-сплайны

ПЭТ-сканера и влияние времени простоя системы и генерации случайных событий на нескольких уровнях активности источника.

Совершенно иное техническое решение реализовано при создании фантома для оценки томографической чувствительности ПЭТ-систем. В данном случае источником сигнала служит цилиндрическая трубка, заполняемая дистиллированной водой с растворенным в ней радиоизотопом  $^{18}\text{F}$  заданной активности. Контролируемый параметр определяется методом регрессионного анализа исходя из зависимости скорости истинных совпадений от коэффициента ослабления материала для пяти алюминиевых коаксиальных втулок длиной 700 мм, толщиной стенки 12,5 мм и внешним диаметром 9,5, 12,5, 15,9, 19,1 мм соответственно (рис. 1б).

Особое место среди представленного испытательного оборудования занимают фантомы для оценки качества изображения. В их составе имеются полые сферические объекты для имитации «горячих» (при условии заполнения радиоактивными веществами) и «холодных» очагов. Полученные изображения подобных фантомов позволяют оценить такие параметры

качества, как относительный контраст и неравномерность «фонового» сигнала. Кроме того, данный фантом позволяет определить точность количественной оценки концентрации радиоактивного изотопа путем построения функций зависимости значений коэффициента восстановления от размера очага. Представленный на рис. 1в фантом позволяет моделировать очаги диаметром и  $37,0 \pm 1,0$ ,  $28,0 \pm 1,0$ ,  $22,0 \pm 1,0$ ,  $17,0 \pm 1,0$ ,  $13,0 \pm 0,5$ ,  $10,0 \pm 0,5$  мм.

Принципиальным отличием ОФЭКТ от ПЭТ является энергия излучения источника. Тогда как ПЭТ-изображение формируется аннигиляционным излучением с энергией 511 кэВ, то в ОФЭКТ принято говорить о диапазоне энергий от 80 до 360 кэВ [13]. Также важно акцентировать внимание на способе формирования изображения. Основные элементы в ОФЭКТ-системах — кристалл и коллиматор. От их геометрии зависит чувствительность и пространственное разрешение [14]. Поэтому задачи контроля качества и стандартизация протоколов исследования сводятся к изучению параметров комбинации кристалла с коллиматором. Применяется универсальный наливной фантом (рис. 2) с цилиндрическими и сфери-

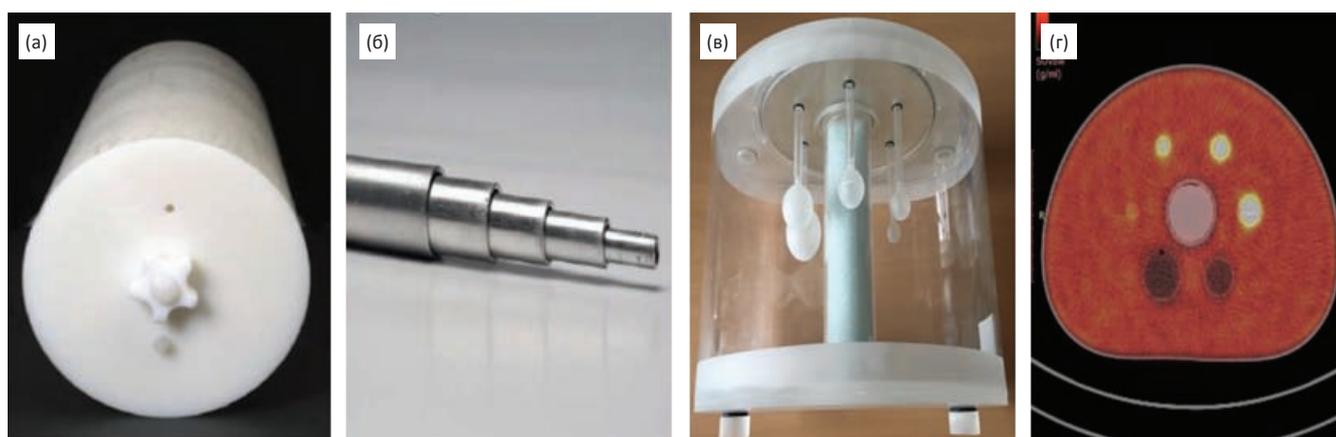


Рис. 1. Фантомы для контроля характеристик ПЭТ систем: (а) — оценки фракции рассеяния и потери счета; (б) — оценки томографической чувствительности; (в), (г) — контроля качества изображения (внешний вид и полученное изображение соответственно)

Fig. 1. Phantoms for monitoring the characteristics of PET systems: (a) — estimates of the scattering fraction and loss of count; (б) — assessment of tomographic sensitivity; (в), (г) — image quality control (appearance and image obtained, respectively)

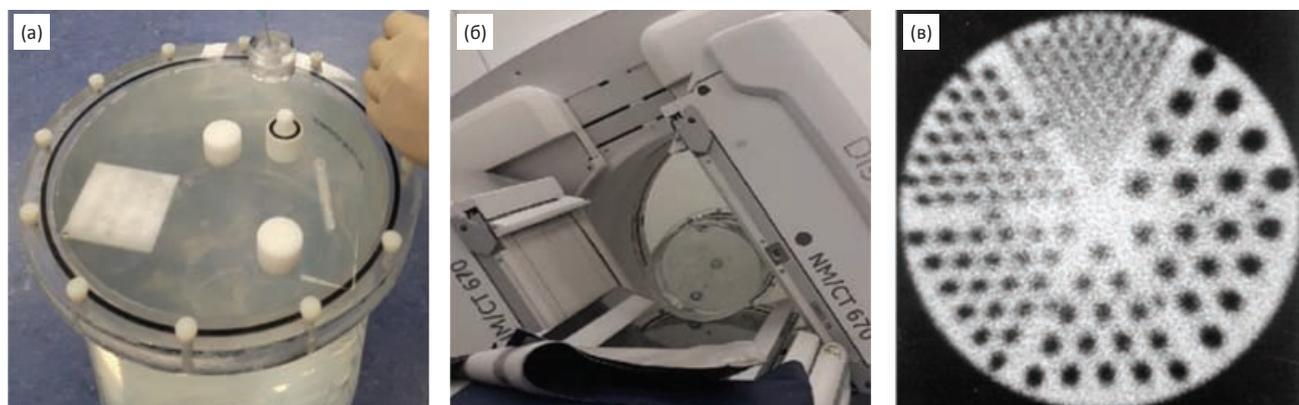


Рис. 2. Фантом для контроля характеристик ОФЭКТ-систем: (а) — подготовка фантома к исследованию; (б) — сбор проекций; (в) — реконструированное изображение фантома на станции обработки изображения

Fig. 2. A phantom for monitoring the characteristics of SPECT systems: (а) — preparing a phantom for research; (б) — collection of projections; (в) — reconstructed phantom image at the image processing station

чекскими вставками для определения равномерности восстановления распределения источника, контраста, пространственного разрешения, чувствительности, шума, линейности, а также тестирования специализированного программного обеспечения [15–17]. При работе с различными радионуклидами необходимо контролировать градуировку спектрометрического тракта ОФЭКТ, для этого проводят тест с гамма-источником излучения известной энергии.

### Тканеэквивалентные антропоморфные фантомы

Третья группа — антропоморфные фантомы, изготавливаемые из тканеэквивалентных (композитных) материалов, обеспечивающих поглощение и рассеяние рентгеновского и гамма-излучения в диапазоне энергией от 10 до 3000 кэВ, соответствующее реальным органам и тканям и моделирующее “фооновую” область. При их изготовлении используют эквивалентные по электронной плотности материалы: эпоксидные смолы для имитации костных структур плотностью 1,3 г/см<sup>3</sup>, парафин с разным содержанием NaCl для имитации мягких и жировой тканей (1,04 г/см<sup>3</sup> и 0,9 г/см<sup>3</sup> соответственно), пористое дерево для имитации легочной ткани (0,26 г/см<sup>3</sup>) и пр.

Для имитации источника излучения («горячих» очагов) на этапе проектирования выделяют области,

которые в дальнейшем изготавливают из состава с легированным радионуклидом (табл. 2), либо наполняют на этапе проведения эксперимента раствором с интересующим радионуклидом, например, <sup>99m</sup>Tc, <sup>131</sup>I.

К достоинствам антропоморфных фантомов можно отнести анатомически правильное расположение интересующих органов и точное воспроизведение ослабления и рассеяния ионизирующего излучения. Данные преимущества позволяют использовать подобные фантомы не только для качественной оценки получаемых изображений, но также и для оптимизации протоколов исследований. Так, например, фантом, моделирующий грудную клетку (рис. 3а), может быть использован для оценки диагностической ценности получаемых ПЭТ-изображений при проведении ПОЭТ молочной железы.

В Японии компанией Kyoto Kagaku Co, LTD, был создан и выпущен на рынок антропоморфный фантом Whole Body Phantom PBU-60 (рис. 3б) [18]. Данный фантом обладает практически полным набором внутренних органов человека, полный диапазон суставных движений. Мягкие ткани и органы таких фантомов изготовлены из смол на основе уретана, синтетические кости изготовлены из эпоксидной смолы, суставы — из эпоксидной смолы и уретана с углеродным волокном, винты и крепления изготовлены из поликарбоната. Похожий фантом был изготовлен в Германии

Таблица 2

Основные характеристики радионуклидов для фантомов  
The main characteristics of doped radionuclides

Радионуклид	Период полураспада, год	Основная линия, кэВ	Выход гамма-линии, %	Система	Применение
<sup>22</sup> Na	2,6	1274,5	99,9	ПЭТ	Калибровка, контроль качества
<sup>57</sup> Co	0,74	122,06	85,6	ОФЭКТ	Контроль качества
<sup>68</sup> Ge/ <sup>68</sup> Ga	0,74	511	100	ПЭТ/ОФЭКТ	Контроль качества, калибровка, нормирование, коррекция ослабления
<sup>133</sup> Ba	10,55	356	62,05	ОФЭКТ	Контроль качества, коррекция ослабления
<sup>137</sup> Cs	30,08	661,7	85,1	ПЭТ	Калибровка, коррекция ослабления
<sup>153</sup> Gd	0,66	103,18	21,1	ОФЭКТ	Коррекция ослабления, контроль качества

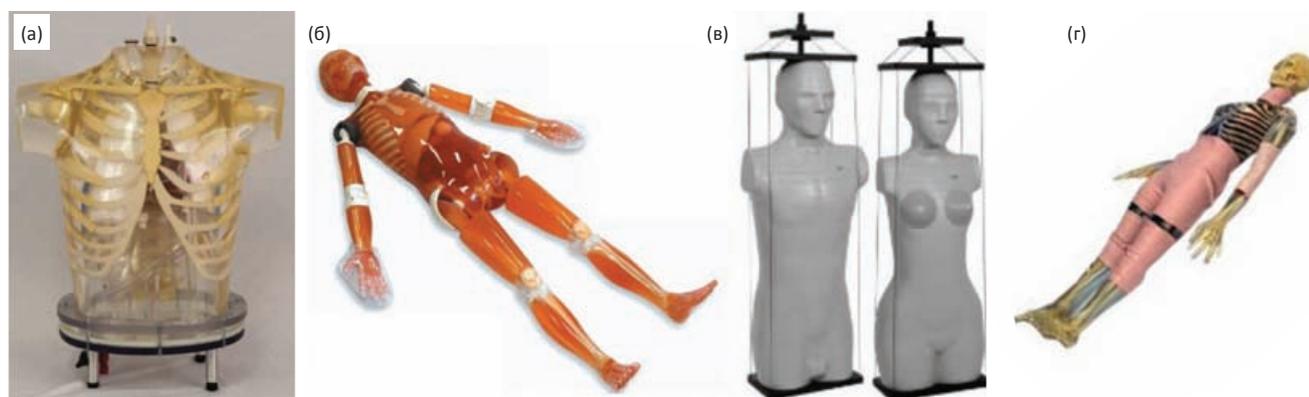


Рис. 3. Примеры тканеэквивалентных антропоморфных фантомов: (а) — Myocardial SPECT Phantom HL (Kyoto Kagaku co, LTD); (б) — Whole Body Phantom PBU-60 (Kyoto Kagaku co, LTD); (в) — ELSA; (г) — PIXY

Fig. 3. Examples of tissue-equivalent anthropomorphic phantoms: (a) — Myocardial SPECT Phantom HL (Kyoto Kagaku co, LTD); (б) — Whole Body Phantom PBU-60 (Kyoto Kagaku co, LTD); (в) — ELSA; (г) — PIXY



Рис. 4. Фантом, изготовленный на 3D-принтере, с единицами радиационной плотности по Хаунсфилду (HU)  
Fig. 4. Phantom manufactured on a 3D printer with units of radiation density according to Hounsfield (HU)

компанией Erler Zimmer и назван Modular Full Body X-Ray Phantom [19], в Италии — компанией ELSA (рис. 3в), в Америке — компанией Radiology Support Devices (RDS) и назван PIXY (рис. 3г) [20].

Современные фантомы также изготавливают на 3D принтерах, например Objet Connex 350, Stratasys, MN, по технологии PolyJet, которая аналогична струйной печати с нанесением слоев из жидких фотополимеров, которые далее отвердевают под воздействием ультрафиолета (рис. 4) [21].

#### Заключение

Приведенные в настоящей работе данные раскрывают актуальность применения фантомов в ядерной медицине, основные принципы их проектирования, производства и доступности на рынке.

Перспективным направлением развития остаётся оценка лучевой нагрузки на пациента, персонал,

контроль и калибровка характеристик эмиссионных томографов, создание антропоморфных фантомов с использованием новых технологий.

Остаётся не до конца решенным вопрос стандартизации измерений с целью обмена медицинской информации.

Ввиду роста вычислительной мощности персональных компьютеров математические фантомы активно внедряют в клиническую практику для обеспечения дозиметрии объектов интереса.

Современные направления эмиссионной томографии, такие как радиомика и радиогеномика, требуют количественной характеристики распределения изотопа в тканях организма человека, что возможно только при разработке и соблюдении программ обеспечения качества, неотъемлемой частью которых является разнообразие фантомов.

## Phantoms for Nuclear Medicine

**P.O. Rumiantsev<sup>1</sup>, A.A. Trukhin<sup>1,2</sup>, K.A. Sergunova<sup>3</sup>, Ya.I. Sirota<sup>1</sup>, N.M. Makarova<sup>1,2</sup>, A.A. Bubnov<sup>2</sup>, D.S. Semenov<sup>3</sup>, E.S. Ahmad<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russia, alexey.trukhin12@gmail.com

<sup>2</sup> National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research and Practical Clinical Center of Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

#### ABSTRACT

The nuclear medicine phantom development is based on the step by step description of the computational and experimental biological object model. Computational phantoms are used for geometry of the object description and simulate physics of particle interactions with matter, while experimental phantoms are used for quality control tests and standardization of functional research protocols. Common examples are the dosimetry planning of radionuclide therapy and post-therapeutic scintigraphy with <sup>131</sup>I. This review provides a list of methods for computational and experimental phantoms. Examples of existing phantoms created for the nuclear medicine tasks are also given.

**Key words:** nuclear medicine, theranostics, phantom, mathematical phantom, experimental phantom, 3D print, quantitative dosimetry

**For citation:** Rumiantsev PO, Trukhin AA, Sergunova KA, Sirota YaI, Makarova NM, Bubnov AA, Semenov DS, Ahmad ES. Phantoms for Nuclear Medicine. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):62-7. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-62-67

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Larry A. The Phantoms of Medical and Health Physics. Springer. 2014; 290.
2. Sidney Y. Handbook of Materials Modeling. Springer. 2005; 2965.
3. Климанов ВА. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1: учеб. пособие для вузов.— М.: НИЯУ МИФИ, 2011. 604 с. [Klimanov VA. Radiobiological and Dosimetric Planning in Radionuclide Therapy. Part 1: Student book. Moscow. 2011; 604. (in Russ.)].
4. Camoni L. Quality Control of Nuclear Medicine Instrumentation and Protocol Standardisation. EANM 2017; 168.
5. Xu XG. Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry. CRC Press. 2009; 757.
6. Bailey L, Willowson K. An Evidence-Based Review of Quantitative SPECT Imaging and Potential Clinical Applications. J Nucl Med. 2013;54(83):9.
7. Jan S, Santin G, Strul D. Users Guide V8.0 Introduction [internet source] URL:[http://wiki.opengatecollaboration.org/index.php?title=Users\\_Guide\\_V8.0&oldid=910](http://wiki.opengatecollaboration.org/index.php?title=Users_Guide_V8.0&oldid=910).
8. Sun R, Limkin EJ, Derclé L. Computational medical imaging (radiomics) and potential for immuno-oncology. Journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique. 2017; 648-54.
9. International Atomic Energy Agency. Quality Assurance for SPECT Systems. IAEA Human Health Series. Vienna, Austria. 2009;6:263.
10. International Atomic Energy Agency. Planning a Clinical PET Centre. IAEA Human Health Series. Vienna, Austria. 2010;11:160.
11. Busemann E, Płachcńska A, Britten A. Routine quality control recommendations for nuclear medicine instrumentation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:662-71.
12. International Atomic Energy Agency. Clinical PET/CT Atlas: A Casebook of Imaging in Oncology. IAEA Human Health Series. IAEA. 2015; 201.
13. Khalil M, Tremoleda J, Bayomy T. Molecular SPECT Imaging: An Overview. Int J Mol Imaging. 2011; 15.
14. Арсвольд Д. Эмиссионная томография: основы ПЭТ и ОФЭКТ. Учеб. пособие для выпускников вузов. М.: Техносфера, 2009. 599 с. [Arsvold D. Emission tomography: basics of PET and SPECT. Technosphere. 2009; 599. (in Russ.)].
15. Agostinelli AG, Smolen SD, Nath RA. New water-equivalent plastic for dosimetry calibration. Med Phys. 1992;19:774.
16. Tello VM, Taylor RC, Hanson WF. How water equivalent are water-equivalent plastics for output calibration of photon and electron beams? Med Phys. 1995;22:1177-89.
17. Селиванов МГ, Александрук АГ, Четвериков СФ, Пономарев АС. О возможности использования пластинчатого тканеэквивалентного фантома для верификации дозового распределения в лучевой терапии. Казань: Бук. 2017;30-3. [Selivanov MG, Aleksandruk AG, Chetverikov SF. On the possibility of using a lamellar tissue equivalent phantom to verify the dose distribution in radiation therapy. Buk. 2017: 30-3. (in Russ.)].
18. Whole Body Phantom PBU-60 [internet source]. URL: <https://www.kyotokagaku.com/products/detail03/ph-2b.html>.
19. Modular Full Body X-Ray Phantom [internet source]. URL: <https://www.erler-zimmer.de/shop/en/medical-simulators/x-ray-ct/10180/modular-full-body-x-ray-phantom>.
20. Anthropomorphic phantoms [internet source]. URL: <http://rsdphantoms.com/rdanth.htm>.
21. Mitsouras D, Liacouras P, Imanzadeh A. Medical 3D Printing for the Radiologist. Radiographics In Press. 2015;7:1965-87.

**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:** 03.06.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 03.06.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

**Б.Я. Наркевич<sup>1,2</sup>, А.В. Хмелев<sup>3,4</sup>, В.В. Крылов<sup>5</sup>, Т.Ю. Кочетова<sup>5</sup>****РАЗРАБОТКА КРАТКОГО СЛОВАРЯ ПО ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ**<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва<sup>2</sup> Общероссийский союз общественных организаций «Ассоциация медицинских физиков России», Москва<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт — Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы, Москва<sup>4</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва<sup>5</sup> Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Калужская обл., Обнинск

Контактное лицо: Б.Я. Наркевич, narvik@yandex.ru

**РЕФЕРАТ**

Развитие отечественной ядерной медицины обуславливает необходимость разработки и систематизации наиболее часто используемых в ней терминов с научно обоснованной расшифровкой соответствующих им понятий. При этом важно обеспечить правильную и однозначную интерпретацию терминов не только профессионалами в области ядерной медицины, но и специалистами в смежных областях знаний. Представлен краткий словарь терминов по ядерной медицине, который содержит все наиболее часто используемые термины в данной области и разъяснения для каждого из них, адаптированные для всех указанных выше специалистов.

**Ключевые слова:** ядерная медицина, терминология, глоссарий

**Для цитирования:** Наркевич Б.Я., Хмелев А.В., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Разработка краткого словаря по ядерной медицине. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):68-81.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-68-81

**Введение**

Терминологическая система является одной из важнейших методологических основ в любой научной и практической деятельности. В полной мере это относится к таким высоким медицинским технологиям, как ядерная медицина, бурно развивающаяся в настоящее время. Вопросам разработки научно обоснованной терминологии наш журнал уже уделял внимание, опубликовав на своих страницах краткий англо-русский словарь терминов по медицинской физике, радиационной безопасности и медицинской радиологии [1]. Однако основной задачей при его разработке было выявление только тех терминов, дословный перевод которых с английского языка на русский либо вызывает лексические затруднения, либо ошибочен, либо приводит к неоднозначности термилируемых понятий. При этом для большинства приведенных там терминов расшифровка соответствующих понятий отсутствовала, поскольку она по умолчанию подразумевалась уже известной специалистам-профессионалам. Кроме того, в этом словаре приведены, в основном, термины только по одному из разделов медицинской радиологии, а именно по лучевой терапии.

В то же время у нас в стране уделяется все более возрастающее внимание развитию отечественной ядерной медицины. Особенно это относится к проектированию, строительству и введению в клиническую эксплуатацию новых ПЭТ-центров и радиологических корпусов с подразделениями радионуклидной терапии. В связи с этим в ядерную медицину приходят специалисты, не только не имеющие достаточного практического опыта работы в данной области, но и слабо подготовленные по фундаментальным аспектам такой сложной высокотехнологичной дисциплины, как ядерная медицина. Далее, в тот же процесс включаются уже и непрофессионалы, в том числе администрация медицинских учреждений, органы законода-

тельной и исполнительной власти на региональном и федеральном уровне. Последнее обстоятельство нам представляется особенно важным по следующей причине. Прежде всего, здесь речь идет о чиновниках, формирующих те или иные официальные документы по высоким медицинским технологиям, в том числе и с радиологической спецификой. Часто при этом допускаются принципиальные смысловые ошибки как из-за некомпетентной трактовки тех или иных понятий в области ядерной медицины, так и из-за неправильного использования соответствующей терминологии. И такие ошибки могут приводить и уже приводят к моральному ущербу и к определенным материальным последствиям. Даже на достаточном высоком уровне отечественного руководства само основное понятие ядерной медицины пока трактуется в противоречии со всем мировым сообществом профессионалов в данной области.

Таким образом, назрела необходимость разработки краткого тематического словаря по ядерной медицине, который обычно принято называть глоссарием, то есть тематическим словарем. Такой глоссарий сможет облегчить освоение новой сложной специальности молодым работникам, опытным специалистам он позволит выработать единый взгляд на те или иные проблемы и трактовки терминов, а непрофессионалы получат возможность поднять уровень своей компетенции в новой для них области медицины.

Непосредственным поводом для разработки данного глоссария послужили результаты прошедшего 30.05.2019 в рамках конгресса «Радиология-2019» заседания межведомственной Рабочей группы по разработке законодательной и иной нормативной базы в целях развития ядерной медицины Подкомитета по вопросам обращения лекарственных средств, развития фармацевтической и медицинской промышленности Комитета по охране здоровья Государственной

Думы РФ. В дорожной карте, принятой для исполнения на этом заседании, был указан пункт «Разработка единого перечня терминов для ядерной медицины».

При разработке глоссария было принято решение отказаться от использования двуязычной словарной структуры терминов. Дело в том, что в соответствии с указанной здесь дорожной картой основной задачей должно быть не установление смыслового соответствия между русской и английской версиями каждого термина, а представление содержательной расшифровки соответствующего понятия на таком информационном уровне, который был бы доступен для читателя с минимальной предварительной подготовкой в области ядерной медицины. Выполнение данного требования неожиданно оказалось достаточно трудной задачей, поскольку ядерная медицина является сложной междисциплинарной наукой, базирующейся на целом ряде смежных отраслей науки и клинической практики. К ним относятся:

- 1) ядерная и радиационная физика;
- 2) радиохимия, радиофармакология и радиофармацевтика;
- 3) детектирование ионизирующих излучений и ядерная электроника;
- 4) информатика, в том числе компьютерная обработка и анализ изображений;
- 5) клинические аспекты, особенно в области онкологии, кардиологии, ревматологии и в других разделах клинической медицины;
- 6) радиобиология и радиационная гигиена;
- 7) дозиметрия внутреннего облучения;
- 8) организация ядерно-медицинских процедур и проектирование радиологических корпусов с подразделениями ядерной медицины.

Каждый из этих разделов обладает огромным тезаурусом, то есть собранием сведений, полнотой охватывающих понятия, определения и термины в указанных областях знаний или сферах деятельности. Поэтому следовало не только выбрать из них сравнительно небольшое количество терминов и соответствующих понятий с достаточной информативностью, но и адаптировать их к пониманию читателями с невысоким уровнем профессиональной подготовки в области ядерной медицины. Отметим кстати, что зарубежные аналоги разработанного глоссария отсутствуют.

### Глоссарий по ядерной медицине

1. **Аксиальное поле видения** — расстояние вдоль оси тела пациента, которое может быть визуализировано за одно положение стола пациента в детекторной геометрии сканера.
2. **Активность** — количество происходящих в радионуклидном источнике радиоактивных распадов в единицу времени. Единица активности — беккерель (Бк) соответствует 1 радиоактивному распаду за 1 секунду. Врачи-радиологи при устном общении и даже в научных публикациях активность вводимого в организм радиофармпрепарата часто называют дозой радиофармпрепарата, что является принципиальной профессиональной ошибкой. Термин «доза» — многозначный. В фармакологии

доза — это определенное количество лекарства для употребления в один прием, тогда как в медицинской радиологии вообще и в ядерной медицине в частности, термин «доза» характеризует уровень радиационного воздействия на организм (см. Доза поглощенная, Доза эквивалентная, Доза эффективная). Поскольку контекст подобных научных публикаций обычно предполагает радиологический смысл, употребление в этих случаях термина «доза» вместо термина «активность» недопустимо.

3. **Активность минимальная детектируемая (МДА)** — минимальное количество радиоактивности в пробе, создающее такую скорость счета, которая в присутствии определенного фонового шума с вероятностью 95 % не сможет быть создана этим шумом.
4. **Активность минимально значимая (МЗА)** — активность открытого источника ионизирующего излучения в помещении или на рабочем месте, при превышении которой требуется разрешение органов исполнительной власти, уполномоченных осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор, на использование этого источника, если при этом также превышено значение минимально значимой удельной активности.
5. **Активность минимально значимая удельная (МЗУА)** — удельная активность открытого источника ионизирующего излучения в помещении или на рабочем месте, при превышении которой требуется разрешение органов исполнительной власти, уполномоченных осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор, на использование этого источника, если при этом также превышено значение минимально значимой активности.
6. **Активность радионуклида в источнике объемная ( $A_V$ )**: Отношение активности радионуклида  $A$  в источнике ионизирующего излучения к объему источника  $V$ . Единица объемной активности Бк·м<sup>-3</sup>.
7. **Активность радионуклида в источнике удельная ( $A_m$ )**: Отношение активности радионуклида  $A$  в источнике ионизирующего излучения к массе источника  $m$ . Единица удельной активности Бк·кг<sup>-1</sup>.
8. **«Активные» радиологические палаты** — специализированные больничные помещения для госпитализации пациентов с введенными в организм терапевтическими радиофармпрепаратами.
9. **Альфа-излучение** — вид ионизирующего излучения в виде потока положительно заряженных частиц (альфа-частиц), испускаемых при радиоактивном распаде и ядерных реакциях. Альфа-частица представляет собой двукратно ионизированный атом гелия, ядро которого содержит 2 протона и 2 нейтрона. Проникающая способность альфа-излучения невелика (задерживается листом бумаги). Однако чрезвычайно опасно попадание источников альфа-излучения внутрь организма с пищей, воздухом или через повреждения кожи.
10. **Альфа-распад** — вид радиоактивного распада атомных ядер, при котором материнское ядро превращается в дочернее с испусканием альфа-частицы. Характерен для радиоактивных элементов с большим атомным номером  $Z$ .

11. **Аннигиляционное излучение** — вид ионизирующего излучения, возникающего в результате особого взаимодействия (аннигиляции) частицы и античастицы (например, позитрона и электрона), при котором образуются два фотона с одинаковой энергией 511 кэВ, разлетающиеся под углом  $180^\circ$ . В соответствии с ГОСТ 15484–81 терминологически как разновидность гамма-излучения.
12. **Аннигиляция** — акт взаимодействия элементарной частицы и античастицы, например, электрона и позитрона, в результате которого они исчезают, а их энергия превращается в электромагнитное аннигиляционное излучение.
13. **Антитела** — специфические белки (гликопротеиды), синтезирующиеся в ответ на попадание в организм чужеродных и/или потенциально опасных веществ. Антитела вступают в иммунную реакцию с высокомолекулярным соединением — антигеном.
14. **Антитела моноклональные** — искусственно выращенные антитела или их фрагменты, строго специфичные на иммунную реакцию с антигенами только одного определенного типа. Это антитела, вырабатываемые иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, то есть произошедшими из одной плазматической клетки-предшественницы
15. **Апирогенность** — свойство лекарственного средства, в том числе и радиофармпрепарата, не вызывать повышения температуры, лихорадки и воспаления при его введении в организм.
16. **Атомный номер (Z)** — число протонов в ядре атома.
17. **Беккерель** — единица радиоактивности в системе СИ, 1 беккерель равен 1 распаду за 1 секунду. Обозначается как Бк.
18. **Бета-излучение** — вид ионизирующего излучения, представляет собой поток электронов или позитронов, испускаемых при ядерных реакциях или радиоактивном распаде. Бета-излучение может проникать в ткани организма на глубину до 1 см. Представляет определенную опасность для человека как с точки зрения внешнего, так и внутреннего облучения.
19. **Бета-распад** — самопроизвольное превращение ядер, сопровождающееся испусканием (или поглощением) электрона и антинейтрино (или позитрона и нейтрино).
20. **Блок радиодиагностических исследований (лаборатория радионуклидной диагностики)** — обязательное структурное подразделение в составе отделения радионуклидной диагностики (радиологического отделения), либо радиологического центра, либо центра (отдела) лучевой диагностики медицинской организации, состоящее из кабинетов радионуклидной диагностики.
21. **Блок радионуклидного обеспечения и введения радиофармацевтических препаратов** — обязательное структурное подразделение в составе отделения радионуклидной диагностики (радиологического отделения), либо радиологического центра, либо центра (отдела) лучевой диагностики медицинской организации, в котором реализуются технологии производства радионуклида и (или) приготовления, фасовки, выпуска и введения меченного им радиофармпрепарата пациентам.
22. **Бокс радиационно-защитный с перчатками** — герметичный бокс (шкаф), оборудованный перчатками и (или) шпатовыми манипуляторами и предназначенный для работы с токсичными или радиоактивными материалами.
23. **Бокс радиохимический** — герметичный бокс (шкаф) с радиационной защитой и автономной специальной вентиляцией, предназначенный для синтеза (приготовления) радиофармпрепаратов, в том числе и для размещения радиохимических модулей синтеза радиофармпрепаратов.
24. **Валидация (аттестация)** — документированное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса синтеза и надлежащего качества радиофармпрепаратов действующим регламентам и (или) требованиям нормативной документации.
25. **Внутренняя конверсия** — физический процесс, в котором энергия возбуждения ядра атома передается орбитальному электрону, который покидает свою орбиту, а другой электрон с внешней атомной оболочки переходит на образовавшуюся вакансию с испусканием характеристического фотонного излучения.
26. **Внутрипроизводственный контроль** — контроль, выполняемый в ходе технологического процесса с целью проверки соответствия продукции заданным требованиям, по результатам которого может выполняться корректировка параметров технологического процесса, например при синтезе радиофармпрепарата в ПЭТ-центре. Контроль состояния окружающей среды или оборудования рассматривается как элемент внутрипроизводственного контроля.
27. **Воздушный шлюз** — ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями (например, различных классов чистоты), предназначенное для разделения воздушных сред помещений при входе в них. Воздушный шлюз служит для перехода персонала или перемещения материалов (например, в ПЭТ-центре).
28. **Воксел** — элемент объемного (трехмерного 3D) изображения.
29. **Врач-радиолог** — специалист с высшим медицинским образованием, работающий в области ядерной медицины с использованием *открытых* радионуклидных источников ионизирующего излучения для диагностики и терапии.
30. **Врач-радиотерапевт (радиационный онколог)** — специалист с высшим медицинским образованием, работающий в области лучевой терапии онкологических больных с использованием *закрытых* радионуклидных и генерирующих источников ионизирующих излучений.
31. **Времяпролетный метод ПЭТ** — метод сбора данных при проведении позитронной эмиссионной томографии, основанный на измерении времени

- пролета каждого из двух аннигиляционных фотонов с энергией 511 кэВ до двух противоположно расположенных детекторов.
32. **Выход продукта** — активность, производимая на единицу массы мишени при наработке радионуклида на ускорителе или на ядерном реакторе.
  33. **Гамма-излучение** — поток фотонов, имеющих сравнительно высокую энергию. Условно считается, что энергии квантов гамма-излучения превышают 10 кэВ, хотя резкая граница между гамма- и рентгеновским излучением не определена. Гамма-излучение испускается при радиоактивном распаде, при ядерных реакциях, при взаимодействиях и распадах элементарных частиц (например, при аннигиляции электрона и позитрона).
  34. **Гамма-камера** — стационарная или передвижная установка для сцинтиграфии (см.), включающая позиционно-чувствительный детектор гамма-излучения, штативное устройство, ложе пациента, электронный тракт преобразования сигналов детектора и компьютер для формирования и визуализации планарных (двумерных) сцинтиграфических изображений. Предназначена для сцинтиграфии всего тела или определенной его области, позволяет визуализировать распределение и кинетику радиофармпрепаратов в организме с целью диагностики различных заболеваний и/или изучения метаболизма.
  35. **Генераторная** — помещение для размещения радионуклидного генератора и проведения работ с ним в подразделении ядерной медицины.
  36. **Гибридный томограф** — радионуклидный томограф, объединенный в единый аппаратный комплекс с рентгеновским компьютерным томографом (ОФЭКТ/КТ-сканер, ПЭТ/КТ-сканер) или с магнитно-резонансным томографом (ПЭТ/МРТ-сканер, ОФЭКТ/МРТ-сканер). На таком гибридном сканере производится компьютерная реконструкция мультимодального изображения путем совмещения изображения распределения радиофармпрепарата в организме пациента и рентгеновского или магнитно-резонансного изображения анатомического строения тела этого пациента.
  37. **«Горячая» камера** — специально оборудованная, радиационно защищенная герметичная емкость для высокорadioактивных материалов; может быть использована для работы с ними, или для их дистанционной обработки или хранения.
  38. **Грей** — единица измерения в системе СИ поглощенной дозы ионизирующего излучения, равная 1 Дж/кг.
  39. **Дезактивация** — удаление радиоактивного загрязнения с какой-либо поверхности или из какой-либо среды или снижение его уровня.
  40. **Деление ядра** — физический процесс, в котором тяжелое ядро делится на 2 осколка-ядра с одновременным испусканием 2 или 3 нейтронов.
  41. **Детектор ионизирующего излучения** — конструкционный элемент средства измерения, предназначенный для преобразования энергии излучения в такую форму, которая пригодна для регистрации или измерения этого излучения.
  42. **Дифференциальная диагностика** — этап диагностического процесса, в рамках которого устанавливается отличие данного патологического процесса от других заболеваний, сходных по клиническим и (или) инструментальным показателям и (или) проявлениям.
  43. **Диспенсер** — специализированное устройство для автоматизированной фасовки порций радиофармпрепарата.
  44. **Доза** — многозначный термин, обозначающий два понятия: 1) доза вещества — величина однократного либо суммарного приема вещества (например, лекарства в медицине); 2) доза излучения — поглощенное живым существом или иным объектом количество радиации определенного вида, в том числе ионизирующего излучения. Относящиеся к облучению человека величины характеризуют воздействие поля излучения на стандартного человека. В ядерной медицине для обозначения количества вводимого в организм радиофармпрепарата вместо неправильного термина «доза радиофармпрепарата» следует использовать термин «активность радиофармпрепарата» (см. Активность).
  45. **Доза в органе или ткани эквивалентная ( $H_{T,R}$ )** — средняя поглощенная доза (см.) в органе или ткани  $D_{T,R}$ , умноженная на соответствующий взвешивающий коэффициент  $w_R$  для данного вида излучения  $H_{T,R} = w_R D_{T,R}$ . Единица — Дж/кг. Специальное название единицы эквивалентной дозы в органе или ткани — зиверт (Зв).
  46. **Доза поглощенная ( $D$ )** — величина энергии ионизирующего излучения, поглощенной в единице массы облучаемого вещества. Единица поглощенной дозы излучения в системе СИ — 1 грей, равный 1 Дж/кг. Внесистемная единица поглощенной дозы — рад, 1 рад =  $10^{-2}$  Гр = 1 сГр.
  47. **Доза эффективная ( $E$ )** — величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Она представляет собой сумму произведенной эквивалентной дозы в органах и тканях на соответствующие взвешивающие коэффициенты:  $E = \sum_T w_T H_T$ , где  $H_T$  — эквивалентная доза в органе или ткани  $T$ ;  $w_T$  — взвешивающий коэффициент для органа или ткани  $T$ . Единица эффективной дозы — Дж/кг. Специальная единица эффективной дозы — зиверт (Зв).
  48. **Дозиметр** — устройство для измерения дозы или мощности дозы ионизирующего излучения в единицах поглощенной или эквивалентной дозы.
  49. **Дозиметр индивидуальный** — носимый на теле дозиметр для измерений дозы облучения данного субъекта, откалиброванный, как правило, в единицах эквивалентной дозы (см.) или, точнее, в единицах амбиентного эквивалента дозы.
  50. **Дозиметрическое планирование радионуклидной терапии** — совокупность расчетных и измерительных процедур, проводимых с целью определения величины активности радиофармпрепарата, обеспечивающей запланированный терапевтический эффект при введении в организм пациента

без возникновения или при минимизации лучевых осложнений в органах и тканях.

51. **Дозкалибратор** — см. Радиометр клинический.
52. **Заключение санитарно-эпидемиологическое** — документ, удостоверяющий соответствие (несоответствие) санитарным правилам факторов среды обитания, хозяйственной и иной деятельности, продукции, работ и услуг, а также проектов нормативных актов, эксплуатационной документации. Подразделению ядерной медицины заключение выдается территориальным органом Роспотребнадзора.
53. **Зиверт** — единица измерения в системе СИ эффективной и эквивалентной доз ионизирующего излучения.
54. **Зона изолированная** — зона, оборудованная соответствующими фильтрами и устройствами подготовки воздуха для предотвращения загрязнения внешней окружающей среды биологическими агентами, присутствующими в этой зоне.
55. **Зона контролируемого доступа** — производственные помещения и участки территории радиационного объекта, в которых осуществляется обращение с техногенными закрытыми и открытыми источниками ионизирующих излучений и где на персонал группы А могут воздействовать радиационные факторы (см. — Контролируемая зона).
56. **Зона наблюдения** — территория за пределами санитарно-защитной зоны радиационного объекта, на которой проводится радиационный контроль (см. Наблюдаемая зона).
57. **Зона санитарно-защитная** — территория вокруг радиационного объекта, за пределами которой уровень облучения населения за счет нормальной эксплуатации радиационного объекта не превышает установленный для населения предел дозы. В санитарно-защитной зоне запрещается постоянное и временное проживание людей, вводится режим ограничения хозяйственной деятельности и проводится радиационный контроль. Для медицинского учреждения, в том числе и с подразделениями ядерной медицины, санитарно-защитной зоной является его территория.
58. **Зона чистая** — зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что в ней сведено к минимуму проникание, образование и накопление загрязнений в виде частиц и микроорганизмов (например, в ПЭТ-центре).
59. **Изобары** — нуклиды разных элементов, имеющие одинаковое массовое число, но разное число протонов и нейтронов. Характерный пример —  $^{10}\text{B}$  и  $^{10}\text{C}$ .
60. **Изомерный переход** — переход радиоактивного ядра из возбужденного состояния в состояние с меньшей энергией или в основное энергетическое состояние, как правило, с испусканием гамма-излучения.
61. **Изомеры** — ядра, имеющие одинаковые атомный и массовый номер, но разные энергии и спины. Характерный пример —  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{99}\text{Tc}$ .
62. **Изотоничность** — обеспечение осмотического давления в растворе, равного осмотическому давлению плазмы крови.
63. **Изотопы** — нуклиды, имеющие одинаковое количество нейтронов, но различающиеся по числу протонов в ядре. Характерный пример —  $^{14}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ , имеющие по 8 нейтронов и 6 и 7 протонов соответственно.
64. **Изотопный носитель** — стабильный изотоп того же химического элемента, к которому принадлежит данный радионуклид.
65. **Изотопы** — нуклиды, имеющие одинаковое количество протонов, но различное количество нейтронов. Характерный пример —  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ .
66. **Иммунорадиометрический анализ** — разновидность радионуклидной диагностики *in vitro* (см.), основанная на необратимом и ковалентном связывании антигена специфическим антителом, меченым радионуклидом, чаще всего  $^{125}\text{I}$ , как индикатором. Отличается от радиоиммунного анализа (см.) только тем, что радионуклидом метят не антиген, а антитело.
67. **Ингаляция** — метод введения или непреднамеренное поступление в органы респираторного тракта газов и аэрозолей с током вдыхаемого воздуха.
68. **Интенсивность** — физическая величина, представляющая собой произведение плотности потока (мощности флюенса) излучения на его энергию. Тем не менее, в ряде русскоязычных публикаций термин «интенсивность» часто употребляется благодаря его краткости и кажущейся очевидности, хотя и далеко не всегда правильно, когда с его помощью терминируются другие физические величины и понятия, далекие от соответствия указанному здесь физическому смыслу.
69. **Инструментарий ядерной медицины** — устройства, аппараты, системы, установки или иное оборудование для радионуклидной диагностики *in vivo* и *in vitro*, а также для радионуклидной терапии, применяемые в процедурах ядерной медицины.
70. **Интравенционная радиология** — проведение инвазивных процедур, в том числе и с введением в организм радиофармпрепаратов, под контролем с использованием средств медицинской визуализации, чаще всего рентгенологических. Часто используемый термин «рентгенохирургия» для обозначения этого понятия не охватывает всего ассортимента используемых для этой цели средств медицинской визуализации.
71. **Ионизационная камера** — газонаполненный детектор для регистрации и спектрометрии ионизирующих частиц методом измерения величины ионизации (числа пар ионов), производимой этими частицами в газе.
72. **Ионизирующее излучение** — излучение, взаимодействие которого с веществом приводит к ионизации ее атомов и молекул. Ионизирующим излучением является гамма-излучение, рентгеновское излучение, пучки электронов и позитронов, а также тяжелых заряженных (протонов, альфа-

- частиц и др.) и электрически нейтральных частиц (нейтронов и др.).
73. **Источник излучения генерирующий** — электрофизическое устройство, в котором ионизирующее излучение возникает за счет изменения скорости заряженных частиц, их аннигиляции или ядерных реакций и эмиссия которого является управляемой (рентгеновские трубки, ускорители заряженных частиц).
74. **Источник ионизирующего излучения (ИИИ)** — радиоактивное вещество или устройство, испускающее или способное испускать ионизирующее излучение. ИИИ подразделяются на закрытые и открытые (см), радионуклидные и генерирующие (см).
75. **Источник радионуклидный закрытый** — радионуклидный источник ионизирующего излучения, устройство которого исключает поступление содержащихся в нем радионуклидов в окружающую среду в условиях применения и износа, на которые он рассчитан.
76. **Источник радионуклидный открытый** — радионуклидный источник ионизирующего излучения, при использовании которого возможно поступление содержащихся в нем радионуклидов в окружающую среду.
77. **Класс работ** — характеристика работ с открытыми источниками ионизирующего излучения по степени потенциальной опасности для персонала, определяющая требования по радиационной безопасности в зависимости от радиотоксичности и активности нуклидов. Устанавливается в соответствии с ОСПОРБ-99/2010.
78. **Клинический аудит (аудит)** — форма экспертизы качества медицинской помощи, в том числе в области ядерной медицины, а также форму ведомственного или внутреннего контроля качества и безопасности такой помощи. Аудит является систематическим, независимым и документируемым процессом оценки качества процедур радиологических исследований с целью определения степени их соответствия порядкам оказания медицинской помощи, стандартам медицинской помощи, клиническим рекомендациям (протоколам лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, а также сложившейся клинической практике.
79. **Комптовое рассеяние** — упругое рассеяние фотона на свободном или слабо связанном с атомом электроном, сопровождающееся увеличением длины волны рассеянного излучения (снижения энергии).
80. **Компьютерная томография (рентгеновская)** — диагностическая процедура послойной или трехмерной визуализации анатомического строения внутренних органов пациента, выполняемая с использованием рентгеновского излучения.
81. **Компьютерный томограф (КТ-сканер)** — стационарная установка для компьютерной томографии, включающая рентгеновский излучатель, позиционно-чувствительный детектор рентгеновского излучения, штативное устройство, ложе пациента, электронный тракт преобразования сигналов детектора и компьютер для реконструкции и визуализации КТ-изображений.
82. **Контрастное разрешение** — разрешение по контрасту (рентгеновского изображения, в том числе и КТ-изображения). В соответствии с ГОСТ Р 56327-2014, это возможность прибора различать биологические объекты по оттенкам полутонового изображения.
83. **Контролируемая зона** — совокупность помещений подразделения ядерной медицины, в которых требуются или могут потребоваться конкретные меры радиационной защиты или обеспечения безопасности для: 1) контроля над нормальным облучением или предотвращения распространения радиоактивного загрязнения при нормальных рабочих условиях; 2) предотвращения или ограничения масштабов потенциального облучения.
84. **Контроль качества** — система организационных мероприятий, технических средств и технологических процедур для количественного определения, мониторинга и поддержания на оптимальных уровнях рабочих характеристик радиодиагностической аппаратуры и режимов радиодиагностических исследований, а также параметров качества радиофармпрепаратов и воздуха в классифицируемых «чистых» помещениях, где они производятся.
85. **Корпускулярное излучение** — поток частиц с массой, отличной от нуля (альфа- и бета-частиц, нейтронов и др.).
86. **Коэффициент ослабления линейный** — доля энергии фотонного излучения, поглощенной и рассеянной в единице линейной толщины поглотителя. Выражается в единицах  $\text{см}^{-1}$ .
87. **Коэффициент ослабления массовый** — доля энергии фотонного излучения, поглощенной и рассеянной в единице массовой толщины поглотителя. Выражается в единицах  $\text{см}^2 \times \text{г}^{-1}$ .
88. **Кюри** — внесистемная единица активности радионуклидного источника, в котором происходит  $3,7 \times 10^{10}$  актов распада в секунду, обозначается как Ки. С системной единицей активности беккерелем связан соотношением  $1 \text{ Ки} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Бк}$  или  $1 \text{ мКи} = 37 \text{ МБк}$ .
89. **Линейный коэффициент ослабления** — параметр, характеризующий относительное уменьшение интенсивности узкого пучка излучения при прохождении им слоя поглотителя единичной толщины.
90. **Лицензия на право ведения работ в области использования атомной энергии** — оформленный в установленном порядке документ, подтверждающий право на осуществление определенного вида деятельности при условии обеспечения безопасности объектов использования атомной энергии и проводимых работ. Выдается медицинскому учреждению органами Ростехнадзора.
91. **Лучевая нагрузка** — доза внутреннего и (или) внешнего облучения, усредненная по объему облучаемого органа. Допустимы термины «лучевая нагрузка на орган», но только в том случае, когда речь идет о нормальном органе, но не о патологическом очаге, а также «лучевая нагрузка на все

- тело», когда речь идет о радиационном воздействии на организм в целом при использовании радиофармпрепаратов.
92. **Лучевая терапия** — часть медицинской радиологии и представляет собой метод лечения, при реализации которого используются только *закрытые* радионуклидные и генерирующие источники ионизирующих излучений. Не следует путать с радионуклидной терапией, которая относится к ядерной медицине и представляет собой метод лечения, при реализации которого используются только *открытые* радионуклидные источники в виде радиофармпрепаратов.
93. **Магнитно-резонансная томография** — основанная на регистрации резонансного электромагнитного излучения диагностическая процедура визуализации внутренних органов и тканей пациента, возникающего в них под действием высокочастотных электромагнитных импульсов в постоянном магнитном поле.
94. **Массовое число** — общее число протонов и нейтронов в ядре атома.
95. **Материалы и препараты ядерной медицины** — радионуклиды и радиофармпрепараты (см.), наборы реагентов к радионуклидным генераторам и для синтеза радиофармпрепаратов, диагностические тест-системы (*in vitro*-наборы) для иммунорадиометрического (см.) и радиоиммунного (см.) анализа.
96. **Медицинская визуализация** — неинвазивные исследования организма человека и лабораторных животных при помощи различных физических методов с целью получения статических и (или) динамических изображений внутренних анатомических структур. Иногда используемые в научной литературе термины «имиджинг», «биоимиджинг» отсутствуют в литературном русском языке.
97. **Медицинская радиология** — см. Радиология (медицинская).
98. **Медицинский физик** — специалист с высшим физическим образованием, работающий в области медицинской радиологии, в том числе в лучевой терапии, ядерной медицине и лучевой диагностике.
99. **Медицинское облучение** — см. Облучение медицинское.
100. **«Мертвое» время** — период нечувствительности детектора вследствие конечного времени, требуемого для преобразования энергии поглощенного в детекторе фотона в зарегистрированный электрический импульс.
101. **Метастабильное состояние** — состояние изомера (см.) на энергетическом уровне выше энергетического уровня основного состояния.
102. **Метагастаз** — очаг опухолевого процесса, развившийся в результате переноса опухолевых клеток из первичного очага в том же организме.
103. **Методы ядерной медицины** — технологии радионуклидной диагностики *in vivo* (статическая и динамическая сцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ, гибридные технологии ОФЭКТ/КТ, ОФЭКТ/МРТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ), радионуклидной диагностики *in vitro* (радиоиммунный и иммунорадиометрический анализы), радионуклидной терапии (системная, прицельная под рентгеновским контролем).
104. **Мишенное вещество** — химически чистое вещество, помещаемое в мишень для его облучения ускоренными на циклотроне заряженными частицами (протонами, дейтронами, альфа-частицами, некоторыми ионами) либо нейтронами в ядерном реакторе с целью наработки (производства) того или иного радионуклида.
105. **Мишень** — герметичный контейнер, заполненный мишенным веществом и установленный в пучке заряженных частиц циклотрона или в потоке нейтронов ядерного реактора.
106. **Модуль синтеза** — специализированное устройство для автоматизированного синтеза радиофармпрепарата, меченного тем или иным радионуклидом.
107. **Моечная (радиологическая)** — помещение, предназначенное для дезактивации посуды, медицинских инструментов и других предметов, используемых для работы с радиофармпрепаратами.
108. **Молекулярная визуализация** — метод диагностики клеточного метаболизма *in vivo*, специфических свойств клетки с возможностью полуколичественной и визуальной оценки. Применительно к радионуклидной диагностике это понятие некорректно, поскольку отражает понятие, искусственно созданное для ядерной медицины в 2000-х гг. и глубоко ошибочное по своей сути. Дело в том, что ни одним из существующих методов ядерной медицины (ОФЭКТ и ПЭТ) вследствие низкой разрешающей способности в принципе нельзя обеспечить визуализацию отдельных молекул в биологических тканях. Визуализируется только пространственно-временное распределение введенного в организм радиофармпрепарата в целом, а не его отдельных молекул. К сожалению, данный термин уже стал достаточно употребительным и используется в научных публикациях и даже в названиях отечественных и зарубежных журналов, очевидно, в целях конъюнктурного присвоения весьма звучного бренда.
109. **Моноэнергетическое излучение** — излучение, состоящее из заряженных или нейтральных частиц одной и той же энергии.
110. **Мощность дозы** — доза излучения за единицу времени.
111. **МСКТ** — многосрезовая (мультидетекторная) компьютерная томография. К сожалению, в подавляющем большинстве отечественных медицинских работ эта аббревиатура трактуется как мульти-спиральная КТ. Это не соответствует существу терминируемого понятия, поскольку траектория перемещения жестко связанной системы излучатель — детектор в таких КТ-сканерах представляет собой единственную спираль, но с одновременной регистрацией проекционных данных по нескольким срезам. Для такой регистрации используют несколько детекторных сборок, расположенных рядом друг с другом, в связи с чем в англоязычной литературе иногда используют термин

- multidetector CT*, для которого допустим дословный перевод.
112. **Наблюдаемая зона** — совокупность помещений подразделения ядерной медицины и прилегающих к ним других помещений, которая еще не определена как контролируемая зона, но в которой необходимо вести наблюдение за условиями профессионального облучения, хотя, как правило, для этих помещений потребность в конкретных мерах защиты и безопасности отсутствует. В наблюдаемой зоне проводится радиационный контроль (например, помещения, смежные с подразделением ядерной медицины).
  113. **Набор для синтеза радиофармпрепарата** — реагенты (в том числе и лиофилизаты), которые соединяются с радионуклидным раствором для получения готового радиофармпрепарата, как правило, перед его непосредственным введением в организм пациента.
  114. **Наведенная радиоактивность** — радиоактивность, возникающая в материалах под воздействием облучения в основном тяжелыми заряженными частицами и (или) нейтронами, например, в конструкции циклотрона ПЭТ-центра.
  115. **Неинвазивность** — отсутствие проникающего воздействия на биологические ткани организма и (или) их частичного травмирования.
  116. **Низкоактивные отходы** — радиоактивные отходы, для которых из-за низкого содержания радионуклидов не требуется специальная защита при обращении с ними.
  117. **Обеспечение (гарантия) качества** — комплекс мероприятий, направленный на достижение постоянства качества диагностических исследований в соответствии с разработанной в медицинской организации системой менеджмента качества, то есть системой организационных мероприятий, технических средств и технологических процедур для количественного определения, мониторингования и поддержания на оптимальных уровнях всего диагностического процесса, рабочих характеристик радиодиагностической аппаратуры и режимов радиодиагностических исследований, а также параметров качества радиофармпрепаратов (см. Контроль качества).
  118. **Облучение медицинское** — облучение ионизирующим излучением, которому подвергаются: а) пациенты при прохождении ими диагностических или терапевтических медицинских процедур; б) лица (за исключением медицинского персонала), которые сознательно и добровольно помогают в уходе за пациентами в больнице или дома; в) лица, проходящие медицинские обследования в связи с профессиональной деятельностью или в рамках медико-юридических процедур; г) лица, участвующие в медицинских профилактических обследованиях и медико-биологических исследованиях.
  119. **Обратное проецирование** — один из алгоритмов реконструкции изображений (см.) в декартовых (прямоугольных) координатах по данным, представленным в виде синограмм (см.) в полярных координатах.
  120. **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)** — диагностическая процедура визуализации пространственного распределения радиофармпрепарата в теле пациента по гамма-излучению, выполняемая, как правило, на гамма-камере с одной или несколькими вращающимися вокруг тела пациента детекторными головками.
  121. **Отделение радионуклидной диагностики (радиологическое отделение)** — структурное подразделение медицинской организации, в котором проводятся радиологические исследования.
  122. **ОФЭКТ-сканер** — стационарная установка для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (см.), содержащая один или несколько позиционно-чувствительных детекторов гамма-излучения, ложе пациента, штативное устройство (гантри) с механизмом вращения детекторов вокруг продольной оси ложа пациента, электронный тракт преобразования сигналов детекторов и компьютер для реконструкции и визуализации томографических изображений.
  123. **Ослабление излучения** — физический процесс, при котором интенсивность проходящего через вещество излучения снижается в результате его поглощения и(или) рассеяния.
  124. **Пептидорецепторная радионуклидная терапия** — направление системной радионуклидной терапии, основанное на использовании специфических радиофармпрепаратов, обладающих избирательной тропностью к сомато-статинным рецепторам. Применяется для лечения нейроэндокринных опухолей, а также опухолей с вторично развившейся нейроэндокринной дифференцировкой.
  125. **Период биологического полувыведения** — время, за которое половина введенного лекарственного препарата выводится из организма за счет протекания биологических процессов.
  126. **Период полувыведения эффективный** — время, за которое половина активности введенного в организм радиофармпрепарата выводится из организма за счет протекания биологических процессов и физического процесса радиоактивного распада.
  127. **Период полураспада** — время, за которое первоначальная активность радионуклида снижается в 2 раза за счет физического процесса радиоактивного распада.
  128. **Перфузия миокарда** — естественное кровоснабжение сердечной мышцы.
  129. **Пиксел** — элемент планарного (двумерного) изображения.
  130. **Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)** — диагностическая процедура визуализации пространственно-временного распределения позитронно-излучающего радиофармпрепарата в теле пациента путем регистрации аннигиляционного излучения. Классический пример дезориентирующего термина, получившего, к сожалению, всеобщую распространенность. На самом деле томография при ПЭТ производится путем одновременной

- регистрации двух аннигиляционных фотонов, возникающих вследствие акта аннигиляции позитрона и электрона в биологических тканях, которые накапливают позитронно-излучающий радиофармпрепарат. При этом сами позитроны не регистрируются, не выходя из тела пациента, из-за чего томография в принципе не может быть позитронной. Ее правильнее было бы называть двухфотонной эмиссионной компьютерной томографией по аналогии с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ).
131. **Постоянная радиоактивного распада** — доля атомов радионуклидного источника, распадающихся в единицу времени. Выражается в  $s^{-1}$  или  $мин^{-1}$ .
132. **Предел дозы** — величина годовой эффективной или эквивалентной дозы техногенного облучения, которая не должна превышать в условиях нормальной работы.
133. **Принцип ALARA (As Low As Reasonably Achievable)** — концепция ограничения дозы, базирующаяся на принципе минимизации уровней облучения с учетом экономической и социальной целесообразности.
134. **Принцип нормирования** — непревышение допустимых пределов индивидуальных доз облучения граждан от всех источников ионизирующего излучения.
135. **Принцип обоснования** — запрещение всех видов деятельности по использованию источников ионизирующего излучения, при которых полученная для человека и общества польза не превышает риск возможного вреда, причиненного дополнительным к природному радиационному фону облучением.
136. **Принцип оптимизации** — поддержание на возможно низком и достижимом уровне с учетом экономических и социальных факторов индивидуальной дозы облучения и числа облучаемых лиц при использовании любого источника ионизирующего излучения.
137. **Пространственное разрешение** — способность гамма-камеры или радионуклидного томографа (ОФЭКТ, ПЭТ) различать два близко расположенных друг к другу радионуклидных источника (точечных или линейных).
138. **Процедурная** — помещение в подразделении ядерной медицины, предназначенное для введения радиофармпрепарата в организм пациента.
139. **ПЭТ-сканер** — стационарная или мобильная (в автомобильном фургоне) установка для ПЭТ, содержащая совокупность кольцевых детекторных сборок в штативном устройстве (гантри) для регистрации аннигиляционного излучения, передвижной стол (ложе) пациента, электронные блоки преобразования и обработки импульсов от детекторов и компьютер для реконструкции послойных или трехмерных изображений распределения позитронно-излучающего радиофармпрепарата в организме пациента.
140. **ПЭТ-центр** — специализированное подразделение радионуклидной диагностики *in vivo*, предназначенное для производства позитронно-излучающих радиофармпрепаратов с контролем их качества и (или) для проведения радиодиагностических процедур методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).
141. **Рабочая нагрузка (проектная)** — показатели нагрузки отделения радионуклидной диагностики (радиологического отделения), либо радиологического центра, используемые для первичной оценки радиационной безопасности и отраженные в проектной документации. К показателям проектной рабочей нагрузки относятся: максимально возможное количество пациентов в смену, в неделю, в год, средняя вводимая активность, перечень используемых радионуклидов, и т.д.
142. **Рабочее место** — место постоянного или временного пребывания персонала для выполнения производственных функций в условиях воздействия ионизирующего излучения в течение более половины рабочего времени или двух часов непрерывно.
143. **Рабочее место (для данного работника)** — перечень рабочих помещений (рабочих зон) с указанием (доли) времени пребывания в них данного работника, определяемого исходя из его производственных обязанностей в течение календарного года.
144. **Радиационная авария** — потеря управления источником ионизирующего излучения, вызванная неисправностью оборудования, неправильными действиями персонала, которая привела к облучению пациента и (или) персонала выше установленных норм и (или) к радиоактивному загрязнению окружающей среды.
145. **Радиационная безопасность** — это комплекс научно-обоснованных мероприятий по обеспечению радиационной защиты пациентов, персонала, населения и окружающей среды в соответствии с установленными нормами, правилами и стандартами по безопасности.
146. **Радиационная защита** — комплекс мероприятий, направленный на защиту человека от ионизирующего излучения, а также изыскание способов ослабления вредного действия ионизирующего излучения. Экранирование излучения — это лишь одно мероприятие из указанного комплекса.
147. **Радиационная медицина** — наука, изучающая этиологию, патогенез и лечение радиационно-индуцированных детерминированных эффектов в виде острой и хронической лучевой болезни, локальных и общих лучевых повреждений, а также изучающая стохастические радиационно-индуцированные поражения, в том числе и радиационный канцерогенез. Радиационная медицина не является синонимом медицинской радиологии, поскольку представляет собой только ее составную часть.
148. **Радиационный контроль** — контроль за соблюдением норм радиационной безопасности и основных санитарных правил работы с радиоактивными веществами и другими источниками ионизирующих излучений, а также получение информации об уровнях облучения пациентов, персонала и отдельных лиц из населения и о радиационной об-

- становке, например, в помещениях подразделения ядерной медицины и в окружающей среде.
149. **Радиационный риск** — дополнительная (сверх фоновой или спонтанной) вероятность возникновения онкологического заболевания в течение жизни у человека (пациента), подвергшегося облучению ионизирующим излучением в малых дозах, скорректированная с учетом ущерба для здоровья, что подразумевает учёт тяжести и летальности онкологического заболевания, оценку числа лет потерянной здоровой жизни и дополнительную возможность тяжелого наследственного заболевания у его потомства.
150. **Радиоактивное загрязнение** — наличие или распространение радиоактивных веществ сверх их естественного содержания в окружающей среде, на поверхности материалов, на теле человека и на других объектах.
151. **Радиоактивность** — самопроизвольное (спонтанное) превращение нестабильных ядер в другие ядра, сопровождающееся испусканием элементарных частиц, ядер и гамма-излучения.
152. **Радиоактивные отходы (РАО)** — радиоактивные вещества, дальнейшее использование которых не предусматривается. Подразделяются на твердые, жидкие и газообразные РАО. В ядерной медицине газообразные отходы применяемых радиофармпрепаратов отсутствуют, однако есть газообразные отходы их производства в ПЭТ-центре. Согласно ОСПОРБ-99/2010, в ядерной медицине жидкие РАО относятся к низкоактивным (см.), а твердые РАО — к низкоактивным и очень низкоактивным.
153. **Радиоактивный аэрозоль** — аэрозоль, в дисперсную фазу которого входят радионуклиды. В ядерной медицине ингаляция аэрозоля с коллоидными радиоактивными частицами используется для диагностики тромбоэмболии легочной артерии.
154. **Радиодиагностические процедуры** — диагностические процедуры с введением в организм пациентов радиофармпрепаратов.
155. **Радиодиагностический кабинет** — специально оборудованное помещение, в котором размещена установка для радионуклидной диагностики *in vivo*.
156. **Радиоиммунотерапия** — методика радионуклидной терапии, основанная на введении в организм больного радиофармпрепарата в виде моноклональных антител, меченных бета- и (или) альфа-излучающим радионуклидом.
157. **Радиоиммунный анализ** — разновидность радионуклидной диагностики *in vitro* (см.), основанная на необратимом и ковалентном связывании антигена, меченного радионуклидом, чаще всего  $^{125}\text{I}$ , со специфическим антителом. Отличается от иммунорадиометрического анализа (см.) только тем, что радионуклидом метят не антитело, а антиген.
158. **Радиойодаблация** — разновидность радиойодотерапии (см.). Метод предназначен для функционального удаления (аблации) остаточной тиреоидной ткани, которая частично остается в области ложа щитовидной железы после тиреоидэктомии, основан на способности изотопов йода избирательно накапливаться в клетках щитовидной железы. В качестве радиофармпрепарата обычно используется  $^{131}\text{I}$  в форме натрия йодида.
159. **Радиойодотерапия** — метод системной радионуклидной терапии, основанный на использовании способности изотопов йода избирательно накапливаться в клетках щитовидной железы. Метод применяется для лечения рака щитовидной железы и тиреотоксикоза. В качестве радиофармпрепарата используется I-131 в форме натрия йодида.
160. **Радиолигандная ПСМА (PSMA) терапия** — направление системной радионуклидной терапии, основанное на использовании специфических радиофармпрепаратов, обладающих избирательной тропностью к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА) клеток рака предстательной железы. Применяется для лечения распространенного и метастатического рака предстательной железы.
161. **Радиология (медицинская)** — наука об использовании источников ионизирующего и неионизирующего излучений в медицине. В англоязычной литературе термин *radiology* используется для обозначения только рентгенодиагностических процедур и интервенционных процедур, проводимых под рентгеновским контролем. В русскоязычной литературе термин «радиология», в том числе и «медицинская радиология», охватывает существенно более широкий круг понятий, связанных с медицинским применением источников как ионизирующих, так и неионизирующих излучений. По современным представлениям, медицинская радиология теперь включает в себя лучевую диагностику, радиационную медицину, интервенционную радиологию, ядерную медицину и лучевую терапию.
162. **Радиометаболическая терапия** — разновидность радионуклидной терапии, при которой терапевтический радиофармпрепарат избирательно накапливается в определенных органах и тканях благодаря включению в метаболический процесс, происходящий в этих органах и тканях.
163. **Радиометр клинический (дозкалибратор)** — прибор для измерения активности радиофармпрепарата в фасовке или в шприце в единицах МБк (кБк) или мКи (мкКи). Термин «дозкалибратор» принципиально ошибочен, поскольку назначение данного прибора — измерение именно активности радионуклидного источника, а не дозы облучения, вызываемого этим источником, — см. Активность.
164. **Радиометрия** — измерение активности радионуклидного источника ионизирующего излучения, в том числе радиофармпрепарата.
165. **Радионуклидная диагностика *in vitro*** — установление наличия, характера и степени тяжести патологического процесса в организме пациента, выявление рецидива заболевания и оценка эффективности лечения на основе определения в пробе крови пациента содержания различных веществ эндогенного и экзогенного происхождения в исчезающих концентрациях (опухолевые маркеры, гормоны, ферменты, лекарственные препараты и т.д.) путем конкурентного связывания искомым стабильных и аналогичных им меченных  $^{125}\text{I}$

- радиоактивных веществ со специфическими связывающими системами.
166. **Радионуклидная диагностика *in vivo*** — установление наличия, характера, степени тяжести и распространенности патологического процесса в организме пациента, выявление рецидива заболевания и оценка эффективности лечения на основе визуализации и (или) определения характеристик пространственно-временного распределения диагностического радиофармпрепарата, введенного в организм пациента. Термин «радиоизотопная диагностика» неправильно отражает существо данной процедуры, поскольку эти исследования проводятся, как правило, с введением в организм только единственного радиофармпрепарата, меченного одним радионуклидом, а не с несколькими радиофармпрепаратами, мечеными разными радиоизотопами одного и того же нуклида.
167. **Радионуклидная МИБГ (MIBG)  $^{131}\text{I}$  терапия** — метод системной радионуклидной терапии, основанный на применении мета-йод-бензилгуанидина (МИБГ), являющимся аналогом норадреналина, меченного радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ). Применяется для терапии опухолей из тканей, богатых адренергической иннервацией, например, нейроэктодермальной (нейробластома, феохромоцитомы, параганглиомы, метастатический и/или рецидивирующий медуллярный рак щитовидной железы и др.)
168. **Радионуклидная терапия** — метод консервативного лечения на основе доставки меченного радионуклидом лекарственного препарата в патологический очаг с последующим разрушающим воздействием на него (или одновременно на несколько очагов) излучением этого радионуклида. Если такой радиофармпрепарат имеет высокую тропность (см. Тропность) к патологическому очагу и практически не накапливается в других органах и тканях, то тогда говорят о его прицельной доставке, а радионуклидную терапию называют таргетной.
169. **Радионуклидная чистота** — доля активности целевого радионуклида в общей активности меченого им радиофармпрепарата. Определяется при контроле качества радиофармпрепарата.
170. **Радионуклидный генератор** — устройство для получения короткоживущего дочернего радионуклида, образующегося вследствие радиоактивного распада долгоживущего материнского радионуклида, нанесенного на материале-сорбенте.
171. **Радиосиновэктомия** (радиосиновиртез) — метод локальной радионуклидной терапии, направленный на стойкое подавление воспаления синовиальной оболочки сустава (синовита). Лечение заключается во внутрисуставном введении радиофармпрепаратов в виде микрочастиц (коллоидных форм, микросфер, макроагрегатов), содержащих радионуклиды (обычно бета-излучающие), которые фагоцитируются покровными клетками синовиальной оболочки, что приводит к гибели клеток, вызывающих и поддерживающих воспаление.
172. **Радиотаргетная терапия** — разновидность радионуклидной терапии, при которой терапевтический радиофармпрепарат избирательно, адресно накапливается непосредственно в опухолевых клетках благодаря его молекулярной направленности и специфической тропности к ним.
173. **Радиофармакология** — наука, изучающая действие на организм диагностических и терапевтических лекарственных соединений, меченных радионуклидами, механизм их действия, перенос, накопление, превращение и выведение препаратов из организма, в том числе фармакокинетику (см.) и фармакодинамику (см.). Как правило, все эти исследования выполняют на лабораторных животных с последующими клиническими испытаниями на людях.
174. **Радиофармацевтика** — наука о синтезе радиофармпрепаратов и контроле их радиационно-физических, химических и биологических характеристик
175. **Радиофармпрепарат** — лекарственное соединение, меченное радионуклидом, предназначенное и разрешенное для введения в организм человека с диагностической или (и) лечебной целью.
176. **Радиофармпрепарат без носителя** — радиофармпрепарат (см.), свободный от стабильных изотопов того элемента, радиоизотопом которого помечено данное соединение.
177. **Радиохимическая лаборатория** — совокупность помещений для синтеза (изготовления), контроля качества и расфасовки радиофармпрепаратов.
178. **Радиохимическая чистота** — доля общей активности радиофармпрепарата, представленная в требуемой химической форме. Определяется при контроле качества радиофармпрепарата.
179. **Радиочувствительность** — мера чувствительности биологического объекта к действию ионизирующего излучения. Степень радиочувствительности сильно меняется при переходе от одного биологического вида к другому, в пределах одного вида, а для определенного индивидуума зависит также от возраста и пола. В одном организме различные органы и ткани сильно различаются по радиочувствительности.
180. **Радиоэмболизация** — методика радионуклидной терапии, основанная на внутриартериальном введении под рентгеновским контролем терапевтического радиофармпрепарата в виде меченных бета-излучающим радионуклидом микрочастиц (микросфер, макроагрегата сыворотки крови и т.д.), которые эмболизируют капилляры опухолевого очага с одновременным локальным облучением опухолевых клеток.
181. **Реконструкция изображения** — формирование радионуклидного или рентгеновского изображения объемной структуры объекта по его проекционным данным с использованием специальных алгоритмов.
182. **Референсный диагностический уровень (РДУ)** — установленное в радионуклидной диагностике значение стандартной активности радиофармпрепарата, вводимого пациенту при проведении типовых процедур радионуклидной диагностики с данным препаратом в регионе или стране. Значение РДУ обычно устанавливают равным

- 75 %-му квантилю (процентилю) распределения активности радиофармпрепарата при проведении данной процедуры в различных клиниках региона или страны. Установленные РДУ используют для оценки того, не является ли средний уровень облучения пациентов в данной медицинской организации нетипично большим или малым для рассматриваемой процедуры.
183. **Санпропускник** — комплекс помещений подразделения ядерной медицины, предназначенных для смены одежды, обуви, санитарной обработки пациентов и персонала, контроля радиоактивного загрязнения кожных покровов, средств индивидуальной защиты, специальной и личной одежды пациентов и персонала.
184. **Синограмма** — множество регистрируемых в полярных координатах линий совпадений от находящегося поле чувствительности ПЭТ-сканера точечного источника излучения.
185. **Слой половинного ослабления** — толщина материала-поглотителя, требуемая для снижения потока проходящего через него излучения в 2 раза.
186. **Спецификация** — документ, содержащий требования, предъявляемые к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве лекарственных средств (например, радиофармпрепаратов), являющийся основой для оценки их качества.
187. **Средства радиационной защиты индивидуальные** — надеваемые на человека средства защиты от наружного облучения, от поступления радиоактивных веществ внутрь организма и от радиоактивного загрязнения кожных покровов, личной одежды и обуви.
188. **Средства радиационной защиты стационарные** — строительные конструкции и защитное оборудование, предназначенные для защиты персонала и пациентов от наружного облучения и от поступления радиоактивных веществ внутрь организма.
189. **Станция спецочистки жидких радиоактивных отходов** — совокупность помещений подразделения радионуклидной терапии и (или) ПЭТ-центра для размещения аппаратуры и оборудования, предназначенных для накопления, выдержки на распад и/или физико-химической очистки и последующего удаления жидких радиоактивных отходов, поступающих из «активных» палат и других рабочих помещений подразделения радионуклидной терапии, а также радиохимической лаборатории ПЭТ-центра.
190. **Сцинтиграфия** — выполняемая на гамма-камере диагностическая процедура визуализации проекционных планарных изображений пространственного распределения радиофармпрепарата в теле пациента (статическая сцинтиграфия) или регистрации временных характеристик неустановившегося пространственно-временного распределения радиофармпрепарата в теле пациента (динамическая сцинтиграфия). С физической точки зрения термин «сцинтиграфия» неточный, поскольку детектор гамма-камеры может быть не только сцинтилляционным, но и полупроводниковым, газовым и т.п.
191. **Томография** — метод неразрушающего послойного исследования внутренней структуры объекта посредством его многократного просвечивания в различных пересекающихся направлениях.
192. **Тераностика** — новый медицинский подход для комплексного решения задач диагностики (...стика) и терапии (тера...) с использованием одного и того же фармацевтического соединения (или их одинаковыми по биоэквивалентности версиями), но меченного разными радионуклидами для диагностики и терапии.
193. **Таргетная терапия** — вид лекарственной терапии, заключающийся в адресном, молекулярно-направленном воздействии на определенные структуры опухолевых клеток и звенья метаболических процессов.
194. **Тормозное излучение** — электромагнитное излучение, испускаемое заряженной частицей при ее торможении (резком сбросе энергии) в веществе. В рентгеновском диапазоне энергий фотонов его называют рентгеновским излучением.
195. **Трейсер** — радионуклид или меченное им соединение для отслеживания его пространственно-временного распределения или пути в физическом, химическом или метаболическом процессе, происходящем в организме. Является частным случаем более общего понятия «радиофармпрепарат».
196. **Тропность (аффинитет)** — свойство радиофармпрепаратов, характеризующее степень его сродства к специфическим тканям (опухолевым — туморотропность, костным — остеотропность и т.д.).
197. **Условный человек** — идеализированная модель человека европеоидной расы с референсными анатомическими и физиологическими характеристиками, определенными МКРЗ для целей радиационной защиты у восьми возрастно-половых групп: новорожденного; годовалого младенца; пятилетнего ребенка; десятилетнего ребенка; пятнадцатилетних подростков мужского и женского пола; взрослых мужчины и женщины. Модель условного человека предназначена для вычисления эффективной дозы внутреннего облучения при радионуклидной диагностике *in vivo*. При этом используются усредненные значения эквивалентных доз в органах/тканях для мужского и женского организма одного возраста и средние значения взвешивающих коэффициентов для этих органов/тканей без учета половых и возрастных различий.
198. **Фармакодинамика** — раздел фармакологии, в том числе и радиофармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты диагностических и терапевтических лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.
199. **Фармакокинетика** — раздел фармакологии, изучающий кинетические закономерности химических и биологических процессов, происходящих с лекарственным средством в организме животного или человека. В случае радиофармакологии — изучение количественных распределений радиофармацевтического соединения в органах и тканях экспериментальных животных по шка-

- ле времени в фазе доклинических испытаний радиофармпрепарата.
200. **Фасовочная** — помещение, предназначенное для выполнения технологических процедур приготовления радиофармпрепаратов, их фасовки и подготовки к введению в организм пациента, в том числе и процедур с радионуклидными генераторами.
201. **Фотоэффект** — явление высвобождения электронов вещества под действием электромагнитного излучения.
202. **Характеристическое излучение** — электромагнитное излучение, испускаемое при переходах электронов с внешних электронных оболочек атома на внутренние оболочки (характеристический спектр). Энергия характеристического излучения принимает дискретные значения в отличие от непрерывного спектра рентгеновского излучения. Во избежание путаницы, данный термин нужно использовать без добавления термиоэлемента «рентгеновское», хотя генерация характеристического излучения и происходит в рентгеновском диапазоне энергий фотонов.
203. **Хелатирующий агент** — соединение, связанное с ионами металла более чем одной координационной ковалентной связью.
204. **Хранилище радиоактивных отходов** — помещение, предназначенное для хранения твердых и жидких радиоактивных отходов с целью их выдержки на радиоактивный распад и (или) их накопления для последующего централизованного удаления.
205. **Хранилище радиофармпрепаратов** — помещение, предназначенное для временного хранения поступивших в готовом для введения виде и приготовленных в лаборатории радиофармпрепаратов для диагностики *in vivo* в те интервалы времени, когда с ними не производятся работы.
206. **Хроматография** — метод анализа и разделения смесей веществ, основанный на регистрации различий в распределениях компонентов смеси между подвижной (газ, жидкость) и неподвижной (твердый сорбент) фазой.
207. **Циклотрон** — циклический ускоритель нерелятивистских тяжёлых заряженных частиц (протонов, ионов), в котором частицы двигаются в постоянном однородном магнитном поле, а для их ускорения используется высокочастотное электрическое поле фиксированной частоты. В ядерной медицине используется для наработки радионуклидов, в том числе и позитронно-излучающих радионуклидов.
208. **Циклотронно-радиохимический (производственный) блок (комплекс)** — специализированное подразделение радионуклидной диагностики, предназначенное для производства позитронно-излучающих радионуклидов и меченных ими радиофармпрепаратов с контролем качества последних. Должен выделяться в составе отделения радионуклидной диагностики (радиологического отделения), либо радиологического центра при наличии производства радиоизотопной продукции.
209. **«Чистые» помещения** — помещения, в которых счетная концентрация аэрозольных частиц и концентрация жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде поддерживается в пределах не выше заданных в соответствии с требованиями нормативной документации.
210. **Чувствительность детектора** — отношение числа детектируемых событий в единицу времени к скорости эмиссии (активности) радионуклидного источника.
211. **Эквивалентная по шуму скорость счета** — отношение скорости счета истинных совпадений к общей скорости счета, регистрируемых детекторной сборкой ПЭТ-сканера.
212. **Электромагнитное излучение** — волновой процесс или распространяющееся в пространстве и времени возмущение электромагнитного поля.
213. **Электронвольт** — энергия, приобретаемая электроном при прохождении им разности потенциалов 1 вольт. В ядерной медицине является основной единицей энергии фотонного излучения и заряженных частиц.
214. **Электронный захват** — вид радиоактивного распада протонно-избыточных ядер, при котором орбитальный электрон захватывается ядром с последующей эмиссией характеристического излучения и нейтрино.
215. **Элюат** — раствор дочернего радионуклида, освобождаемый из сорбента под воздействием элюента в радионуклидном генераторе (см.).
216. **Элюент** — нерадиоактивный раствор, предназначенный для вымывания из сорбента радиоактивного элюата в радионуклидном генераторе (см.).
217. **Эффект частичного объема** — несоответствие распределения активности в реконструированных изображениях малоразмерных объектов распределению фактической активности радиофармпрепарата в этих объектах, возникающее вследствие недостаточного пространственного разрешения используемого детектора (см.).
218. **Ядерная медицина** — один из разделов медицинской радиологии (см.). Представляет собой совокупность материалов и препаратов (см.), инструментария (см.) и методов (см.) радионуклидной диагностики *in vivo* (см.), в том числе и ПЭТ (см.), радионуклидной диагностики *in vitro* (см.) и радионуклидной терапии (см.), а также частично пересекается с интервенционной радиологией (см.) в случае использования диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов под контролем различных средств медицинской визуализации, чаще всего рентгеновских. Именно такая интерпретация данного термина соответствует общепринятому за рубежом понятию *nuclear medicine*. К сожалению, термин «ядерная медицина» все шире неправомерно используется как в русскоязычных научных публикациях, так даже и в официальных документах, в том числе и федерального уровня. В них авторы ошибочно распространяют сферу его применения на всю медицинскую радиологию в целом, т.е. на лучевую диагностику, лучевую терапию, радиационную медицину, интервенционную радиологию и на собственно ядерную медицину. При анализе подобных публикаций и документов необходимо тщательно следить за кон-

текстом, чтобы не допустить смысловых ошибок в понимании всего текста.

219. **Ядерная реакция** — процесс взаимодействия атомного ядра с другим ядром или элементарной частицей, который может сопровождаться изменением состава и строения ядра.
220. **Ядерный реактор** — установка, предназначенная для проведения управляемой самоподдерживающейся цепной реакции деления, в том числе с целью производства электроэнергии и наработки радионуклидов медицинского назначения.
221. **Ядро атома** — положительно заряженная центральная часть атома, в которой сосредоточена практически вся масса атома. Состоит из протонов и нейтронов (нуклонов).
222. **In vitro** — технология выполнения экспериментов, когда опыты проводятся «в пробирке» — вне живого организма. В общем смысле этот термин противопоставляется термину *in vivo*.
223. **In vivo** — исследование на живом организме.
224. **MIRD Committee** — Комитет MIRD (Medical Internal Radiation Dose), Комитет по дозам внутреннего облучения Общества ядерной медицины США.
225. **SUV (standard uptake value)** — стандартизованный показатель накопления (в ПЭТ). К сожалению, в

русскоязычной литературе чаще всего используется английская аббревиатура SUV, физический смысл которой, как правило, не расшифровывается, хотя существует несколько разных формул для определения показателя SUV.

### Заключение

Авторы отчетливо понимают, что данный тезаурус далеко не полон и поэтому должен постоянно дополняться с учетом мнений других специалистов и по мере развития новых средств, технологий и клинической применимости ядерной медицины. Кроме того, наши трактовки тех или иных понятий и соответствующих терминов остаются дискуссионными и, может быть, требующими существенной доработки с целью выработки единого мнения специалистов-профессионалов.

В связи с этим хотелось бы пригласить всех заинтересованных специалистов-радиологов и медицинских физиков продолжить на страницах нашего журнала активное участие в дальнейшем развитии предложенного здесь глоссария по ядерной медицине.

Не менее актуальной является разработка подобных глоссариев и в других основных разделах медицинской радиологии, прежде всего в лучевой терапии (радиационной онкологии) и в лучевой диагностике (рентгенология, УЗИ, МРТ).

## Development of a Concise Glossary of Nuclear Medicine Terms

B.Ya. Narkevich<sup>1,2</sup>, A.V. Khmelev<sup>3,4</sup>, V.V. Krylov<sup>5</sup>, T.Yu. Kochetova<sup>5</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Association of Medical Physicists of Russia, Moscow, Russia, narvik@yandex.ru

<sup>3</sup> Research Institute — Republican Research Scientific and Consulting Center for Expertise, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>5</sup> A. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Kaluga region, Russia

### ABSTRACT

The development of domestic nuclear medicine necessitates the development and systematization of the most frequently used terms with scientifically based interpretation of their respective concepts. It is important to ensure the correct and unambiguous interpretation of the terms not only by professionals in the field of nuclear medicine, but also by specialists in related fields of knowledge. A short glossary of terms in nuclear medicine is presented, which contains all the most frequently used terms in this field and explanations for each of them, adapted for all the above specialists.

**Key words:** nuclear medicine, terminology, glossary

**For citation:** Narkevich BYa, Khmelev AV, Krylov VV, Kochetova TYu. Development of a Concise Glossary of Nuclear Medicine Terms. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):68–81. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-68-81

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Наркевич БЯ, Ратнер ТГ, Моисеев АН. Краткий словарь дискуссионных терминов по медицинской радиологии, радиационной безопасности и медицинской физике. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2018;63(5):55–64.

### ORCID авторов / ORCID authors'

B.Ya. Narkevich <http://orcid.org/0000-0002-4293-7358>

A.V. Khmelev <https://orcid.org/0000-0002-5808-1507>

V.V. Krylov <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>

T.Yu. Kochetova <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

DOI: 10.12737/article\_5bc89734df8824.31259760. [Narkevich BYa, Ratner TG, Moiseev AN. Brief dictionary of discussion terms on medical radiology, radiation safety and medical physics. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(5):55–64. (in Russ.).]

**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:** 12.02.2020. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 12.02.2020. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

А.Д. Рыжков<sup>1</sup>, А.С. Крылов<sup>1</sup>, А.Б. Блудов<sup>1</sup>, А.В. Кузин<sup>2</sup>, С.М. Каспшик<sup>1</sup>, М.Б. Долгушин<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДА ОФЭКТ/КТ ПРИ ИЗУЧЕНИИ АЛКАПТОНУРИЧЕСКОГО ОХРОНОЗА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Контактное лицо: А.С. Крылов, krilovas@rambler.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Продемонстрировать характерные функционально-структурные изменения опорно-двигательного аппарата больной алкаптонурическим охронозом на примере использования остеосцинтиграфии (ОСГ) и последующей однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ).

**Материал и методы:** Приводится случай обследования больной охронозом с помощью ОСГ и ОФЭКТ/КТ.

**Результаты:** Продемонстрирована сочетанная картина нарушений минерального обмена и выраженных дегенеративных нарушений опорно-двигательного аппарата при алкаптонурическом охронозе, генетически детерминированном заболевании, который развивается вследствие нарушения метаболизма аминокислоты тирозина.

**Заключение:** Возможности гибридного метода ОФЭКТ/КТ позволили продемонстрировать структурные и метаболические изменения при данном заболевании, что не только отражает характерные изменения при алкаптонурическом охронозе, но и показывает возможность применения радионуклидных методик при решении нестандартных задач в тех областях, где метод ранее не применялся.

**Ключевые слова:** алкаптонурия, охроноз, остеосцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ

**Для цитирования:** Рыжков А.Д., Крылов А.С., Блудов А.Б., Кузин А.В., Каспшик С.М., Долгушин М.Б. Оценка функциональных возможностей метода ОФЭКТ/КТ при изучении алкаптонурического охроноза. Клинический случай. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):82-6.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-82-86

### Введение

Алкаптонурия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором вследствие мутации гена, расположенного на длинном плече 3 хромосомы, отсутствует выработка фермента гомогенизат-1,2-диоксигеназы [1, 2]. В результате в организме накапливается промежуточный продукт метаболизма аминокислот тирозина и фенилаланина — гомогенизиновая кислота (ГТК), которая под воздействием тирозиназы превращается в меланиноподобный охронотический пигмент — алкаптон (бензохиноацетат), отложения которого в органах и тканях носят название «охроноз». Этот пигмент соединяется с хондромукоидом, постепенно накапливаясь в хрящевой ткани, соединительной ткани (связки, сухожилия), структурах аортального клапана, в твердой мозговой оболочке [3]. Отложения солей кальция приводит к нарушению структуры и физико-химических свойств фиброзного и гиалинового хрящей с последующим снижением эластичности и амортизационных свойств, что способствует прогрессированию дегенеративных изменений в них [4].

Диагностика данного заболевания бывает затруднена. Наиболее ранним признаком является алкаптонурия, возникающая еще в детстве. Позднее, в связи с накоплением в тканях алкаптона, в возрасте 20–30 лет становятся заметными серо-голубоватое окрашивание и потеря эластичности ушных раковин, появляется темно-серая пигментация склер, изменяется цвет кожи в области носогубных складок, подмышечных впадин и ладоней [5]. Иногда поражаются клапаны сердца, почки и предстательная железа [6].

Поражение опорно-двигательного аппарата проявляется на 3–4 десятилетия жизни. Некоторые авторы указывают, что поражение позвоночника и крупных суставов у пациентов с охронозом обычно

развивается к 40–50 годам [7, 8]. По другим данным, развитие нарушений суставов развивается в более ранние сроки [9–11]. Приведенные литературные сведения указывают на то, что заболевание нередко неверно диагностируется, длительное время существуя под маской других процессов со схожей клинической симптоматикой (остеоартроз, серонегативные артриты, анкилозирующий спондилит и т.д.) [1]. Пациенты годами наблюдаются с диагнозом «остеохондроз поясничного отдела позвоночника с люмбагией или люмбоишиалгией» [12].

На начальном этапе происходит пигментация фиброзного кольца и студенистого ядра межпозвонковых дисков. Чаще наступает прогрессирующее дегенеративное поражение поясничного отдела позвоночника, на который в наибольшей степени перераспределяется физическая нагрузка. Затем вовлекаются в процесс грудной и шейные отделы с развитием так называемого охронотического спондилеза, который рентгенологически напоминает анкилозирующий спондилит. Происходит постепенное прогрессирование изменений межпозвонковых дисков с последующим сращением (анкилозированием) тел позвонков, приводящее к снижению роста пациентов [13, 14]. Через несколько лет в процесс вовлекаются крупные суставы, в первую очередь, коленные, плечевые, тазобедренные [15–18]. При этом отличительной особенностью является то, что крестцово-подвздошные суставы менее подвержены изменениям, что является важнейшим дифференциально-диагностическим критерием с болезнью Бехтерева (анкилозирующим спондилитом). Ряд авторов отмечает, что у пациентов с охронозом может развиваться выраженный системный остеопороз [19].

Клиническая и рентгенологическая картина охроноза описана, и развитие заболевания по этапам хорошо изучено. При этом, несмотря на широкое использование методов ядерной медицины для диагностики

и лечения социально значимых заболеваний [20–26], в литературе отсутствуют ссылки о возможности применения радионуклидной визуализации в алгоритме обследования таких больных. Учитывая редкость данной патологии, каждый описанный случай является уникальным. Примеров комплексной радионуклидной и рентгенологической диагностики в литературе не найдено. Предлагается случай радионуклидной визуализации с помощью радиоизотопной остеосцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ больной с охронотическим поражением опорно-двигательного аппарата.

### Материал и методы

В лабораторию радиоизотопной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России по направлению врача-ревматолога обратилась пациентка Г., 57 лет, с диагнозом: охронотическая остеоартропатия, спондилопатия. Кальцинация клапанов сердца и сосудов. Охронотический остеохондроз, спондилёз шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Хондрокальциноз межпозвоночных дисков и сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. Дорсалгия и люмбалгия. Умеренный, стойкий болевой мышечно-тонический синдром. Вторичные (охронотические) дегенеративные изменения позвоночника. Состояние после закрытого многооскольчатого перелома межvertebral области правой бедренной кости со смещением костных отломков и с последующей их консолидацией.

Задачей обследования являлось выявление остеометаболических нарушений для косвенной оценки распространённости и выраженности скелетных изменений.

Обследование пациентки осуществлялось в два этапа. Первым этапом проводилось исследование в режиме «всё тело» через 3 ч после внутривенного введения остеотропного радиофармпрепарата (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфотех. Сцинтиграфия проводилась в положении больной лежа на спине с использованием коллиматора низких энергий фотонного излучения с высоким разрешением (LEHR). Применялась гамма-камера Symbia T2 фирмы Siemens. Вводимая активность РФП составила 370 МБк. Эффективная доза 2,1 мЗв. Регистрация импульсов проводилась на энергетическом пике 140 кэВ. Продолжительность планарного сцинтиграфического исследования составляла 15 мин (скорость движения стола 15 см/мин). После получения сцинтиграфического изображения всего тела производилась визуальная оценка полученного изображения с целью определения локализации зон патологического накопления РФП и их размеров.

Вторым этапом проводилась ОФЭКТ/КТ зон интереса, получение эмиссионных радионуклидных и трансмиссионных рентгеновских томограмм исследуемого участка тела и совмещённых изображений. Исследование выполнялись на комбинированной ОФЭКТ/КТ системе Symbia T2 фирмы Siemens (низкоэнергетичной) с 2-срезовой конфигурацией КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали — 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAS 60 360 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°). Эффективная доза 1,95 мЗв. Лучевые нагрузки при сцинтиграфии и КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151–13 и

МУ 2.6.1.2944–11 соответственно. Общая лучевая нагрузка составила 3,00 мЗв. Для полной визуализации всех выявленных при ОСГ изменений проведено 2 томографических исследования.

### Результаты и обсуждение

Анамнез данной больной не отличается от других описанных в литературе случаев охроноза. Рост и развитие нормальные. В 29 лет впервые возникли рецидивирующие боли, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника. Через 10 лет пациентка отметила появление болей, незначительной припухлости и крепитации при движении в коленных, а затем в плечевых суставах. В этот период также присоединились боли в грудном и шейном отделах позвоночника. Диагноз впервые установлен в возрасте 45 лет, когда на склерах были выявлены темно-коричневые отложения охронотического пигмента. Периодически консультирована в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва). В возрасте 53 лет упала с лестницы. Констатирован перелом шейки правой бедренной кости. В настоящий момент остается укорочение конечности. Передвигается с тростью. Затруднено самообслуживание.

При ОСГ на обзорных остеосцинтиграммах выявлено диффузно-сниженное накопление РФП преимущественно в телах позвонков и бедренных костях (рис. 1а,б).

На этом фоне обращает на себя внимание повышенная аккумуляция РФП в шейном и грудном отделах позвоночника, в поясничном отделе позвоночника на уровне L<sub>2</sub>–L<sub>3</sub> позвонков, коленных суставах (с видимой деформацией их контуров), в плечевых

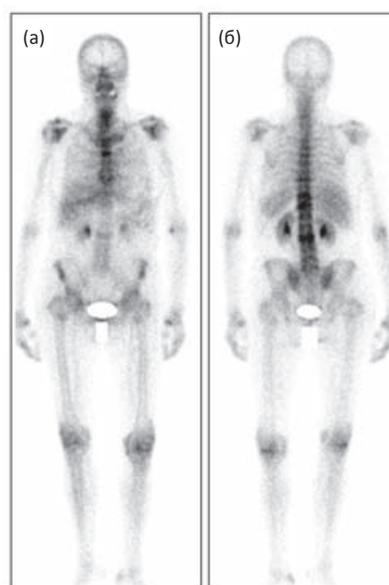


Рис. 1. Остеосцинтиграммы в режиме сканирования всего тела в передней (а) и задней (б) проекциях больной Г. с диагнозом охроноз. Повышенная аккумуляция РФП в отдельных позвонках и суставах на фоне диффузного снижения аккумуляции РФП в скелете. Видна повышенная «прозрачность» бедренных костей за счёт остеопороза  
Fig. 1. Bone scan (whole body) in the anterior (a) and posterior (b) projections of patient G. diagnosed with ochronosis. An increased accumulation of radiopharmaceuticals in individual vertebrae and joints and a diffuse decrease in accumulation of radiopharmaceutical in the other bones. An increased «transparency» of the femur due to osteoporosis can be detected

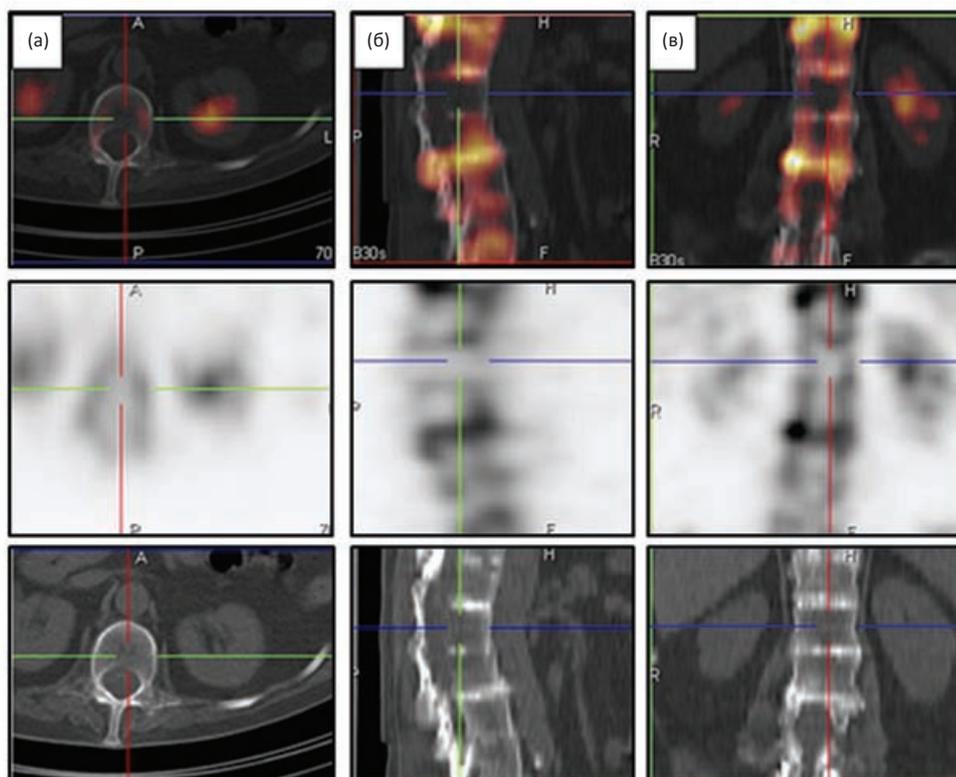


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ ниже-грудного и поясничного отделов позвоночника. Аксиальные (а), сагиттальные (б) и корональные срезы (в). На ОФЭКТ (средний ряд) отмечается снижение накопления РФП в телах позвонков. На КТ-срезах с реконструкциями (нижний ряд) поясничного отдела позвоночника определяется нарушение статики с выпрямлением поясничного лордоза, а также отсутствие межпозвонковых дисков, таким образом, тела позвонков плотно прилежат друг к другу (анкилозирование тел позвонков)

Fig. 2. SPECT/CT of the lower thoracic and lumbar spine. Axial (a), sagittal (б) and coronal sections (в). On SPECT (middle row), there is a decrease of accumulation of radiopharmaceuticals in the corpus vertebrae. On CT-sections with reconstructions (lower row) of the lumbar spine, a disturbance of static of lumbar spine with lordosis straightening is determined, as well as the absence of intervertebral discs, thus the vertebral bodies tightly attach to each other (ankylosis of the vertebral bodies)

суставах, грудине (грудинно-ключичных и манубриостернальных суставах). Отмечается диффузное и неравномерное накопление РФП в тазобедренных суставах, частично повышенное накопление РФП в мелких суставах стоп и кистей. Накопление РФП в проксимальном отделе правой бедренной кости не отличается от контрлатерального отдела, что свидетельствует о нормализации метаболических процессов после перенесенного перелома — косвенные признаки консолидации.

При ОФЭКТ отмечается различной степени повышение накопления РФП в межпозвонковых дисках, в суставах: плечевых, крестцово-подвздошных, тазобедренных, в области дуготросчатых суставов, а также в манубриостернальном суставе.

Накопление РФП в телах позвонков диффузно снижено, в области межпозвонковых суставов — повышено. Особенно контрастно это выглядит по сравнению с накоплением РФП в межпозвонковых дисках (рис. 2а-в).

При РКТ позвонки остеопоротичны. Замыкательные пластины склерозированы. Во многих позвонках определяются газосодержащие кисты (рис. 3а). По краям тел позвонков выявляются остеофиты различных формы и размеров (рис. 3в). Высота межпозвонковых

дисков значительно снижена, в их структуре выявляются участки кальцинации. На некоторых уровнях выявляется полное или практически полное отсутствие межпозвонковых дисков со сращением (анкилозированием) тел позвонков. В то же время следует отметить, что при столь выраженных дегенеративных процессах со стороны межпозвонковых дисков не происходит появления последующих изменений в виде «сопоставимых по объему» грыж межпозвонковых дисков и диско-остеофитных комплексов. Они имеют менее выраженный характер в сравнении с дегенеративными изменениями позвоночника иного генеза. Таким образом, межпозвонковые диски как будто «стираются» с последующим постепенным сращением тел позвонков (рис. 3б). Выявляется деформация межпозвонковых суставов в результате развития спондилоартроза. Остеоартроз крупных суставов, преимущественно 3-4 стадий по Kellgren-Lawrence.

В целом, рентгенологическая картина распространенных дегенеративных изменений в скелете не имеет специфических признаков. Однако преимущественная аккумуляция остеотропного РФП, соответствующая хрящевым структурам и склерозированным суставным отделам при относительной бедности включения радиоиндикатора в костную ткань (как губчатую,

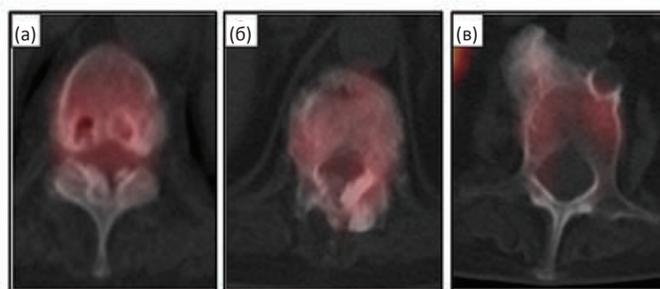


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ. Аксиальные гибридные срезы. В заднем отделе тела позвонка Th<sub>11</sub> выявляются участки, обусловленные наличием грыж Шморля, одна из которых сопровождалась вакуум-феноменом. По краям дуги позвонка имеются остеофиты, распространяющиеся в позвоночный канал (а). На уровне межпозвоночного диска Th<sub>11</sub>-Th<sub>12</sub> множественные остеофиты по краям тела позвонка и заднего комплекса, часть из которых распространяется в позвоночный канал (б).

Массивные передние краевые остеофиты тела L<sub>2</sub> позвонка (в)

Fig. 3. SPECT/CT. Axial hybrid cuts. In the posterior part of the Th<sub>11</sub> vertebral body, areas caused by the presence of Schmorl's nodules can be identified, one of them was accompanied by a vacuum sign. At the edges of the vertebral arch, there are osteophytes extending into the vertebral canal (a). At the level of the intervertebral disc of Th<sub>11</sub>-Th<sub>12</sub> multiple osteophytes along the edges of the vertebral body and posterior complex are detected, some of them extend into the vertebral canal (b).

Massive anterior marginal osteophytes of the L<sub>2</sub> vertebral body (в)

так и компактную), не характерна для большинства известных метаболических нарушений. Данная феноменология отражает избыточную кальцинацию соединительнотканых и хрящевых структур при одновременно выраженном остеопорозе, столь заметном, что это реализуется в видимом дефиците накопления остеотропного РФП собственно в костной ткани.

### Заключение

Применение в обследовании больной охронозом радионуклидного метода исследования позволило продемонстрировать глубокие нарушения костного минерального метаболизма, заключающегося в дефи-

ците процессов костной формации как элемента ремоделирования. Одновременно этот процесс сопровождается выраженными изменениями в хрящевой ткани, обусловленными отложением в ней охронотического пигмента. Возможности гибридного рентгено-радиологического метода ОФЭКТ/КТ позволили продемонстрировать структурные и метаболические изменения при данном заболевании, что не только отражает характерные изменения при охронозе, но и показывает возможность применения радионуклидных методик при решении нестандартных задач в тех областях, где метод ранее не применялся

## Evaluation of the SPECT/CT Method in the Diagnosis of Alkaptonuric Ochronosis. Clinical Case

A.D. Ryzhkov<sup>1</sup>, A.S. Krylov<sup>1</sup>, A.B. Bludov<sup>1</sup>, A.V. Kuzin<sup>2</sup>, S.M. Kaspshik<sup>1</sup>, M.B. Dolgushin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, krilovas@rambler.ru

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Purpose:** Is to demonstrate functional and structural changes in the musculoskeletal system of the patient with alkaptonuric ochronosis using bone scan and hybrid imaging consisting of single-photon emission computed tomography (SPECT) and X-ray transmission computed tomography (CT) scan (SPECT/CT).

**Material and methods:** A clinical case report of patient with alkaptonuric ochronosis, examined with bone scan and SPECT/CT.

**Results:** In this article we show a clinical case with the picture of mineral metabolism disorder and severe degenerative changes of musculoskeletal system in patient with alkaptonuric ochronosis (a genetically determined disease), caused by metabolic disorders of tyrosine. We used hybrid SPECT/CT method for evaluation of this disease.

**Conclusion:** SPECT/CT method demonstrated structural and metabolic changes. This method allowed us to reveal the specific changes in cases of alkaptonuric ochronosis, but also it shows the possibility of using radionuclide methods in solving non-standard situations, while this method has not previously been applied.

**Key words:** alkaptonuria, ochronosis, bone scan, SPECT/CT

**For citation:** Ryzhkov AD, Krylov AS, Bludov AB, Kuzin AV, Kaspshik SM, Dolgushin MB. Evaluation of the SPECT/CT Method in the Diagnosis of Alkaptonuric Ochronosis. Clinical Case. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):82-6. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-82-86

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S, Giorgi M, Airó P, Cammelli D, Andreotti L, Marcolongo R, Porfirio B. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(4):239-48. DOI: 10.1053/s0049-0172(03)00080-5.
- Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6):1127-36. DOI: 10.1007/s10545-011-9363-z.
- Taylor AM, Boyde A, Wilson PJ, Jarvis JC, Davidson JS, Hunt JA, Ranganath LR, Gallagher JA. The role of calcified cartilage and subchondral bone in the initiation and progression of ochronotic arthropathy in alkaptonuria. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3887-96. DOI: 10.1002/art.30606.
- Araki K, Sudo A, Hasegawa M, Uchida A. Devastating ochronotic arthropathy with successful bilateral hip and knee arthroplasties. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(3):138-40. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31819e6b41.
- Aquaron R. Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder. *Indian J Biochem Biophys.* 2013;50(5):339-44.
- Gallagher JA, Dillon JP, Sireau N, Timmis O, Ranganath LR. An example of a "fundamental disease" — A rare disease with important lessons for more common disorders. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;52:53-7. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.02.020.
- Perrone A, Impara L, Bruni A, Primicerio P, Marini M. Radiographic and MRI findings in ochronosis. *Radiol Med.* 2005;110(4):349-58.
- Doganavargil B, Pehlivanoglu B, Bicer EK, Argin M, Bingul KB, Sezak M, et al. Black joint and synovial: histopathological evaluation of degenerative joint disease due to ochronosis. *Pathol Res Pract.* 2015;21(6):470-7. DOI: 10.1016/j.prp.2015.03.001.
- Ranganath LR, Cox TF. Natural history of alkaptonuria revisited: analyses based on scoring systems. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6):1141-51. DOI: 10.1007/s10545-011-9374-9.
- Насонова ВА, Бунчук НВ. Руководство для врачей. Ревматические болезни. М.: Медицина. 1997. 520 с. [Nasonova VA, Bunchuk NV (Ed.) *Rheumatic Diseases: A Guide for Physicians.* M.: Medicine. 1997. 520 p. (in Russ.).]
- Клиппелл ДХ, Стоун ДХ, Кроффорд ЛДж, Уайт ПХ. Ревматические заболевания. Руководство в 3 т. Т.2. Заболевания костей и суставов. Под ред. Насонова ЕЛ, Насонова ВА, Олюнина ЮА. (перевод). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 520 с. [Clipell DH, Stone DH, Crofford LJ, White PH. Ed by Nasonov EL, Nasonov VA, Olyunin YuA (trans). *Rheumatic Diseases. Manual in 3 vol. Vol. 2. Bone and Joint Diseases.* M.: GEOTAR-Media, 2012. 520 p. (in Russ.).]
- Башкова ИБ, Кичигин ВА, Безлюдная НВ и др. Охроноз: трудности постановки диагноза в практике врача-клинициста. Трудный пациент. 2016;14(10-11):40-5. [Bashkova IB, Kichigin VA, Bezludnaya NV, Stepanov EG, Kovalev DV, Karpuhin AS, Tarasov AN. Ochronosis: difficulties in diagnosing in clinician's practice. *Difficult Patient.* 2016;14(10-11):40-5. (in Russ.).]
- Чепой ВМ. Диагностика и лечение болезней суставов. М.: Медицина. 1990. 304 с. [Cherov VM. *Diagnosis and Treatment of Diseases of the Joints.* M.: Medicine. 1990. 304 p. (in Russ.).]
- Григоровский ВВ, Бабко АН. Дифференциальная диагностика и лечение охронотической артропатии (описание клинического случая и современное состояние вопроса). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2006;(4):42-8. [Grigorovskiy VV, Babko AN. Differential Diagnosis and Treatment of Ochronotic Arthropathy. (Case report and current state review). *N.N. Priorov Bulletin of Traumatology and Orthopedics.* 2006;(4):42-8. (in Russ.).]
- Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Gutiérrez-Pérez L, Bernal-González A, Pichardo-Bahena R, Cedeño-Garcidueñas AL, Pineda C. Ochronotic arthropathy as a paradigm of metabolically induced degenerative joint disease. A case-based review. *Clin Rheumatol.* 2016;35(5):1389-95. DOI: 10.1007/s10067-014-2557-7.
- Башкова ИБ, Кичигин ВА, Шаипов РШ и др. Охроноз как причина вторичного остеоартроза. ПМЖ. 2017;25(7):474-80. [Bashkova IB, Kichigin VA, Shaipov RSh, Kryuchkov NA, Bezlyudnaya NV, Didichenko SN, Borisova LV. Ochronosis as a cause of secondary osteoarthritis. *RMJ.* 2017;25(7):474-80. (in Russ.).]
- Золовкина АГ, Супрун ЕА, Джухаев ДА и др. Алкаптонурический охроноз при эндопротезировании крупных суставов. Лабораторная служба. 2018;7(3-2):95. [Zolovkina AG, Suprun EA, Dzhukhaev DA, Lobanov MN, Abdaljan AM. Alkaptonuric ochronosis in endoprosthesis replacement of large joints. *Laboratory Service.* 2018;7(3-2):95. (in Russ.).]
- Zhao BH, Chen BC, Shao DC, Zhang Q. Osteoarthritis? Ochronotic arthritis! A case study and review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009;17(7):778-81. DOI: 10.1007/s00167-009-0778-0.
- Авдеева ОС, Беляева ЕА, Дубровина ЮС и др. Вторичный остеоартроз при охронозе в сочетании с остеопорозом. Вестник новых медицинских технологий. 2008;15 (3):90-1. [Avdeeva OS, Belyaeva EA, Dubrovina YuS, Nikishina OA, Savenkova NA, Yushina TA. Secondary osteoarthritis in case of ochronosis combined with osteoporosis. *Journal of New Medical Technologies.* 2008;15 (3):90-1. (in Russ.).]
- 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.).]
- Крылов АС, Рыжков АД, Щипахина ЯА и др. Роль ОФЭКТ/КТ и МРТ в дифференциальной диагностике поражения скелета (клинический случай). Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019;64(1):69-73. [Krylov AS, Ryzhkov AD, Shchipakhina YA, Nered AS, Bludov AB, Shiryaev SV. The role of SPECT/CT and MRI in the differential diagnosis of skeletal damage (case report). *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(1):69-73. (in Russ.).] DOI: 10.12737/article\_5c55fb5ef00a68.52703915.
- Рыжков АД, Крылов АС, Блудов АБ, Ширяев СВ. Остеосцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ в диагностике различных вариантов метастатического поражения костей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018;63(2):41-6. [Ryzhkov AD, Krylov AS, Bludov AB, Shiryaev SV. Osteoscintigraphy and SPECT/CT in the diagnosis of various variants of bone metastases. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(2):41-6. (in Russ.).] DOI: 10.12737/article\_5ac61fd62feba6.78437892.
- 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, Zel'chan RV. Radioimmunotherapy: Current state of the problem. *Problems of Oncology.* 2016;62(1):24-30. (in Russ.).]
- Рыжков АД, Крылов АС, Ширяев СВ. Преимущество комбинированной ОФЭКТ/КТ в диагностике метастазов в костях. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2017;62(5):33-9. [Ryzhkov AD, Krylov AS, Shiryaev SV, Shchipakhina YaA, Kochergina NV. The advantage of a combined SPECT/CT in the diagnosis of bone metastases. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2017;62(5):33-9. (in Russ.).] DOI: 10.12737/article\_59f2fc0812bc46.45377149.
- Chernov VI, Triss SV, Skuridin VS, Lishmanov YB. Thallium-199: A new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *Int J Card Imaging* 1996;12(2):119-26.
- Lishmanov Y, Minin S, Efimova I, Chernov V, Saushkina Y, Lebedev D, Popov S. The possible role of nuclear imaging in assessment of the cardiac resynchronization therapy effectiveness in patients with moderate heart failure. *Ann Nucl Med.* 2013;27(4):378-85.

## ORCID АВТОРОВ / ORCID AUTHORS'

Ryzhkov A.D., <http://orcid.org/0000-0002-9571-801X>  
 Krylov A.S., <http://orcid.org/0000-0002-8476-7879>  
 Bludov A.B., <https://orcid.org/0000-0002-0970-6144>  
 Kuzin A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1262-932X>  
 Kaspshik S.M., <http://orcid.org/0000-0002-1384-9551>  
 Dolguyshin M.B., <http://orcid.org/0000-0003-3930-5998>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study.

**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:** 21.01.2020. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

**Article received:** 21.01.2020. **Accepted for publication:** 12.03.2020.

## ПАМЯТИ Р.В. АРУТЮНЯНА

9 декабря 2019 г. после тяжелой и продолжительной болезни скончался выдающийся ученый в области безопасности ядерных технологий, заместитель директора ИБРАЭ РАН по научной работе, доктор физико-математических наук, профессор Рафаэль Варназович Арутюнян.

Биография Рафаэля Варназовича очень характерна для талантливого ученого. В 1971 г. он поступил на физический факультет Ереванского университета. В 1974 г. в ходе посещения Ереванского университета ректор МГУ академик Р.В. Хохлов обратил внимание на талантливого студента и предложил ему перейти на учебу на физический факультет Московского государственного университета.

Затем была работа в филиале ИАЭ им. И.В. Курчатова в группе Л.А. Большова, защита кандидатской диссертации по актуальной теме взаимодействия лазерного излучения с веществом, звание лауреата премии Ленинского комсомола.

С мая 1986 г. Рафаэль Варназович в составе группы Л.А. Большова активно участвовал в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, а затем внес огромный вклад в становление нового Института проблем безопасного развития атомной энергетики (ИБРАЭ). Тематика предотвращения и преодоления последствий аварий на АЭС, непосредственное участие в выборе основных научных направлений исследований стали его основной работой на протяжении первых десятилетий деятельности Института. Эта напряженная работа не помешала подготовке ряда фундаментальных статей и докторской диссертации, которая была успешно защищена им в 1997 г.

Сегодня, спустя 30 лет после образования Института, можно констатировать важнейший вклад Р.В. Арутюняна в развертывание научно-технической поддержки системы аварийного реагирования, который в полной мере отражен в монографиях и книгах, среди которых «Авария на АЭС «Фукусима-1»: опыт реагирования и уроки», «Ядерная рулетка».

Главные черты Р.В. Арутюняна, которые он сумел передать и Институту в целом, — умение в кризисных ситуациях мобилизовать собственные глубокие знания и усилия специалистов для решения возникающих задач. В основе этих знаний — опыт аналитической работы в ходе аварии в ядерном центре Токаймура (Япония, 1999 г.), аварии на АЭС «Фукусима-1» (Япония, 2011 г.), аварийного инцидента в г. Электросталь (Россия, 2013 г.), рутениевского кризиса (2017 г.). Во многом благодаря усилиям Р.В. Арутюняна опыт и экспертный потенциал отдельных специалистов были преобразованы в надежную систему научно-технической поддержки аварийного реагирования, охватывающую широкий круг вопросов — от систем радиационного мониторинга и расчетно-прогностических комплексов до сравнительного анализа радиационных и иных рисков и вопросов взаимодействия с общественностью.



При всей загруженности практической работой Р.В. Арутюнян увлеченно и успешно занимался теоретическими вопросами квантовой физики, теорией фуллеренов и нанотрубок.

Удивительная работоспособность и целеустремленность, умение точно ставить задачи и находить оптимальные пути их решения, талант психолога и руководителя, неиссякаемое стремление к новым знаниям, умение слушать и понимать окружающих, огромное человеческое обаяние Рафаэля Варназовича неизменно привлекали к нему внимание, вызывали глубокое уважение и любовь. Достижения, которыми гордится наш Институт, во многом связаны с энергией, волей, талантом Рафаэля Варназовича.

На протяжении многих лет Р.В. Арутюнян входил в состав научно-технических советов и Общественного совета госкорпорации «Росатом». Он успешно работал членом редколлегии журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность».

Плодотворная и целенаправленная деятельность Р.В. Арутюняна была отмечена высокими государственными наградами — Орденом мужества, Орденом Знак почета, Премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники, многими наградами Госкорпорации «Росатом», МЧС России, Концерна «Росэнергоатом».

Творческое наследие Рафаэля Варназовича включает около 200 научных трудов в ведущих отечественных и зарубежных изданиях, в том числе ряд монографий, две из которых изданы за рубежом.

Безвременная кончина Рафаэля Варназовича Арутюняна — тяжелая утрата для науки, атомной отрасли, невозможная потеря для его родных, друзей, коллег, учеников и последователей, для всего коллектива ИБРАЭ РАН. Светлый и добрый образ Рафаэля Варназовича — выдающегося ученого и мудрого человека — навсегда сохранится в нашей памяти.

*Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*

## ПАМЯТИ Е.К. ВАСИЛЕНКО

5 марта 2020 г. ушел из жизни замечательный человек, один из самых авторитетных специалистов в области радиационной безопасности и охраны труда не только в атомной отрасли России, но и известный далеко за пределами нашей страны, Евгений Константинович Василенко.

Евгений Константинович родился 22 сентября 1950 г. в Озерске. Здесь же в 1967 г. закончил среднюю школу и в 1972 г. — филиал Московского инженерно-физического института по специальности «автоматика и электроника». После окончания МИФИ он пришел работать в группу индивидуального дозиметрического контроля отдела охраны труда, техники безопасности и дозиметрического контроля (ОТ, ТБ и ДК) ПО «Маяк», где работал в должности инженера. В 1987 г. был назначен на должность заместителя начальника отдела ОТ, ТБ и ДК ПО «Маяк», в 1996 г. — начальником Отдела радиационной и общепромышленной безопасности ПО «Маяк», а с 2000 по 2010 гг. работал в должности заместителя технического директора (главного инженера) по радиационной безопасности и охране труда ПО «Маяк».

В 1986–1987 гг. Е.К. Василенко принимал активное участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. За успешное выполнение задач по дезактивации и ремонтно-восстановительным работам на ЧАЭС награжден медалью «За спасение погибавших».

Возглавляя отдел радиационной безопасности ПО «Маяк», Е.К. Василенко руководил научно-методическими разработками по совершенствованию методов радиационного контроля и индивидуального дозиметрического контроля персонала на предприятии.

Под руководством Евгения Константиновича группой специалистов проведен тщательный анализ накопленного за годы работы предприятия уникального фактического материала по радиационному воздействию на персонал, начиная с 1948 г., и создан дозиметрический регистр доз внешнего облучения работников ПО «Маяк», включающий верифицированные с учетом условий облучения и типов применявшихся дозиметров индивидуальные дозы внешнего облучения персонала, а также неопределенности их оценок. Им получен ряд важных фундаментальных и прикладных результатов, внесших большой вклад в развитие методов реконструкции доз внешнего облучения и получивших высокую международную оценку.

Разработанные в течение последних 20 лет методики верификации индивидуальных доз облучения персонала используются в настоящее время для модернизации существующих на ПО «Маяк» методов контроля доз внешнего облучения работников предприятия. Реконструированные и верифицированные дозы внешнего облучения персонала являются неотъемлемой частью исследований радиационных эффектов на здоровье человека, которые проводятся учеными Южно-Уральского института биофизики (ЮУрИБФ).

За годы работы на ПО «Маяк» Е.К. Василенко был неоднократно поощрен Почетными грамотами Минатома России, а в 2009 г. за выдающиеся достижения в труде и большой личный вклад в развитие атом-



ной науки и техники награжден нагрудным знаком «Академик И.В. Курчатов» 2 степени.

С октября 2010 г. профессиональная и научная деятельность Е.К. Василенко была связана с ЮУрИБФ, где он возглавлял Южно-Уральский региональный аварийный медико-дозиметрический центр, созданный для решения вопросов информационного, научно-методического, экспертно-аналитического сопровождения радиационно-опасных предприятий, находящихся в обширной зоне ответственности центра, в случае возникновения радиационных аварий и инцидентов.

Евгений Константинович долгие годы активно участвовал в работе Методического совета по радиационной безопасности Минатома России, затем Госкорпорации «Росатом», в рамках которого под его руководством разработан ряд важнейших нормативно-методических документов по организации и проведению дозиметрического контроля внутреннего облучения профессиональных работников, занятых обращением с плутонием, при поступлении радионуклида в организм в стандартных и нестандартных условиях эксплуатации источников ионизирующего излучения.

Являясь членом Российской научной комиссии по радиологической защите (РНКРЗ), Евгений Константинович много внимания уделял проблеме нормирования воздействия плутония на организм человека.

Василенко Е.К. является автором и соавтором более 100 научных работ, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах. Он является признанным авторитетом в международном научном мире.

Евгений Константинович был умный, ответственный, надежный человек, грамотный специалист, опытный руководитель. Это был человек нескончаемой энергии, жизнелюбия, оптимизма. Нам всем будет не хватать его доброй улыбки, мудрого слова, дружеской поддержки, веселых анекдотов и душевных песен под гитару. Память о нем навсегда сохранится в сердцах всех, кто знал его, работал с ним и искренне уважал его.

*Друзья, коллеги по работе, администрация ЮУрИБФ, ПО «Маяк», центрального аппарата Госкорпорации «Росатом» и предприятий отрасли. Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность»*